

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie

(Leitung: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)

# **Lebensqualität nach multimodaler Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms**

Amelie Kamp

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: Priv.- Dozent Dr. H. C.-W. E. Geinitz

Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen

Die Dissertation wurde am 30.03.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.09.2010 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Epidemiologie	6
1.2	Risikofaktoren	6
1.3	Anatomische Grundlagen	8
1.3.1	Makroskopie	8
1.3.2	Blutversorgung	8
1.3.3	Lymphabfluss	9
1.3.4	Metastasierung	9
1.3.5	Mikroskopie	9
1.4	Klassifikation	10
1.4.1	TNM-Klassifikation	10
1.4.2	Stadieneinteilung der UICC	11
1.4.3	Grading	11
1.5	Diagnostik	12
1.5.1	Präoperative Diagnostik	12
1.5.2	Charlson Komorbiditäts-Index	13
1.5.3	Postoperative Diagnostik	13
1.6	Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms	14
1.6.1	Chirurgie	14
1.6.2	Neoadjuvante Therapie	15
1.6.3	Adjuvante Therapie	18
1.7	Nachsorge	19
1.8	Komplikationen und Nebenwirkungen nach multimodaler kurativer Therapie	21
1.8.1	OP-Komplikationen	21
1.8.2	Nebenwirkungen der Strahlentherapie	21
1.8.3	Nebenwirkungen der Chemotherapie	22
1.8.4	Akute und chronische Nebenwirkungen	23
1.9	Lebensqualität	25
1.9.1	Definition	25
1.9.2	Erfassung von Lebensqualität	27

<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>30</b>
3.1	Datenerhebung	30
3.1.1	Einschlusskriterien	30
3.1.2	Ausschlusskriterien	30
3.1.3	Gewinnung der Patientendaten	30
3.1.4	Elektronische Datenbank	31
3.2	Therapie	32
3.2.1	Planung und Durchführung der Strahlentherapie	32
3.2.1.1	Simulation	32
3.2.1.2	Planungs- CT und Dosisberechnung	32
3.2.1.3	Umsetzung des Bestrahlungsplans an den Linearbeschleunigern	33
3.2.2	Durchführung der Operation	33
3.2.3	Chemotherapie	34
3.3	Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-CR38	35
3.3.1	Einschlusskriterien	36
3.3.2	Ausschlusskriterien	36
3.4	Erfassung chronischer Nebenwirkungen	39
3.4.1	Fäkale Kontinenz	39
3.4.2	Intestinale Symptome	39
3.4.3	Harninkontinenz	40
3.5	Statistische Auswertung	40
3.5.1	Einstichproben-t-Test	40
3.5.2	Nichtparametrische Tests	40
3.5.3	Multiple lineare Regression	41
<b>4</b>	<b>Ergebnisse der Studie</b>	<b>42</b>
4.1	Patientenkollektiv - Häufigkeiten und Statistik	42
4.1.1	Chemotherapie	43
4.1.2	Chronische Nebenwirkungen	44
4.2	Einflussfaktoren der Lebensqualität	45

4.2.1	Geschlecht	46
4.2.2	Alter	50
4.2.3	Tumorlokalisation	50
4.2.4	Bestrahlungsindikation	53
4.2.5	Dosis der Strahlentherapie	53
4.2.6	Stomapatienten vs. kontinenzerhaltend operierte Patienten	53
4.3	Vergleich der gesundheitsassoziierten Lebensqualität nach multimodaler Therapie des Rektumkarzinoms mit der Allgemeinbevölkerung	56
4.3.1	Altersadaptierter Vergleich	56
4.3.1.1	Männer 50-59 Jahre	56
4.3.1.2	Frauen 50-59 Jahre	57
4.3.1.3	Männer 60-69 Jahre	57
4.3.1.4	Frauen 60-69 Jahre	57
4.3.1.5	Männer $\geq$ 70 Jahre	58
4.3.1.6	Frauen $\geq$ 70 Jahre	58
4.3.2	Zusammenfassung des altersadaptierten Vergleichs	58
4.4	Multivariate Analyse	64
4.4.1	HRQOL und prätherapeutische Einflussfaktoren	64
4.4.2	HRQOL und posttherapeutische Einflussfaktoren	64
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>65</b>
5.1	Überblick	65
5.2	Ursachen für geschlechtsspezifische Unterschiede	65
5.3	Alter	66
5.4	Tumorlokalisation und Operationsmethode	68
5.5	Strahlentherapie	71
5.6	Lebensqualität von Rektumkarzinompatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung	73
5.7	Chronische Nebenwirkungen	74
5.8	Überleben einer Krebserkrankung	74
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>77</b>

<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>88</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b>	
<b>9.1</b>	Abkürzungsverzeichnis	
<b>9.2</b>	Tabellenverzeichnis	
<b>9.3</b>	Abbildungsverzeichnis	
<b>9.4</b>	Telefonfragebögen	
<b>9.5</b>	Charlson Komorbiditäts-Index	
	Fragebogen QLQ-CR38	
	Fragebogen QLQ-C30	

## **1. Einleitung**

### **1.1 Epidemiologie**

Darmkrebs ist die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache in Deutschland, sowohl bei Frauen als auch bei Männern (Statistisches Bundesamt 2006). In Europa variiert die Inzidenz von 20/100000/ Jahr bis 40/100000/ Jahr und ist stark altersabhängig, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen (Verhältnis 3:2). Sie verdoppelt sich bei über 40-jährigen etwa alle 10 Jahre. In den letzten zehn Jahren konnte dabei kein Anstieg verzeichnet werden (Herold, G. et al. 2007, 441-447).

Der Altersgipfel liegt um das 65. Lebensjahr, vor dem 40. Lebensjahr tritt das kolorektale Karzinom sehr selten auf und ist dann meist familiär bedingt. Das Rektumkarzinom ist der häufigste Subtyp und stellt etwa 60% aller kolorektalen Karzinome dar (Müller, M. et al. 2006/2007, 191).

### **1.2 Risikofaktoren**

Das Darmkrebsrisiko wird stark vom Ernährungs- und Bewegungsverhalten beeinflusst. Bewegungsmangel sowie fette, ballaststoffarme Nahrung, wie sie in den westlichen Industrienationen üblich ist, erhöhen das Risiko nachgewiesenermaßen (Sarbia, M. 2005, 808). Insbesondere der Konsum von rotem Fleisch spielt hier eine Rolle. Ein hoher Ballaststoffanteil der Nahrung wirkt protektiv, wobei eine Verdopplung des Ballaststoffanteils in der Nahrung das Risiko für ein kolorektales Karzinom um 40% senkt (EPIC 2003,1501). Ein protektiver Effekt wird auch für Vitamin C, Folsäure und Calcium beschrieben.

Weitere negative Einflussfaktoren sind ein erhöhter BMI, das Vorliegen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, eine positive Familienanamnese mit kolorektalem Tumor (Risiko dreifach erhöht) und ein regelmäßiger Alkohol- und Tabakkonsum (Schmiegel, W. et al. 2004, 4- 6; Herold, G. et al. 2007, 442; Gesundheitsbericht des Bundes 2006; Sarbia ,M. 2005, 807- 809).

Das HNPCC (Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom) und die FAP (Familiäre adenomatöse Polyposis Coli) stellen genetische Prädispositionen dar. Das Manifestationsalter liegt hier deutlich unter dem Durchschnitt (HNPCC um das 45., FAP um das 36. Lebensjahr). Die FAP ist eine obligate Präkanzerose.

## 1.3 Anatomische Grundlagen

### 1.3.1 Makroskopie

Die Länge des Rektums gemessen ab Anokutanlinie ist variabel. Eine gängige Definition des Rektumkarzinoms beinhaltet Tumore von 4-16 cm ab Anokutanlinie (Herold, G. et al. 2007, 441). Distaler lokalisierte maligne Neoplasien werden als Analkarzinome, proximal dieser Grenze liegende Neoplasien als Kolonkarzinome bezeichnet.

Proximal grenzt das Rektum an das Colon sigmoideum, distal geht es in den Canalis analis über. Im Verlauf zeigt es zwei Krümmungen: Kranial die Flexura sacralis, dem Verlauf des Kreuzbeins folgend, kaudal die Flexura perinealis beim Durchtritt durch das Diaphragma pelvis (Schiebler, Schmidt 2002, 634-639).

Der kraniale, erweiterte Teil des Rektums, die Ampulla Recti, erstreckt sich vom 3. Kreuzbeinwirbel entlang des Kreuzbeins. Innerhalb der Ampulla Recti liegen 3 Schleimhautfalten. Die mittlere Kohlrauschfalte bei etwa 7 cm ab ano ist ein Orientierungspunkt bei der Digital-Rektalen Untersuchung.

Die Linea dentata dient als chirurgische Grenze nach aboral. Proximal davon erstreckt sich über eine Länge von 5-10 mm eine Übergangszone aus Zylinder- und Plattenepithel. Der distal angrenzende Analkanal ist von Plattenepithel ausgekleidet. Das Rektum liegt retroperitoneal und besitzt im Gegensatz zum proximal angrenzenden Colon sigmoideum kein dorsales Mesenterium. Ventral angrenzende und somit durch wandüberschreitende Karzinome gefährdete Strukturen sind bei der Frau der Uterus und beim Mann die Blase und die Prostata. Zwischen Rektum und Blase bzw. zwischen Rektum und Uterus liegt die von Peritoneum ausgekleidete Excavatio rectovesicalis bzw. rectouterina.

In Verbindung zum Os sacrum steht das Rektum durch das Mesorektum. Dieser Fett- und Bindegewebskörper, der Lymphgefäße und Nerven enthält, ist von der Fascia pelvis visceralis umgeben.

### **1.3.2 Blutversorgung**

Drei Arterien versorgen das Rektum: Aa. rectalis superior, media und inferior. Das obere Rektumdrittel wird von der A. rectalis superior versorgt, welche eine Verlängerung der A. mesenterica inferior darstellt. Die unteren zwei Drittel werden über die Aa. rectalis media und inferior durchblutet (Sauer, R. et al. 2004).

### **1.3.3 Lymphabfluss**

Der Lymphabfluss erfolgt im Wesentlichen nach kranial. Entlang der A. rectalis superior und der A. mesenterica inferior drainieren die oberen Rektumabschnitte über die pararektalen und präsakralen Lymphknoten zu den paraaortalen Lymphknotenstationen.

Der Lymphabfluss der unteren zwei Drittel des Rektums sowie des kranialen Anteils des Analkanals erfolgt entlang der Aa. rectales mediae zu den nodi lymphatici iliaci interni an der seitlichen Beckenwand und von hier weiter zu den paraaortalen Lymphknoten. Die Lymphe im Bereich des Afters fließt zur seitlichen Beckenwand oder zu inguinalen Lymphknoten (Sauer, R. et al. 2004).

### **1.3.4 Metastasierung**

Durch das komplexe Lymphabflusssystem ist die Lokalrezidivrate des Rektumkarzinoms höher als diejenige des Kolonkarzinoms (Metzger, J. et al. 2001, 660). Primär erfolgt die Metastasierung lymphogen entlang der oben beschriebenen Lymphbahnen. Eine hämatogene Metastasierung erfolgt mit abnehmender Häufigkeit in Leber, Lunge, Knochen und Gehirn. Bei 25% der Patienten finden sich zum Diagnosezeitpunkt schon Lebermetastasen, 50% entwickeln diese im Verlauf (Herold, G. et al. 2007, 443).

Dem häufigen Auftreten von Lebermetastasen liegt der venöse Blutabfluss über die Vena portae in die Leber zugrunde. Bei fortgeschrittenen Tumoren tritt gelegentlich auch eine peritoneale Tumorausbreitung auf (Sarbia, M. 2005, 810- 811).

### **1.3.5 Mikroskopie**

Rektumkarzinome sind in in der Regel Adenokarzinome (90%). Selten kommen auch muzinöse Adenokarzinome (5-10%) oder Siegelringkarzinome (1%) vor, äußerst selten sind kleinzellige und undifferenzierte Karzinome. Sie entstehen am Boden einer Adenom-Dysplasie-Karzinom-Sequenz, d.h., dass sich aus einem benignen

epithelialen Adenom durch eine Reihe genetischer Alterationen in Onkogenen und Suppressorgenen ein Karzinom entwickelt.

## **1.4 Klassifikation**

Eine einheitliche Klassifikation ist bei jedem malignem Tumor notwendig, um das Tumorstadium zu beurteilen und Therapiestandards festlegen zu können. Ferner ist sie eine essentielle Grundlage für die Interpretation pathohistologischer Befunde.

### **1.4.1 TNM Klassifikation**

In die TNM Klassifikation gehen die Größe des Primärtumors (T), der Nodalstatus (N) und die Fernmetastasierung (M) ein. Sie wird zur prä- sowie zur postoperativen Festlegung des Tumorstadiums verwendet und wurde von der UICC (Union International Contra Cancer) und der AJCC (American Joint Committee on Cancer) übernommen. Sie wird heute für ein einheitliches Staging angewandt.

