

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt für Hämatologie, Onkologie
und Tumorimmunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**„Untersuchungen zur Lebensqualität bei Patienten mit Rektum-Ca Rezidiv und
Chemotherapie (+/- Hyperthermie)“**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Yasemin Dogan Akyildiz

aus Berlin

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. H. Riess

2. Priv.-Doz. Dr. med. R. U. Trappe

3. Priv.-Doz. Dr. med. I. Tamm

Datum der Promotion: 03.06.2012

Abstract

Untersuchung zur Lebensqualität bei Patienten mit Rektum-Carcinom Rezidiv und Chemotherapie (+/- Hyperthermie)

Y. Dogan Akyildiz

Hintergrund: Bislang liegen nur wenige Untersuchungen zur Lebensqualität bei Patienten mit Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms vor.

Patienten und Methodik: Zwischen 2001-2005 wurden insgesamt 31 Patienten mit einem lokal rezidiertem Rektumkarzinom in eine randomisierte Phase 2-Studie eingeschlossen, in der der Effekt einer alleinigen Chemotherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin, mit der einer Chemotherapie in Kombination mit regionaler Tiefenhyperthermie des Beckens verglichen wurde. Innerhalb dieses Kollektivs wurde die Lebensqualität vor Behandlungsbeginn und im Behandlungsverlauf erhoben. Dazu wurden der EORTC-QLQ-C30 – Fragebogen, die allgemeine Depressions-Skala (ADS) sowie der Spitzer-Score und eine Schmerzmessung mittels visueller Analogskala verwendet. Die Auswertung erfolgte deskriptiv für die Gesamtgruppe und vergleichend zwischen den beiden Gruppen.

Ziele: Ziel der Arbeit ist es, die Lebensqualität der speziellen Patientengruppe mit lokal rezidierten Rektumkarzinomen detailliert zu beschreiben. Des weiteren wird untersucht, inwieweit sich die gesundheitspezifische Lebensqualität im Verlauf einer tumorspezifischen Behandlung verändern und inwieweit es Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie gibt.

Ergebnis: Die LQ der Patienten ist im Vergleich zur Normalbevölkerung nur geringfügig eingeschränkt. Sie wird durch die tumorspezifische Behandlung nur geringfügig beeinträchtigt und unterscheidet sich nicht zwischen den Therapiearmen.

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abstract	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Lebensqualität.....	1
1.1.1 Entstehung des Begriffs	2
1.1.2 Begriffsdiskussion	2
1.1.3 Lebensqualität in der Onkologie	3
1.1.4 Messinstrumente für die Lebensqualität	7
1.1.5 EORTC-QLQ-C-30-Fragebogen.....	8
1.1.6 FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy).....	10
1.1.7 SF-36 (MOS-36–Short-Form-Health-Survey)	10
1.1.8 Allgemeine Depressionsskale (ADS-Score)	12
1.1.9 Spitzer Score	12
1.2 Kolorektales Karzinom (KRK).....	13
1.2.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms	13
1.2.2 Ätiologie.....	14
1.2.3 Pathogenese	14
1.2.4 Diagnostik	15
1.2.5 Vorsorge	17
1.2.6 Chirurgie.....	18
1.2.7 Strahlentherapie.....	19
1.2.8 Kurative Therapie des nicht metastasierten Rektumkarzinoms	20
1.2.9 Nachsorge nach kurativ intendierter Therapie	20
1.2.10 Therapie des Rektumkarzinom-Rezidivs	20
1.2.11 Palliative Chemotherapie	21

2	Aufgabenstellung	22
3	Material und Methoden	23
3.1	Patienten	23
3.2	Hyperthermie	25
3.3	Begleittherapeutika / Supportiva	25
3.4	Lebensqualitätsfragebögen	26
3.5	Methodik der statistischen Analyse	26
3.6	Bildung der Scores.....	28
3.7	Deskriptive Statistik	28
4	Ergebnisse	31
5	Diskussion	44
6	Zusammenfassung	50
	Anhang	51
	Literaturverzeichnis	59
	Danksagung	69
	Erklärung	70
	Lebenslauf	71

Abkürzungsverzeichnis

ADS	Allgemeine Depressions-Scala
AP	Anus Praeter
APR	Abdominoperineale Rektumexstirpation
CA 19-9	Carbohydrat Antigen-Tumormarker
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CEA	karzinomembryonales Antigen
Core Questionnaires	Kernfragebogen
CT	Chemotherapie
EMR	Endoskopische Mukosektomie
EORT	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ C-30	European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core-30
FAP	Familiäre Adenomatosis Polyposis
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA	US Food and Drug Administration
HNPCC	Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis
HT	Hyperthermie
KRK	Kolorektales Karzinom
LQ	Lebensqualität
RT	Radiotherapie
SF-36	MOS-36 Item Short Form Health Survey
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
VAS	visuellen Analogskala
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abb. 1: Dimensionen der Lebensqualität im Modell (Küchler und Schreiber 1999 [55]).....	4
Abb. 2: Anzahl der in Medline gelisteten Publikationen mit dem Schlagwort „Quality of Life“	7
Abb. 3: Darstellung der Scores EORTC C30/ ADS/ Spitzer Index für Total	32
Abb. 4: Darstellung der Scores EORTC C30/ ADS/ Spitzer Index für Arm A	33
Abb. 5: Darstellung der Scores EORTC C30/ ADS/ Spitzer Index für Arm B	34
Abb. 6: Unterschiede der gesamten Population zu den drei verschiedenen Zeitpunkten für Total:	35
Abb. 7: Unterschiede der HT+CT (Arm A) Population zu den drei verschiedenen Zeitpunkten:.....	35
Abb. 8: Unterschiede der CT (Arm B) Population zu den drei verschiedenen Zeitpunkten:.....	36
Abb. 9: Mittelwerte einiger Symptomskalen für Total:	37
Abb. 10: Mittelwerte einiger Symptomskalen für Arm A:	37
Abb. 11: Mittelwerte einiger Symptomskalen für Arm B:.....	38
Abb. 12: Mittelwert einiger Symptomskalen für Total:	39
Abb. 13: Mittelwert einiger Symptomskalen für Arm-A:	39
Abb. 14: Mittelwert einiger Symptomskalen für Arm B:	40
Abb. 15: Patienteneinschätzungen auf den funktionellen Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 zu den vier Erhebungszeitpunkten ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$) Vergleich präop. versus 6 Monate postop.).....	44
Abb. 16: Jährliche Anzahl der wissenschaftlichen Veröffentlichungen über die Hyperthermie in der Onkologie [99a]	47

Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tab. 1: Messinstrumente für die Lebensqualität.....	7
Tab. 2: Skalen und Items der Fragebögen	9
Tab. 3: UICC-Stadium 2010 („Stage grouping“)	17
Tab. 4: Testschema	29
Tab. 5: Wilcoxon-Test	41
Tab. 6: Mann-Whitney-U-Test	41
Tab. 7: Friedman-Test	42
Tab. 8: Mann-Whitney-U-Tests mit maximaler Fallbasis	42

1 Einleitung

„Das kolorektale Karzinom“ ist nach Statistiken von 2006 des Robert-Koch-Institutes die zweithäufigste maligne Erkrankung nach dem Prostatakrebs bei Männern und dem Brustkrebs bei Frauen und die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland [79].

In der Behandlung des kolorektalen Karzinoms konnten in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gemacht werden. Die Einführung neuer zytotoxischer Substanzen und von sogenannten zielgerichteten Therapien führten zu deutlich verbesserten Therapieergebnissen. Zusammen mit ausgeweiteter Indikationsstellung für Operationen, der Chemotherapie und Strahlentherapie wurde die mittlere Überlebenszeit auch im metastasierten Stadium von etwa 10 Monate vor 20 Jahren auf jetzt mehr als 24 Monate verbessert [31]. Ein Teil dieser Fortschritte geht einher mit vermehrten akuten oder z. T. lebenslangen Nebenwirkungen (z. B. Angst, Depression, Schmerz, Anus praeter naturalis) [20, 75].

Aufgrund der verbesserten Prognose rückt bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen die Frage nach der Lebensqualität in den Vordergrund. Somit gewinnt, das für diese Frage wichtige Netzwerk aus Psychoonkologie, Sozialarbeit und Physiotherapie an Bedeutung.

Trotz der allgemein akzeptierten Erkenntnis, dass eine effiziente Supportivtherapie die Lebenszufriedenheit der Patienten deutlich zu verbessern vermag, existierten kaum Forschungsergebnisse mit validen Daten zur Lebensqualität. Erst in jüngerer Zeit wird die Lebensqualität der Patienten als gleichwertiger Parameter neben Ansprechrate, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben explizit in klinischen Studien und in deutschen Behandlungsleitlinien berücksichtigt [54]. Die Lebensqualitätsforschung findet erst allmählich Eingang in den Alltag der klinischen Versorgung, obwohl die Erfassung der „Lebensqualität“ eine optimale Möglichkeit darstellt, um medizinische und psychosoziale Behandlungsansätze miteinander zu verbinden.

1.1 Lebensqualität

Mit dem Begriff der Lebensqualität werden üblicherweise die Faktoren bezeichnet, die die Lebensbedingungen des Einzelnen in einer Gesellschaft ausmachen. Im allgemeinen Sprachgebrauch wird mit der Lebensqualität vorwiegend *der Grad des Wohlbefindens, der Selbstzufriedenheit* eines Menschen oder einer Gruppe von Menschen beschrieben. Ein Faktor dabei ist der materielle Wohlstand, daneben gibt es aber eine Reihe weiterer Faktoren wie z.B. Bildung, Berufschancen, sozialer Status, Gesundheit. Lebensqualität ist dementsprechend ein grundlegendes Thema in der Philosophie, der Religion, der Wirtschaft, der Politik und auch der Medizin.

1.1.1 Entstehung des Begriffs

Der Begriff *Quality of Life* wurde erstmals in den 1920er-Jahren von Arthur Cecil Pigou im Zusammenhang mit der Arbeitsumgebung verwendet. Der US-Präsident Lyndon B. Johnson benutzte ihn Jahrzehnte später in einer Rede zur Lage der Nation („Toward balanced growth: quantity with quality“) und hat ihn in der Diskussion über die Grenzen des (wirtschaftlichen) Wachstums gleichrangig neben das Wachstum gestellt [88]. Nachfolgende Untersuchungen zu den „Lebensbedingungen“ der Amerikaner versuchten Lebensqualität zu objektivieren, und definierten z.B. die Anzahl der Fernseher etc. pro Quadratmeter Wohnraum als Surrogatmarker für die kollektive Zufriedenheit der US-Amerikaner [17]. Schon damals waren die Autoren auf der Suche nach einem die Wirklichkeit abbildenden quantitativ wie qualitativ einheitlichen Maß.

Populär wurde der Begriff erst in den 1970er-Jahren. Im deutschen Sprachraum gehörte der ehemalige Bundeskanzler Willy Brandt den Quellen zufolge zu den Ersten, die ihn öffentlich benutzten, und zwar in seiner Regierungserklärung 1967 [10, 11, 12].

Auch in der Medizin spielt der Begriff „Lebensqualität“ eine zunehmend größere Rolle, wobei er zunächst insbesondere von der WHO in globalen gesundheitspolitischen Zusammenhängen berücksichtigt wurde. Die Vorstellungen der WHO versuchten einen Index – ähnlich dem Karnofski-Index – zu finden, mit der symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Tumorpatienten bewertet werden können, der die gesamte Befindlichkeit des untersuchten Kollektivs in einer Maßzahl zusammenfassen sollte [50, 71]. Aufgrund der unstrittigen Mehr- bis viel-Dimensionalität des Lebensqualitätskonzepts wurde diese Vorstellung dann aber nicht weiter verfolgt [55, 56].

Vielmehr begann die Entwicklung von multidimensionalen Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität: EORTC QLQ C30, SF 36, Spitzer Score und FACT [1, 2, 18, 19, 94, 95, 108]. Dabei blieb die unterschiedlich Bedeutung und Wertung von den abgefragten und erfassten Einzelparametern für das einzelne Individuum einerseits, andererseits die summarische vergleichende Zusammenfassung dieser Einzelparameter beim Vergleich von Studienkollektiven in ständiger Diskussion [55, 29].

1.1.2 Begriffsdiskussion

Die derzeit gültige Definition der WHO lautet: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und zu den Wertsystemen, in denen sie lebt, und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ [109].

Über die Frage, welche Bereiche zur Lebensqualität zählen und wie sie relativ zueinander zu werten sind, gab und gibt es unterschiedliche Auffassungen. Nach einer grundlegenden WHO-Definition umfasst Lebensqualität in Anlehnung an „Gesundheit“ das körperliche, psychische und soziale Befinden eines Individuums [109].

Somit ist die Lebensqualität ein philosophischer, politischer, ökonomischer, sozialwissenschaftlicher und seit den 80er-Jahren auch ein medizinischer Begriff, der in jedem der genannten Bereiche methodische Probleme verursacht. In der Philosophie steht die Abgrenzung zum Glücksbegriff noch aus. Aristoteles hatte das messtheoretische Problem der Lebensqualitätsforschung erfasst und formulierte es so: „...und oft ändert derselbe Mensch seine Meinung: Wird er krank, so ist es Gesundheit, und wenn er gesund ist, so ist es das Geld“ [55].

Übertragen auf onkologischen Patienten bedeutet dies, dass die Lebensqualität in den Augen der Patienten grundsätzlich anders wahrgenommen und gewertet werden kann, als beim Gesunden. In der Tat kann die Bewertung der Lebensqualität als Ganzes und ihrer Komponenten für jedes Individuum höchst unterschiedlich erfolgen, und stellt ein höchst komplexes Konstrukt dar.

Der Philosoph Karl Popper beschrieb dieses Problem mit den Worten: „Never try to define quality of life!“ (mündliche Mitteilung an H. Troidl 1988 [104]).

Einige Autoren betonen, dass Lebensqualität weniger die objektive Verfügbarkeit von materiellen und immateriellen Dingen umfasst, sondern den Grad, mit dem ein vom Einzelnen erwünschter Zustand an körperlichem, psychischem und sozialem Befinden auch tatsächlich erreicht wird [57, 58].

1.1.3 Lebensqualität in der Onkologie

Lebensqualität ist nach allgemeiner wissenschaftlicher Auffassung ein multidimensionales Konstrukt, das nicht direkt erfasst, sondern nur in seinen Teilbereichen über Indikatoren abgebildet werden kann.

Hofstätter entwickelte 1986 die Zufriedenheitsformel: „Bewertung dessen, was einer hat, dividiert durch die Erwartung ergibt die Zufriedenheit“.

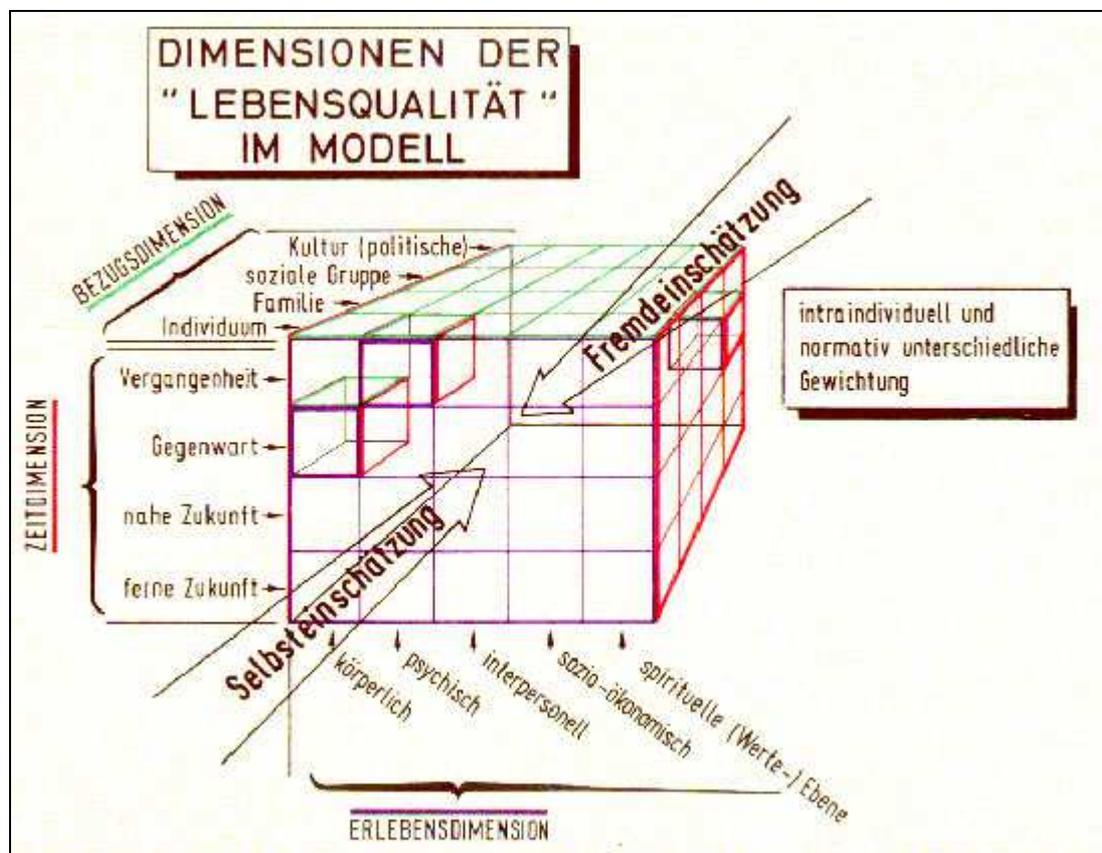
$$\frac{\text{Bewertung dessen, was einer hat}}{\text{Erwartung}} = \text{Zufriedenheit}$$

Küchler und Schreiber entwarfen 1989 ein Lebensqualitätsmodell, das keine Definition anstrebte, sondern lediglich eine Konzeptualisierung, die eine Orientierung bei der Untersuchung der Lebensqualität ermöglicht (s. Abb. 1). Nach Küchler wird die optimale Lebensqualität im medizinischen Bereich in der Regel mit der Abwesenheit wesentlicher Krankheitssymptome und Behandlungsnebenwirkungen gleichgesetzt [55].

Eine eindeutige Definition der Lebensqualität in der Onkologie sowie Instrumente zur Messung ist somit schwierig anwendbar. Dennoch versuchten verschiedene Wissenschaftler sich einer Definition der Lebensqualität von Patienten anzunähern, ohne dass sich jedoch eine spezifische Definition durchsetzte.

Cella et al. definieren den Begriff als ein „Ausmaß der Beeinflussung von physischem, emotionalem und sozialem Wohlbefinden durch einen medizinischen Zustand oder eine Behandlung“ [18, 19], und somit multidimensional erfasst werden sollte (vgl. Abb.1). Für Troidl et al. handelt es sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um „eine persönliche Wahrnehmung des eigenen körperlichen und psychischen Befindens und der sozialen Integration einer Person, nach Einbeziehung des Einflusses von Krankheit und Behandlung“ [103, 104].

Abb. 1: Dimensionen der Lebensqualität im Modell (Küchler und Schreiber 1999 [55])



Die in der modernen Onkologie am häufigsten verwendeten Instrumente zur Lebensqualitätsmessung sind EORTC-Score [1], FACT, SF-36, Spitzer-Index [94,95], und die Rotterdam-Symptom-Checkliste [20].

Die meisten dieser Skalen wurden an großen Kohorten innerhalb der Industrienation validiert. Ihre Limitationen ergeben sich daher zum einen bei der Einordnung von Ergebnissen und Auswertungen bei kulturspezifischen Instrumenten (z. B. dem Korenaga-QoL-Index [52]) oder bei durch Forschergruppen selbst entwickelten Fragen ohne Angaben zu Evaluation und Validierung.

Ein typisches Phänomen insbesondere der früheren Veröffentlichungen zum Thema ist, dass sich nicht selten der Begriff „Quality of Life“ im Titel findet, im Text aber lediglich marginal (z.B. im Schlusssatz) erwähnt wird, wie z. B. in der Arbeit: „*Survival time and life quality after operative treatment of colonic cancer...In cases with grade III we prefer the exstirpation...*“ [44]. Dies spiegelt die generelle Unsicherheit beim Umgang mit dem Begriff und seiner Objektivierbarkeit wider.