#### **T Primärtumor**

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor infiltriert Submucosa
- T2 Tumor infiltriert Muscularis propria
- T3 Tumor infiltriert die Muscularis propria hindurch in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder pararektales Gewebe
- T4 Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

#### **N Regionale Lymphknoten**

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
- N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

#### **M Fernmetastasen**

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

## 1.4.2 Stadieneinteilung nach der UICC

Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium 1	T1	N0	M0	<b>Dukes A</b>
	T2	N0	M0	
Stadium 2	T3	N0	M0	<b>Dukes B</b>
	T4	N0	M0	
Stadium 3	Jedes T	N1,N2	M0	<b>Dukes C*</b>
Stadium 4	Jedes T	jedes N	M1	

\*Die Dukes- Klassifikation war das erste publizierte Staging-System des Rektumkarzinoms.

(Wittekind C. et al. 2005, 101- 113)

## 1.4.3 Grading

Das histopathologische Grading legt den Differenzierungsgrad des Tumors fest. Adenokarzinome wie das Rektumkarzinom werden dabei nach ihrer glandulären Differenzierung beurteilt, wobei die am geringsten differenzierte Tumorkomponente ausschlaggebend für den Differenzierungsgrad ist.

### **G Histopathologisches Grading**

GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

G1 Gut differenziert (>95% glandulär)

G2 Mäßig differenziert (>50%< 95% glandulär)

G3 Schlecht differenziert (>5%< 50% glandulär)

G4 Undifferenziert (<5% glandulär)

(Wittekind C. et al. 2005, 101- 113)

## **1.5 Diagnostik und Tumorstaging**

### **1.5.1 Präoperative Diagnostik**

Die Symptomatik des Rektumkarzinoms ist typisch, aber nicht spezifisch. Häufig wird der Tumor in Form von perianalen Blutabgängen, unregelmäßigem Stuhlgang, Durchfällen, sogenannten „Bleistiftstühlen“ oder jeglichen anderen Änderungen der Stuhlgewohnheiten auffällig. Diese Symptome werden vom Patienten, jedoch auch von Hausärzten leider häufig als Hämorrhoiden fehlgedeutet oder auf eine falsche Ernährung zurückgeführt.

Bei Verdacht auf ein Rektumkarzinom sollte daher eine weiterführende Diagnostik zur Abklärung erfolgen. Obligater Bestandteil der Diagnostik beim Rektumkarzinom sind neben der digitalen rektalen Untersuchung die starre Rektoskopie, mit deren Hilfe die Tumorlokalisation ab linea dentata bzw. ab ano genau bestimmt werden kann, sowie die Endosonographie. Letztere dient der Ermittlung der Tiefenausdehnung des Tumors. Bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten Tumoren werden die meist verfügbare CT oder eine MRT des Beckens eingesetzt. Der Leber sollte spezielle Aufmerksamkeit gegeben werden, da sie die häufigste Lokalisation der Metastasen darstellt. Mit diesen Untersuchungen lassen sich die lokale Ausdehnung, der Nodalstatus und eine eventuelle Fernmetastasierung abklären. Favorisiert wird die MRT zur Beurteilung der Organinfiltration und der lokalen Ausbreitung, wobei sie hier der CT überlegen ist (Metzger, J. et al. 2001, 662- 663). Insbesondere die neue hochauflösende Dünnschicht-MRT ermöglicht die Bestimmung der genauen lokalen Tumorausdehnung. Hier ist der Abstand des Tumors von der mesorektalen Faszie von prognostischer Bedeutung.

Thoraxaufnahmen in zwei Ebenen dienen nicht nur dem Ausschluss von Lungenmetastasen, sondern auch der allgemeinmedizinischen Situationsbeurteilung vor Therapiebeginn. Die Bestimmung des Tumormarkers CEA bei Diagnosestellung wird empfohlen, da dieser einen wichtigen prognostischen Parameter im Verlauf darstellt und als Ausgangswert in der Nachsorge dient. Weitere Laborparameter, die routinemäßig bestimmt werden, sind die LDH, die alkalische Phosphatase und die absolute Leukozytenzahl.

### **1.5.2 Charlson Komorbiditäts- Index**

Komorbiditäten können unabhängig von der eigentlichen Haupterkrankung den Gesundheitszustand eines Patienten und somit auch dessen Prognose im Hinblick auf die Tumorerkrankung verschlechtern (Extermann, M. 2000, 453). Dies sollte in der Therapieplanung berücksichtigt werden.

Der Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) dient der prätherapeutischen Einschätzung des Allgemeinzustandes. Der CCI erfasst 22 Komorbiditäten in Form genau definierter Krankheiten (s. Anhang). Diese werden, je nach Schweregrad, mit 1, 2, 3 oder 6 Punkten bewertet. Es errechnet sich eine Gesamtsumme, mit deren Hilfe die 1-Jahres-Mortalität abgeschätzt werden kann (vgl. Charlson M.E. et al. 1987, 373-383).

Der CCI ist das am meisten verwendete Messinstrument für Komorbiditäten in der Onkologie und ist in Studien auf Validität und Reliabilität getestet worden (de Groot et al. 2003, 221-229).

### **1.5.3 Postoperative Diagnostik**

Postoperativ wird das OP-Präparat pathohistologisch beurteilt. Der pathologische Bericht enthält Angaben zur Lokalisation des Tumors, zum Tumortyp nach der WHO-Klassifikation und zur Tumorinvasionstiefe. Ferner gibt er Auskunft über die Anzahl der untersuchten und davon tumorbefallenen Lymphknoten sowie zum TNM-Status und zum Differenzierungsgrad (siehe Kapitel 1.4: Klassifikation). Außerdem wird erwähnt, ob eine Blut- oder Lymphgefäßinvasion vorliegt.

Von immenser Wichtigkeit ist die Angabe des Abstands von den Resektionsrändern, der Aufschluss darüber gibt, ob eine R0- Resektion vorliegt (wichtigster prognostischer Faktor). Ein Abstand des Tumors von  $\leq 1$ mm vom zirkumferentiellen Resektionsrand (= circumferential resection margin, CRM) ist mit einer schlechteren Prognose bezüglich des Überlebens und der Entwicklung von Lokalrezidiven und Fernmetastasen assoziiert und stellt eine Indikation zur adjuvanten Therapie dar (Junginger, T. et al. 2006, 275). Wie in einem aktuellen systemischen Review gezeigt werden konnte, ist der prädiktive Wert des CRM für Lokalrezidive insbesondere nach neoadjuvanter Radiotherapie oder

Radiochemotherapie sehr hoch (Nagtegaal I. D., Quirke P. 2008, 303). Er ist einer der stärksten prognostischen Faktoren in der Rektumkarzinomtherapie (Nagtegaal, I. D., Quirke, P. 2008, 312).

## **1.6. Multimodale Therapie des Rektumkarzinoms**

Die Verbesserung der Resultate in der Therapie des Rektumkarzinoms ist vor allem dem multimodalen Therapiekonzept zu verdanken, welches je nach Tumorstadium und Allgemeinzustand des Patienten individuell festgelegt wird.

Ziel der Therapie ist es, eine möglichst hohe Überlebensrate und niedrige Lokalrezidivrate bei möglichst geringen therapiebedingten Komplikationen und einer bestmöglichen postoperativen Lebensqualität zu gewährleisten.

### **1.6.1 Chirurgie**

Trotz multimodaler Konzepte hat die radikale Resektion (R0-Status) immer noch den höchsten Stellenwert in der Therapie. Verschiedene Operationsmethoden stehen je nach Höhenlage, Ausdehnung und Differenzierung des Tumors und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands des Patienten zur Verfügung.

Im Allgemeinen gilt die Regel, dass möglichst radikal und kontinenserhaltend operiert wird, wobei die Radikalität oberste Priorität hat.

Gleichwertige Verfahren sind:

- Die (tiefe) anteriore Rektumresektion (AR)  
Diese erfolgt kontinenserhaltend und ist Methode der Wahl.  
Häufig wird, um die postoperative Morbidität möglichst gering zu halten, ein temporäres protektives Ileo- oder Kolostoma angelegt.
- Die abdomino-perineale Rektumextirpation (APER)  
Sie ist die radikalste Form der Rektumresektion. Sphinkterapparat und Beckenboden werden unter Anlage eines endständigen Sigma- oder Descondostomas entfernt.

Je nach Ausdehnung des Tumors und weiteren oben genannten Parametern wird individuell entschieden, welche Methode angewendet werden soll. Im Allgemeinen gilt, dass bei höher gelegenen Tumoren eher eine anteriore Resektion und somit ein Sphinktererhalt möglich ist. Anstatt einer End-zu-End-Anastomose sind hier auch

alternative Rekonstruktionsverfahren wie der häufig verwendete coloanale-J-Pouch (CPA) zu erwägen. Diese stehen im Dienste einer besseren Funktionalität und geringeren Nebenwirkungsrate (vgl. Kapitel 5.4).

Prinzipiell sollte aufgrund der lymphogenen Ausbreitung ein Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm gewahrt werden. Immer beinhaltet die Operation die Entfernung des regionären Lymphabflussgebietes mit Absetzung der A. mesenterica inferior (Metzger, J. et al. 2001, 659-684).

Standard bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels ist heutzutage die totale Entfernung des Mesorektums (TME), möglichst kombiniert mit einer Erhaltung der autonomen pelvinen Nervenplexus. Im Jahre 1982 erstmals von Heald beschrieben, gilt sie heute als wesentliches onkochirurgisches Prinzip in der operativen Therapie des Rektumkarzinoms (vgl. Heald, R. J. et al. 1982, 613-616).

Diese Technik hat zu einer signifikanten Reduktion der Lokalrezidivrate geführt (Patwardhan et al. 2006, 16). Letztere konnte von 47% auf 11% gesenkt werden, bei zusätzlicher konsequenter Anwendung neoadjuvanter Therapien bis auf 3% (Lippert, H., Gastinger, I. 2006, 2704). Ein weiterer Vorteil der TME ist die besser mögliche Vermeidung von sexuellen Funktionsstörungen und Miktionsproblemen (Moriya, Y. 2006, 339-340), zurückzuführen auf die Nerverhaltung im Becken.

Bei Tumoren des oberen Drittels erfolgt eine partielle Mesorektumexzision.

Bei gut bis mäßig differenzierten Frühkarzinomen (T1N0 bis T2N0 Kategorie) kann eine lokale Exzision ausreichend sein. Insbesondere bei Hochrisikopatienten für die Operation (Alte, Multimorbide, kardiale Vorerkrankungen etc.) sollte diesbezüglich die Indikation gestellt werden. Die Transanale Endoskopische Mikrochirurgie (TEM) nach Buess stellt eine minimal invasive Methode mit geringer Morbidität dar. Sie kann als reine Mukosektomie oder als Vollwandexzision erfolgen (Metzger, J. et al. 2001, 664-681). Die geringere perioperative Morbidität geht jedoch mit einer deutlichen Verschlechterung der lokalen Kontrolle einher.

### **1.6.2 Neoadjuvante Therapie**

Die Indikation zur neoadjuvanter Therapie wird stadienadaptiert gestellt.

Für Patienten im UICC Stadium 1 sind Lokalrezidivrate und Gesamtüberleben so gut, dass adjuvante Maßnahmen wie Radio- und/oder Chemotherapie in der Regel nicht erforderlich sind. Die alleinige Chirurgie ist hier ausreichend.

Beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom, d.h. Tumoren der UICC Stadien 2 und 3, ist eine neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) immer indiziert. Sie wird seit 2004 als Standardtherapie empfohlen (Schmiegel, W. et al. 2004, 1129-1177).

Vorteil der präoperativen Therapie ist zum einen die Möglichkeit des Downstagings des Tumors. Ob durch die neoadjuvante Radiochemotherapie eine höhere Rate an kontinenserhaltenden Operationen ermöglicht wird, wird jedoch derzeit noch kontrovers diskutiert.

Es können, insbesondere in Kombination mit Chemotherapie, histologische Remissionen bis hin zur kompletten pathologischen Remission beobachtet werden. Auch in unserer Studie zeigten einige Patienten eine komplette pathologische Remission (pCR). Eine pCR bedeutet für den Patienten nachgewiesenermaßen eine bessere Prognose, sowohl im Hinblick auf das Gesamtüberleben, als auch auf das Auftreten von Lokalrezidiven (Stipa, F. et al. 2006, 1052, Theodoropoulos, G. et al. 2002, 895). Die hohe biologische Effektivität der neoadjuvanten Therapie liegt insbesondere darin begründet, dass präoperativ noch eine gute Gefäßversorgung und somit Oxygenierung des Tumors vorliegt (Sauer, R. et al. 2004). Die höhere Strahlenempfindlichkeit bei einem vergleichsweise geringem Maß an Hypoxie macht außerdem eine geringere Gesamtdosis als bei adjuvanter Therapie erforderlich (Standard: 45- 50,4 Gy vs. 50,4- 54 Gy). Schließlich werden bei der neoadjuvanten Radiotherapie geringere Nebenwirkungen von Seiten des Darmes erwartet, da präoperativ die Dünndarmadhärenz im Becken geringer ist und somit ein kleineres Dünndarmvolumen im Becken strahlenexponiert wird (Zimmermann, F., Molls, M. 2003, 889). In mehreren Studien konnte eine signifikante Abnahme der Lokalrezidivrate im Vergleich zu allein chirurgisch behandelten Patienten nachgewiesen werden (Daniels, I. R. et al. 2007, 291; Schmiegel, W. et al. 2004, 47; Pahlmann, L., Glomelius, B. 2000, 1- 8; Wong, R. K. et al 2007). Nachteil ist ein potentiell klinisches Overstaging und die daraus resultierende Überbehandlung des Patienten.

Die konventionelle Fraktionierung der Radiotherapie erfolgt in Einzeldosen von 1,8 Gy und Gesamtdosen von 45 bis 50,4 Gy. Simultan dazu wird eine 5-Fluoruracil (5-FU)-basierte Chemotherapie appliziert. 5-FU ist ein Antimetabolit, der als Pyrimidin-Analogon in die DNA von Tumorzellen eingebaut wird. Das Tumorzellwachstum wird so phasenspezifisch in der S-Phase des Zellzyklus gehemmt. Durch die Kombination mit Folinsäure (Leukovorin) kann diese Wirkung verstärkt werden (Karow, T. , Lang-Roth, R. 2006, 835-845). Das oral verabreichte Chemotherapeutikum Capecitabine besitzt den gleichen Wirkmechanismus. Derzeit wird in randomisierten Studien getestet, ob die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin zu 5- FU bzw. Capecitabine parallel zur neoadjuvanten Strahlentherapie einen Vorteil gegenüber der Radiochemotherapie mit 5- FU bzw. Capecitabine alleine bringt.

Häufig folgt, je nach Therapieschema, eine postoperative Fortsetzung der Chemotherapie, wobei vor allem Patienten, die auch präoperativ ein gutes Ansprechen hatten und Patienten mit guter Prognose profitieren (Collette et al. 2007, 4379-4386). Der Nutzen in der Kombination mit Chemotherapie liegt vor allem im lokal- synergistischen Effekt mit der Strahlentherapie. Der Remissionsgrad des Tumors wird verbessert und damit könnte die Resektabilität gegenüber alleiniger Radiotherapie erhöht werden. Durch die systemische Wirkung können gegebenenfalls auch Mikrometastasen erfasst werden. Diese Effekte führen nachgewiesenermaßen zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle (Bosset et al. 2006, 1114).

Bei in der Bildgebung eindeutig als R0-resezierbar identifizierten Tumoren, bei denen kein Downstaging notwendig ist, kann eine alleinige neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung von jeweils 5 Gy an 5 aufeinanderfolgenden Tagen erfolgen, gefolgt von der Operation in den darauffolgenden Wochen. Es lassen sich mit der konventionell fraktionierten Radiochemotherapie vergleichbare Ergebnisse erzielen. Die Kurzzeitbestrahlung führt zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle und in einer Studie auch zur Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber der alleinigen Operation (Swedish Rectal Cancer Trial 1997, 980; Kapiteijn, E. et al. 2001, 638; Bujiko, K. et al. 2006, 1220).

Der Stand aktueller Studien ist wie folgt:

In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie im Hinblick auf lokale Kontrolle und Langzeittoxizitäten überlegen ist (Sauer, R. et al. 2004; 1731-1740).

Die optimale neoadjuvante Therapie und deren Indikation sind im Moment und werden auch in Zukunft noch Gegenstand vieler Studien sein (Smith, N. , Brown, G. 2007, 1).

### **1.6.3 Adjuvante Therapie**

Noch in den Leitlinien des Jahres 2002 der deutschen Krebsgesellschaft wurde die postoperative Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom als Standard empfohlen. Nachfolgende Studien favorisierten in zunehmendem Maße die neoadjuvante Therapie (Zimmermann, F., Molls, M. 2003, 888-891).

Heute wird die adjuvante Therapie nicht mehr standardmäßig eingesetzt. Eine Indikation besteht bei Tumoren der T3/T4 oder N+ Kategorie, die aufgrund eines Understaging nicht neoadjuvant vorbehandelt worden sind. Auch eine R1- oder R2-Resektion oder eine intraoperative Tumoreröffnung stellen eine Indikation zur postoperativen Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie dar, sofern nicht präoperativ bestrahlt wurde (Sauer, R., Rödel, C. 2004). Ein zu nennender Vorteil ist, dass postoperativ das Tumorstadium exakt definiert ist und somit keine Überbehandlung stattfinden kann - eine Gefahr, die die neoadjuvante Therapie birgt.

Auch die adjuvante Therapie führt zu einer Verbesserung der Lokalrezidivrate und des Gesamtüberlebens. Die kombinierte Radiochemotherapie ist dabei der alleinigen Radiotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen. Meist wird ebenfalls 5-FU als Monosubstanz appliziert, da für kombinierte Chemotherapien bisher ein höheres Nebenwirkungsprofil ohne größeren Nutzen nachgewiesen werden konnte (Gastrointestinal Tumor Study Group 1992, 549-557; Tepper, J. E. et al. 2002, 1744).

Je nach präoperativem Ansprechen und Resektionsausmaß erfolgt nach neoadjuvanter Radiochemotherapie häufig noch eine adjuvante Fortsetzung der Chemotherapie. Diesbezüglich besteht derzeit kein einheitlicher wissenschaftlicher Konsens darüber, ob und in welcher Dosierung ein Nutzen für den Patienten besteht. Es werden verschiedene Schemata eingesetzt.

## 1.7 Nachsorge

Indikation zur Nachsorge besteht nach Operation mit kurativer Intention immer. Sie dient der Früherkennung und Behandlung von Metastasen und Lokalrezidiven.

Bei frühzeitiger Detektion können Lokalrezidive oder singuläre Leberfiliae erneut kurativ behandelt werden.

Beim Rektumkarzinom werden folgende in den Leitlinien der DGVS festgelegte Untersuchungen in definierten Zeitabständen durchgeführt:

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA	+	+	+	+	+	+	+
Abdomen-Sonographie	+	+	+	+	+	+	+
Nach Rektumresektion: Rektoskopie oder Sigmoidoskopie, evtl. Endosonographie	+	+	+		+	+	
Koloskopie				+			+
Spiral-CT	3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Radiochemotherapie) als Ausgangsbefund						

**Tabelle 1:** Nachsorgeempfehlungen beim Rektumkarzinom nach kurativer Resektion, nach den Leitlinien der DGVS

\* Nach adjuvanter Radio/ Chemotherapie wegen verzögert auftretender Lokalrezidive

\*<sup>2</sup> Wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ oder intraoperativ erfolgt ist.

**Anmerkung:** Bis 2004 war auch eine Röntgenaufnahme des Thorax obligater Bestandteil der Nachsorge. Heute wird diese in den Leitlinien der DGVS nicht mehr empfohlen. Die Untersuchung wird aber dennoch in Einzelfällen, wenn Verdacht auf Lungenmetastasierung besteht, durchgeführt.

## **1.8 Komplikationen und Nebenwirkungen nach multimodaler kurativer Therapie**

### **1.8.1 OP- Komplikationen**

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen nach operativer Therapie sind bei tiefer anteriorer Resektion die Anastomoseninsuffizienz, abdominelle Wundheilungsstörungen, Nachblutung und Ileus. Auch die perineale Rektumresektion kann, mit Ausnahme der Anastomoseninsuffizienz, zu diesen Komplikationen führen. Ferner sind hier sakrale Wundheilungsstörungen und Abszesse zu nennen. Langzeit-Effekte nach sphinktererhaltender Therapie werden als „anterior resection syndrome“ bezeichnet. Diese klassischen Symptome umfassen Schmerzen, Tenesmen, Evakuationsstörungen mit fraktionierten häufigem Absetzen von kleinen Stuhlmengen sowie fäkale Inkontinenz (Kreis, M. E. et al. 2005, 832).

Als urologische Funktionsstörungen zu nennen sind die erektile Dysfunktion sowie Störungen hinsichtlich der Blasenentleerung, verursacht durch eine Schädigung des Plexus hypogastricus inferior (Kreis M. E. 2005, 832-839). Der urologische Symptomenkomplex im Zusammenhang mit der Blasenentleerungsstörung umfasst Dysurie, Algurie bis hin zur Harninkontinenz bei Überlaufblase. Die Patienten verlieren das Gefühl für den Füllungszustand der Blase. In Extremfällen kann hier ein Dauerkatheter notwendig sein. Abzugrenzen ist die postoperative Blasenentleerungsstörung von einer Dekompensation durch vorbestehende benigne Prostatahyperplasie. Als ursächlich für urologische Funktionsstörungen zu nennen ist eine Schädigung der pelvinen Nervenplexus.

### **1.8.2 Nebenwirkungen der Strahlentherapie**

Im Einzelnen ist es schwierig abzugrenzen, ob Nebenwirkungen durch die Strahlentherapie oder durch die Operation verursacht sind. Studien zeigen, dass die Strahlentherapie zu ähnlichen, aber weniger ausgeprägten Funktionsstörungen als die TME führt, diese aber verstärken kann (Peeters, K. C. M. J. et al. 2005, 6203-6206). Ein Verlust der Potenz kann zwar, je nach Dosis, alleinig durch Strahlentherapie bedingt sein (so bei einer Gesamtdosis von 60-66 Gy, Crook, J. et

al. 1996, 387), bei einer Dosis von 45-50,4 Gy wurde jedoch in der Literatur bislang nie davon berichtet.

Auswirkungen auf die Blase treten in Form von Nykturie, Polyurie, Pollakisurie und Inkontinenz auf, wenige Patienten leiden an Hämaturie. Durch eine Ureterstenose kann es zum Harnverhalt kommen.

Häufiger als urologische Symptome sind gastrointestinale Nebenwirkungen zu beobachten (Crook, J. et al 1996, 394; Peeters, K. C. MJ . 2005, 6202-6206). Zurückzuführen sind diese auf eine Schädigung des strahlensensiblen Darmepithels mit konsekutiven Funktionseinbußen. Typische gastrointestinale Symptome sind rektaler Urge, Diarrhoe und vermehrte Blähungen. Eine Strahlenproktitis äußert sich in schleimigen Stuhlabgängen mit eventueller Blutbeimengung, Schmerzen und Tenesmen. Insbesondere vermehrter Stuhldrang und verminderte Stuhlkonsistenz führen bei vielen Patienten zu Schwierigkeiten, den Stuhlabgang zu kontrollieren. Totale Stuhlinkontinenz stellt jedoch einen seltenen Extremfall dar.

Interindividuell verschiedene Verträglichkeit spielt eine große Rolle und führt zu unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen. Diese reichen von sehr guter Verträglichkeit über ein breites Mittelfeld bis hin zu starken Toxizitäten, die vergleichsweise sehr selten auftreten.

Angesichts der relativ niedrigen applizierten Strahlendosis muss davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Symptome auf die Kombination von Operation und Bestrahlung zurückzuführen ist.

### **1.8.3 Nebenwirkungen der Chemotherapie**

Als Nebenwirkungen der Chemotherapie ist generell die mögliche Suppression des blutbildenden Knochenmarks zu nennen. Für 5-FU gilt die Knochenmarkstoxizität als dosislimitierend (Karow, T., Lang-Roth, R. 2006, 835-845). Diese Substanz kann weiterhin zu Entzündungen der Schleimhäute (Mucositis) des gastrointestinalen Traktes führen und palmare oder plantare Hautveränderungen hervorrufen. Außerdem wird von einem vermehrten Auftreten koronarer Ereignisse berichtet. Die Kombination mit Folinsäure kann gastrointestinale Störungen begünstigen.

Eine typische Nebenwirkung des Chemotherapeutikums Capecitabine ist das sogenannte Hand-Fuß-Syndrom. Unter Oxaliplatin werden (meist transiente) periphere Neuropathien beobachtet (Ruß, A., Endres, S. 2006, 483).

#### **1.8.4 Akute und chronische Nebenwirkungen**

Es ist wichtig, akute von chronischen Nebenwirkungen zu unterscheiden.

Akute therapiebedingte Nebenwirkungen treten bei fast allen Patienten auf. Diese sind meist reversibel. Je länger sie jedoch persistieren, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Chronifizierung.

Chronische Nebenwirkungen sind nicht mehr oder nur noch bedingt reversibel. Sie können zu dauerhaften Funktionseinschränkungen führen und in Folge dessen die Lebensqualität eines Patienten vermindern. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass nach einer Persistenz von etwa 1 bis 2 Jahren kaum noch eine spontane Besserung zu erwarten ist. Hier können eine dauerhafte Medikation oder andere Maßnahmen (z. B. ein protektives Stoma bei fäkaler Inkontinenz) die Lebensqualität verbessern.