Aufgrund der speziellen Situation der Patienten in der Onkologie, und dort insbesondere bei inkurablen Erkrankungen, hat die Messung der Lebensqualität der Patienten im Verlauf der beiden letzten Jahrzehnte zunehmende Beachtung gefunden (seit 1980 ca. 20.000 Publikationen). Insbesondere in der palliativen Situation hat sie neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens oft der zweit-bedeutsamste Parameter, der bei der Evaluation neuer Tumorthérapien herangezogen wird. In der Tat akzeptiert die FDA neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens nur eine Verbesserung der QoL als validen Endpunkt von Zulassungsstudien. Sowohl die differenzierte Abwägung Toxizität und Wirksamkeit der heute zur Verfügung stehenden Therapien als auch die oftmals begrenzte Lebenserwartung der Patienten haben zu diesem Paradigmenwechsel beigetragen.

Die Erfassung der Lebensqualität zielt darauf ab, das subjektive Befinden vor dem Hintergrund Erkrankungs- und therapieassoziierter Symptome zu objektivieren - führt doch die Beeinträchtigung des Wohlbefindens den Patienten zum Arzt und ist deren Wiederherstellung Ziel der Behandlung. Dabei wird meist angenommen, dass eine organische Dysfunktion die subjektiven Beschwerden ausgelöst hat, die in der Folge zu einer Beeinträchtigung des psychischen Wohlbefindens und der sozialen Funktionsfähigkeit führen und so das Gesamtbild der Erkrankung prägen. Mit der Erfassung der Lebensqualität soll die eindimensionale Annahme vermieden werden, dass die medizinische Therapie, die auf die Korrektur dieser organischen Dysfunktion abzielt, in der Lage sei, immer auch das subjektive Befinden zu bessern. Dies mag bei bestimmten Erkan-

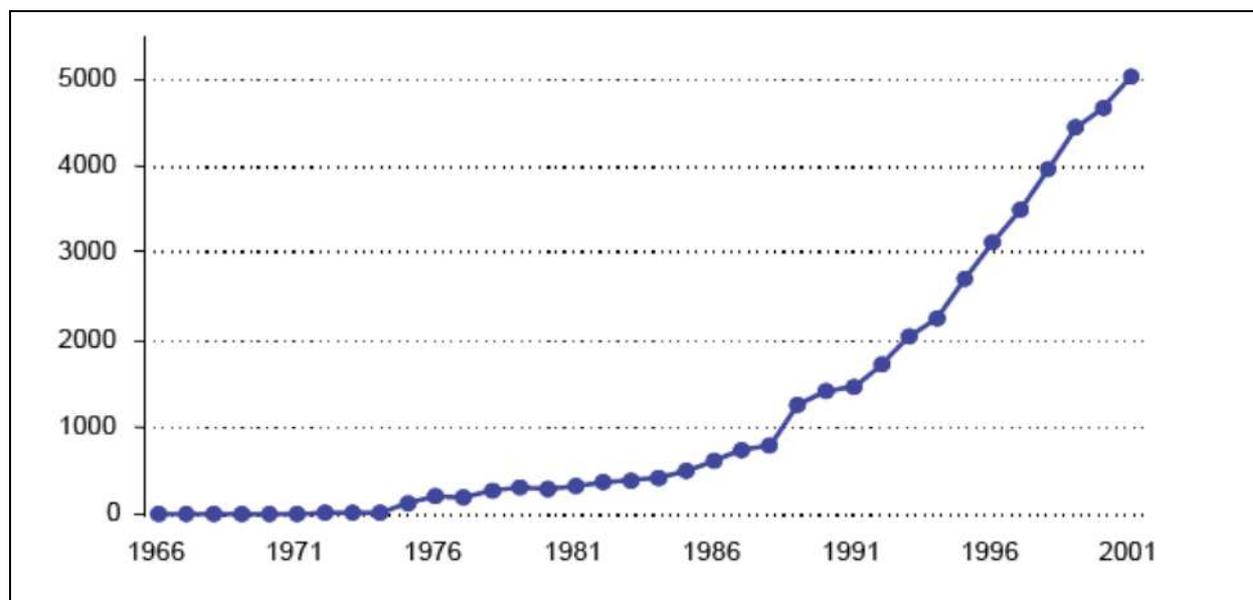
kungen, wie z.B. der Pneumonie, zwar generell zutreffen, bei chronischen Krankheiten und insbesondere inkurablen onkologischen Erkrankungen, bei denen eine Heilung nicht in Aussicht steht, stellt sich die Situation jedoch oft wesentlich komplexer dar. Hier kann durch die kausal gegen die Erkrankung gerichtete Therapie zwar oft eine Symptomenkontrolle oder Stabilisierung der verbliebenen organischen Funktion erreicht werden, inwieweit sich diese aber auch hinsichtlich ihres Effektes auf das subjektive Wohlbefinden widerspiegeln, kann i.d.R. nicht durch apparative Untersuchungen beurteilt werden.

Unter dem geltenden Wissenschaftsparadigma, wie es besonders akzentuiert in Form der sogenannten „Evidence-based Medicine“ formuliert wird, ist es notwendig, dass das Erreichen des Ziels einer LQ-Messung/-Stabilisierung ebenso empirisch überprüfbar ist, wie die Verbesserung somatischer Parameter. Die Aufgabe der Lebensqualitätsforschung besteht demnach in erster Linie darin, ein möglichst „objektiv“ überprüfbares Parameter für das „subjektive“ Befinden zu definieren. Dies erklärt auch, warum der Begriff „Lebensqualität“ teilweise durch den Begriff der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ abgelöst wurde [10].

Als Konsequenz aus dem Gesagten zeichnet sich in den letzten Jahren zunehmend der Trend ab, dass Erfassung und Verbesserung der Lebensqualität auch von den Patienten als ein integraler Teil der onkologischen Behandlung erlebt wird („Endlich interessiert sich jemand mal dafür, wie es *mir* geht, nicht nur meinem Tumor“). Aus der Sicht der Behandelnden stellt die Lebensqualitätsmessung eine Chance dar, die erlebte Realität der Patienten in Form „objektiver“ Skalen zu erfassen und in Bezug auf die Effektivität der tumorspezifischen Behandlung zu bewerten, auch im Sinne der Qualitätssicherung [56].

In der frühen Phase der Lebensqualitätsforschung (seit ca. 1991, s. Abb. 2) befassten sich die Publikationen vorrangig mit dem Konzept von Lebensqualität sowie den (theoretischen) Möglichkeiten der Messung dieses Konstruktes.

Abb. 2: Anzahl der in Medline gelisteten Publikationen mit dem Schlagwort „Quality of Life“



Ende des 20. Jahrhunderts hatte sich das Konzept „Lebensqualität“ auch in der deutschen Medizin etabliert – spät im Vergleich zu Nordamerika oder einigen anderen europäischen Ländern. Trotz der zunehmenden Zahl der Publikationen auf dem Gebiet, wird der Begriff „Lebensqualität“ jedoch bis heute in weiten Teilen der Medizin als unspezifisch und unpräzise wahrgenommen [10, 11].

1.1.4 Messinstrumente für die Lebensqualität

In den wissenschaftlichen Bereich der klinischen Onkologie haben zuletzt wenige ausgewählte Instrumente zur Lebensqualitätsmessung Eingang gefunden, die im Folgenden kurz vorgestellt werden: EORTC QLQ C30, SF 36, Spitzer Score, ADS und FACT. Die Tabelle 1 stellt die wesentlichen Charakteristika, diese drei Instrumente vergleichend im Überblick dar.

Tab. 1: Messinstrumente für die Lebensqualität

EORTC QLQ C30	FACT	SF 36
Europäisches Standardinstrument in der Onkologie	Nordamerikanisches Standardinstrument in der Onkologie	Standardinstrument für nicht onkologische Fragestellungen
Vorteil: Kernfragebogen + diagnose-/behandlungs-spezifische Module	Vorteil: größte Sammlung spezifischer Module	Vorteil: Normwerte für Gesunde

1.1.5 EORTC-QLQ-C-30-Fragebogen

Der EORTC-QLQ-C-30 Fragebogen wurde Ende der 70er-Jahre von einer europäisch multinationalen Gruppe entwickelt. Ziel war die Entwicklung eines Kernfragebogens, eines sogenannten "Core Questionnaires", der für die meisten Tumorerkrankungen anwendbar sein sollte. Dieser Kernfragebogen wurde durch Zusatzteile (Module) ergänzt, die eine spezifischere Befragung hinsichtlich Symptomatik oder Nebenwirkungen der Behandlung spezieller Patientengruppen erlaubten (z. B. Lungenkarzinom, Mammakarzinom). Die Objektivität, Praktikabilität, Reliabilität und Validität sind die wichtigsten Kriterien, die die LQ-Fragebögen erfüllen müssen.

Aaronson et al. [1] prüften die Fragen des Kernfragebogens zunächst an 537 Lungenkrebspatienten und modifizierten den Fragebogen. Der aktuelle Fragebogen beinhaltet neben einer Skala „globale Lebensqualität“ fünf funktionale Skalen (körperliche, emotionale, soziale, kognitive sowie Rollenfunktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/ Erbrechen) sowie Einzelitemskalen zu Atemnot, Schlafstörungen, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und finanziellen Schwierigkeiten (s. Tab. 3) und ist modular aufgebaut [1]. Die Version 3 des QLQL-C-30 ist die aktuell verwendete Standardversion [26, 27].

Tab. 2: Skalen und Items der Fragebögen

Funktionsskalen		Anzahl der Fragen
Physical functioning – körperliches Befinden	Items 1-5	5 Items
Role functioning – Rollenfunktion	Items 6-7	2 Items
Emotional functioning – emotionales Befinden	Items 21-24	4 Items
Cognitive functioning – kognitives Befinden	Items 20, 25	2 Items
Social functioning – soziales Befinden	Items 26-27	2 Items
Symptomskalen		
Fatigue – Abgeschlagenheit	Items 10, 12, 18	3 Items
Nausea/ Vomiting – Übelkeit/Erbrechen	Items 14-15	2 Items
Pain – Schmerz	Items 9, 19	2 Items
Dyspnoe – Atemnot	Items 8	1 Items
Insomnia – Schlaflosigkeit	Items 11	1 Items
Appetite loss – Appetitlosigkeit	Items 13	1 Items
Constipation – Verstopfung	Items 16	1 Items
Diarrhoe – Durchfall	Items 17	1 Items
Financial difficultis – finanzielle Probleme	Items 28	1 Items
Globaler Gesundheitszustand		
Global-Health-Status – globaler Gesundheitszustand	Items 29-30	2 Items

Haes et al. (2000) erweiterte die EORTC-Fragen um Zusatzmodule für die Diagnosen Brustkrebs (QLQ-BR23), Eierstockkrebs (OV28), Gebärmutterhalskrebs (CX24), Lungenkrebs (LC13), Prostatakrebs (PR25), Multiples Myelom (MY20), Kopf-und Halstumoren (QLQ H&N 35), Speiseröhrenkrebs (OES 18) und Magenkrebs (STO 22) [22] .

Weitere Module für Kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, Gehirntumore, Leukämie sowie Zusatzmodule für Radio-und Hochdosischemotherapie sind in Entwicklung.

1.1.6 FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)

Der FACT-Fragebogen ist insbesondere im amerikanischen Sprachraum sehr verbreitet. Sie wurden zwar für onkologische Patienten entwickelt, aber auch bei chronisch erkrankten nicht-onkologischen Patienten angewendet [18, 19].

Die FACT-G-Entwicklung erfolgte über die drei Phasen der Item-Erstellung: Item-Reduktion, Skalenkonstruktion und psychometrische Evaluation.

Hieraus entwickelte sich das FACT-G, das als übergreifende Form für alle Patienten mit Krebserkrankungen anwendbar ist und mit 29 Items das körperliche, psychische und soziale Wohlbefinden, die Beziehung zum Arzt, das emotionale und funktionale Wohlbefinden und einen Gesamtwert erfasst.

In einem sehr großen heterogenen Patientenkollektiv (630 Patienten mit unterschiedlichen Krebsdiagnosen) wurde der FACT-G psychometrisch geprüft und zeigte im Gesamtwert eine akzeptable Reliabilität, Validität und Sensitivität. Ergebnisse der internationalen Anwendung des FACT-G zeigen, dass die psychometrischen Eigenschaften des FACT mit Ausnahme der sozialen und der emotionalen Skala landesgrenzenüberschreitend akzeptabel sind. Die Strukturen des FACT erlauben, ähnlich wie beim EORTC, den Einsatz in verschiedenen Gruppen von Krebspatienten in übergreifender und spezifischer Weise durch erweiternde Module.

Aktuell gibt es unter den FACT-Skalen 19 krebsspezifische Module (z. B. FACT-B für Patientinnen mit Brustkrebs, FACT-L für Patienten mit Lungenkrebs, FACT-Leu für Patienten mit Leukämie), 12 krebsspezifische Symptom-Indizes als Subsets der krebsspezifischen Module (z. B. FBSI für Patienten mit Brustkrebs als Subset des FACT-B), 4 behandlungsspezifische Module (z. B. FACT-BMT für Knochenmarkstransplantationspatienten) und 14 symptom-spezifische Module (z. B. FACT für Patienten mit Anorexie und Kachexie), 9 nicht krebsspezifische Module (FACT-Pal für palliativ behandelte Patienten, MS-, HIV-Patienten). Weitere Module werden entwickelt.

1.1.7 SF-36 (MOS-36–Short-Form-Health-Survey)

Der SF-36 ist ein von Ware und Sherbourne autorisierter Fragenbogen zur Lebensqualität, der im Rahmen der Medical-outcomes-Study entworfen worden ist [10, 14, 108].

Unter der Bezeichnung RAND-36-Item-Survey wurde eine Form ähnlich dem SF-36 von der RAND-Corporation entwickelt.

Innerhalb kürzester Zeit wuchs weltweit das Interesse an dem SF-36-Fragebogen als übersichtliches, ökonomisches, krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bewährte Fragestellungen, die seit zwei Jahrzehnten existierten, wurden übernommen.

Die International Quality-of-Life-Assessment-Group (IQOLA) entwickelte ein Studienprotokoll, welches die psychometrische Prüfung und Normierung des SF-36 ausarbeitete.

Bullinger und Kirchberger vom Institut für medizinische Psychologie der Universität München beschäftigten sich intensiv mit der Lebensqualitätsforschung und –messung und übersetzten den SF-36-Health-Survey ins Deutsche [108]. Um eine präzise Übersetzung ohne inhaltliche Verluste zu gewährleisten, wurden dabei zwei Vor- und zwei Rückwärtsübersetzungen durchgeführt. Die beiden unabhängigen Übersetzer trafen sich, um eine gemeinsame Übertragung in die Zielsprache und Rückübersetzung anzufertigen. Zwei weitere Gutachter bewerteten die Qualität dieser Übersetzungen explizit hinsichtlich Äquivalenz, Umgangssprache und Klarheit. Darüber hinaus wurde die Rückübersetzung in die Ursprungssprache mit dem Original von den Entwicklern der Skalen Frage für Frage auf internationalen Projekttreffen diskutiert. So entstand auch der Wortlaut der hier im Rahmen dieser Arbeit verwendeten deutschen Version (IQOLA-SF-36-German-Version 1992). Inzwischen liegen Übersetzungen in 10 Sprachen vor.

Der SF-36-Fragebogen fasst die am häufigsten verwendeten Konzepte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in 8 Subskalen und einer Einzelfrage verständlich und in dennoch aussagefähiger Kürze zusammen. Gemessen werden Angaben zu:

- körperlicher Funktion
- körperlicher Rollenerfüllung
- emotionaler Rollenerfüllung
- sozialer Funktion
- Schmerz
- psychischem Wohlbefinden
- Vitalität
- allgemeiner Gesundheitswahrnehmung.

Die Beantwortung des SF-36-Fragebogens dauert zwischen 5-15 Minuten, die Anwender berichten von einer hohen Akzeptanz durch die Patienten.

Die Entwicklung und Anwendung des SF-36 sind ein Musterbeispiel für die international koordinierte Erprobung eines LQ-Messinstruments. Die Prüfung hinsichtlich Reliabilität, Validität und Sensitivität in 10 Ländern bescheinigte dem SF-36 hervorragende psychometrische Eigenschaften. Die Antwortskalen wurden nach dem Thurstone-Skalierungsverfahren hinsichtlich Ordinalität und Intervallskalierbarkeit durch eine Gruppe im Gesundheitswesen Tätiger in allen 10 Sprachen mit positivem Ergebnis geprüft. Bevölkerungsrepräsentative Untersuchungen mit dem SF-36 erbrachten eine weitgehende Vergleichbarkeit der Skalenwerte in Schweden, Holland, Deutschland, England und Amerika. Die zur Verfügung stehende deutsche Version des Fragebogens ist hinreichend an zahlreichen Patienten in Deutschland getestet und normiert worden. Ihre Auswertung wurde erprobt.

1.1.8 Allgemeine Depressionsskala (ADS-Score)

Die allgemeine Depressionsskala (ADS) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument. Die ADS beruht auf der CES-D Scale (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) des National Institute of Mental Health [77].

Sie erfragt das Vorhandensein und die Dauer der Beeinträchtigung durch depressive Affekte, körperliche Beschwerden, motorische Hemmung und das negative Denkmuster.

Die erfragten depressiven Merkmale sind Verunsicherung, Erschöpfung, Hoffnungslosigkeit, Selbstabwertung, Niedergeschlagenheit u.a. Der Bezugszeitraum ist die vorangegangene Woche [38].

Für jede Frage gibt es eine vierstufige Beantwortungsmöglichkeit:

- 0 = selten oder überhaupt nicht (weniger als einen Tag)
- 1 = manchmal (ein bis zwei Tage lang)
- 2 = öfters (drei bis vier Tage lang)
- 3 = meistens, die ganze Zeit (fünf und mehr Tage lang)

1.1.9 Spitzer Score

Der Spitzer Index dient der Fremd- und Selbstbeurteilung und erfasst die Lebensqualität in den Bereichen: soziale Aktivität, Verrichtungen des täglichen Lebens, Wohlbefinden, soziale Kontakte und Gemütslage. Die Bewertung erfolgt mit Punkten von null (maximale Beeinträchtigung)

bis zwei (keine Beeinträchtigung). Addiert man die jeweiligen Punkte zusammen entspricht die maximale Punktzahl z.B. 10, einer uneingeschränkten Lebensqualität [94, 95].

1.2 Kolorektales Karzinom (KRK)

Unter dem Begriff KRK werden die primären (Adeno-) Karzinome des Dickdarmes (C.18.0 – 18.7), des rektosigmoidalen Überganges (C.19) und des Rektums zusammengefasst.

Die „Kolorektalen Karzinome“ gelten als Rektumkarzinome, Tumore, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist [86].

Nach der UICC 2003 werden die Rektumkarzinome entsprechend ihrem Abstand von der Anokutanlinie in Karzinome des oberen Rektumdrittels (12-16 cm), des mittleren Rektumdrittels (6- <12 cm) und des unteren Rektumdrittels (< 6 cm) unterteilt.

s.o.

Rektumkarzinome und Karzinome des rektosigmoidalen Überganges machen etwa ein Drittel bis die Hälfte – s.o. aller KRK aus und unterscheiden sich in Verlauf, Prognose und Behandlung in wichtigen Punkten von den weiter proximal gelegenen Dickdarmkarzinomen.

Aufgrund des fehlenden peritonealen Überzugs kommt es bereits im Frühstadium zu organüberschreitendem Wachstum, in seltenen Fällen bis hin zu peritonealer Aussaat.

Die räumliche Beengtheit sowie die Nähe wichtiger anatomischer Strukturen im kleinen Becken limitieren radikale operative Eingriffe. Bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen findet -aufgrund des Lymphabflusses über die Inguinalregion oft eine pulmonale Metastasierung statt.

Somit stellt das Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms auch im Falle einer bereits vorliegenden Fernmetastasierung oft über lange Zeit die einzige symptomatische Tumormanifestation bei diesen Patienten dar, die dann häufig mit stärksten Schmerzen (Knochen- und Plexusinfiltration) und weiteren Komplikationen (Harnwegsobstruktion, Infiltration der Nachbarorgane, Störungen des venösen Blut- und Lymphabflusses, Thromboseneigung), einhergeht [85].

1.2.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms

Die Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz in Bochum zeigen eine Verdoppelung der Inzidenz der KRK zwischen 1960-1980 [79].

Im Jahre 2007 verstarben in Deutschland 26.433 Menschen an KRK . Nach neuesten Schätzungen des Robert Koch Institutes sind im Jahr 2007 68.743 Menschen an Kolorektalkarzinomen erkrankt (Inzidenz 1980: 40525 Neuerkrankungen pro Jahr) [79]. Das Risiko an einem KRK zu erkranken liegt in Deutschland bei 6%. Die meisten KRK treten nach dem 50. Lebensjahr auf. Bei den in jüngeren Jahren auftretenden Fällen spielen Risikofaktoren wie vor allem bei vorbestehender CED (chronisch entzündliche Darmerkrankung) und HNPCC (hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis) eine größere Rolle.

Bei den malignen Tumoren des Kolons oder Rektums handelt es sich überwiegend um Adenokarzinome. Man geht davon aus, dass 80-90 % der KRK sporadisch auftreten [87].

1.2.2 Ätiologie

Bei der Entstehung des KRK spielen genetische Prädispositionen eine wichtige Rolle [107]. Es handelt sich hierbei um die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), das Gardner-, und Peutz-Jeghers Syndrom, die familiäre juvenile Polyposis und das hereditäre nichtpolypöse kolorektale Krebsyndrom (HNPCC-oder auch Lynch-Syndrom genannt).

Bei sporadischen kolorektalen Tumoren findet man selten eine Keimzellmutation [87]. Der größte Teil aller KRK entstehen sporadisch.

Eine weitere wichtige Rolle bei der KRK wird den Essgewohnheiten zugesprochen wie hoher Fett- und Eiweißkonsum, Übergewicht und niedriger Ballaststoffgehalt in der Nahrung.

1.2.3 Pathogenese

Adenom/ Dysplasie-Karzinom-Sequenz [107]:

KRK entstehen aus intraepithelialen Neoplasien (IEN). 90 % aller Dysplasien treten in Form von Adenomen auf. Insbesondere bei langjähriger Colitis ulcerosa können Karzinome auch aus Epitheldysplasien entstehen, die im Schleimhautniveau liegen („flache Adenome“ und De-novo-Karzinome).

Molekularbiologische Veränderungen:

Tumorprogressionsmodell [107]:

Die Tumorprogression vom Normalgewebe über das Adenom zum Karzinom dauert mehrere Jahre und wird verursacht durch eine Akkumulation mehrerer unterschiedlicher genetischer Veränderungen. Dabei handelt es sich funktionell um Aktivierungen von Onkogenen und/oder Inak-

tivierung von Tumorsuppressor-Genen. Ist eine kritische Gesamtzahl an genetischen Veränderungen eingetreten, kann das anfangs noch kontrollierte Wachstumsverhalten in ein unkontrolliertes malignes Wachstum übergehen (maligne Transformation) Vogelstein et al. 1988 [107].

1.2.4 Diagnostik

Zur Prävention des KRK wurde 1977 der Haemokkult-Test (FOBT) in die gesetzlichen Krebsfrüherkennungsmaßnahmen aufgenommen. Bei Personen, die keine Koloskopie wünschen, sollte ein FOBT-bestehend aus 3 Testbriefchen (mit je 2 Auftragefeldern) für drei konsekutive Stühle jährlich ausgeführt werden. Ein positives Testergebnis macht die endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarms erforderlich, die jährliche FOBT ist der zweijährlichen Untersuchung überlegen [86]. Die Sensitivität des Testes hängt entscheidend von der Art der Testdurchführung und der Patienteninstruktion ab. Eine Rehydrierung der Testbriefchen vor Entwicklung steigert die Sensitivität des Screenings, verringert jedoch die Spezifität deutlich [86]. In einer Studie von Mandel et al. 1993 [65] und Levin et al. 1997 [60] wurde gezeigt, dass die Sensitivität des FOBT-Screenings, die Spezifität deutlich verringert. Der Hämoccult Test besitzt bei einer Sensitivität von 48-60% [81].

Mit der rektal-digitalen Austastung lassen sich 25 % aller Rektumkarzinome und 10 % aller kolorektalen Karzinome erfassen.

Die Rektosigmoidoskopie deckt, aufgrund der Häufigkeitsverteilung der KRK 50- 60 % aller Neoplasien auf, die restlichen Tumore können mittels kompletter Koloskopie (Verfahren der Wahl, da histologische Sicherung möglich!) diagnostiziert werden. Eine vorherige digitale Untersuchung ist obligater Bestandteil der Untersuchung. Bei stenosierenden Malignomen soll die Komplettierung der Koloskopie zeitnah nach der Operation nachgeholt werden.

Die Leitlinie empfiehlt neben der endoskopischen Abklärung, (innerhalb von 6 Monaten) präoperativ mindestens eine Röntgenuntersuchung des Thorax und eine Abdomensonographie, sowie beim Rektumkarzinom auch eine Schnittbildgebung des Beckens.

Tumormarker, (CA 19-9, CEA), sind diagnostisch von untergeordneter Bedeutung. Ihr Wert liegt in der Früherkennung des Tumorrezidivs im Rahmen der Nachsorge nach Radikaloperation. Präoperativ erhöhte Werte normalisieren sich bei kompletter Tumorentfernung und steigen im Rezidiv wieder an. Auch zur Verlaufsbeurteilung im metastasierten Stadium des KRK können Tumormarken hilfreich sein.

Histologie

Histologisches Grading (siehe Anhang):

Meist handelt es sich um ein Adenokarzinom oder ein muzinöses Adenokarzinom, selten um ein Siegelringkarzinom oder Plattenepithelkarzinom. In die Gruppe der High-grade Karzinome zählen schlecht differenzierte Karzinome. Zu den Low-grade Karzinomen gehören gut differenzierte Karzinome. High-grade-(high risk)-Karzinome zeigen eine frühere lymphogene Metastasierung als Low-grade Karzinome [85, 86].

Lymphogene Ausbreitung

Die lymphogene Ausbreitung des Rektumkarzinoms geschieht über drei Wege in Abhängigkeit vom Tumorsitz. Die Prognose ist umso ungünstiger, je tiefer das Rektumkarzinom sitzt (Distanzangaben in cm von der Anokutanlinie – gemessen mit dem starren Rektoskop).

Im obere Rektum (12-16 cm) ist der erste Metastasierungsweg in die regionalen und paraaortalen Lymphknoten. Tumoren des mittleren Rektumdrittels (6 cm <12 cm) metastasieren bevorzugt auch in Lymphknoten der Beckenwand und Malignome des unteren Rektumdrittels (<6 cm) zusätzlich in inguinale Lymphknoten.

Hämatogene Metastasierung

Auf dem Weg der hämatogenen Streuung erreichen die Tumorzellen erst die Leber und/oder die Lunge, danach werden andere Organe befallen (Kaskadentheorie). Die hämatogene Metastasenbildung folgt dem venösen Abfluss, d. h. proximal über die V. portae in die Leber distal über die V. iliaca interna und externa.

Die Häufigkeitsverteilung der Metastasenlokalisation unterscheidet sich beim Rektum-und Kolonkarzinom durch die unterschiedlichen Drainagegebiete. Das Kolonkarzinom metastasiert vor allem in Lymphknoten, Leber, Lungen und in das Skelett [86].

Beim Rektumkarzinom finden sich aufgrund eines zusätzlichen kavalen Metastasierungsmusters vermehrt Lungenmetastasen. Cerebrale Filiae sind im weiteren Krankheitsverlauf zu befürchten [6, 86].

Eine genaue Beurteilung des TNM-Stadiums ist häufig erst nach der Tumoroperation möglich. Zwei weitere Kriterien sind für die weitere Therapie entscheidend. Die mikroskopische Untersuchung des Tumorgewebes gibt Hinweise auf die Bösartigkeit des Tumors. Hierbei wird die Ähnlichkeit der Krebszellen mit den Organzellen verglichen (siehe Anhang).

Zum anderen ist es von entscheidender Bedeutung, ob der Tumor vollständig entfernt werden konnte. Hierzu dient die sogenannte R-Klassifikation (siehe Anhang).

Stadieneinteilung des Rektumkarzinoms (siehe Anhang)

Tab. 3: UICC-Stadium 2010 („Stage grouping“)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0
Stadium IIIA	T1, T2 T1	N1a N2a	M0 M0
Stadium IIIB	T3, T4a T2, T3 T1, T2	N1 N2a N2b	M0 M0 M0
Stadium IIIC	T4a T3, T4b T4b	N2a N2b N1, N2	M0 M0 M0
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

1.2.5 Vorsorge

Die komplette Koloskopie stellt das Standardverfahren zur Diagnostik kolorektaler Polypen und Karzinome dar. Sie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden eines KRKs und von kolorektalen Polypen [86].

Für die asymptomatische Bevölkerung (leere Familienanamnese bzw. Polypen/ Adenome) wird die Vorsorgekoloskopie ab dem 50. Lebensjahr empfohlen.

Personen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer KRK, werden im Gegensatz zu der Normalbevölkerung zu einer von drei definierten Risikogruppen zugeordnet [86].

In der ersten Risikogruppe befinden sich Personen mit sporadischen kolorektalen Karzinomen. Hier wird die Vorsorgekoloskopie ab dem 50. Lebensjahr und dann bei unauffälligem Befund alle 10 Jahre empfohlen [86].

Zu der zweiten Risikogruppe gehören auch Verwandte von FAP-Patienten, bei denen die Mutation bestätigt oder nicht ausgeschlossen werden konnte. Hier sollte spätestens ab dem 10. Lebensjahr eine jährliche Rektosigmoidoskopie durchgeführt werden. Bei Nachweis von Adenomen wird jährlich eine komplette Koloskopie ggf. eine Proktokolektomie empfohlen. Risikogruppen für eine HNPCC sollten ab dem 25. Lebensjahr jährlich komplett koloskopiert werden [86].

In die dritte Risikogruppe gehören Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung. Bei den Colitis ulcerosa-Patienten besteht ein erhöhtes Karzinomrisiko, allerdings ist das Risiko abhängig von der Ausdehnung, der Manifestation und der Erkrankungsdauer.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die >8 Jahre besteht, oder linksseitiger Kolitis, die mehr als 15 Jahre besteht, soll eine komplette Koloskopie mit Stufenbiopsien (mindestens 4 Biopsien alle 10 cm) jährlich erfolgen [86]. Zur Bedeutung des M. Crohn als Präkanzerose existieren nur vereinzelt Daten, daher wird zur Zeit keine generelle Empfehlung zur endoskopischen Überwachung gegeben.

Die Ergebnisse der Vorsorgekoloskopie bis 2005 wurden im Jahr 2006 publiziert [91]. Danach beträgt die Detektionsrate von Adenomen 20% und von Karzinomen 0,7%. Der größte Teil der Tumoren (70%) befand sich im prognostisch günstigen Stadium UICC I und II.

1.2.6 Chirurgie

Wie für die meisten lokalisierten KRK ist auch für das Rektumkarzinom die operative Behandlung das Verfahren der Wahl, wobei die Therapieergebnisse in den lokal fortgeschrittenen Stadien (Rektum: Stadium II und III) erwiesenermaßen durch Applikation einer (perioperativen, neoadjuvanten oder adjuvanten) Radio-Chemo-Therapie verbessert werden können.

Das Ziel der Operation beim Rektumkarzinom ist die komplette en bloc Resektion des befallenen Darmanteils mit gleichzeitiger Entfernung seiner Lymphdrainage im Rahmen der totalen Entfernung des Mesorektums (Mesorektale Exzision).

Erfasst ein resektabler Tumor Nachbarorgane, müssen alle Strukturen, zur Vermeidung einer Tumoraussaat mit dem Tumor, en bloc reseziert werden (s. u.).

Beim Rektumkarzinom wird das chirurgische Vorgehen von der Lokalisation des Tumors bestimmt, wobei heute über 50 % der Rektumtumoren mittels multimodaler Verfahren einer sphinktererhaltenden Therapie zugeführt werden können, ohne dass eine Zunahme der Rezidivrate zu beobachten ist.

1.2.7 Strahlentherapie

Die Rolle der Radiotherapie in der Primärbehandlung des Rektumkarzinoms richtet sich nach der lokalen Tumorausbreitung (T-Stadium), der regionalen Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium) und nach der anatomischen Lage des Tumors im kleinen Becken (Entfernung vom Analkanal, von der Beckenwand und von benachbarten Organen) in Hinblick auf eine mögliche chirurgische Resektion.

Die lokale Radiotherapie hat in Abhängigkeit von der primär onkologisch radikalen Resektabilität des Tumors und der regionären Lymphknoten zwei unterschiedliche lokoregionale Ziele:

Der Konsensus zur adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms des National Institutes of Health der USA (NIH, consensus conference 1990) empfahl die postoperative Radiochemotherapie für Patienten in den Stadien II und III. In den Studien, auf denen dieser Konsensus beruhte, war keine totale Mesorektumexzision (TME) durchgeführt worden. Seither wurden vor allem in Europa große randomisierte Phase-III-Studien mit präoperativer Radiotherapie durchgeführt, die positive Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung der Lokalkontrolle (auch mit TME) und des Gesamtüberlebens erbrachten [55].

Zusätzlich zeigten zwei durchgeführte Meta-Analysen, dass die Anwendung einer Radiotherapie das Lokalrezidivrisiko verringerte, das Gesamtüberleben und das tumorspezifische

Überleben gegenüber einer alleinigen Operation verbessert. Für die präoperative Radiotherapie ist der Vorteil bzgl. lokaler Kontrolle deutlicher als für die postoperative Radiotherapie [15].

Die präoperative Radiotherapie wird in der Regel der postoperativen vorgezogen, weil die präoperative Radiotherapie verglichen mit der postoperativen wirksamer ist, sowie eine geringere akute und sehr wahrscheinlich auch verminderte chronische Morbidität mit sich bringt. Die randomisierte Phase-III-Studie der CAO/ARO/AIO-94, die präoperative mit postoperativer Radiochemotherapie verglichen hat, ergab eine niedrigere Lokalrezidivrate für die präoperative Therapie sowie eine geringere Toxizität und höhere Sphinktererhaltungsrate [80].

1.2.8 Kurative Therapie des nicht metastasierten Rektumkarzinoms

Beim Rektumkarzinom wird eine En-bloc-Resektion mit Entfernung des regionalen Lymphabflussgebietes im Sinne einer (Mesorektale Resektion) angestrebt [8, 39].

Eine Sphinkter (kontinenz-)erhaltende anteriore Rektumresektion wird bei einem Tumor im oberen und mittleren Drittel, eine abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) mit Anlage eines Kolostomas wird bei einem Tumor im unteren Drittel, wenn der Sicherheitsabstand kleiner als 3 cm ist, durchgeführt [28, 93].

Präoperativ wird für die lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierenden Rektumkarzinome (Stadien UICC II und III) eine neoadjuvante Radio(chemo)therapie empfohlen, deren Nutzen im Rahmen randomisierter Phase-III-Studien gut belegt ist [80].

Eine randomisierte Phase-III-Studie, die präoperative mit postoperativer Radiotherapie ohne Chemotherapie direkt verglichen hat, zeigte ein besseres Ergebnis sowohl hinsichtlich lokaler Kontrolle als auch hinsichtlich der Toxizität für die präoperative Therapie [30]. Wurde keine präoperative Radiotherapie durchgeführt und ergibt das Operationspräparat Stadium II oder III, so besteht – mit Ausnahme von Stadium II im oberen Rektumdrittel – eine Indikation zu einer postoperativen Radiotherapie (50 Gy, eventuell mit Boost bis 60 Gy) in Kombination mit 5-FU-basierter Chemotherapie.

1.2.9 Nachsorge nach kurativ intendierter Therapie

Nachuntersuchungen erfolgen in Zeitabständen, die vom Tumorstadium abhängig sind. Für die häufigsten Stadien 2 und 3 gibt es in der Leitlinie klar definierte Nachsorge-Schemata. Hierzu gehören die Tumormarker (CEA, CA 19-9), die Koloskopie, die Sonografie der Leber, der Röntgen-Thorax sowie das Spiral-CT des Beckens [85].

Lokoregionäre Tumorrezidive treten nach kurativ intendierter Resektion rektaler Karzinome in ca. 10-30 % auf (abhängig von der chirurgischen Technik, vom Chirurgen und dem Tumorstadium), die Mehrzahl (70 %) in den ersten beiden postoperativen Jahren [86].

1.2.10 Therapie des Rektumkarzinom-Rezidivs

Nicht nur bei Patienten mit primär lokal nicht kurativ resektablem Rektumkarzinom, sondern auch bei Patienten nach primär kurativ intendierter Resektion bei denen es stadienabhängig im

weiteren Verlauf mehr oder weniger häufiger zu einem Rückfall kommt, entwickelt sich in der Regel ein lokal nicht dauerhaft beherrschbares Tumorproblem.

Die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs stellen Tumorstadien bei Erstdiagnose, Operationstechnik und -ergebnis, Art und Applikation einer neo-bzw. adjuvanten Therapie sowie bestimmte histologische Kriterien dar [86]. Auch im Rezidiv verbessert die präoperative Radiochemotherapie die Lokalkontrolle.

Nur etwa ein Drittel der Lokalrezidive sind intraluminal bzw. perianastomosal lokalisiert und ohne Infiltration in weitere Strukturen innerhalb des kleinen Beckens, sodass sie abermals potenziell kurativ resektabel sind – allerdings mit einem konsekutiv fortbestehend relativ hohen Rezidivrisiko [86].

Bei Rektumkarzinomrezidiven ist im palliativen Therapieansatz durch tele- oder brachytherapeutische Verfahren (20-40 Gy in 2-3 Wochen) eine eventuell drohende komplette Stenosierung zu verhindern. Ggf. ist durch die interventionelle Endoskopie eine Stentimplantation ebenfalls möglich.

Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt die HIPEC-Therapie, nach erfolgter zytoreduktiver Operation dar [86]. Im Rahmen von klinischen Studien hat der Einsatz der Hyperthermie mit kombinierter Radiochemotherapie zunehmend an Bedeutung gewonnen [68].

1.2.11 Palliative Chemotherapie

Die palliative Behandlung des metastasierten Rektumkarzinoms unterscheidet sich prinzipiell nicht vom Vorgehen bei metastasiertem Kolonkarzinom.

Beim metastasierten KKK stehen für die Erstlinientherapie, fluoropyrimidinbasierte Kombinationstherapien mit Oxaliplatin und/ oder Irinotecan und/ oder (Bevacizumab bzw. EGFR) Antikörper zur Verfügung. Hiermit kann im Median das Gesamtüberleben bis zu 22++ Monaten verlängert werden [86].

Zweit- und Drittlinietherapien bestehen ebenfalls aus den genannten Medikamenten. Es sollten alle zur Verfügung stehenden Medikamente im Laufe der Therapie verabreicht werden [34].

2 Aufgabenstellung

Detaillierte Daten zur Subgruppe von Patienten nach Adenokarzinom des Rektums trotz vorausgegangener, perioperativer Radio-(Chemo)-Therapie haben in aller Regel eine anhaltende Einschränkung ihrer Lebensqualität [68].

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin für diese klinisch relevante Patientengruppe, die Lebensqualität zu erfassen und ihre Veränderungen im Verlaufe der Therapie zu dokumentieren.

3 Material und Methoden

Für diese Auswertung qualifizierte Patienten mit Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms, die im Rahmen einer klinischen Therapiestudie behandelt wurden. Im Rahmen dieser Studie wurde die Lebensqualität zu verschiedenen Zeitpunkten mit verschiedenen LQ-Instrumenten erfaßt und insgesamt sowie getrennt für beide Behandlungsgruppen im Verlauf vergleichend evaluiert.

Dabei erfolgte zur Erfassung der Symptomatik und eventueller Nebenwirkungen vor Beginn der Therapie, sowie nach Applikation beider Zyklen.

Zur Datenerhebung wurden die Fragebögen QLQ-C30, ADS, Spitzer-Index, genutzt.

Im Arm A unterzogen sich die Patienten einer Kombination aus Chemotherapie (Capecitabin + Oxaliplatin, 5-wöchentliche Gaben) und zusätzlicher regionaler Hyperthermie, im Arm B einer alleinigen Chemotherapie.

3.1 Patienten

Die Zytostatikatherapie bestand aus Capecitabin (CAP) und Oxaliplatin (L-OHP). Die per os Chemotherapie mit Capecitabine erfolgte an 32 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Tagesdosis, 1500 mg/ m²/ KOF wurde auf 2 Einzelgaben verteilt. Beginn der oralen Capecitabine Einnahme war jeweils 2 Tage vor der 1. Oxaliplatingabe jedes Zyklus.

Es wurde 1 x pro Woche, insgesamt 5 x Oxaliplatin (L-OHP) 50 mg/m²/ KOF über 2 Stunden appliziert (bzw. während RHT). Im experimentellen Arm der Studie erfolgte zusätzlich die wöchentliche Applikation einer regionalen Hyperthermie des Beckens.

Zu Studienbeginn wird die Zytostatikatherapie entsprechend der Dosisstufe 0 appliziert. Bei Patienten, die eine vorangegangene 5-FU haltige Zytostatikatherapie schlecht vertragen haben (Tox>WHO III °), wird die Therapie in reduzierter Dosierung (Stufe 1b) begonnen.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen (periphere Neurotoxizität etc.) ist eine Dosismodifikation empfohlen. Die Dosisstufen, in denen Oxaliplatin reduziert wird, tragen das Kürzel „a“, bei gleichzeitiger Capecitabinreduktion folgt das Kürzel „b“ (vgl. unten).