## **1.9 Lebensqualität**

Die Untersuchung der Lebensqualität ist in den letzten Jahrzehnten zu einem wichtigen Forschungsbereich in der Onkologie und im Rahmen anderer chronischer und langwieriger Erkrankungen geworden. Im medizinischen Kontext wird auch spezifischer von „gesundheitsassoziierter Lebensqualität“ (HRQOL = Health Related Quality Of Life) gesprochen (Bullinger, M. et al. 2000, 11-24). Seit 1992 gibt es eine Zeitschrift, die sich eigens mit diesem Thema beschäftigt: Die „*Quality of Life Research*“.

Nach der Verlängerung der Überlebenszeit ist die bestmögliche Lebensqualität das wichtigste Behandlungsziel bei Tumorpatienten und ein wichtiges Kriterium, das zur Evaluation applizierter Therapien herangezogen wird (Küchler, T. et al. 2000, 34). Die Erfassung von Lebensqualität ist seit den 90er Jahren in zunehmendem Maße Gegenstand von Studien (Ganz, P. A. 1994, 1445-1452). Insbesondere bei neuen Therapien, die zu einem verbesserten Überleben auf Kosten des Wohlbefindens eines Patienten führen, gelten Lebensqualitäts-Assessments als unverzichtbar um entscheiden zu können, ob die Behandlungsmethode etablierungsfähig ist oder nicht.

Auch diese Dissertation beschäftigt sich nicht mit harten Endpunkten wie Überleben oder Rezidivfreiheit, sondern mit der Lebensqualität von Patienten nach multimodaler Therapie.

### **1.9.1 Definition**

Lebensqualität ist ein nicht einfach zu erfassender Begriff, da er zum einen aus mehreren Dimensionen besteht und zum anderen von unterschiedlichen Perspektiven aus betrachtet werden kann. Lebensqualität kann zum einen objektiv, das heißt von außen, oder subjektiv, also von innen und individuell betrachtet werden. In der Medizin bedeutet das:

Zum einen kann der Arzt die Lebensqualität eines Patienten beurteilen, zum anderen kann eben dieser selbst subjektiv beurteilen, wie „lebenswert“ sein Leben ist.

Letztere Form ist Gegenstand medizinischer Forschungsarbeiten.

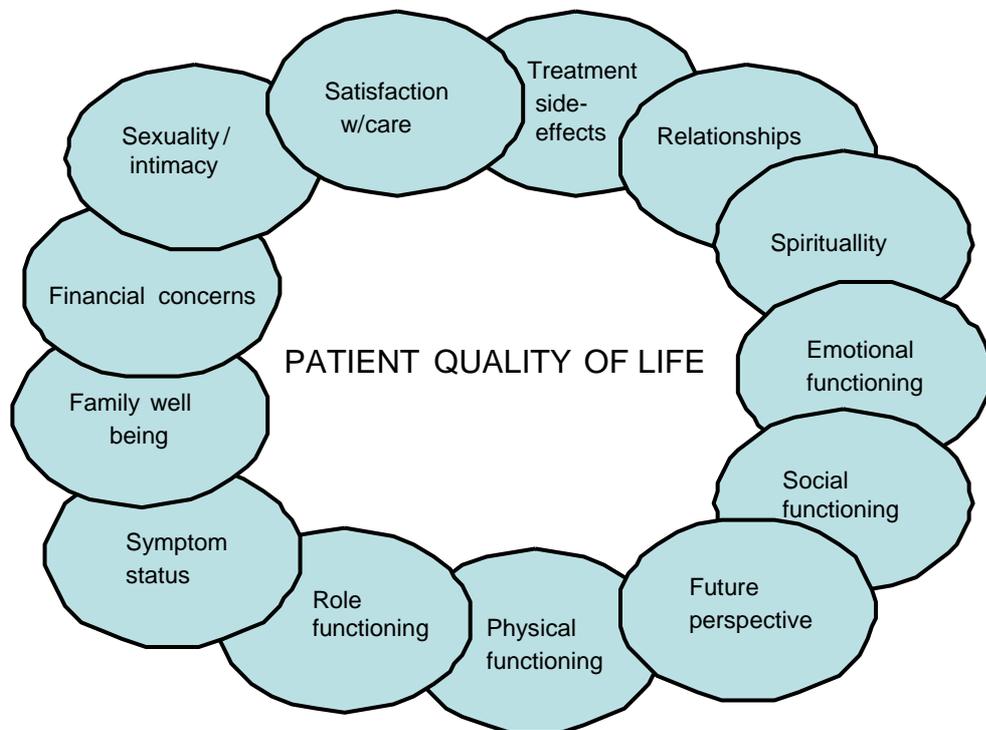
Auch die WHO definiert die Lebensqualität als etwas subjektives, das von jedem Individuum unterschiedlich wahrgenommen und definiert wird. Folgende Definition erschien 1993 in einem Studienprotokoll:

*"Quality of life is defined as an individual's perception of his/her position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person's physical health, psychological state, level of independence, social relationships, and their relationship to salient features of their environment"* (WHOQOL Group, 1993).

Lebensqualität ist also interindividuell unterschiedlich definiert und nimmt daher für einen Kranken innerhalb seiner ihm durch die Krankheit auferlegten Grenzen eine andere Form an als für einen Gesunden. Der Kranke wird einen anderen Zustand subjektiv als gut bezeichnen als der gesunde Mensch. Die Krankheitssituation führt zu einer Veränderung des Anspruchsniveaus. Der Adaptationsprozess von Patienten an die Behandlung einer schweren Krankheit und deren Folgen wird laut Anthony et al. (2001) als „*reframing*“ (Anthony, T. et al. 2001, 48) bezeichnet. Der Prozess des „*reframings*“ kann am Beispiel von Stomapatienten verdeutlicht werden. Letztere haben nicht unbedingt eine schlechtere Lebensqualität als sphinktererhaltend operierte Patienten. Dies konnte in einer aktuellen Metaanalyse gezeigt werden (Cornish, J. et al. 2007, 2056-2068). Das liegt unter Annahme der obigen These daran, dass sie sich innerhalb der ihnen durch das Stoma auferlegten Grenzen arrangiert haben und mit ihrer Situation zufrieden sind. Ihr Anspruchsniveau ist herabgesetzt.

Die multiplen Komponenten der Lebensqualität erschweren es, diese zu erfassen. Verschiedene Faktoren bilden das multidimensionale Konstrukt der globalen Lebensqualität. Bestandteil dieses Konstruktes sind sowohl gesundheitliche und psychische, als auch soziale Aspekte (vgl. Abb.1) und deren Subkomponenten. Den drei Kernbereichen (gesundheitlich, psychisch, sozial) lassen sich bei der Erfassung von Lebensqualität in der Medizin therapiespezifische Aspekte - wie im Falle des kolorektalen Karzinoms die Sexualität und der Umgang mit einem künstlichen Darmausgang - hinzufügen.

Mehrere Autoren berichten von der Mehrdimensionalität von Lebensqualität (Schraub, S. et al. 2000, 310-318; Bullinger, M. et al. 2000, 11-24).



**Abbildung 1:** Das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität (Quelle: Hassan, I. et al. 2007, 685)

### 1.9.2 Erfassung von Lebensqualität

Um die therapieassoziierte Lebensqualität von Patienten messen und vergleichen zu können, benötigt man ein standardisiertes Messinstrument, das in der Lage ist, das komplexe Konstrukt zu kategorisieren und quantitativ zu erfassen. Die häufigste und am besten innerhalb von Studien evaluierte Form der Erfassung von Lebensqualität sind standardisierte Fragebögen („*Questionnaires*“), die vom Patienten selber ausgefüllt werden. Wichtige Kriterien, die diese Fragebögen erfüllen müssen sind Reliabilität, Validität, Sensitivität und Praktikabilität (psychometrische Kriterien). Reliabilität besteht, wenn die Messergebnisse des Instruments in verschiedenen Studien reproduzierbar sind. Validität bedeutet, dass das Messinstrument tatsächlich

das misst, was es messen soll. Die Sensitivität schließlich beschreibt die Genauigkeit, mit der der Fragebogen Veränderungen des Gesundheitszustandes erfasst, d.h. er muss hinreichend genau sein, um auch kleinere Veränderungen zu erfassen. Äußerst wichtig ist die Praktikabilität, d.h. die Durchführbarkeit der Messung mit dem jeweiligen Questionnaire. Der Fragebogen muss für den Patienten leicht verständlich und für den Untersucher einfach anwendbar sein.

Zu unterscheiden sind nicht-generische, d.h. krankheitsunspezifische Fragebögen und generische, d.h. krankheitsspezifische Fragebögen, die zum Beispiel speziell für Tumorpatienten entwickelt wurden. Beispiele für nicht-generische Fragebögen sind der „36-Item Short Form“ (SF-36) von Ware und Sherbourne oder der „WHO Quality of Life“ (WHOQOL) der World Health Organisation. Zu den am häufigsten verwendeten generischen Fragebögen zählen der EORTC QLQ-C30 (Aaronson, N.K. et al. 1993, 375- 376) und der FACT-G (Blazeby, J. et al. 2005, 387).

Der QLQ-C30 (Version 3.0) der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC), welcher in der vorliegenden Studie verwendet wurde, ist speziell für Krebspatienten (unabhängig von der Lokalisation) entwickelt worden und stellt heute in Europa das Standardinstrument zur Lebensqualitätserfassung in der Onkologie dar (Aaronson , N. K. et al. 1993, 375-376; Küchler T. 2000, 36). Der Fragebogen kann in Studien mit Bezug auf bestimmte Krebsformen und deren Therapien durch spezifische Module, wie den QLQ-CR 38 im Falle des Kolorektalen Karzinoms oder den QLQ-BR23 beim Mammakarzinom ergänzt werden (vgl. Fayers, P. M. et al. 2001).

## **2 Zielsetzung**

Eine große Anzahl von Studien widmet sich derzeit der multimodalen Therapie des Rektumkarzinoms und der Wirksamkeit der einzelnen Komponenten Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie. Arbeiten zur Langzeitauswirkungen der multimodalen Therapie sind jedoch selten und beschäftigen sich mit Teilaspekten.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der gesundheitsassoziierten Lebensqualität (HRQOL) nach multimodaler Therapie. Anhand einer großen Anzahl von Patienten (n=192), die zwischen 1995 und 2005 in der Klinik für Strahlentherapie der TU München behandelt wurden, werden die Einflussfaktoren der HRQOL statistisch analysiert und im Folgenden dargestellt.

Die Arbeit liefert Basisdaten zur Langzeit- Lebensqualität nach multimodaler Therapie mit einer 5- FU basierten kombinierten neoadjuvanten oder adjuvanten Radiochemotherapie. Zukünftige Protokolle mit einer Intensivierung der systemischen Therapie müssen sich an diesen Daten messen lassen.

Neben der Charakterisierung von Einflussfaktoren der HRQOL wird auch ein Vergleich der Lebensqualität der Patienten mit der Allgemeinbevölkerung durchgeführt. Eine zentrale Fragestellung ist, ob und in welchen Bereichen der Lebensqualität Einschränkungen im Vergleich zur gleichaltrigen gesunden Allgemeinbevölkerung bestehen.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Datenerhebung**

##### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Einschlusskriterien für die vorliegende Studie waren:

- 1) Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms, UICC Stadium 2 oder 3
- 2) Durchführung einer adjuvanten oder neoadjuvanten Radio(chemo)therapie in der Klinik für Strahlentherapie der TU München aufgrund dieser Diagnose
- 3) Beginn der Radio(chemo)therapie zwischen 1/1995 und 12/2005

##### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

- 1) Strahlentherapie in palliativer Intention
- 2) Bereits vorhandene Metastasierung oder Lokalrezidive zum Therapiezeitpunkt
- 3) Lokale Exzisionsverfahren (z. B. TEM)

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien konnten 341 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, welche mit einer multimodalen Therapie (Operation + Strahlentherapie + Chemotherapie) behandelt wurden.

##### **3.1.3 Gewinnung der Patientendaten**

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von August 2006 bis Juni 2007.

Die Namen und Geburtsdaten der Patienten wurden anhand der archivierten Listen für die Planungs-Computertomographie und anhand des elektronischen Patientenverwaltungssystems (Lantis, Firma Siemens) der Klinik für Strahlentherapie der TU München gewonnen. Mit Hilfe dieser Daten wurden die Akten der Patienten aus den Archiven des Klinikums entliehen. Alle bezüglich der Patienten selbst und bezüglich der Therapie relevanten Daten wurden in eine elektronische Datenbank übertragen (vgl. 3.1.4). Fehlende Daten wurden von Hausarztpraxen, anderen mitbehandelnden Krankenhäusern, Krankenkassen oder vom Tumorregister München angefordert und ergänzt.