Die Ein- und Ausschlußkriterien befinden sich im Anhang.

Stufe 0

Medikament	Dosis/ m2/ KOF		Applikationsform,-zeitpunkt,-dauer	
Capecitabine (CAP)	1500 mg		p.o. an 32 Tagen	
Oxaliplatin (L-OHP)	50 mg	i.v.	1x/Woche, insg. 5x	2 Std. (während RHT)

Stufe 1a

Medikament	Dosis/ m2/ KOF
Capecitabine (CAP)	1500 mg
Oxaliplatin (L-OHP)	35 mg

Stufe 1b

Medikament	Dosis/ m2/ KOF
Capecitabine (CAP)	1125 mg
Oxaliplatin (L-OHP)	35 mg

Stufe 2a

Medikament	Dosis/ m2/ KOF
Capecitabine (CAP)	1500 mg
Oxaliplatin (L-OHP)	Pause

Stufe 2b

Medikament	Dosis/ m2/ KOF
Capecitabine (CAP)	750 mg
Oxaliplatin (L-OHP)	Pause

3.2 Hyperthermie

Die regionale Hyperthermie des Beckens wurde einmal wöchentlich durchgeführt. Die orale Einnahme von Capecitabine wurde wie oben erwähnt 2 Tage vor der ersten Hyperthermie begonnen. Die Applikation von L-OHP erfolgte parallel zur Hyperthermiebehandlung. Die Hyperthermie wurde gezielt im Temperaturbereich von 41°-45° Celsius additiv mit der Chemotherapie appliziert.

Wenn die gewünschte Temperatur von 42° gemessen intravesikal bzw. bei kontinenzerhaltend operierten Patienten auch rektal, erreicht war, begann die eigentliche therapeutische Zeit, die 60 Minuten betragen sollte. Alle 3-5 Minuten wurden die Vitalparameter (Blutdruck, Pulsrate, Temperatur) des Patienten automatisch gemessen.

3.3 Begleittherapeutika / Supportiva

Innerhalb dieser Studie waren Begleittherapeutika/Supportiva, wie eine standardisierte Antiemetikaprophylaxe, vorgesehen. Für Patienten mit therapieassoziiertes Übelkeit/ Erbrechen war ein 3-Stufenschema festgelegt.

Das Auftreten von behandlungsbedürftigen Diarrhöen wurde je nach Toxizitätsstufe (Stuhlfrequenz, Symptome) therapiegerecht behandelt.

Um eine zuverlässige Evaluation des „palliativen Therapieeffektes“ zu gewährleisten, wurde vor Beginn der Studientherapie eine Optimierung der Schmerzeinstellung durchgeführt. Die Ermittlung von tumorbedingten Schmerz- und Missempfindungen erfolgte mittels einer Schmerzskala (1=keine; 10=stärkste Schmerzen/Missempfindung) noch vor der Randomisierung ähnlich einer visuellen Analogskala (VAS) erfragt wurde (s.u.).

Wie stark waren Ihre erkrankungsbedingten Schmerzen bzw. Missempfindungen während der letzten Woche?

Die Patienten stuften die Intensität mithilfe einer Skala ein:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Keine Schmerzen					stärkste Schmerzen				

3.4 Lebensqualitätsfragebögen

Nach dem Studieneinschluß und der Randomisation wurden dem Patienten 3 Exemplare des Lebensqualitäts-Frageheftes übergeben. Sobald der Patient das erste Lebensqualitätsfrageheft ausgefüllt und abgegeben hatte, begann der erste Zyklus der Therapie im jeweiligen Arm.

Die Lebensqualitätsfragehefte beinhalteten zum einen die Bögen zur Erfassung der Intensität von Schmerz/ Missempfindung und Schmerzmittelbedarf als Instrumente des primären Endpunktes. Zum anderen enthielten sie folgende weitere Instrumente zur Messung der Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30 mit Ergänzungsfragen, Problem-Fragebögen, Spitzer-Score und Motivations-Fragebögen. Weiterhin beinhalteten die Hefte den Fragebogen „Allgemeine Depressions-Scala“ (ADS).

Mit diesen Lebensqualitätsfrageheften vor der ersten, vor der zweiten Therapie sowie beim Abschlußstaging wurde der Therapieverlauf kontrolliert, um der Fragestellung nach der Intensität von Schmerzen bzw. Missempfindung sowie Schmerzmittelbedarf nachzugehen.

Um die verschiedenen Scores bzw. Indizes auszuwerten, wurden nicht parametrische Verfahren verwendet.

3.5 Methodik der statistischen Analyse

Das Ziel der statistischen Analyse bestand zum einen in der Erfassung der LQ für die Erkrankungsspezifische Situation in der Gesamtgruppe. Zum andern in der Untersuchung der Wirkung verschiedener Behandlungsmethoden (A/B) auf bestimmte Scores. Zusätzlich sollte auch der Zeitverlauf (drei Zeitpunkte) berücksichtigt werden.

Die Auswertung der Subskalen zur Lebensqualität erfolgte durch die Aufsummierung der Einzelitemwerte jeder Subskala und dann durch die Division der Anzahl der Items der jeweiligen Skala (siehe unten). Die Auswertung des Spitzer-Indexes erfolgt mit Punkten, die jeweils zusammen addiert wurden.

Die Auswertung der Allgemeinen Depressionsskala erfolgte mit Hilfe einer Auswertungsschablone, auf der negativ gepolte Items markiert waren, die zusammengerechnet wurden. Bei negativ gepolten Items ist der umgekehrte Wert aufzuaddieren (0=>3; 1=>2; 2=>1; 3=>0). Der Summenwert kann zwischen 0 und 60 Punkten liegen. Erhöhte ADS-Werte >23 weisen auf die Möglichkeit einer depressiven Störung hin.

$$RawScore = RS = (I_1 + I_2 \dots + I_n) / n$$

Anschließend wurde dieser Wert mittels linearer Transformation auf eine Skala von 0-100 umgerechnet.

$$\text{Funktionsskalen (functional scales): } S = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{\text{range}} \right\} \times 100$$

$$\text{Symptomskalen (symptom scales/items): } S = \{(RS - 1) / \text{range}\} \times 100$$

$$\text{Globaler Gesundheitsstatus (Global-Health-Status/QoL): } S = \{(RS - 1) / \text{range}\} \times 100$$

Bei den 5 Funktionsskalen und der Globalskala im EORTC-QLQ-C30 bedeutet ein höherer Wert weniger Einschränkungen und somit eine höhere Lebensqualität.

Bei den Skalen die körperlichen Symptome betreffend und der Skala mit den negativen finanziellen Auswirkungen bedeutet ein höherer Score vermehrtes Zutreffen [110].

Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, also ob zwei unabhängige Verteilungen A und B (zum Beispiel eine unbeeinflusste und eine beeinflusste) zu derselben Grundgesamtheit gehören. Der Test wurde von Henry Mann und Donald Whitney (1947) sowie Fran Wilcoxon (1945) entwickelt.

Der Mann-Whitney-U-Test ist ein nicht parametrisches statistisches Testverfahren, welches unter der Annahme, dass die zwei unabhängigen Stichproben formgleich verteilt sind, überprüft, ob sich die zentrale Tendenz (Median) hinsichtlich einer metrischen Zielvariablen in den Gruppen unterscheidet. Die Gruppenvariable zur Unterteilung der Stichproben ist in diesem Fall die Therapiemethode.

Es wird die Hypothese getestet, dass sich die zentralen Tendenzen nicht unterscheiden, gegen die Alternativhypothese, dass eben solche Unterschiede bestehen. Die zu untersuchenden metrischen Zielvariablen sind hier die verschiedenen Scores bzw. Indizes.

Der Friedman-Test ist ein nicht parametrisches statistisches Testverfahren, welches überprüft, ob verschiedenen abhängigen Stichproben gleichen Umfangs hinsichtlich einer metrischen Zufallsvariable dieselbe Verteilung zugrunde liegt. Dabei wird die Hypothese, dass die Verteilung der Stichproben gleich ist, gegen die Alternativhypothese, dass dies nicht gilt, getestet. Bei dem Friedman-Test handelt es sich um einen globalen Test. Zusätzlich werden die Paarvergleiche der einzelnen abhängigen Stichproben mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt. Auf eine Adjustierung der P-Werte wird dabei verzichtet.

Ein Test liefert signifikante Ergebnisse, wenn der P-Wert in der Spalte „Signifikanz“ kleiner gleich (standardmäßig) 0,05 ist. In diesem Fall wird die Hypothese verworfen und die Alternativhypothese gilt als statistisch erwiesen. Ist der Wert größer als 0,05 kann die Hypothese nicht verworfen werden. Daraus kann man jedoch nicht schließen, dass damit die Hypothese gilt. Vielmehr wäre die korrekte Aussage: Bei der vorliegenden Datenlage (Fallzahl, Unterschiede in den Gruppen) kann die Alternativhypothese nicht als statistisch signifikant verifiziert werden.

3.6 Bildung der Scores

Die QLQ-C30-Scores wurden nach den vorgegebenen Regeln gebildet. Die Fragen L 31 bis L 38 wurden durch Mittelwertbildung zum „Schmerz“-Score zusammengefasst. Analog bildete der Mittelwert aus L 39 bis L 40 den „Einschränkungs“-Score. Aus den 2 Fragen mit der 10er-Skala zu den Schmerzen wurde der Mittelwertscore „Schmerz Doppelmessung“ gebildet. Analog bilden die 2 Fragen zu den Einschränkungen den Mittelwertscore „Einschränkung Doppelmessung“. Auf der Basis der 20 Fragen des ADS-Fragebogens (B 1 bis B 20) wurde der Mittelwertscore „ADS“ gebildet. Einige Fragen wurden hierzu gemäß der zugrunde liegenden Skala invertiert (B 4, B 8, B 12, B 16). Die Fragen des Spitzer-Fragebogens (G 1 bis G 5) bildeten alle einen eigenständigen Score.

Alle Scores wurden auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei 100 das schlechtmögliche Ergebnis bedeutete.

Den primären statistischen Endpunkt der Studie stellte das palliative Therapieansprechen dar. Voraussetzung für die positive Bewertung der Gesamtstudie war darüber hinaus, dass sich die Mittelwerte der in beiden Therapiearmen gemessenen Veränderungen der mittels EORTC-QLQ bewerteten Lebensqualität nicht signifikant zugunsten des Armes „Chemotherapie allein“ unterschieden.

Außerdem waren die Verträglichkeit und das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen durch die Chemotherapie bzw. Hyperthermie im Therapiezeitraum in beiden Gruppen zu überprüfen.

3.7 Deskriptive Statistik

Es wurden für jeden Score 3 Testverfahren angewendet, um mögliche Unterschiede zu kennzeichnen. Zur Untersuchung der Gruppenunterschiede wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Um den Zeitverlauf zu untersuchen, wurde der Friedmann-Test für alle drei Zeitpunkte

gleichzeitig angewendet. Die paarweisen Kombinationen (1/2, 2/3, 1/3) wurden mit dem Wilcoxon-Test (Tab. 4) analysiert.

Tab. 4: Testschema

	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Zeitpunkt 3
Gruppe A	← Friedman 1/2/3 →				
	← Wilcoxon 1/3 →				
		←Wilcoxon 1/2 →		←Wilcoxon 2/3→	
	MWU A/B ↓		MWU A/B ↓		MWU A/B ↓
Gruppe B	← Friedman 1/2/3 →				
	← Wilcoxon 1/3 →				
		←Wilcoxon 1/2 →		←Wilcoxon 2/3→	
Gruppe A und B = Total	← Friedman 1/2/3 →				
	← Wilcoxon 1/3 →				
		←Wilcoxon 1/2 →		←Wilcoxon 2/3→	

Der Friedman-Test überprüft getrennt für jede Gruppe (A, B und Total = A und B), ob sich die Zielgröße hinsichtlich der drei Zeitpunkte unterscheiden.

Immer drei Zeilen bilden dabei einen Test. Die Fallzahl N variiert je nach Gruppe. Mithilfe der mittleren Ränge können Tendenzen erkannt werden. Ist ein mittlerer Rang geringer, so sind die Werte tendenziell geringer verteilt. Der P-Wert dient als Entscheidungskriterium des Tests. Ist er kleiner gleich 0,05, so spricht man von einer Signifikanz und ein Unterschied gilt als statistisch signifikant nachweisbar.

In dieser Untersuchung werden drei Friedmann-Tests aufgeführt. Die Zielgröße ist der Global-health-Status. Lediglich die zugrunde liegende Fallbasis ist eine andere. Der Wilcoxon-Test überprüft getrennt für jede Gruppe (A, B und Total=A und B), ob sich die Zielgröße hinsichtlich zweier Zeitpunkte unterscheidet. In der Tabelle des Wilcoxon-Tests entspricht jede Zeile einem Test. Es werden immer zwei Zeitpunkte verglichen. Ist der P-Wert für einen Test kleiner als 0,05, so liegen signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten vor. Dies ist bei keinem der hier aufgeführten Beispiele gegeben. Als Fallbasen werden wir die Therapien A und B, sowie beide zusammen (Total) untersucht.

4 Ergebnisse

In diese randomisierte Phase-II/III-Studie wurden 31 zuvor bestrahlte Patienten mit einem Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms eingeschlossen und bezüglich der Lebensqualität untersucht. Von den 31 Patienten waren 27 Männer und 4 Frauen.

Alle drei Datenerhebungen fanden jeweils zu Hause statt, d.h. die Patienten füllten die Lebensqualitätsfragen in ihrer gewohnten Umgebung aus. Bei jedem Patienten wurde die LQ dreimal untersucht. Die Patienten waren durchschnittlich 59 Jahre alt (Median: 59, Spannweite: 47-71 Jahre). Die LQ-Bögen wurden nach Studieneinschluß und Randomisierung vor dem ersten, vor dem zweiten Behandlungszyklus sowie beim Abschlußstaging eingesetzt.

In der gesamten Studie erhielten 16 Patienten Chemotherapie und Hyperthermie (Arm A), 15 Patienten eine alleinige Chemotherapie (Arm B). Die LQ in beiden Armen wurde in Hinblick auf die Hyperthermie miteinander verglichen.

In der ersten und zweiten Datenerhebung haben insgesamt 25 Patienten ihre Lebensqualitäts (LQ)-Hefte für CRF 1 und CRF 2 zeitgerecht und suffizient ausgefüllt, abgegeben. In der letzten LQ-Bogen-Erhebung haben leider nur noch 16 Patienten ihre LQ-Hefte ausgefüllt und an uns ausgehändigt. In der Auswertung der CRF 1 und CRF 2 berücksichtigten wir 25 Patienten und in der CRF 3, 16 Patienten.

In der Gesamtdarstellung der Ergebnisse (s. Abb. 3 a-c) fällt auf, dass die Bewertung bezüglich der Funktionsskalen (Global-Health-Status, physical function, role function, emotional function, cognitive function und social function) von den Patienten relativ hoch eingeschätzt wurde.