Die Patienten wurden daraufhin telefonisch kontaktiert und zum Auftreten chronischer Nebenwirkungen befragt. Dafür wurde ein selbst zusammengestellter Fragebogen (s. Anhang) verwendet. Im Telefongespräch wurde das Einverständnis

des Patienten eingeholt, ihm einen Fragebogen bezüglich seiner aktuellen Lebensqualität zuzusenden. Die standardisierten Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-CR38 wurden dem Patienten (s. Kapitel 3.2) mit einem beiliegenden frankierten Rückumschlag zugeschickt. Dieser füllte die Bögen selbständig aus und schickte sie meistens innerhalb weniger Tage zurück. Die Fragebögen waren zur Identifikation mit den Geburtsdaten des Patienten gekennzeichnet.

Falls die Patienten die zugeschickten Fragebögen nicht zurücksandten, wurden sie innerhalb eines Zeitraums von 3 Wochen erneut telefonisch kontaktiert und gegebenenfalls nochmals angeschrieben. Wenige Einzelfälle verweigerten eine schriftliche Auskunft. Waren Fragebögen unvollständig ausgefüllt, so dass Items fehlten und folglich die Scores nicht berechnet werden konnten, wurden die Patienten ebenfalls erneut telefonisch kontaktiert. In diesen Fällen wurden die fehlenden Daten mündlich erfragt. Bei Verständnisproblemen, die jedoch selten vorkamen, konnte Hilfestellung geleistet werden. Nur eine Person wollte von vornherein lieber mündlich befragt werden.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Patienten eine hohe Compliance hatten und dass die meisten den Fragebogen unmittelbar und korrekt ausgefüllt zurückschickten.

#### **3.1.4 Elektronische Datenbank**

Die Daten wurden über eine individuell programmierte Eingabemaske in eine passwortgeschützte Accessdatenbank eingegeben. Die Programmierung erfolgte über einen ärztlichen Mitarbeiter der Klinik für Strahlentherapie. Die Datenbank („*Rektum 2005*“) erfüllt die Datenschutzrichtlinien des Klinikums Rechts der Isar.

## **3.2 Therapie**

### **3.2.1 Planung und Durchführung der Strahlentherapie**

Die Bestrahlung der Patienten gliederte sich in folgende Planungs- und Behandlungsschritte:

- 1) Simulation
- 2) Planungs-CT und Dosisberechnung
- 3) Umsetzung des Bestrahlungsplans an den Linearbeschleunigern.

#### **3.2.1.1 Simulation**

Bei jedem Patienten erfolgte vor der Bestrahlung eine konventionelle Simulation am Therapiesimulator. Der Simulator hat die gleichen geometrischen Abmessungen wie der Linearbeschleuniger, ist aber anstelle eines Hochfrequenzbeschleunigers mit einer normalen Röntgenröhre ausgestattet. Mithilfe des Simulators lassen sich die Bestrahlungsfelder direkt am Patienten unter Orientierung an der knöchernen Anatomie planen. Auf den Simulationsaufnahmen werden die Grenzen der Bestrahlungsfelder und der Drehpunkt des Bestrahlungsgerätes („Isozentrum“) zusammen mit der Röntgenanatomie des Patienten dargestellt.

Die Lagerung des Patienten am Therapiesimulator erfolgte in Bestrahlungsposition, d.h. in Bauchlage auf dem Lochbrett, da so dass Dünndarmvolumen am besten geschont wird. Das zu behandelnde Volumen („Planungsvolumen“) umfasste die Primärtumorregion, die pararektalen und präsakralen Lymphbahnen, die internen iliakalen Lymphknoten sowie Teile der externen iliakalen Lymphknoten.

Die Strahlenfelder reichten kranial von der Oberkante des Os Sacrum bis ca. 5 cm unterhalb der kaudalen Tumorgrenze. Die ventrale Feldgrenze lag ca. 3-4cm ventral des Promontoriums bzw. der ventralen Tumorgrenze. Nach dorsal wurden das Steißbein sowie die ventrale Hälfte der Sakralwirbel mit eingeschlossen.

Im Falle einer postoperativen Bestrahlung nach abdominoperinealer Resektion wurde die perineale Narbe immer mit ins Bestrahlungsvolumen eingeschlossen.

#### **3.2.1.2 Planungs-CT und Dosisberechnung**

Nach der Simulation wurde eine Computertomographie des Beckens in identischer Lagerung unter Markierung des Isozentrums durchgeführt (Planungs-CT). Auf Basis

dieser Planungs-CT erfolgte die Berechnung und Optimierung der jeweiligen Strahlendosis. Dazu wurde ein spezielles Bestrahlungsplanungssystem (HELAX-TMS, Firma Nucletron) verwendet.

Die Dosisverschreibung erfolgte nach den ICRU 50- Richtlinien. Im Allgemeinen wurde über 3 oder 4 Felder bestrahlt (ein dorsales Feld und zwei laterale Felder bzw. ein ventrales, ein dorsales und zwei laterale Felder).

### **3.2.1.3 Umsetzung des Bestrahlungsplans an den Linearbeschleunigern**

Die Anpassung der Bestrahlungsfelder an das Behandlungsvolumen erfolgte entweder mit individuell konfigurierten Absorbern aus Schwermetall (sogenannten „Blöcken“) oder mit Hilfe von in die Strahlengeräte integrierten, individuell verstellbaren Schwermetall-Lamellen („Multi-Leaf-Kollimatoren“). Die korrekte Positionierung der Patienten an den Bestrahlungsgeräten erfolgte über Hautmarkierungen mit Hilfe eines Laserpositionierungssystems. Zusätzlich wurden bei der ersten Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Therapie Feldkontrollaufnahmen (d.h. Röntgenaufnahmen in Bestrahlungsposition mit Hilfe der MeV-Strahlung des Linearbeschleunigers) durchgeführt.

Die Bestrahlung erfolgte an Linearbeschleunigern mit einer Photonenenergie von 6-15 MeV. Es wurde normalerweise fünf Mal wöchentlich (von Montag bis Freitag) behandelt. Die tägliche Gesamtdosis über alle Bestrahlungsfelder zusammen betrug 1.8 oder 2.0 Gy.

### **3.2.2 Durchführung der Operation**

103 Patienten wurden im Klinikum Rechts der Isar der TU München operiert, 50 Patienten im Städtischen Klinikum Bogenhausen München und 19 Patienten im Kreisklinikum Ebersberg. Weitere beteiligte Krankenhäuser waren das Städtische Klinikum Neuperlach München, die Klinik Dr. Schreiber (München), die Rienecker Klinik (München), das Kreiskrankenhaus Garmisch-Partenkirchen und das Rotkreuz-Krankenhaus München.

Alle Patienten wurden entweder mit einer tiefen anterioren Resektion (AR) oder einer abdominoperinealen Resektion (APER) behandelt. Da die totale mesorektale Resektion in den beteiligten Kliniken in den 90er Jahren als Standard etabliert wurde, kann davon ausgegangen werden, dass beim Großteil der Patienten eine TME

durchgeführt wurde. Dies konnte durch die behandelnden Chirurgen bestätigt werden. Genaue Angaben gingen nicht immer aus den OP-Berichten hervor.

### 3.2.3 Chemotherapie

Jeder Patient erhielt, sofern keine Kontraindikationen vorlagen, simultan zur Radiotherapie eine Chemotherapie. Vor Applikation der Chemotherapie erhielten die Patienten ein intravenöses Portsystem, das subkutan in den Unterarm (Zugang zur Cubitalvene) oder in den oberen ventralen Thorax (Zugang zur Vena subclavia) implantiert wurde (vgl. Abb. 2). Über diesen Port erfolgte die kontinuierliche Gabe des Chemotherapeutikums über einen Katheter, dessen Spitze bis zum Übergang der oberen Hohlvene zum rechten Herzvorhof vorgeschoben wurde. Der Vorteil eines solchen intravenösen Systems ist der direkte Zugang zu einer großen Vene. Aggressive Medikamente, insbesondere Zytostatika, können sich so besser verteilen und rufen weniger lokale Reizungen und Infektionen hervor. Ferner ermöglicht das Portsystem die ambulante Behandlung des Patienten.

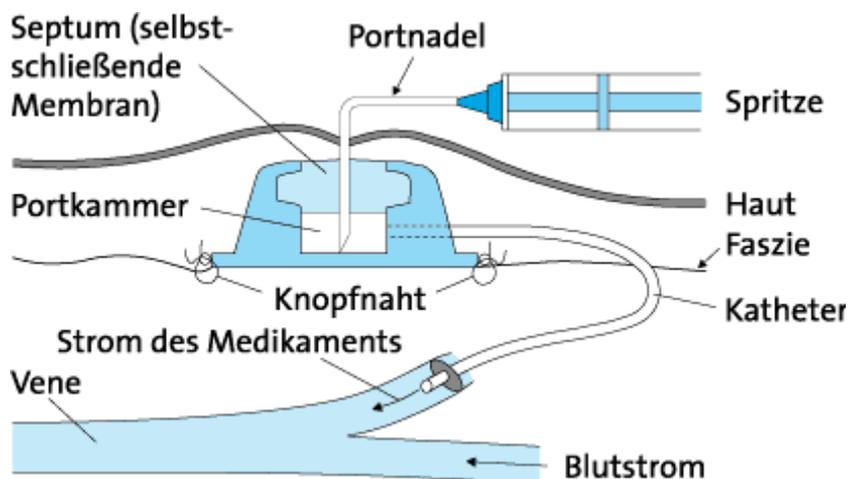


Abb.2: Prinzip des intravenösen Portsystems

Das Konzept für die neoadjuvante Radiochemotherapie sah in den Kliniken Rechts der Isar und Bogenhausen eine kontinuierliche Gabe von 5- FU 250 mg/m<sup>2</sup>/Tag während des gesamten Bestrahlungszeitraumes vor.

Bei Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie wurde meist das „NCI- Schema“ angewandt. Nach dem konventionellen NCI- Schema beginnt die adjuvante Therapie vier bis acht Wochen nach der Operation mit der Applikation von zwei Chemotherapiezyklen mit 5- FU, Dosierung 500 mg/m<sup>2</sup>KO/Tag an fünf aufeinander

folgenden Tagen. Danach erfolgt eine fünfmal wöchentliche Bestrahlung bis 50,4 Gy mit Boost auf das Gebiet des größten Lokalrezidivrisikos. Simultan wird in der ersten und fünften Bestrahlungswoche eine Chemotherapie in gleicher Dosierung und Applikationsform durchgeführt, jedoch nur an 3 Tagen/ Woche. Nach Ende der Radiotherapie folgen zwei weitere Zyklen Chemotherapie, allerdings mit einer reduzierten Dosis von 450 mg/m<sup>2</sup>KO/Tag über fünf Tage pro Woche (Schmiegel, W. et al. 2004). In einigen Fällen wurde die Chemotherapie auch postoperativ weiter fortgesetzt (z.B. im Rahmen einer neu aufgetretenen Metastasierung).

### **3.3 Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-CR38**

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der von der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) entwickelte Kernfragebogen „Quality of Life Questionnaire-Core 30 Items“ (QLQ-C30) verwendet (siehe Anhang). Dieser wurde durch Studien an Gesunden und Krebskranken standardisiert und auf Objektivität, Validität, Reliabilität und Sensitivität getestet (Aaronson, N. K., Ahmedazi, S. et al. 1993, 365). Er liegt mittlerweile in fast allen europäischen Sprachen in validierter Form vor. Die vorliegende Version 3.0 ist die aktuelle Standardversion.

Der Fragebogen besteht aus 28 Fragen (Items), die jeweils vier Antwortmöglichkeiten zulassen (überhaupt nicht - wenig - mäßig - sehr). Zwei weitere Fragen (Nr. 29 und 30) bewerten Lebensqualität und Gesundheitszustand in der letzten Woche und sind in eine sieben-Punkte-Skala gegliedert (1= sehr schlecht bis 7= ausgezeichnet). Die Fragen sind zu Funktionsskalen der drei Kernbereiche der Lebensqualität zusammengefasst: dem körperlichen Bereich, dem psychisch-seelischen und dem sozialen Bereich. Häufig auftretende Symptome werden mit Hilfe der sogenannten Symptomskalen evaluiert.

Die einzelnen Fragen werden so zu 5 Funktions- und 9 Symptomskalen zusammengefasst (s.Tab.2). Aus den Antworten der einzelnen Items wird anhand einer Formel der Score einer jeden Subskala berechnet. Die Scores können dabei Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei hohe Scores eine gute Funktion bedeuten und mit einem geringen Grad an Symptomen einhergehen. Ein hoher QoL-Score repräsentiert eine gute Lebensqualität (Fayers, P. M., Aaronson, N. K. et al. 2001, 6).

<b>Funktionsskalen</b>	
Physical functioning – Körperliches Befinden – PF2	Items 1 - 5
Role functioning – Rollenfunktion – RF2	Items 6, 7
Emotional functioning – Emotionales Befinden - EF	Items 21 - 24
Cognitive functioning – Kognitives Befinden - CF	Items 20 - 25
Social functioning – Soziales Befinden – SF	Items 26, 27
<b>Symptomskalen</b>	
Fatigue – Mattigkeit – FA	Items 10, 12, 18
Nausea/Vomiting – Übelkeit/Erbrechen – NV	Items 14, 15
Pain – Schmerz – PA	Items 9, 19
Dyspnoe – Atemprobleme – DY	Item 8
Insomnia – Schlaflosigkeit – SL	Item 11
Appetite loss – Appetitverlust – AP	Item 13
Constipation – Verstopfung – CO	Item 16
Diarrhoe – Durchfall – DI	Item 17
Financial difficulties – Finanzielle Schwierigkeiten - FI	Item 28

<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>	
Global health status (QoL)/ Globale Lebensqualität (QL2)	Items 29 - 30

**Tabelle 2:** Aufbau des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Quelle: Fayers, P. M., Aaronson, N. K. et al. 2001; The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3<sup>rd</sup> Edition))

Der Fragebogen QLQ-CR38 ist ein Zusatzmodul zum Kernfragebogen und erfasst spezifische Symptome und Auswirkungen bei Patienten mit kolorektalen Tumoren (s. Anhang). In einer niederländischen Studie wurde die Validität des Questionnaires bestätigt (Sprangers, M.A et al. 1999, 238-247).

Der QLQ-CR38 besteht aus 38 Items, wobei 37 davon vier Antwortkategorien (überhaupt nicht - wenig - mäßig - sehr) zulassen. Er ähnelt im Aufbau dem Grundmodell und ist analog dazu in Funktions- und Symptomskalen gegliedert. In Item Nr. 54 geht es um die Existenz eines Stomas, in den darauf folgenden Fragen wird dann nach Stomaträgern und Nicht-Stomaträgern differenziert. Außerdem wird zwischen Männern und Frauen im Hinblick auf sexuelle Probleme unterschieden.

<b>Funktionsskalen</b>	
Body image – Körperbild- BI	Items 43 - 45
Sexual functioning – Sexuelle Funktionalität - SX	Items 47, 48
Sexual enjoyment – Sexuelle Befriedigung - SE	Item 49
Future perspective – Zukunftsaussichten - FU	Item 46
<b>Symptomskalen</b>	
Micturition problems – Miktionsstörungen - MI	Items 31 - 33

Chemotherapy side effects – Nebenwirkungen der Chemotherapie – CT	Items 40 - 42
Symptoms in area of gastrointestinal tract- Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt – GI	Items 34 - 38

Male sexual problems – Männliche sexuelle Funktionsstörungen – MSX	Items 50, 51
Female sexual problems – Weibliche sexuelle Funktionsstörungen – FSX	Items 52, 53
Defaecationproblems – Defäkationsprobleme - DF	Items 55 - 61
Stoma- related problems – Stoma assoziierte Probleme – STO	Items 62- 68
Weight loss – Gewichtsverlust - WL	Item 39

**Tabelle 3:** Aufbau des Fragebogens QLQ–CR38 (Quelle: Sprangers M. A. et al. 1999, 247)

Auf die Berechnung der Scores wird an dieser Stelle nicht näher eingegangen. Sie erfolgte mit Hilfe der elektronischen Datenbank nach den Vorgaben der EORTC (Fayers, P. M., Aaronson, N. K. et al. 2001, 6f).

### **3.4 Erfassung chronischer Nebenwirkungen**

Zur Erfassung der chronischen Nebenwirkungen diente ein selbst zusammengestellter Fragebogen (s. Anhang). Es wurden verschiedene Scores berechnet, um die Nebenwirkungsrate der Patienten einzuschätzen.

#### **3.4.1 Fäkale Kontinenz**

Die fäkale Kontinenz konnte mit Hilfe des Kontinenzscores nach Jorge und Wexner bewertet werden (s. Anhang). Er ist aufgebaut wie folgt:

Der Patient hat jeweils 5 Antwortkategorien zur Auswahl (0 = nie bis 4 = immer), um die Häufigkeit verschiedener Symptome zu bewerten. Diese sind:

- Inkontinenz für festen Stuhl
- Inkontinenz für flüssigen Stuhl
- Inkontinenz für Luft/ Flatus
- Vorlagen
- Änderung des Lebensstils

Der Kontinenzscore wird aus der Summe der einzelnen Antworten gebildet.

#### **3.4.2 Intestinale Symptome**

Toxische Wirkungen auf das Rektum wurden mit dem selbst konstruierten „Rektalen Toxizitätsscore“ (Geinitz, H. et al. 2006, 342) erfasst (s. Anhang). Analog zum Jorge/ Wexner-Score stehen dem Patienten 5 Antwortkategorien zur Bewertung der Häufigkeit rektaler Symptome zur Auswahl.

Bewertet wird die Häufigkeit von:

- Blut im Stuhl
- Schleim im Stuhl
- Schmerzen beim Stuhlgang
- schmerzhaften Bauchkrämpfen
- Blähungen
- Durchfall
- Stuhl-Drang
- Einnahme von Medikation zur Stuhlregulierung.

Der Rektale Toxizitätsscore ergibt sich als Summe der einzelnen Antworten.

### **3.4.3 Harninkontinenz**

Mit dem 4 Symptome erfassenden selbst konstruierten Harninkontinenzscore (s. Anhang) wurde die Häufigkeit urologischer Nebenwirkungen bewertet. Diese waren:

- Nachträufeln nach dem Wasserlassen
- Inkontinenz für Harn
- Vorlagen
- Änderung des Lebensstils.

Der Score ergibt sich als Summe der einzelnen Antworten analog zu o.g. Scores.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS, einem Programmpaket zur statistischen Datenanalyse der Firma SPSS. Inc. . Im folgenden Kapitel werden die angewandten statistischen Tests aufgeführt.

#### **3.5.1 Einstichproben-t-Test**

Der Einstichproben-t-Test wird zum Testen von Hypothesen über Erwartungswerte einer Stichprobe aus einer normalverteilten Grundgesamtheit verwendet.

Mithilfe des Einstichproben t-Tests konnten die Lebensqualitätsscores des Fragebogens QLQ-C30 mit den zugrunde liegenden Daten aus der Allgemeinbevölkerung verglichen werden.

#### **3.5.2 Nichtparametrische Tests**

Nichtparametrische Testverfahren stellen keine Bedingung an die Verteilungsform der zugrunde liegenden Grundgesamtheiten. Da bei den meisten der vorliegenden Daten nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, wurden zur Auswertung nichtparametrische Verfahren herangezogen.

Der Mann-Whitney-U-Test eignet sich dazu, die Mittelwerte von zwei unverbundenen Stichproben miteinander zu vergleichen. Er diene unter anderem dazu, geschlechtsspezifische Unterschiede in der Lebensqualität festzustellen, Altersklassen zu vergleichen und Stomapatienten und kontinenzhaltend operierte Patienten im Hinblick auf ihre Lebensqualität gegenüberzustellen.

Ab drei zu vergleichender Gruppen muss eine Variante des Tests herangezogen werden, um statistisch verwertbare Ergebnisse zu erhalten. Der Kruskal-Wallis- Test dient dem Vergleich mehrerer (d.h.  $\geq 3$ ) unverbundener Stichproben. Er wurde in

der Auswertung verwendet, um einen Einfluss der Tumorlokalisation auf die Lebensqualität festzustellen.

### **3.5.3 Multiple lineare Regression**

Die Regressionsanalyse ist ein statistisches Verfahren, welches die Beziehung zwischen einer abhängigen und mehreren unabhängigen Variablen prüft. Über die Festlegung einer Geraden im Streudiagramm wird versucht, eine Gleichung zur Vorhersage eines Merkmals zu entwickeln. Es werden beliebig viele Variablen ( $x_1$  bis  $x_n$ ) ausgewählt, die einen Einfluss auf das zu untersuchende Merkmal haben könnten. Diese Variablen können miteinander korrelieren, keinesfalls jedoch sind sie voneinander abhängig. Sie beeinflussen das zu untersuchende Merkmal unabhängig voneinander. In dieser Auswertung wurde mit Hilfe der multiplen linearen Regression untersucht, welche Variablen einen Einfluss auf die globale Lebensqualität haben.

Alle o. g. Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $P \geq 5\%$  angenommen.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patientenkollektiv - Häufigkeiten und Statistik**

Im Zeitraum von 1995 bis 2005 wurden in der Klinik für Strahlentherapie des Klinikums Rechts der Isar 341 Patienten aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms bestrahlt und erfüllten die Einschlusskriterien der Studie. Die mittlere Follow-up-Zeit seit Ende der Therapie betrug 52 Monate.

Von den 341 Patienten waren 96 (28%) zum Befragungszeitpunkt bereits verstorben, 71% davon aufgrund eines Rektumkarzinoms. 192 Patienten konnten erreicht werden und beantworteten die Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-CR38. Sie stellten das Kollektiv für weitere statistische Untersuchungen dar.

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Strahlentherapie in diesem Patientenkollektiv betrug 62 Jahre. Der jüngste Befragte war 30 Jahre alt, der älteste 83 Jahre. Die mittlere Follow-up-Zeit betrug wie im Gesamtkollektiv 52 Monate.

Das mediane Alter bei Befragung betrug 67 Jahre, der Jüngste war 35 Jahre alt, der Älteste 86 Jahre. In Tabelle 4 sind die wichtigsten Patientencharakteristika zur Übersicht dargestellt.

## Patientencharakteristika

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>Patienten ohne Stoma</b>	<b>Patienten mit Stoma</b>
<b>n</b>	192*	136	55
<b>Alter bei Befragung</b> <small>Median (range)</small>	67 (35-86)	67 (35-86)	67 (41-85)
<b>Alter bei RT</b> <small>Median (range)</small>	62 (30-83)	62 (30-83)	62 (32-83)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	122 (64%)	83 (61%)	39 (71%)
weiblich	70 (36%)	53 (39%)	16 (29%)
<b>Tumorlokalisation ab ano</b>			
0-5 cm	54 (28%)	21 (15%)	33 (60%)
5-10 cm	92 (48%)	73 (54%)	18 (33%)
>= 10 cm	46 (24%)	42 (31%)	4 (7%)
<b>Charlson Index Score (CCIS)</b> <small>Median (range)</small>	0 (0-8)	0 (0-8)	0 (0-8)
<b>Bestrahlungsindikation</b>			
neoadjuvant	144 (75%)	95 (70%)	48 (87%)
adjuvant	48 (25%)	41 (30%)	7 (13%)
<b>RT- Dosis gesamt</b>			
<= 45 Gy	138 (72%)	96 (71%)	41 (74%)
>45 Gy	54 (28%)	40 (29%)	14 (26%)

**Tabelle 4: Übersicht Patientencharakteristika;** angegeben sind jeweils absolute und relative Häufigkeiten

\*Anmerkung: Ein Patient machte keine Angabe zum Vorhandensein eines Stomas

### 4.1.1 Chemotherapie

190 der 192 Patienten erhielten eine Chemotherapie. In 2 Fällen wurde keine Chemotherapie durchgeführt, einmal aufgrund von Ablehnung durch den Patienten, einmal aufgrund kardialer Vorbelastung.

184 Patienten wurden mit einer 5-FU- basierten Chemotherapie behandelt, 6 erhielten ausschließlich das Prodrug Capecitabin. 18 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie, wobei in 7 Fällen (5-FU mit) Oxaliplatin angewendet wurde und in 11 Fällen synergistisch zu 5-FU Leucovorin appliziert wurde.

## 4.1.2 Chronische Nebenwirkungen

### 4.1.2.1 Rektaler Toxizitätsscore (RT-Score)

Der RT-Score war bei 184 Patienten auswertbar. (Nicht eingeschlossen werden konnten Patienten, die einzelne Angaben verweigerten.)

Die RT- Scores waren im Patientenkollektiv verhältnismäßig niedrig. 75% der Befragten hatten einen niedrigen Toxizitätsscore von 8 oder weniger Punkten, 9% gaben keinerlei rektale Toxizität an, entsprechend 0 Punkten (vgl. Tab.5). Hohe Toxizitäten waren vergleichsweise selten, sehr starke kamen gar nicht vor.