Abb. 3: Darstellung der Scores EORTC C30/ ADS/ Spitzer Index für Total

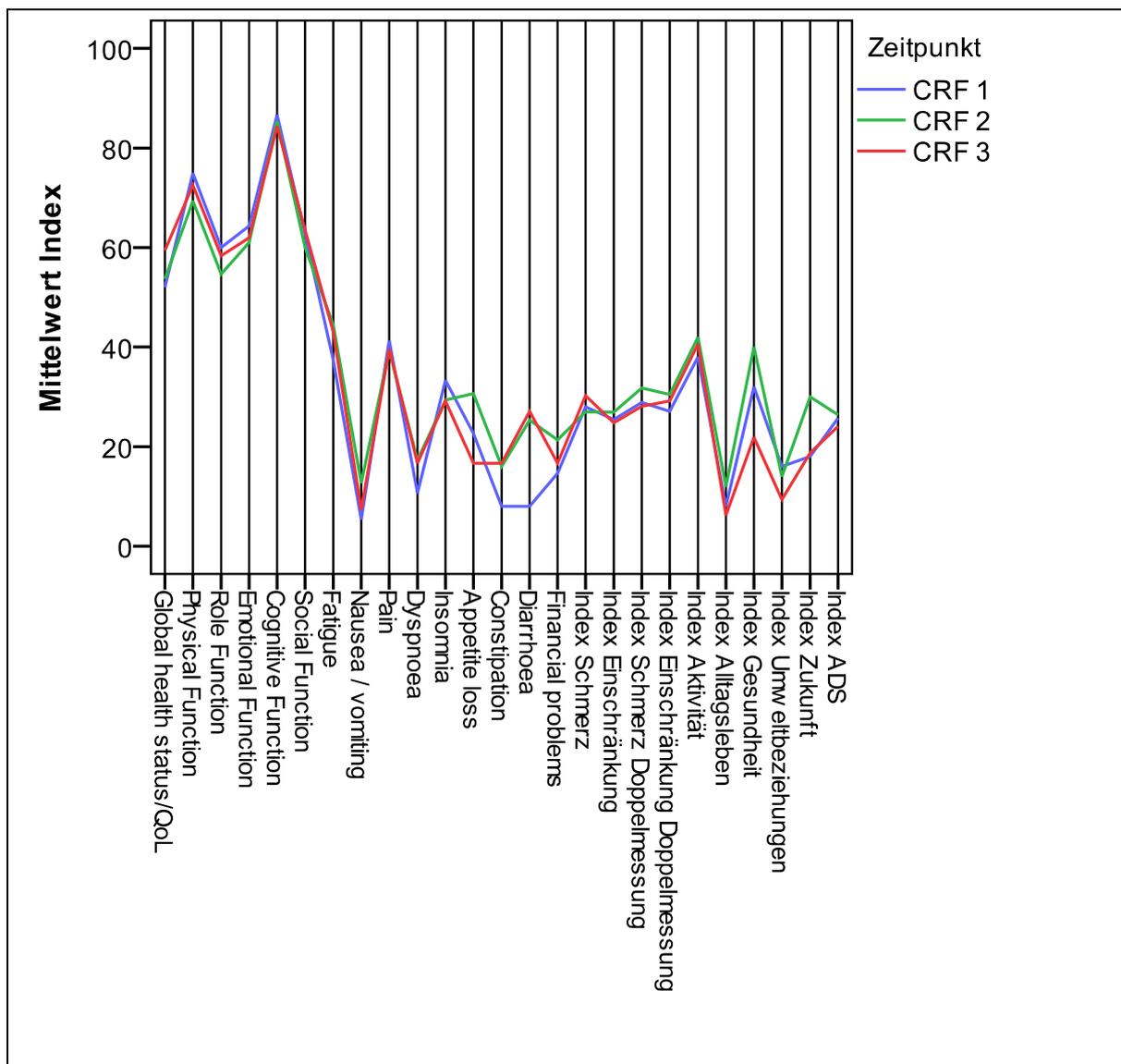


Abb. 4: Darstellung der Scores EORTC C30/ ADS/ Spitzer Index für Arm A

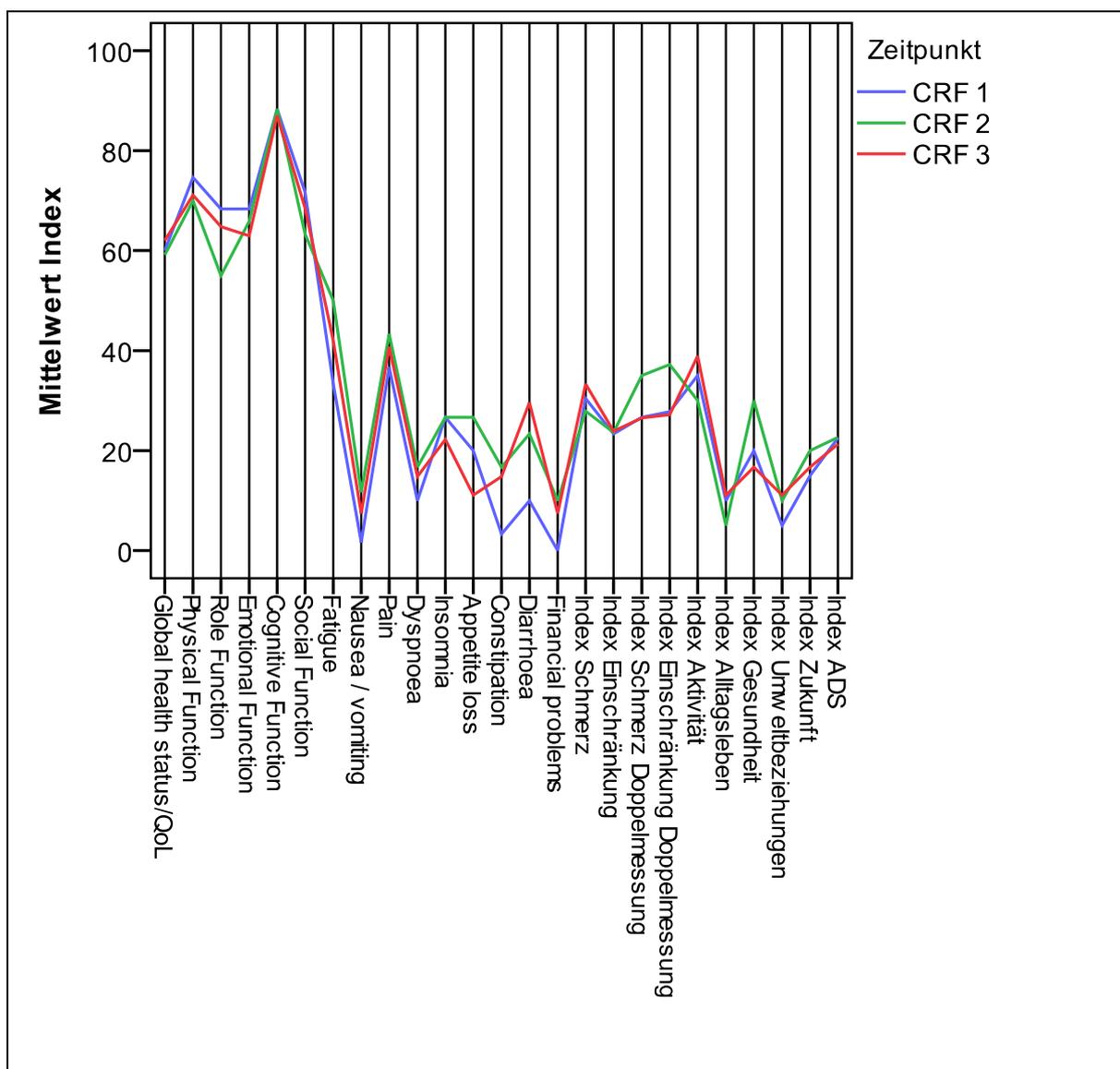
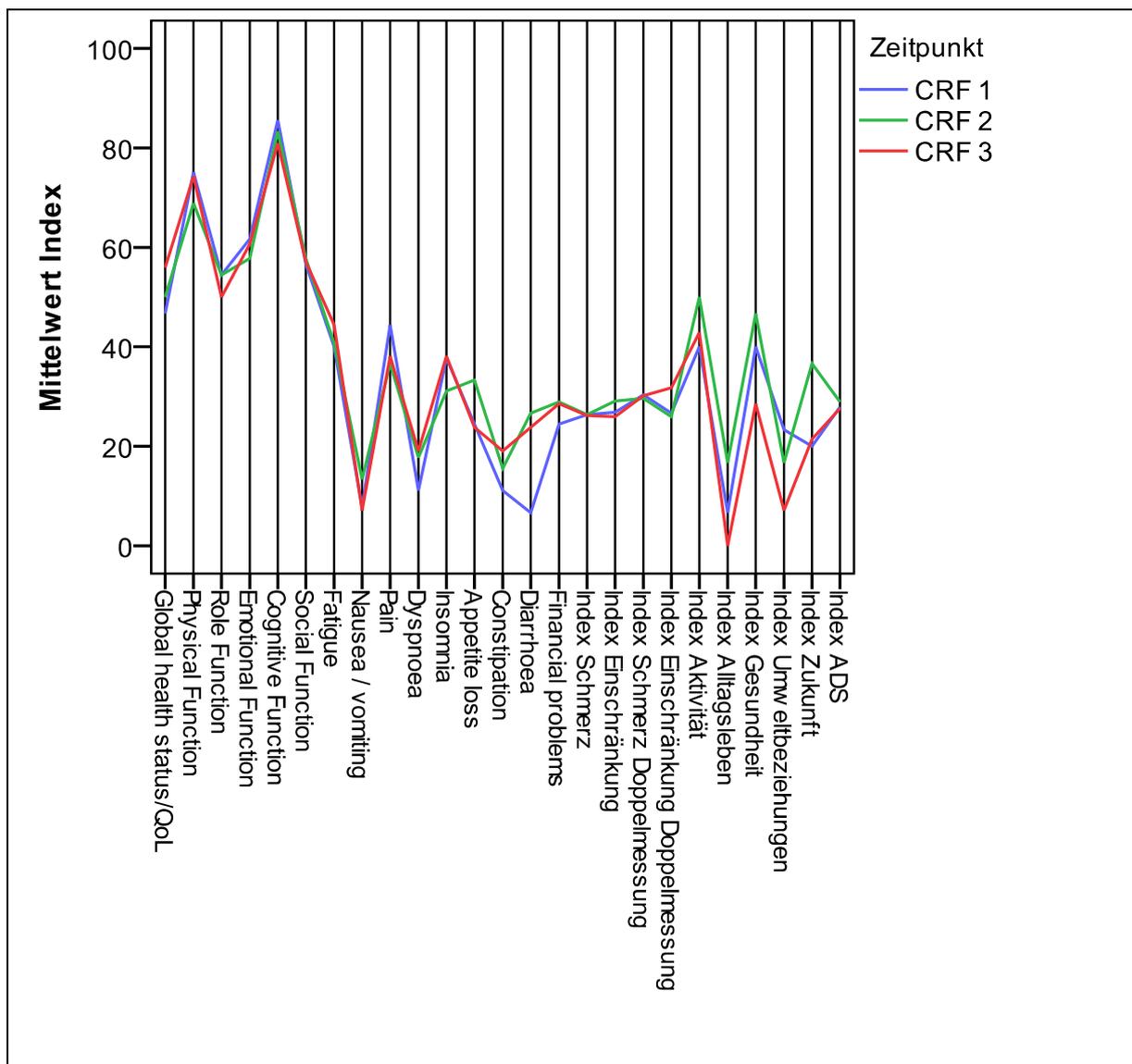


Abb. 5: Darstellung der Scores EORTC C30/ ADS/ Spitzer Index für Arm B

Bei der Beurteilung der Ergebnisse fällt auf, dass im Gesamtkollektiv und in beiden Teilkollektiven, die globale Lebensqualität relativ hoch eingeschätzt wurde. In der Tat lag der mittlere Score für die drei Phasen bei 55,00 und damit auf dem Niveau der altersadjustierten deutschen Allgemeinbevölkerung [42].

Zur besseren Übersicht haben wir alle drei Meßzeitpunkte für MED Total, Arm A, Arm B CRF1, MED CRF2 und MED CRF3 in der unteren Tabelle dargestellt und miteinander verglichen.

Die Abbildungen 4a-c visualisieren mithilfe eines Balkendiagramms die Unterschiede der beiden Studienpopulationen zu den drei verschiedenen Zeitpunkten.

Abb. 6: Unterschiede der gesamten Population zu den drei verschiedenen Zeitpunkten für Total:

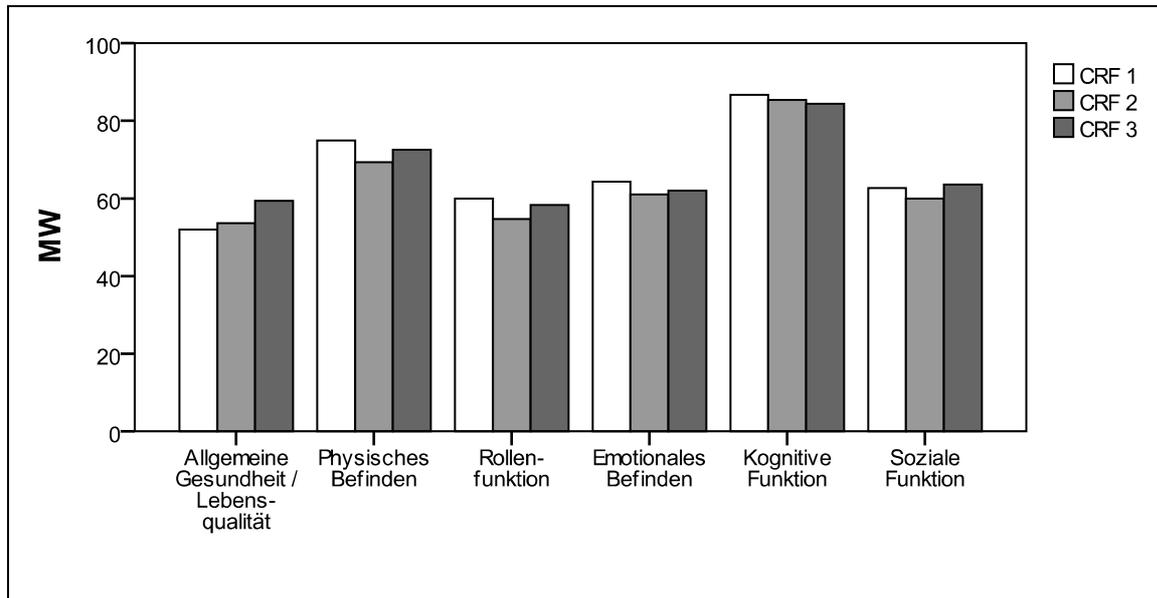


Abb. 7: Unterschiede der HT+CT (Arm A) Population zu den drei verschiedenen Zeitpunkten:

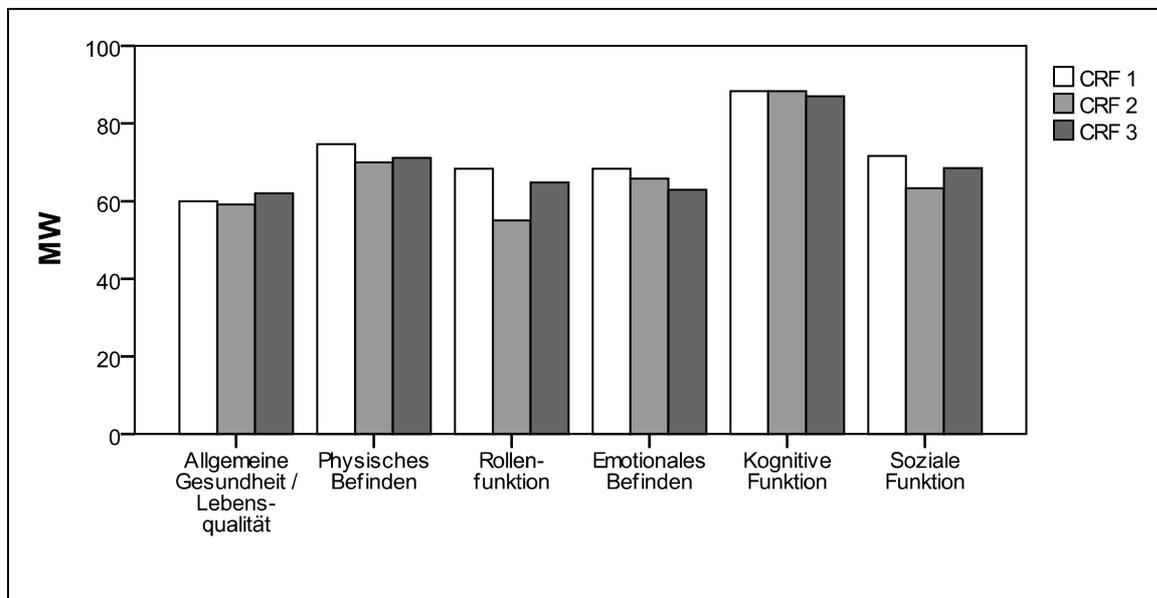
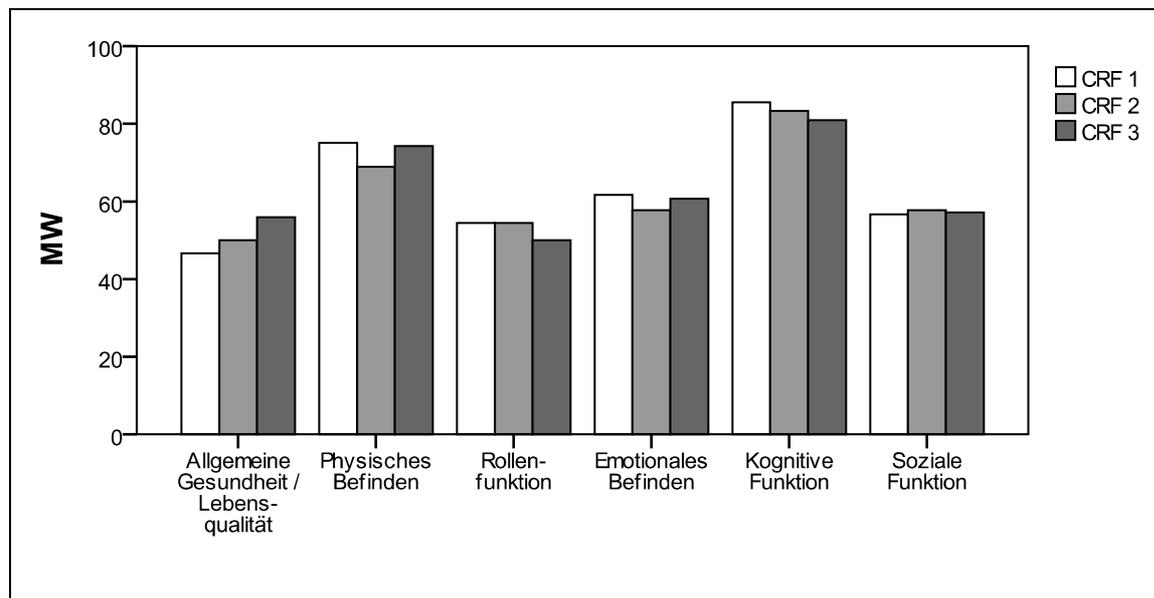


Abb. 8: Unterschiede der CT (Arm B) Population zu den drei verschiedenen Zeitpunkten:



Wie bereits im oberen Abschnitt beschrieben, wurden die Funktionsscores (hoher Score = hohe Lebensqualität) von den Patienten hoch eingeschätzt, v. a. die kognitive Funktion zeigt einen führenden Trend. Allerdings gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Items in den Funktionsscores.

In der ersten Messung (CRF 1) für die „allgemeine Gesundheit (Global-Health-Status)“ gaben beide Patientengruppen eine gute allgemeine Gesundheitsbeurteilung ab, diese wurde in den nächsten beiden Messungen (CRF 2 und 3) als etwas besser aber statistisch nicht signifikant angegeben.

Das „physische Befinden“ bewerteten beide Patientengruppen in der ersten Messung (CRF1) mit 76 Punkten recht hoch, in den letzten beiden Messungen für beide Gruppen zeigt sich im Verlauf eine nicht signifikante aber geringe Verschlechterung des physischen Befindens.

Das „emotionale Befinden“ hielt sich für beide Patientengruppen zu allen 3 Zeitpunkten zwischen 61-64 Punkten stabil.

Die „kognitive“ sowie die „soziale Funktion“ zeigten im Verlauf der drei Messpunkte ebenfalls keine signifikanten Veränderungen.

Ein klinisch relevantes Ergebnis wurde bei den Symptomskalen für „Schmerzen“ deutlich.

Im CRF 1 war ein Trend (Differenz von 13 Punkten) zugunsten des HT-Armes (37 vs. 50). In der zweiten LQ-Beurteilung (CRF 2) hat das Patientenkollektiv im Arm A mit initial 37 Punkten keine Veränderungen angegeben, die Schmerzen im Arm B jedoch sind deutlich gesunken (40 vs. 26). In der letzten Messung zeigen beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede (40 vs. 38).

Abb. 9: Mittelwerte einiger Symptomskalen für Total:

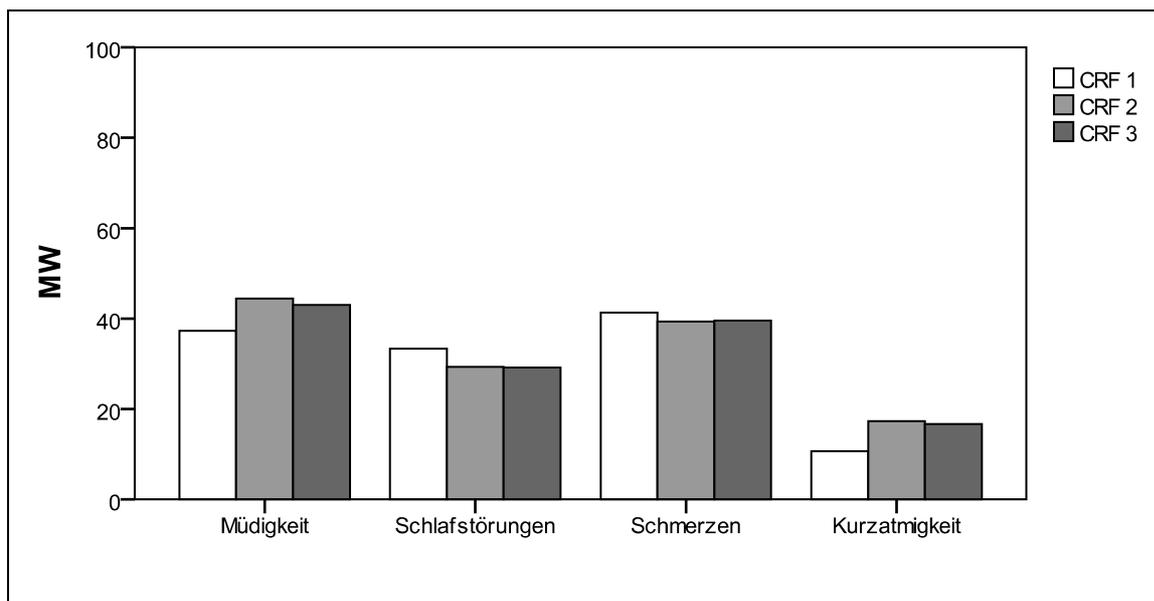


Abb. 10: Mittelwerte einiger Symptomskalen für Arm A:

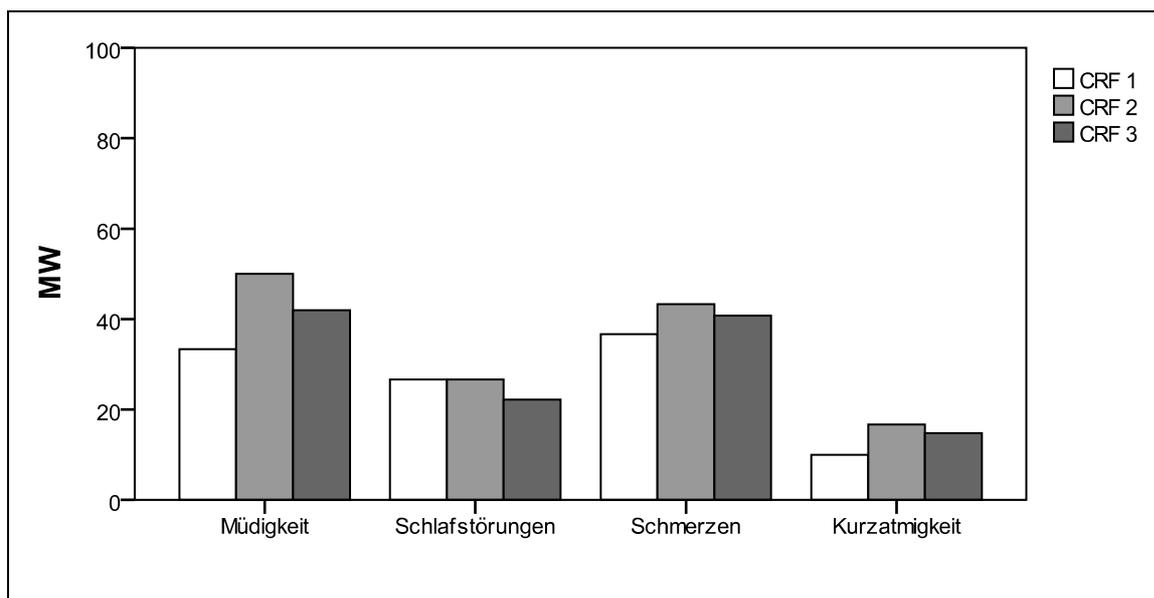
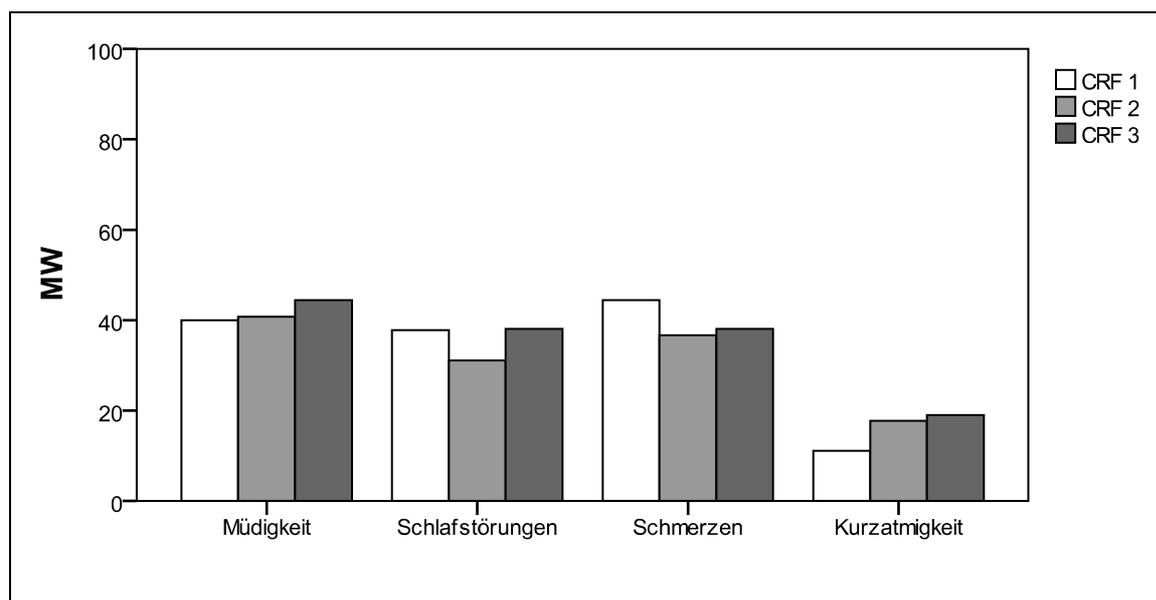


Abb. 11: Mittelwerte einiger Symptomskalen für Arm B:

Erwähnenswert fiel die Auswertung der Einzelitems mit „Insomnia“ aus. Denn die Schlaflosigkeit war im Arm-B (CRF 1) erneut mit 12 Punkten Unterschied zwar klinisch führend, aber statistisch nicht signifikant. Im CRF 2 zeigen beide Gruppen einen Gleichstand bezüglich ihrer Symptome. In der letzten Messung ergibt sich wieder ein nicht signifikanter aber klinisch führender Trend für die Schlaflosigkeit im Arm B.