### 4.1.2.2 Fäkaler Kontinenzscore (Jorge/Wexner-Score)

Der JW-Score konnte für 137 Patienten ausgewertet werden. Nicht eingeschlossen wurden diejenigen, die aufgrund eines Stomas keine Aussage machen konnten, oder die Aussagen verweigerten. 19% der Patienten hatten keine Symptome der fäkalen Inkontinenz, entsprechend einem Score von 0 (vgl. Tab.5)

### 4.1.2.3 Harninkontinenzscore (HIS-Score)

Harninkontinenz war eine sehr seltene Nebenwirkung. 136 von 187 Befragten (73%) hatten keine Inkontinenzsymptome, mehr als 95% der Patienten erzielten einen HIS-Score von 8 oder weniger Punkten (vgl. Tab.5)

#### Rektaler Toxizitätsscore (n=184)

Score	Häufigkeit (absolut/%)
0	17 (9%)
<b>1-8</b>	<b>122 (66%)</b>
9-16	40 (21%)
17-24	5 (3%)
25-32	0 (0%)

#### Fäkaler Kontinenzscore (Jorge/Wexner-Score) (n=137)

Score	Häufigkeit (absolut/%)
0	26 (19%)
<b>1-5</b>	<b>48 (35%)</b>
6-10	32 (23%)
11-15	25 (18%)
16-20	6 (4%)

**Harninkontinenzscore (n=187)**

<b>Score</b>	<b>Häufigkeit (absolut/%)</b>
<b>0</b>	<b>136 (73%)</b>
1-8	43 (23%)
9-16	8 (4%)

**Tabelle 5: Chronische Nebenwirkungen**

## 4.2 Einflussfaktoren der Lebensqualität

Im weiteren Ergebnisteil werden die Einflussfaktoren der Lebensqualität untersucht. Die Tabellen 5 und 6 liefern einen Überblick über die Werte der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-CR38 im Gesamtkollektiv. Im Folgenden sollen die Unterschiede in verschiedenen Subgruppen des Kollektivs dargestellt werden.

<b>QoL- Scores (n= 192)</b>	<b>MW</b>	<b>Median</b>	<b>SA</b>
<b>QLQ-C30 Funktionsscores</b>			
Globale QoL	61,8	66,7	21,8
Körperliches Befinden	80,5	86,7	20,5
Rollenfunktion	67,1	66,7	31,5
Emotionales Befinden	71,9	75,0	25,2
Kognitives Befinden	78,9	83,3	23,5
Soziales Befinden	62,8	66,7	31,9
<b>QLQ-C30 Symptomscores</b>			
Fatigue	33,2	33,3	27,8
Übelkeit/Erbrechen	4,6	0	12,3
Schmerz	20,1	0	27,2
Atemnot	20,3	0	27,9
Schlaflosigkeit	31,8	33,3	35,2
Appetitverlust	8,0	0	19,4
Konstipation	13,1	0	24,4
Diarrhoe	35,1	33,3	33,8
Finanzielle Schwierigkeiten	20,5	0	29,3

**Tabelle 6:** Werte der Funktions- und Symptomscores des Fragebogens QLQ-C30 (Gesamtkollektiv); Darstellung von Mittelwert (MW), Median und Standardabweichung (SA)

QoL- Scores	MW	Median	SA
<b>QLQ-CR38 Funktionsscores</b>			
Körperbild ( <i>n=191</i> )	64,8	66,7	30,2
Zukunftsansichten ( <i>n=191</i> )	51,5	66,7	35,3
Sexuelle Funktionalität ( <i>n=191</i> )	70,9	66,7	29,0
Sexuelle Befriedigung ( <i>n=77</i> ) <sup>*1</sup>	50,0	33,3	32,7
<b>QLQ-CR38 Symptomscores</b>			
Miktionsstörungen ( <i>n=191</i> )	28,1	33,3	17,6
Nebenwirkungen der CT ( <i>n=191</i> )	16,4	11,1	19,7
Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt ( <i>n=191</i> )	23,3	20,0	20,3
Männliche sexuelle Funktionsstörungen ( <i>n=107</i> )	65,7	66,7	37,1
Weibliche sexuelle Funktionsstörungen ( <i>n=26</i> )	44,2	50,0	32,6
Defäkationsprobleme ( <i>n=135</i> )	29,4	23,8	19,2
Stoma- assoziierte Probleme ( <i>n=55</i> )	40,3	38,1	28,3
Gewichtsverlust ( <i>n=191</i> )	11,9	0	25,6

**Tabelle 7:** Werte der Funktions und Symptomscores des Fragebogens QLQ-CR38<sup>\*2</sup> (Gesamtkollektiv)

Anmerkungen: <sup>\*1</sup> 77 der 191 Patienten gaben an, sexuell aktiv zu sein

<sup>\*2</sup> Ein Patient machte keine Angaben zu diesem Fragebogen

#### 4.2.1 Geschlecht

Zunächst wurde der Einfluss des Patientengeschlechts auf die Lebensqualität untersucht. Männer und Frauen unterschieden sich nicht in der globalen Lebensqualität. Im Folgenden werden die signifikanten Scores aufgeführt:

Männer hatten eine bessere emotionale Funktion ( $P = 0,042$ ) sowie bessere Zukunftsperspektiven ( $P = 0,032$ ) als Frauen. Die sexuelle Funktion wurde von ihnen deutlich schlechter bewertet als von weiblicher Seite ( $P = 0,013$ ). Bezüglich der Symptome stellte sich heraus, dass Frauen durchweg mehr an unspezifischen Symptomen wie Fatigue ( $P = 0,032$ ), Schlaflosigkeit ( $P = 0,033$ ) und Übelkeit ( $P =$

0,020) litten. Auch die therapiespezifischen Symptome des QLQ-CR38, insbesondere gastrointestinale Symptome ( $P = 0,040$ ), kamen bei Frauen häufiger vor. Sie litten mehr unter den Nebenwirkungen der Chemotherapie als Männer ( $P = 0,020$ ). Genaue Werte (Mittelwert und Standardabweichung) können den Tabellen 7 und 8 entnommen werden.

Die Abbildungen 2 und 3 stellen die Unterschiede zwischen Männern und Frauen graphisch dar. Es werden die Mittelwerte aller signifikanten Scores von Männern und Frauen in einem Säulendiagramm gegenübergestellt. Bei der Betrachtung ist zu beachten, dass hohe Werte einer besseren Funktion und einer besseren Lebensqualität entsprechen. Bei den Symptomskalen entsprechen hohe Werte einem höheren Grad an Symptomausprägung.

QoL- Scores	MW (SA)		P
	Männer (n=122)	Frauen (n=70)	
<b>QLQ-C30 Funktionsscores</b>			
Globale QoL	63,7 (22,3)	58,6 (20,6)	0,074
Emotionales Befinden	74,9 (23,9)	66,7 (26,9)	0,042
<b>QLQ-C30 Symptomscores</b>			
Fatigue	29,5 (25,3)	39,7 (30,7)	0,032
Übelkeit/Erbrechen	3,2 (10,1)	6,9 (15,1)	0,020
Schlaflosigkeit	27,9 (34,1)	38,6 (36,2)	0,033

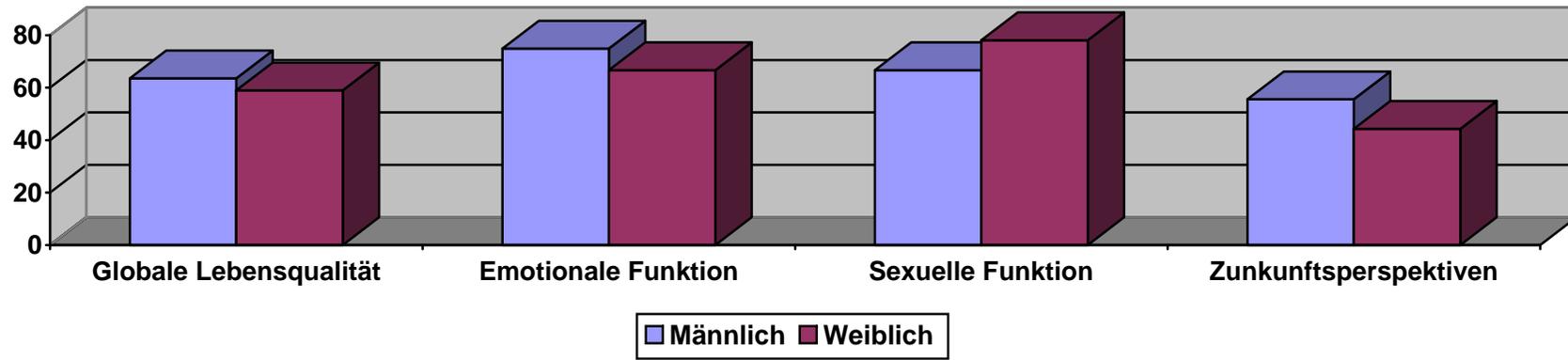
**Tabelle 8:** QLQ-C30 Geschlechtervergleich

QoL- Scores	MW (SA)		P
	Männer (n=122)	Frauen (n=70)	
<b>CR38 Funktionsscores</b>			
Sexuelle Funktion*	66,7 (30,7)	78,0 (24,3)	0,013
<b>CR38 Symptomscores</b>			
Gastrointestinale Symptome	21,2 (19,9)	26,9 (20,6)	0,032
Nebenwirkungen der CT	22,7 (22,4)	12,8 (17,0)	0,020

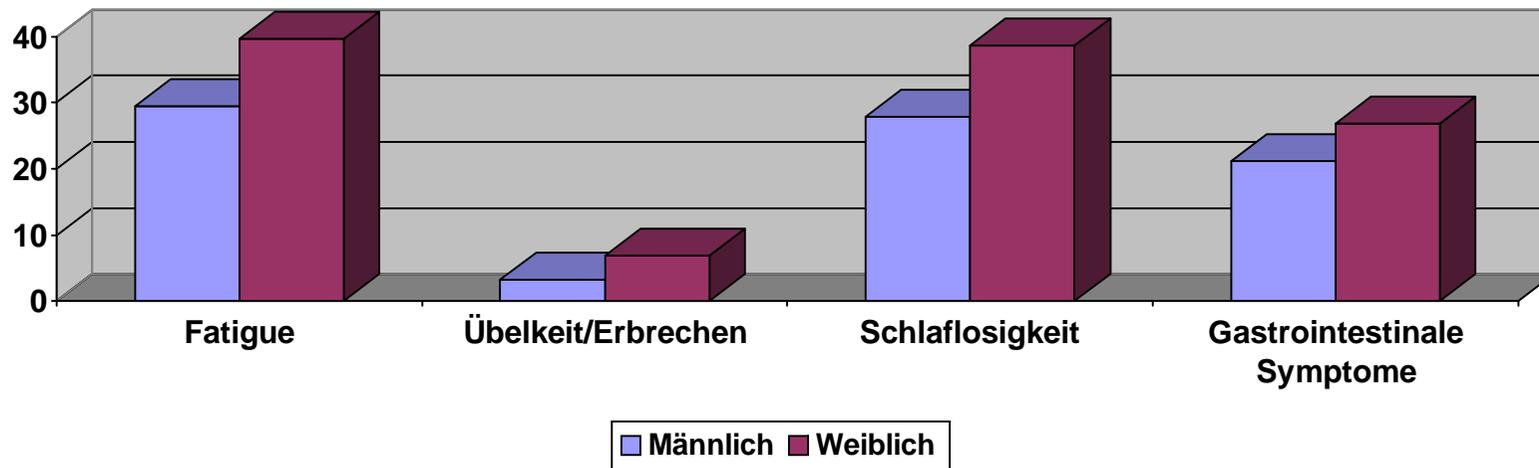
**Tabelle 9:** QLQ-CR38 Geschlechtervergleich;

Anmerkungen: \* Männer: n=107, Frauen n=26

**Abb.3: Mittlere Funktionsscores der männlichen und weiblichen Patienten**



**Abb. 4: Mittlere Symptom scores der männlichen und weiblichen Patienten**



#### 4.2.2 Alter

Ein weiterer möglicher prätherapeutischer Einflussfaktor ist das Patientenalter bei Bestrahlung.

Zur Auswertung wurden zwei Subkollektive gebildet:

Zum einen Patienten < 65 Jahre (n=74), zum anderen Patienten  $\geq$  65 Jahre (n=118). Unterschiede zeigten sich lediglich in den Scores für „Sexuelle Befriedigung“ (Mittelwert 60,3 (SA: 34,1) vs. 40,0 (SA: 28,4),  $P = 0,007$ ) und „Sexuelle Funktion“ (77,5 (SA: 26,0) vs. 60,4 (SA: 30,4),  $P \leq 0,001$ ), welche bei Älteren wesentlich schlechtere Werte annahmen.

#### 4.2.3 Tumorlokalisierung

Es liegt nahe, dass die Entfernung des Tumors vom Anus eine Rolle für die spätere Lebensqualität des Patienten spielt. Dies wurde im Folgenden untersucht.

Die drei zu verglichenen Subgruppen waren:

- Tumorlokalisierung 0-5cm ab ano (n=54)
- Tumorlokalisierung 5,01-10cm ab ano (n=92)
- Tumorlokalisierung >10cm ab ano (n=46)

In Zusammenhang mit der Tumorlokalisierung gab es signifikante Unterschiede bezüglich der globalen Lebensqualität ( $P = 0,042$ ) und der sozialen Funktion ( $P = 0,034$ ).