Da nur vier Frauen in die Studie eingeschlossen wurden, war eine valide geschlechtsspezifische Auswertung nicht möglich.

Die weiteren Einzelitems „Dyspnoe“, „Appetitlosigkeit“, „Durchfall“ und „finanzielle Belastung“ zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen zu allen drei Untersuchungszeiten (s. Abb. 6).

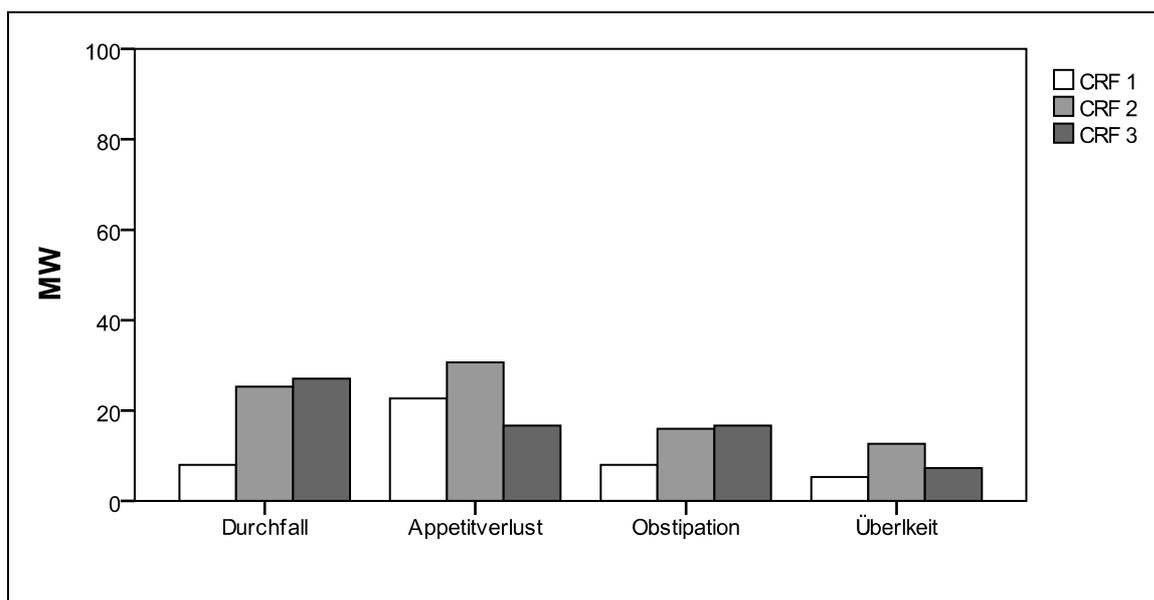
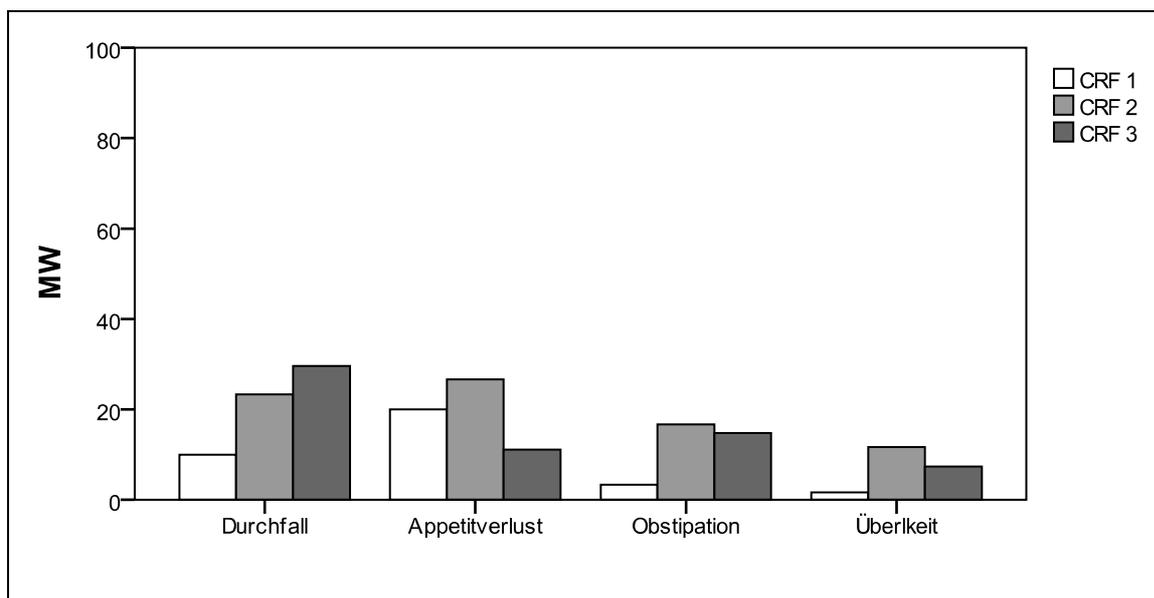
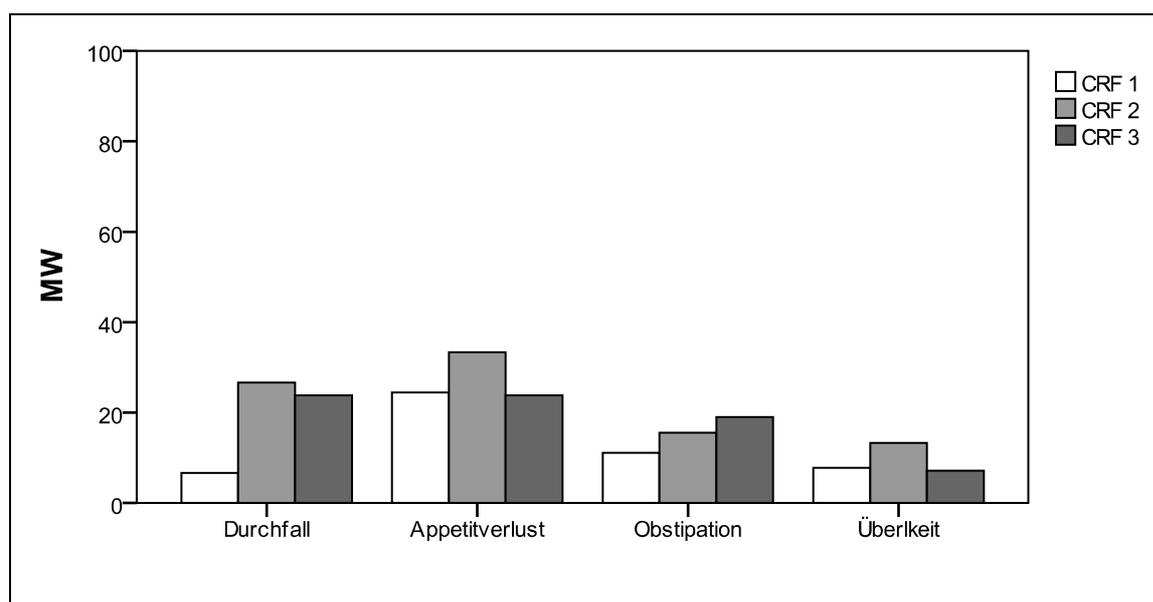
Abb. 12: Mittelwert einiger Symptomskalen für Total:**Abb. 13: Mittelwert einiger Symptomskalen für Arm-A:**

Abb. 14: Mittelwert einiger Symptomskalen für Arm B:

Aus verschiedenen Gründen (LQ-Heft insuffizient ausgefüllt, Heft nicht abgegeben etc.) waren nur 16 Patienten zu allen drei Zeitpunkten auswertbar.

Der Spitzer Index für Aktivität fällt im CRF 1 für den Arm A minimal besser aber nicht signifikant höher aus. Im CRF 2 und 3 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (38 vs. 42).

Im Alltagsleben-Score zeigen beide Therapiegruppen zu allen Meßzeitpunkten ebenfalls keine Unterschiede.

Die Umweltbeziehungen im CRF 1 sind im Arm B höher als im Arm A, allerdings gleichen sich beide Gruppen in den beiden folgenden CRFs 2 und 3 (11 vs. 7) aus und zeigen somit keine signifikanten Unterschiede.

Der Index für die „Zukunft“ fällt zu allen drei Meßzeiten statistisch nicht signifikant zugunsten des Arm B aus. Somit ist die Lebensqualität bezüglich der Items Gesundheit und Lebensqualität für den Arm B uneingeschränkter als für den Arm A.

Die Ergebnisse der ADS-Messung zeigen keinen Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. Insgesamt wird die Depression in beiden Armen als relativ hoch angegeben.

Der Wilcoxon-Test ist ein verteilungsfreies Verfahren zur Prüfung der Unterschiede getrennt für beide Gruppen. Die Lebensqualität, „Zielgröße“ in unserer Studie wurde immer mit 2 Zeitpunkten verglichen (s. Tab. 5)

Tab. 5: Wilcoxon-Test

Merkmal/Zeitpunkte	Gruppe	N	P-Wert
Global-health-Status/QoL CRF 2 – Global-health-Status/QoL CRF 1	A	9	0,875
Global-Health-Status/QoL CRF 2 - Global-Health-Status/QoL CRF 1	B	7	0,250
Global-Health-Status/QoL CRF 3 - Global-Health-Status/QoL CRF 1	A	9	0,781
Global-Health-Status/QoL CRF 3 - Global-Health-Status/QoL CRF 1	B	7	0,500
Global-Health-Status/QoL CRF 3 - Global-Health-Status/QoL CRF 2	A	9	1,000
Global-Health-Status/QoL CRF 3 - Global-Health-Status/QoL CRF 2	B	7	1,000
Global-Health-Status/QoL CRF 2 - Global-Health-Status/QoL CRF 1	Total	16	0,297
Global-Health-Status/QoL CRF 3 - Global-Health-Status/QoL CRF 1	Total	16	0,394
Global-Health-Status/QoL CRF 3 - Global-Health-Status/QoL CRF 2	Total	16	1,000

Alle Ergebnisse der Lebensqualität zeigten in den Wilcoxon-Test einen P-Wert $> 0,05$, sodass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verteilungen festgestellt werden konnte.

Im Mann-Whitney-U-Test untersuchten wir die Gruppenunterschiede (s. Tab. 6) im CRF 1, CRF 2 und CRF 3. Auch hierfür verwendeten wir $n=16$ Patienten. Der P-Wert war in allen drei Untersuchungsergebnissen $>0,05$.

Tab. 6: Mann-Whitney-U-Test

Index/Zeitpunkt	Gruppe	N	MittlererRang	PWert
Global-Health-Status/QoL CRF 1	A	9	9,61	0,313
Global-Health-Status/QoL CRF 1	B	7	7,07	0,313
Global-Health-Status/QoL CRF 2	A	9	9,00	0,642
Global-Health-Status/QoL CRF 2	B	7	7,86	0,642
Global-Health-Status/QoL CRF 3	A	9	9,00	0,673
Global-Health-Status/QoL CRF 3	B	7	7,86	0,673

Mit dem Friedmann-Test untersuchten wir den Zeitverlauf für alle drei Zeitpunkte (s. Tab. 7). Die Ergebnisse für den P-Wert fielen ebenfalls $> 0,05$ aus.

Tab. 7: Friedman-Test

Merkmal/Zeitpunkte	Gruppe	N	Mittlerer Rang	P-Wert
Global-Health-Status/QoL CRF 1	A	9	1,78	0,609
Global-Health-Status/QoL CRF 2	A	9	2,11	0,609
Global-Health-Status/QoL CRF 3	A	9	2,11	0,609
Global-Health-Status/QoL CRF 1	B	7	1,57	0,309
Global-Health-Status/QoL CRF 2	B	7	2,21	0,309
Global-Health-Status/QoL CRF 3	B	7	2,21	0,309
Global-Health-Status/QoL CRF 1	Total	16	1,69	0,162
Global-Health-Status/QoL CRF 2	Total	16	2,16	0,162
Global-Health-Status/QoL CRF 3	Total	16	2,16	0,162

Bei den Testergebnissen wird hier nur der Mann-Whitney-U-Test mit der maximalen Fallbasis berechnet. Bei dem Wilcoxon-Test ist dies nicht zu empfehlen, da hier die Zeitvergleiche dieselbe Fallbasis aufweisen sollten und außerdem der Friedmann-Test als globaler Test über alle Zeitpunkte berechnet wurde. Für die Paarvergleiche der Zeitpunkte (Wilcoxon-Test) sollte die Fallbasis mit der des globalen Tests übereinstimmen.

Tab. 8: Mann-Whitney-U-Tests mit maximaler Fallbasis

Index / Zeitpunkt	Gruppe	N	Mittlerer Rang	P-Wert
Global health status/QoL CRF 1	A	10	15,50	0,177
	B	15	11,33	0,177
Global health status/QoL CRF 2	A	10	14,60	0,397
	B	15	11,93	0,397
Global health status/QoL CRF 3	A	9	9,00	0,681
	B	7	7,86	0,681

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass die statistische Auswertung aller drei Tests (Mann-Whitney-U-Test, Friedmann Test, Wilcoxon-Test) in unserer Studie bei dem vorbestrahlten Patientenkollektiv mit einem Rektumkarzinomrezidiv keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Zeitpunkten zeigten, das gilt für Total sowie für die Therapiegruppen A und B.

5 Diskussion

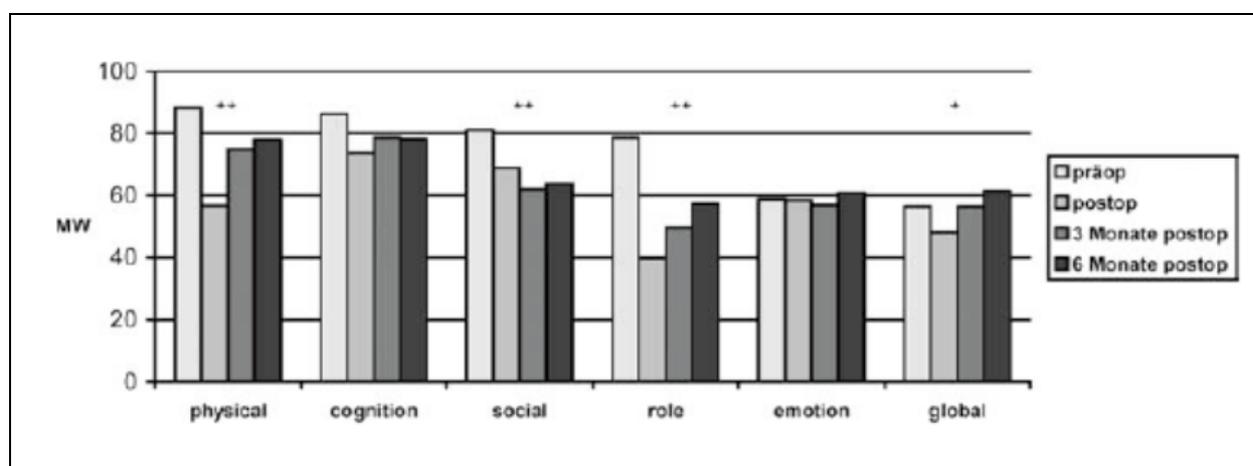
Das Ziel dieser Studie war es, die Lebensqualität von bereits früher bestrahlten Patienten mit einem Rektumkarzinomrezidiv dezidiert zu erheben und mit der publizierten Literatur sowie den beiden Gruppen zu vergleichen. Als Parameter für die LQ wurden zur Datenerhebung Fragebögen (QLQ-C30, ADS, Spitzer-Index) genutzt.

Verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien fällt auf, dass in der Literatur kaum detaillierte Daten zur Subgruppe von Patienten mit vorbestrahlten Lokalrezidiven von Adenokarzinomen des Rektums gibt.

Burghofer et al. 2006 untersuchten in ihrer Arbeit zu 4 verschiedenen Zeitpunkten die Lebensqualität bei 146 Rektumkarzinom-Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterzogen. Sie wurden prospektiv für einen Zeitraum vor der Operation bis sechs Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erfasst. Von besonderem Interesse war die Untersuchung des präoperativen Ausgangsniveaus der LQ. Des Weiteren wurde geprüft, ob geschlechtsspezifische Unterschiede bei der LQ-Auswertung vorhanden waren.

Den ersten Fragebogen erhielten die Patienten nach ihrer Aufnahme im Krankenhaus einen Tag vor der Operation, der zweite Fragebogen war postoperativ vor der Entlassung auszufüllen. Drei bzw. sechs Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus folgten die letzten beiden LQ-Befragungen. Die Ergebnisse sind der Abbildung 7 zu entnehmen

Abb. 15: Patienteneinschätzungen auf den funktionellen Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 zu den vier Erhebungszeitpunkten ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$) Vergleich präop. versus 6 Monate postop.)



Diese Studie zeigte, dass die emotionale Befindlichkeit bereits vor der ersten Messung stark beeinträchtigt war. Im Geschlechtsvergleich erbrachte der multivariate Vergleich einen hochsignifikanten Unterschied in der Befindlichkeit weiblicher und männlicher Patienten. Die weiblichen Patienten klagten im gesamten Erhebungszeitraum über eine stärkere Beeinträchtigung ihres emotionalen Befindens als Männer. Die übrigen Symptome unterschieden sich nicht geschlechtsspezifisch [14].

Verglichen mit unseren Ergebnissen in der ersten Messreihe sind die Zahlen von Burghofer bezüglich global-, physical-, role-, emotional-, cognitive und social function nahezu gleich ausgefallen. Aufgrund der operativen Nebenwirkungen schneiden die Patienten in der Burghofer-Studie in der zweiten Messung schlechter ab. Ein Vergleich der letzten beiden Messungen der Funktionssymptome mit unseren Ergebnissen zeigt, dass es kaum Unterschiede gibt.

Weitere Studien beziehen sich auf die Lebensqualität nach der Anlage eines künstlichen Darmausgangs z. B. Sprangers et al. [96]. Eine Studie von Schlag und Mamani zeigte eine Einschränkung der Lebensqualität generell nach Rektumkarzinomoperation [84].

Zwei internationale Studien (Jess et al. 2002, Dänemark, und Allal et al. 2000, Schweiz) zeigen anhand ihrer Klientel, dass sich die Lebensqualität von Patienten nach sphinktererhaltender Operation von der von Patienten nach abdominoperinealer Exstirpation kaum unterschied [47, 5].

Minsky et al. konnten nachweisen, dass ein professionell angelegtes Kolostoma mit guten funktionellen Ergebnissen im Vergleich zu nicht Stoma-Patienten zu keiner schlechteren Einschätzung der Lebensqualität führte [69].

Vor allem gibt es viele Arbeiten über Patienten mit Zustand nach operativer Versorgung des Rektumkarzinoms. Stechl et al. untersuchten in ihrer Arbeit die Lebensqualität bei Patienten mit Zustand nach vollständiger Beckenbodenexenteration und palliativer Resektion des Os sacrum beim Lokalrezidiv des Rektumkarzinoms und zeigten, dass eine Beckenbodenrekonstruktion mit freien mikrochirurgischen Latissimuslappen nach Exenteratio pelvis, die Morbidität verminderte und die Lebensqualität durch dieses interdisziplinäre Konzept verbesserte [98]. Viele Arbeiten beschreiben den prä- und postoperativen Verlauf der Lebensqualität bei den Rektumkarzinom-Patienten.

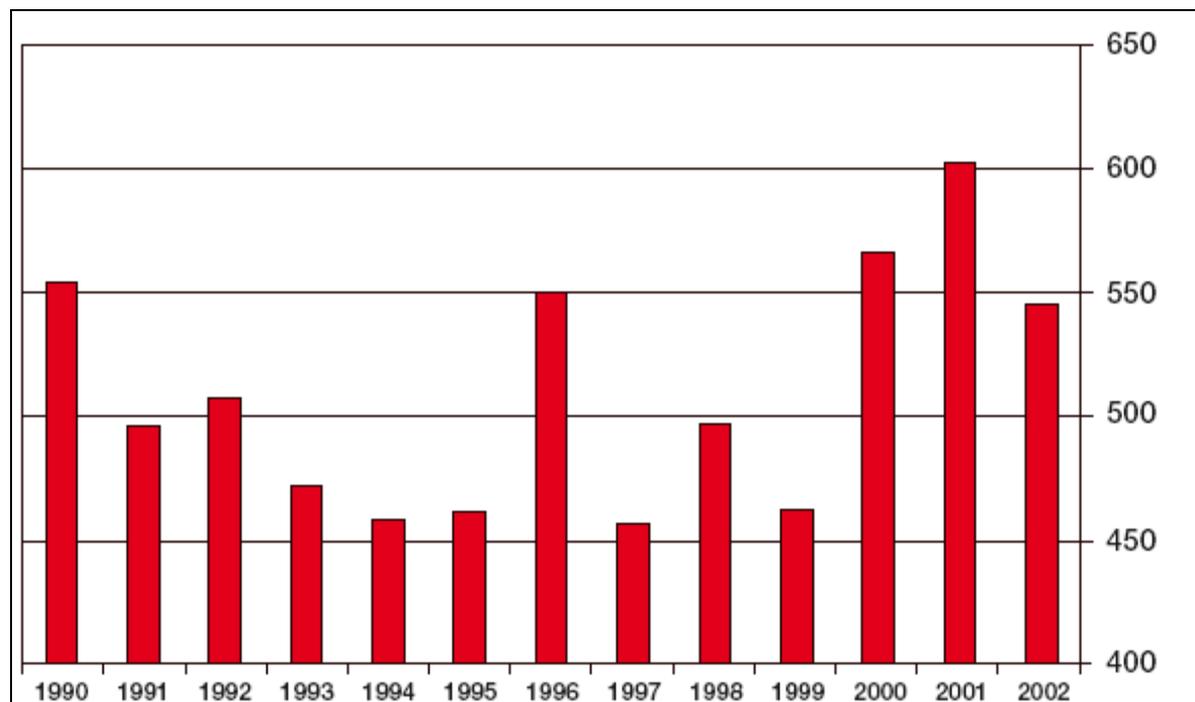
Andere Arbeiten aus der Strahlentherapie, z. B. von Tonus et al., untersuchten die Lebensqualität bei der Behandlungsalternative durch intraoperative Radiotherapie mittels Afterloading-flap-Technik bei Patienten mit einem Kolon- und Rektumkarzinomrezidiv sowie bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Primärtumor. Die angewendete Afterloading-flap-Technik konnte bei

vorbestrahlten Patienten angewendet werden. Die Untersuchung erfolgte zwischen 1994-1997 an einem Patientenkollektiv von 27 Patienten. Die (Hypo) These aus den Ergebnissen zur Lebensqualität war, dass die Afterloadingtherapie im Vergleich zur Radiochemotherapie als weniger belastendes Verfahren zur Therapie von Kolon- und Rektumkarzinomrezidiven anzusehen ist. Allerdings handelt es sich bei dieser Afterloading-Flab Technik, aufgrund der geringen dokumentierten Fallzahlen um ein noch experimentelles Verfahren [101].

In anderen Studien wird eine Verschlechterung der Lebensqualität unter einer primären Strahlentherapie sowohl beim Rektumkarzinom als auch bei anderen Tumorentitäten gezeigt. In der Arbeit von Sehlen et al. (2000) wurde die Lebensqualität nach einer Bestrahlungstherapie an 265 Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten geprüft [90]. Es zeigte sich eine Verschlechterung der Lebensqualität während der gesamten Strahlentherapie. Den Einfluss der Radiotherapie bei unterschiedlichen Tumorentitäten untersuchte auch Liu et al. (1998), er zeigte, dass die LQ am Ende der Therapie am schlechtesten war, zeigte aber auch dass die LQ sich bereits einen Monat nach dem Therapieende verbesserte [61]. Auch Guren et al. (2003) untersuchte die LQ unter einer Strahlentherapie bei Patienten mit einem Rektumkarzinom. Er zeigte, dass sich die Symptome in den Bereichen Diarrhoe, Fatigue, Appetitlosigkeit, physische-, soziale- und globale Funktion verschlechterten [35, 36]. In der Auswertung unserer Studie konnte bei den Patienten beider Arme eine Symptomzunahme bezüglich der Diarrhoe und der Fatigue in den letzten beiden Messungen beobachtet werden, die wir am ehesten als Chemotherapienebenwirkung interpretierten. Eine nicht signifikante Abnahme der LQ zeigte sich in den Symptomen Appetitlosigkeit, physische-, soziale- und globale Funktion.

Der Stellenwert der Hyperthermie gewinnt zunehmend an Bedeutung. Die Anzahl der wissenschaftlichen Veröffentlichungen über die Hyperthermie steigt in der Onkologie

Abb. 16: Jährliche Anzahl der wissenschaftlichen Veröffentlichungen über die Hyperthermie in der Onkologie [99a]



In einer Studie von Lutgens et al. (2010) wurden die Hyperthermie und Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom angewendet. Auch in dieser Studie wurde die kleine Fallzahl bemängelt [62, 63].

In einer EORTC-Studie prüften Gellermann et al. (2006) die Hyperthermie bei den Hochrisiko-Weichteilsarkomen. Hierbei zeigte sich eine Wirkungsverstärkung der präoperativen Chemotherapie unter regionaler Hyperthermie [33].

Inzwischen liegen über 40.000 Untersuchungen vor, davon mindestens 21 randomisierte Studien zur Hyperthermie bei verschiedenen Entitäten. Die randomisiert kontrollierten Studien zeigten hinsichtlich Ansprechrate und Überleben ein deutlich besseres Ergebnis in der additiven Nutzung der Hyperthermie. Besonders deutlich konnte dies bei Tumoren des Rektums [41, 113], der Blase [59], der Leber [66], der Lunge [100], der Prostata [100] und der Zervix [21] gezeigt werden.

In der Zusammenschau der vielen Arbeiten über Lebensqualität fehlt die Untersuchung der Gruppe der vorbestrahlten Patienten mit einem Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms. D. h., vergleichbare Ergebnisse gibt es nicht, es gibt nur Arbeiten mit derselben Entität, aber mit anderen Problemstellungen.

Die einzige ähnliche Arbeit ist die Studie "Influence of neoadjuvant radiochemotherapy combined with hyperthermia on the quality of life in rectum cancer patients". Die Studie wurde mithilfe des Gastrointestinal-Quality-of-Life-Index (GIQLI) durchgeführt. Der sog. GIQLI berücksichtigt 41 Parameter: 19 Parameter betreffen die Symptome der Krankheit, fünf das emotionale Befinden, sieben die physischen Funktionen, vier das soziale Umfeld und sechs die subjektive Wahrnehmung der medizinischen Behandlung. Es wurden insgesamt 137 Patienten mit einem fortgeschrittenen Rektumkarzinom eingeschlossen. 68 Patienten (49,6 %) erhielten eine Kombinationstherapie aus Bestrahlung, Chemotherapie und Hyperthermie, während 69 Patienten (50,4 %) nur bestrahlt wurden. Die Lebensqualität wurde vor und nach der neoadjuvanten Chemotherapie, sowie kurz nach der Operation und im Verlauf evaluiert.

Die globalen GIQLI-Werte wiesen zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede bezüglich der Lebensqualität beider Gruppen auf [113].

Das Ergebnis unserer Studie zeigt, dass die Lebensqualität der untersuchten Patienten mit einem vorbestrahltem Rektumkarzinomrezidiv in der Erkrankungs- bzw. Therapiephase nur geringfügig eingeschränkt wird, wobei zu berücksichtigen ist, dass es sich bei den Werten immer um Mittelwerte, bzw. Medianwerte handelt. Die Einschätzung der globalen Lebensqualität sowie die Fragen zu den funktionellen Skalen sind in der ersten Messphase bereits sehr hoch ausgefallen.

Leider fielen einige Ergebnisse im CRF 1 zugunsten des HT-Armes (Hyperthermie Arm A) aus, d. h., die Patienten hatten bezüglich der Symptome prätherapeutisch tendenziell etwas besser abgeschnitten. Im CRF 1, in der ersten LQ-Messung, haben die Patienten im HT-Arm (Arm A) weniger Schmerzen angegeben. Somit waren die Ausgangsbedingungen für die erste Messung ungleichmäßig verteilt. In der zweiten Datenerhebung, d. h. nach dem ersten Zyklus Chemotherapie + HT, fokussiert sich der Schmerz auf die Gruppe im HT-Arm (40 vs. 26). In der dritten Messung sehen wir für beide Gruppen einen Rückgang und gleichzeitig auch einen Gleichstand der Schmerzen (33 vs. 33). Der HT-Arm korreliert mit progredienten Schmerzen, die sich unter zusätzlicher Schmerzmittelapplikation (Novamin, Fentanyl) bei der letzten Messung normalisiert haben.

Auch in der Beurteilung der Schlaflosigkeit zeigt sich ein nicht signifikanter Trend zugunsten des Arm A. Hier geben die Patienten im HT-Arm (CRF 1) weniger Schlaflosigkeit an (29 vs. 38), möglicherweise korreliert dieses Ergebnis mit der hohen Erwartung an die HT. Dieser nicht signifikante Trend erholt sich in der zweiten Messung und beide Gruppen zeigen im CRF 2 kei-

nen Unterschied mehr (29 vs. 28). Mögliche Ursachen wären die nicht erfüllten Erwartungen an die Hyperthermie verbunden mit progredienten Schmerzen (Arm A, CRF 2).

Allerdings ändert sich das Gleichgewicht in der letzten Messung erneut zugunsten des HT-Armes (22 vs. 38). Vergleichend mit den emotionalen Ergebnissen fällt auf, dass im Arm B (CRF 3) eine statistisch nicht signifikante Verschlechterung des emotionalen Befindens stattfindet, welches die Schlaflosigkeit fördert.

Da die Patienten zum Zeitpunkt des CRF1 bereits randomisiert waren und wussten, in welchem Therapiearm sie sich befinden, interpretieren wir dieses Ergebnis möglicherweise als emotional getriggert. Denn betrachtet man die Lebensqualität als ein multidimensionales Model (s. Abb. 1), kann man sagen, dass der Bewertungsprozess von situativen Faktoren beeinflusst wird. D. h., dass die subjektive Beurteilung der Lebensqualität zu einem bestimmten Zeitpunkt in Anbetracht der Situation getroffen wird.

In der weiteren Betrachtung der Daten, zeigen sich in den funktionellen Items für beide Arme keine signifikanten Unterschiede.

Zur Erfassung der Lebensqualität haben wir mit den Fragebögen der ADS, der Spitzer-Score und der EORTC-QLQ-C30 gearbeitet, wobei C30 für die 30 Kernfragen steht. Der EORTC-Bogen ist speziell für Tumorpatienten entwickelt, wobei dieser Fragenbogen je nach Entität um ein spezielles Modul ergänzt werden kann.

Wir führten unsere Befragungen zu drei verschiedenen Zeitpunkten durch, um die Lebensqualität sowohl unabhängig als auch in Abhängigkeit der Therapie zu evaluieren. Einschränkend ist zu sagen, dass die Fallzahl teilweise zu gering war, um signifikante Ergebnisse zu erzielen. Bei kleinen Effekten sind höhere Fallzahlen für eine Signifikanz nötig [9].

In den letzten Jahren wurden die LQ-Analysen zunehmend Ziel klinischer Studien. Insbesondere in der Onkologie kommt ihnen aufgrund der begrenzten Lebenserwartung betroffener Patienten eine immer größere Bedeutung zu. Die chirurgische Forschung hat sich in den letzten Jahren zunehmend mit der postoperativen Lebensqualität beschäftigt [103].

Die Aufrechterhaltung der verlängerten Lebensqualität ist neben dem Überleben das wichtigste Behandlungsziel vor allem für die palliativen nicht heilbaren onkologischen Patienten. In vielen Studien wird die Lebensqualität als sekundärer Endpunkt festgelegt. Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann man heutzutage mit naturwissenschaftlichen Methoden valide erfassen. So lassen sich Auswirkungen von Krankheit und Therapie systematisch darstellen und vergleichen.

6 Zusammenfassung

Die Lebensqualität ist ein zunehmend wichtiger Qualitätsfaktor in der Onkologie. Detailliertere Lebensqualitäts-Daten zur Subgruppe von Patienten mit bestrahlten Lokalrezidiven von Adenokarzinomen des Rektums existieren nicht.

Die Anzahl der Arbeiten zur Lebensqualität von Patienten mit Rektumkarzinom, nach chirurgischen Interventionen hat in den letzten Jahren dynamisch zugenommen. Der Terminus „Lebensqualität“ etablierte sich vom Außenseiterthema zu einem wichtigen Forschungsgegenstand.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung der Lebensqualität in einer Studienpopulation von Patienten mit vorbestrahltem Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms, sowie der Vergleich der Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen dieser Studie (hypertherme Chemotherapie versus alleinige Chemotherapie).

Im Rahmen dieser Studie wurden im Zeitraum von 2001 bis 2005 bei 31 Patienten mit einem Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms die Lebensqualität untersucht.

Zur Datenerhebung wurden Fragebögen der EORTC-QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) genutzt (siehe M.M).

Von 25 Patienten konnten die Fragebögen ausgewertet werden. Die Lebensqualität in der Patientengruppe mit einem bestrahlten Kolorektalkarzinomrezidiv war vor Therapiebeginn und Therapiephase nur gering eingeschränkt.

Überraschenderweise wurde die Lebensqualität von den Studienpatienten vor Therapie als vergleichbar gering eingeschränkt wahrgenommen wie von Patienten mit Rektumkarzinom vor Operation.

Anhang

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Histologisch gesichertes Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms
- Symptomatisches Lokalrezidiv (Schmerz/Missempfindung)
- Alter zwischen 18 und 75 Jahren, Karnofski-Status >70 %, geschätzte Lebenserwartung >4 Monate
- Radiotherapeutische Vorbehandlung mit 40 Gy
- Keine Chemotherapie, Radiotherapie oder tumorspezifische Operation während der letzten 4 Wochen
- Keine Vorbehandlung mit Oxaliplatin
- Messbares (Referenzläsion >2 cm) bzw. evaluierbares Lokalrezidiv
- Ausreichende Knochenmarkreserve (Thrombozyten >100/nl, Leukozyten >3,0/nl), ausreichende Organfunktion (vgl. Ausschlusskriterien)
- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien:

- Vorangegangene Therapie mit Oxaliplatin
- Zweitmalignom während der letzten 5 Jahre (außer adäquat behandeltem synchronem kolorektalem Karzinom, Carcinoma in situ der Cervix uteri, Basaliom oder spinozelluläres Hautkarzinom)
- Nicht adäquat behandelte Harnstauungsniere, Niereninsuffizienz mit Kreatinin i. S. >2,0 mg %
- Ausgedehnte bzw. symptomatische Lebermetastasierung (GOT, GPT >3N, Bilirubin >2 N)
- Symptomatische oder disseminierte Knochenmetastasierung außerhalb des Beckens, symptomatische Peritonealkarzinose

- Antikoagulation mit Kumarinen
- Myokardinfarkt während der letzten 6 Monate, instabile Angina pectoris, höhergradige Einschränkung der Ventrikelfunktion (Herzinsuffizienz >NYHA III°), nicht einstellbarer arterieller Hypertonus
- Nicht ausreichend behandelte chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
- Nicht eingestellte Stoffwechselerkrankungen
- Erworbenes Immundefizitssyndrom, dauerhaft erforderliche Behandlung mit Immunsuppressiva
- Schwangerschaft und Stillzeit, fehlende Durchführung einer effektiven Kontrazeption
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit aufgrund einer psychischen Erkrankung
- Vorliegen absoluter Kontraindikationen gegen die Medikation
- Vorliegen absoluter Kontraindikation gegen regionale Hyperthermie (Metallimplantate, wie Herzschrittmacher oder Hüftgelenkersatz)

TNM-Stadium:

- Tx: Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- TIS: Karzinoma in situ
- T1: Tumor infiltriert die Submukosa
- T2: Tumor infiltriert die Muscularis propria
- T3: Tumor infiltriert die M. propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
- T4: Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/ oder perforiert das viszerale Peritoneum
- T4a: Tumorperforation in das viszerale Peritoneum
- T4b: Tumordinfiltration in andere Organe oder Strukturen

N-Status:

- Nx: Benachbarte (regionäre) Lymphknoten sind nicht beurteilbar
- N0: Kein Anhalt für benachbarte Lymphknotenmetastasen
(mindestens 12 Lymphknoten wurden untersucht)
- N1: Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
- N1a: 1 LK Metastase
- N1b: 2-3 LK-Metastasen
- N2: Metastasen in mindestens 4 oder mehr regionären Lymphknoten
- N2a: 4-6 LK-Metastasen
- N2b: Mindestens 7 LK-Metastasen

M-Status:

- Mx: Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0: Kein Anhalt für Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen
- M1a: Metastasen in nur einem Organ (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten)
- M1b: Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Zellähnlichkeit = GRADING

- Gx: Präparat feingeweblich nicht beurteilbar
- G1: Hochdifferenzierter Tumor
- G2: Mäßig differenzierter Tumor
- G3-4: Schlecht differenzierter/undifferenzierter Tumor

R = Residualtumor (Resttumor nach OP)

Rx: Residualtumor kann nicht bestimmt werden

R0: Kein Residualtumor

R1: Mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor

R2: Sichtbarer Residualtumor

Fragebogen EORTC-QLQ-C30 (Version 2.0)

Name:

Datum:

Befragungstermin:

Geburtsdatum:

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

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mußten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlen Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlen Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. das Zeitungslesen oder Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlen Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4

Während der letzten Woche

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Hatte ich Rückenschmerzen?	1	2	3	4
32. Hatte ich Schmerzen im Gesäßbereich?	1	2	3	4
33. Hatte ich ein unangenehmes Gefühl (Mißempfindung) im Rücken bzw. Gesäßbereich?	1	2	3	4
34. Hatte ich Schmerzen nicht nur im Gesäß, sondern diese zogen sich hinten bis in das Bein?	1	2	3	4
35. Hatte ich Schmerzen innen an den Beinen bzw. im Schambereich?	1	2	3	4
36. Litt ich unter Taubheit bzw. Kribbeln in den Beinen bzw. in den Füßen?	1	2	3	4
37. Hatte ich ein taubes Gefühl, Kribbeln und/ oder Brennen im Schambereich oder innen an den Beinen?	1	2	3	4
38. Hatte ich andere Beschwerden, nämlich:	1	2	3	4

Unter welchen Einschränkungen haben Sie besonders gelitten?

Während der letzten Woche

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
39. Hatte ich Beschwerden beim Sitzen?	1	2	3	4
40. Hatte ich Probleme, auf dem Rücken zu liegen?	1	2	3	4
41. Musste ich häufiger den Stomabeutel wechseln? <i>Bitte durchstreichen, wenn kein künstlicher Darmausgang</i>	1	2	3	4
42. Hatte ich Schwierigkeiten, mich zu bewegen?	1	2	3	4
43. Hatte ich Durchfall?	1	2	3	4
44. Hatte ich Verstopfung?	1	2	3	4
45. Hatte ich Probleme beim Wasserlassen?	1	2	3	4
46. Hatte ich Probleme, das Wasser zu halten?	1	2	3	4
47. Hatte ich Bauchschmerzen oder Krämpfe?	1	2	3	4
48. Fühlte ich mich kraftlos?	1	2	3	4
49. Hatte ich andere Beschwerden, nämlich:	1	2	3	4

Literaturverzeichnis

1. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergmann B, et al. The European Organization for Research and Treatment of cancer. A quality of life Instrument for use in international clinical trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85, 365-376
2. Aaronson NK, Bullinger M, Ahmedzai S, A modular approach to quality of life assesment in cancer clinical trials. In: Scheulen H, Kay R, Baum M (eds.). *Cancer clinical trials: A critical Appraisal*. Springer, Berlin 198, 231-249
3. Aaronson NK, Calais da Silva FC, Measurement of Quality of Life in Cancer Research. In: *Surgical Oncology*, Hrsg. Veronesi U. Springer Verlag 458-460
4. Aaronson NK, Calais da Silva FC, Measurement of Quality of Life in Cancer Research. In: *Surgical Oncology*, Hrsg. Veronesi U. Springer Verlag 460-466
5. Allal AS et al. Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers, feasibility, oncologic results and quality of life outcomes. *Br J Cancer*. 2000 March; 82 (6): 1131-7
6. Amichetti M, Lay G, Cagliari neuro-oncology gropup, Italy, Department of Radiation Oncology, "A Businico" Regional Oncological Hospital, Cagliari, Italy, *Tumori* 2005 Mar-Apr; 91 (2): 163-7
7. Betz E, Bowder I, Hege-Scheuning G (1993), Der Einfluß einer Einstellung auf Opiode auf die Lebensqualität des Karzinomschmerzpatienten, *Schmerzkongreß Mannheim 1993*
8. Bokey EL et al. Local recurrence after curative excision oft he rectum cancer without adjuvant therapy, role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 1999; 86 (9); 1164-70
9. Bortz J G A, Lienert A, *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung-Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben*, Springer 2003, ISBN 3-540-00069-0, S 138 ff, 177 ff, 186 ff
10. Bullinger M. Lebensqualität: Grundlagen und Anwendungen. In Petermann F, Bergmann K-C (Hrsg.). *Lebensqualität und Asthma*. Quintessens, München 1994 17-28
11. Bullinger M. Erhebungsmethoden. In: Tüchler H, Lutz D (Hrsg.). *Lebensqualität und Krankheit. Auf dem Weg zu einem medizinischen Kriterium Lebensqualität*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1991, 84-96

12. Bullinger M, Heinisch M, Ludwig M et al. Skalen zur Erfassung des Wohlbefindens: Psychometrische Analysen zum „Profile of Mood States“ (POMS) und zum „Psychological Wellbeing Index“, *Gastroenterol* 2001, 39(6), 475-481
13. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J (1995). Der deutsche SF-36 Healthy Survey. Übersetzung und psychomotorische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften*, 3, 21-36
14. Burghofer K, Jauch K-W. Die Lebensqualität von Rektumkarzinom-Patienten: Ergebnisse einer prospektiven Längsschnittuntersuchung. *Visceralchirurgie* 2006; 41: 125-131
15. Camma et al. 2000, Colorectal cancer collaborative Group 2001. Preoperative Radiotherapy for Resectable Rectal Cancer. A Meta-analysis. *JAMA* 2000; 284(8): 1008-1015
16. Camilleri Brennan J, Steel RJ, Objective assessment of morbidity and quality of life after surgery for low rectal cancer. *Colorectal Dis* 2002, 61-66
17. Campbell, "The quality of American life", Perceptions, evaluations and satisfactions. New York: Russel Sage Foundation 1976, 165-73
18. Cella DF, Quality of life: Concepts and definition. *J Pain. Journal palliative care*, 8 (1994), 8-13
19. Cella DF et al. : Cancer related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivor, *Journal of clinical oncology* 2001, 19, 3385
20. Chatwin NA, Ribordy M, Givel JC, Clinical outcomes and quality of life in rectal cancer patients: a four year prospective study. *Ann Surg* 2003, (238) 203-21
21. Cho CH, Hildebrandt B, Gellermann J et al. Neue Behandlungsansätze bei Zervixkarzinomen. Studienergebnisse, Studienkonzepte und technologische Weiterentwicklung. *Der Onkologe* 2006; 12; 923-930
22. De Haes J et al, Measuring the quality of life of cancer Patients. The Rotterdam Symptom Checklist (RSCL), Northern Center for Health care Research, Groningen 1996
23. Delbrück H, Krebsnachsorge und Rehabilitation . Band 2: Lebensqualität in der Tumornachsorge. W. Zuckerschweidt Verlag, München, 1990, 210-216

24. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten, Leitlinien DGVS, Schmiegel, Schmoll, Zeitz, 2004
25. Donovan K, Sanson-Fisher RW, Redman S. Measuring quality of life in cancer patients. *J Clin Oncol* 1989, (7); 959-968
26. Fayers PM, Interpreting quality of life data: Population based reference data for the EORTC QLQ C-30, *Eur J cancer* (37); 1331-1334
27. Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K, EORTC scoring manual 3rd, Brussels, EORTC data center
28. Fielding LP et al. Clinopathological staging for colorectal cancer: An international documentation System (IDS) and an international Comprehensive anatomical Terminology (ICAT). *Gastroenterol Hepatol* 1991; 6 (4): 325-344
29. Flechtner H, Küchler T, Schwarz R. Diskussion und Messung des Konstruktes "Lebensqualität" seit 1990. In Schwarz R, Bernhardt J, Flechtner H, Küchler T, Hürny C (Hrsg.); *Lebensqualität in der Onkologie II*. Zuckerschwerdt, München 1991, 3-11
30. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlmann L, Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: Final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36 (6): 564-572
31. Fuchs CS et al. Randomized, Controlled trial of Irinotecan plus infusional, bolus or oral fluopyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer, results from BICC-C-Study. *J. clin Oncol* 2007; 25(30), 4779-4786
32. Ganz PA, *Quality of Life and the patient with cancer*, 1994, Volume 3, Number 2, 127-141
33. Gellerman J, Hildebrandt B, Wust P et al. Non-invasive magnetic resonance thermography of soft tissue sarcomas during regional hyperthermia: correlation with response and direct thermometry 2006 15: 107 (6):1373-82
34. Grothey K et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, Irinotecan and Oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22 (7); 1209-14
35. Guren MG, *Quality of life during radiotherapy for rectal cancer*. *Eur J Cancer*. 2003. Mar, 39 (5): 587-94

36. Guren MG, Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 15; 76 (4): 1005-11
37. Hassan et al. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal cancer malignant polyp, a pooled data analysis, *Dis Colon Rectum* 2005
38. Hautzinger M, Bailer M 1993, Allgemeine Depressionsskala. Manual, Göttingen
39. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD et al. The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence. *Br J Surg* 1982; (10): 613-16
40. Hermanek PJ, Multiviszzerale Resektion beim kolorektalen Karzinom. Erfahrungen der SGKRRK-Studie
41. Hildebrandt B, Wust P, Dräger J et al. Regional hyperthermia as an adjunct to chemotherapy (oxaliplatin, folinic acid, 5-fluorouracil) in pre-irradiated with locally recurrent cancer: a pilot study, *Int J Hyperthermia* 2004, Jun: 20 (4): 359-69
42. Hinz A, Schwarz R. Angst und Depression in der Allgemeinbevölkerung. Eine Normierungsstudie zur Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychotherapie, Psychosomatik. Medizinische Psychologie* 2001, 51, 193-200 ISSN 0937-2032
43. Höhman D, Hager ED, Haese E et al. Lebensqualitätsmessung in der onkologischen Nachsorge. In: *Dokumentation und Qualitätsmanagement*. Hrsg. Dudeck, J, Walter-Jung, Köhler CO, 1997, *Onkologie* 5; 427-31
44. Husemann et al. Survival time and life quality after operative of colonic cancer. *Zentralbibl. Chir.* 1977 ; 102(25): 1549-58
45. *Innere Medizin*, Gerd Herold und Mitarbeiter, 2010, 473-5
46. Irvine D, Vincent L, Graydon J.E et al. The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals, *Cancer nurse.* 1994. 17(5); 367-378
47. Jess P, Christiansen J, Bech P. Quality of life after anterior resection versus abdominoperineal extirpation for rectal cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2002 Oct; 37(10); 1201-4
48. Joyse CRB, *Entwicklung der Lebensqualität in der Medizin. Aktuelle Onkologie* 63, Quality of Life research. 1994, (3); 235-244

49. Kapiteijn E et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl. J Med* 2001; 345 (9); 638-646
- 49a. Kappe MJ, Boerman O, Oyen W et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin; Incidence and current treatment strategies. *Ann Surg* 2006; 243(2): 212-222
50. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed); *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. A Columbia Univ Press, 1949; 196-98
51. Kikuchi R et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon rectum* 1995, 1286-1295
52. Korenaga D, Orita H, Okuyama T et al. Quality of life after gastrectomy in patients with carcinoma of stomach. *Br J Surg.* 1992; 79; 248
53. Krischke NR, Petermann F. Lebensqualität von Krebspatienten in der stationären Rehabilitation 1995; (8); 291-298
54. Kreienberg R, Interdisziplinäre Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau, 2004
55. Küchler T, Entwicklung der Lebensqualitätsmessung in der EORTC- der EORTC-QLQ-C30. In: Schwarz R, Bernhardt J, Flechtner H, Küchler T, Hürny C (Hrsg.), *Lebensqualität in der Onkologie II*. Zuckerschwedt, München 1995, 12-18
56. Küchler T, Schreiber HW, Lebensqualität in der Allgemein Chirurgie- Konzepte und praktische Möglichkeiten der Messung, *HAB* 43: 246-250
57. Küchler T, Aspekte der Lebensqualität, *Chirurgie*, Georgy Thieme Verlag, Stuttgart, 2001: 259-265
58. Küchler T, Referenzzentrum Lebensqualität in der Onkologie-ein Update Forum (DKG) Küchler, T. Quality of life and Sexuality after Surgery for rectal Cancer-A Follow up Study *Chir.* 2005; 130 (5): 393-399
59. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA et al. The role of a combined regime with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: *Eur Urol* 2011 Jul; 60 (1): 81-93

60. Levin B, Hess K, Johnson C et al. Screening for colorectal cancer. A comparison of 3 fecal occult blood tests. *Arch Intern Med* 1997; 157 (9): 970-76
61. Liu, L The Impact of radiation therapy on quality of life in patients with cancer, *Cancer Pract.* 1998 Jul-Aug; 6(4): 237-242
62. Lutgens LC, Quality of life after pelvic or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 2009 Jul 20; 27(21): 3547-56
63. Lutgens LC, Long-term outcome and quality of life patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol* 2011 May 1; 29 (13): 1692-700
64. Lüttelefeld W, Philosophische Aspekte der medizinischen Lebensqualität. In: Tüchler H, Lutz D (Hrsg.). *Auf dem Weg zu einem medizinischen Kriterium Lebensqualität.* Deutscher Ärzte Verlag, Köln 1991; 163-187
65. Mandel JS et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon cancer Study. *N Engl J Med* 1993, 323 8199. 136571
66. Mayhaueser U, Stiegler P, Stadlbauer V et al. Important findings for thermal therapy in hepatocellular carcinoma, *Anticancer Res* 2011 May (5): 1583-88
67. Mc Evoy MD, McCorkle R, Quality of Life Issues in Patients with disseminated breast Cancer 1990, 15 (66): 1416-21
68. Milani et al. "Radiochemotherapie in Kombination mit regionaler Hyperthermie bei vorbestrahlten Patienten mit rezidivierenden Rektumkarzinom", *Stahlenther. Oncolog* 2008, (6): 134-41
69. Minsk B, Harrison, Functional and quality of life outcomes in patients with rectal cancer after combined modality therapy, intraoperative radiation therapy, and sphincter preservation. *Dis Colon Rectum* 2000 Jun, 43 (6): 752-8
70. Okabe S et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum, *J Gastrointest Surg.* 2004; 8 (8): 1039-40
71. Oken MM et al Toxicity and response: Criteria of the Eastern Cooperative Oncology group, *American Journal of Oncology* 1982: 5: 649-655

72. O'Neil WM, Hanks GWC, Symptom control in cancer. In Surgical Oncology (Hrsg. T.G. Allen-Mersh), 1997 (8): 55-58
73. Osoba D. Lesson learned from measuring health-related quality of life in oncology. *Jornal of Clinical Oncology* 12, 608-16
74. Osoba D, Effect of cancer on quality of life. *Pharmaeconomics*, 1995 ;7(4): 308-319
75. Portenoy RK, Itri LM, Cancer related Fatigue: Guidlenes for Evaluation and manement. *The Oncologist* 47, 34-46
76. Portzolt F, Messung der von Lebensqualität. *Der Allgemeinarzt*, 34: 610-24
77. Radloff LS. The CES-D scale: a self report depression scale for research in the general population. *Applied psychological mmeasurement* 1977; 1; 385-401
78. Riedmeier-Tammen M, Lebensqualität von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und Herztransplantatierten im ersten Jahr nach der Transplantation 1995, 76-83
79. RKI, Krebsregisterdaten, Kolorektales Karzinom, 2006
80. Rödel C, Sauer R. Long-term outcomes in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: A pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11; 835-44
81. Schalhorn A et al. Kolonkarzinome. In manual *Gastrointestinale Tumoren* 6.Auflage. W Zuckerschwedt Verlag. München 2001; (6); 215-243
82. Scheele J et al. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995 Jan-Feb 19, 77-89
83. Scheulen ME, Vermeidung und Behandlung zytostatikabedingter Nebenwirkungen der Krebstherapie. In: *Die Lebensqualität des chronischen Krebspatienten*, Thiem Verlag, Stuttgart. 234-45, 1997
84. Schlag PM, Mamani S, Quality of life after rectal surgery, *Chirurg* 2004 Jan; 75 (1): 26-31
85. Schmiegel W et al. Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung-Vorsorge bei Risikopatienten-endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 49-76

86. Schmiegel W et al. S3-Guidelines Conference "Colorectal Carcinoma". Z Gastroenterol 2004; 42 (10); 1129-1177
87. Schmoll HJ, Höffken, Possinger K, kolorektales Karzinom. Hrsg. Kompendium internistische Onkologie, 678-690
88. Schueßler G, Leibing E, Rüger U: Multiaxiale Diagnostik in der Psychosomatik und Psychotherapie. Z Psychosom Med Psychoanal 36; 343-354
89. Schultze, Wust P, Gellermann, Hildenbrandt B, Riess H, Rau B: "Influence of neoadjuvant radiochemotherapy combined with hyperthermia on the quality of life in rectum cancer patients", international Journal of Hyperthermia 2004; 22 (4):301-18
90. Sehlen et al. Radiotherapy: Impact of Quality of life and Need for Psychological Care: Results of a Longitudinal Study, Onkologie, 2000, 23 (6): 565-70
91. Sieg A, Thalmeier A. Ergebnisse der Vorsorge Koloskopie 2005. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2006; 131 (8): 379-383
92. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie, 1997; 67-76
93. Soreide O et al. International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer. In: Soreide O, Norstein J (Hrsg.) Rectal cancer surgery. Optimisation-Standardization-Documentation. Berlin-Heidelberg-New York 1997: 405-445
94. Spitzer WO. Quality of Life and functional status as target variables for research. In: Guggenmoos-Holzman I, Bloomfield K. Quality of Life and Health, Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin Wien 1995; 40; 465-71
95. Spitzer WO, Dobson A, Hall J, Chestermann E. Measuring the quality of Life of cancer patients. A concise QL-Index for use by physicians. Dis 34; 535-597
96. Sprangers MA, Taal BG, Aaronson NK et al. Quality of life in colorectal cancer. Stoma vs. nonstoma patients, Dis Colon Rectum 1995, Apr; 38 (4) :361-69
97. Springer G. Lebensqualität als Hauptziel in der modernen Tumorthherapie. Therapiewoche 1996; 32: 1766-1780
98. Stechl et al. Radiotherapy: Impact of Quality of Life and Need for Psychological Care: Results of a Longitudinal Study, Onkologie. 2000 Dec; 23(6): 565-570

99. Stechl MN, Microsurgical reconstruction of the pelvic floor after pelvic exenteration: Reduced morbidity and improved quality of life by an interdisciplinary concept. *Chirurg* 2010 Dec 17
- 99a. Szasz A, Fiorentini G, Hyperthermia today: electric energy, a new opportunity in cancer treatment. *J Cancer Res Ther* 2006; 2 (2): 41-6
100. Takeda T, Miyazawa K et al. Multidisciplinary therapy for 984 cancer patients- hyperthermic immunotherapy, *Gan To Kagaku Ryoho* 2010 37 (12): 2243-45
101. Tonus C, Kolorektales Karzinom-Behandlungsalternative durch intraoperative Radiotherapie mittels Afterloading-flap Technik, *Der Chirurg*, Volume 70, Number 1, 43-47
102. Tope DM, Ahles TA, Silberfarb PM, Psycho-oncology: Psychosocial well being as one component of quality of life. *Psychother Psychosom* 1993, 60, 129-147
103. Triodl, H. Lebensqualität: ein relevantes Zielkriterium in der Chirurgie. *Chirurg* 1989, (60) 445 ff
104. Troidl H, Menge K-H, Lorenz W, Vestweber K-H et al. Quality of life and stomach replacement. In Herfarth C, Schlag PN (Hrsg.): *Gastric cancer*, 312 Springer, Berlin Heidelberg, 1979; 312-314
105. Troidl H, Spitzer WO, McPeck B, Mulder DS, McKneally MF: The Declaration of Helsinki (1964) in veränderter Form von Tokyo 1975;654-671 In: *Principles and practice of research strategies for surgical investigators*. Springer Verlag
106. Van Ginkel RJ et al. Good results with liver resection for colorectal liver metastases. *Ned Tidscher geneesk* 1995, Jul 29; 139 (30): 1546-50
107. Vogelstein B, Kinzler W, Apoptosis and APC in colorectal tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93; 7950-7954
108. Ware JE Jr, Translating health status questionnaires and evaluating their quality. The IQOLA Project approach. *Journal of clinical Epidemiology* 1998 (51); 913-923
109. WHO, World Health Organization; 2003, Definition von Lebensqualität unter <http://www.who.int/evidence/assessment-instruments/qk1.htm>
110. www.eortc.org
111. Winer EP, Quality of life Research in Patients with Breast Cancer. *Cancer* 1994 (74); 410-15

-
112. Winningham ML, Nail LM, Burke MB et al. Fatigue and the cancer experience, 1994; 21 (1): 23-36
 113. Wust P, Hildebrandt B, Gellerman J et al. Influence of neoadjuvant chemotherapy combined with hyperthermia on the quality of life in rectum cancer patients, Int Hyperthermia 2006; 22 (4): 301-18
 114. Yomamoto S et al. The risc of lmy node metastasis in T1 colorectal carcinoma, Hepatogastroenterolgy 2004; 51 (58): 998-1000

Danksagung

Für die Betreuung der Arbeit bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. med. Hildebrandt, der mir bei Bedarf jederzeit als Ansprechpartner mit wertvollen Hinweisen zur Verfügung stand. Sein Engagement und seine Bereitschaft haben diese Arbeit erst ermöglicht.

Ein ganz besonderer Dank gilt einem ganz besonderem Menschen, Herrn Prof. Riess, von dem ich seit meiner Studienzeit sehr viel gelernt habe und noch sehr viel zu lernen habe.

Desweiteren möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. B. Dörken, Direktor der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie des Universitätsklinikums Charité bedanken.

Auch meiner Familie, v.a. meinen Eltern Nazmi und Safiye Dogan sowie meinem Mann Cemil, danke ich für die unendliche Geduld, den Zuspruch und das Verständnis.

Erklärung

„Ich, Yasemin Dogan Akyildiz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem

Thema:

„Untersuchungen zur Lebensqualität bei Patienten mit Rektum-Ca Rezidiv und Chemotherapie (+/- Hyperthermie)“ selbst, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter, verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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