Im QLQ-CR38 waren bezüglich der Defäkationsprobleme hochsignifikante Differenzen zwischen den Gruppen zu manifestieren ( $P = 0,009$ ); auch betreffend der gastrointestinalen Symptome gab es Unterschiede. Diese berührten gerade die Signifikanzgrenze ( $P = 0,054$ ).

Abbildung 4 stellt die Unterschiede in den Subgruppen dar. Verglichen wurden die Mittelwerte der Scores. Patienten mit hochgelegenen Tumor zeigten bessere Funktionsscores und weniger Symptome als Patienten mit einem Tumor im mittleren oder unteren Rektumdrittel. Zwischen den Patienten der Gruppen mit einem Tumor 0-5 cm ab ano vs. 5,01-10 cm ab ano bestand kein Unterschied in der globalen Lebensqualität. Auch die Symptomscores differierten nicht wesentlich. Wider Erwarten zeigten die Patienten mit einem Tumor im mittleren Rektumdrittel etwas mehr gastrointestinale Symptome und Defäkationsprobleme als diejenigen mit einem

tiefsitzenden Tumor, was möglicherweise auf eine höhere Stomarate bei Patienten mit tiefsitzenden Tumoren zurückzuführen ist (s.u.).

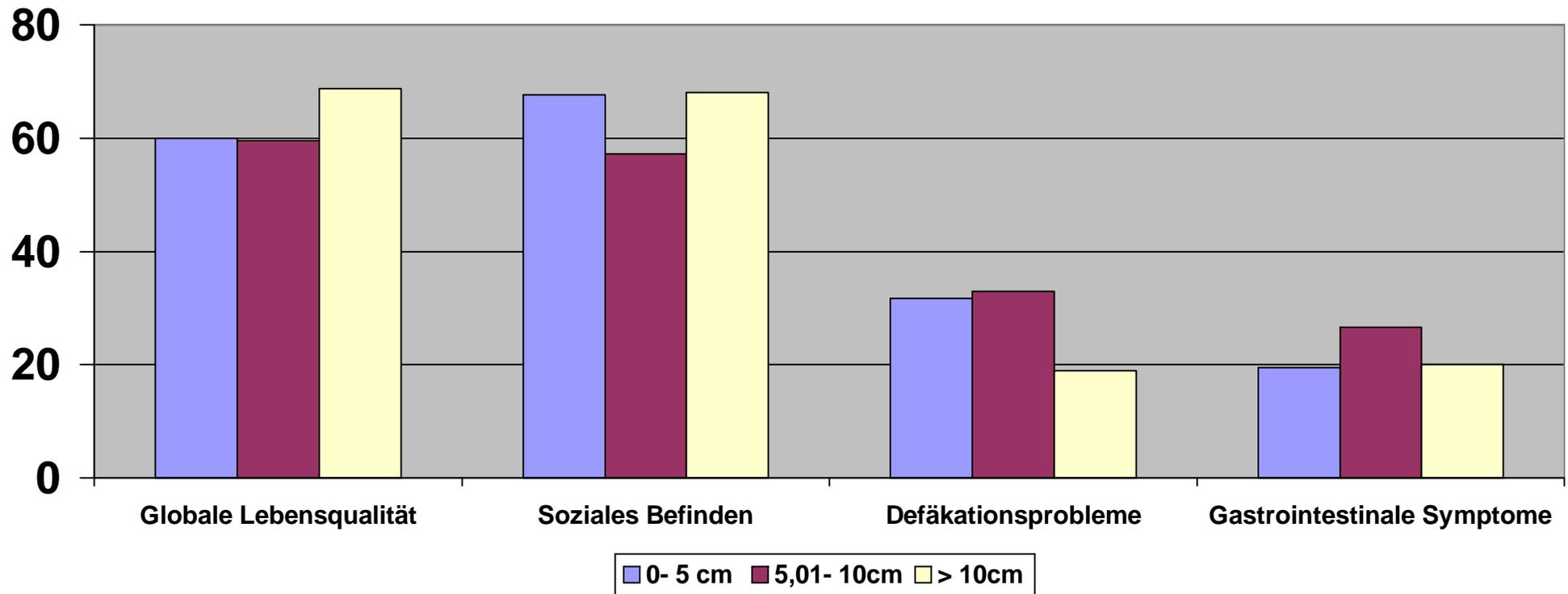
QoL- Scores	MW (SA)			P
	0-5 (n=54)	5,01-10 (n=92)	>10 (n=46)	
<b>QLQ-C30 Funktionsscores</b>				
Globale QoL	59,9 (21,1)	59,5 (22,6)	<b>68,7 (20,0)</b>	0,042
Soziales Befinden	67,6 (32,3)	57,2 (31,2)	<b>68,1 (31,6)</b>	0,034

**Tabelle 10:** QLQ-C30 Vergleich der Tumorlokalisierung ab ano (cm)

QoL- Scores	MW (SA)			P
	0-5 (n=54)	5,01-10 (n=92)	>10 (n=46)	
<b>CR38 Symptomscores</b>				
Gastrointestinale Symptome	19,5 (20,6)	<b>26,6 (21,0)</b>	21,0 (17,5)	0,054
Defäkationsprobleme	31,7 (19,9)	<b>32,9 (19,1)</b>	22,4 (17,5)	0,009

**Tabelle 11:** QLQ-CR38 Vergleich der Tumorlokalisierung ab ano (cm)

**Abb.5: Mittelwerte der Funktions- und Symptomscores abhängig von der Tumorlokalisation**



#### **4.2.4 Bestrahlungsindikation**

Zwischen den Patientenkollektiven der adjuvant und neoadjuvant bestrahlten Patienten konnten keine Unterschiede in der Lebensqualität gefunden werden. Sie zeigten vergleichbare Funktions- und Symptomcores.

#### **4.2.5 Dosis der Strahlentherapie**

138 Patienten erhielten eine Strahlendosis von 45 Gy oder weniger, bei 54 Patienten lag die Dosis höher. Die Lebensqualität differierte nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Auch die Subscores waren nicht signifikant.

#### **4.2.6 Stomapatienten vs. kontinenzershaltend operierte Patienten**

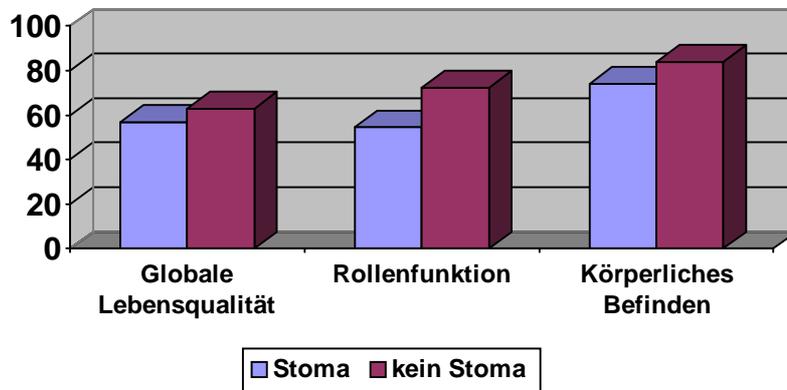
Die Funktions- und Symptomcores der 55 Stomapatienten wurden mit denjenigen der 136 Nicht-Stomapatienten verglichen.

Die globale Lebensqualität der beiden Gruppen unterschied sich nicht ( $P = 0,080$ ). Signifikant waren die Scores für körperliche Funktion ( $P = 0,001$ ) und Rollenfunktion ( $P = 0,001$ ) bei den Nicht-Stoma-Patienten: Sie hatten eine bessere Funktion. Unter den Symptomcores waren Konstipation ( $P = 0,010$ ), Diarrhoe ( $P = 0,040$ ) und gastrointestinale Symptomatik ( $P = 0,019$ ) signifikant. Stomapatienten gaben weniger Symptome an als die Vergleichsgruppe. Die Abbildungen 4 und 5 stellen diese Ergebnisse graphisch dar, die Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die Werte der signifikanten Scores. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Stomapatienten schlechtere Funktionsscores aber dafür weniger Symptome hatten.

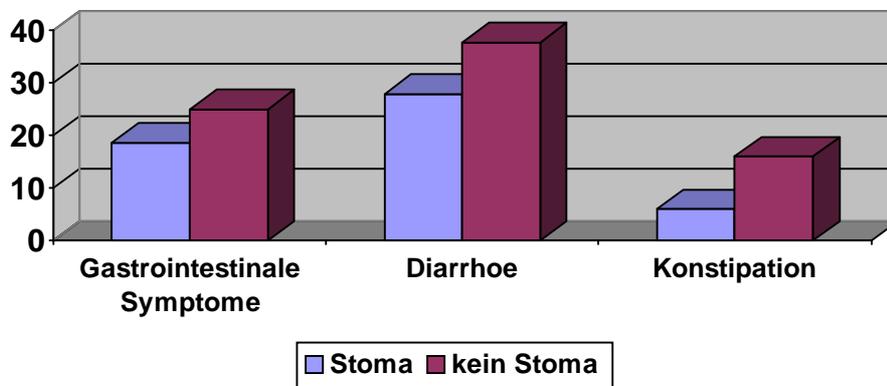
QoL- Scores	MW (SA)		P
	Stoma (n=55)	kein Stoma (n=55)	
<b>QLQ-C30 Funktionsscores</b>			
Globale QoL	57,1 (23,1)	63,8 (21,1)	0,08
Körperliches Befinden	73,9 (21,0)	83,1 (19,9)	0,001
Rollenfunktion	54,5 (15,8)	72,4 (28,6)	0,001
<b>Symptomscores</b>			
Konstipation	6,0 (15,8)	16,0 (26,6)	0,010
Diarrhoe	27,9(33,8)	37,7 (33,7)	0,040
<b>CR 38 Symptomscores</b>			
Gastrointestinale Symptome	18,6(20,4)	25,0 (20,1)	0,019

**Tabelle 12:** QLQ-C30 und CR38; Vergleich Stoma-Patienten vs. Nicht-Stoma-Patienten. Darstellung von Mittelwert (MW), Standardabweichung (SA) und asymptotischer Signifikanz (P)

**Abb. 6: Mittelwerte der Funktionsscores Stomapatienten vs. Patienten ohne Stoma**



**Abb. 7: Mittelwerte der Symptomscores der Stomapatienten vs. Patienten ohne Stoma**



### **4.3 Vergleich der gesundheitsassoziierten Lebensqualität nach multimodaler Therapie des Rektumkarzinoms mit der Allgemeinbevölkerung**

Im folgenden Teil werden die Daten der einzelnen Funktions- und Symptomskalen des Fragebogens QLQ-C30 aus dieser Studie mit den Werten in der Allgemeinbevölkerung altersadaptiert verglichen.

Referenzdaten liefert die deutsche Studie von Schwarz, Hinz et al., welche dazu diente, alters- und geschlechtsspezifische Daten für den Questionnaire QLQ-C30 in der Allgemeinbevölkerung zu ermitteln. Die Studie mit 3015 Teilnehmern wurde im Jahre 2001 publiziert (Schwarz, Hinz et al. 2001).

#### **4.3.1 Altersadaptierter Vergleich**

Im Folgenden wird ein altersadaptierter Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung durchgeführt. In Anlehnung an den Artikel von Schwarz und Hinz wurde das Patientenkollektiv in Altersklassen nach Alter bei Befragung, die jeweils eine Dekade umfassen, unterteilt. Aufgrund des hohen Alters der Rektumkarzinompatienten besteht das jüngste Subkollektiv aus Patienten der Altersklasse 50-59 Jahre, es folgen Patienten im Alter von 60-69 Jahren und schließlich Patienten älter als 70 Jahre. Die anderen Altersklassen waren in so geringer Anzahl vertreten, dass keine statistische Analyse durchführbar war.

Da Lebensqualität nicht nur alters- sondern auch geschlechtsabhängig ist, werden Männer und Frauen separat betrachtet (vgl. Schwarz, R., Hinz, A. 2001, 1345-1351).

##### **4.3.1.1 Männer 50-59**

Das Subkollektiv der männlichen Patienten im Alter von 50-59 Jahren umfasst 19 Personen. Die Daten wurden mit der Referenzgruppe aus der Allgemeinbevölkerung verglichen. Die Patienten litten signifikant mehr an Schlaflosigkeit (Mittelwert: 35,1 (Standardabweichung: 34,2) vs. 14,5 (SA: 24,4),  $P = 0,001$ ), Fatigue (35,7 (SA: 28,3) vs. 14,7 (SA: 0,3),  $P = 0,005$ ) und besonders mehr an Diarrhoe (38,6 (SA: 39,0) vs. 3,4 (SA: 10,4),  $P = 0,001$ ) als die Referenzgruppe. Sie waren in sämtlichen Funktionsbereichen eingeschränkt im Vergleich zu gleichaltrigen Männern der Allgemeinbevölkerung. Der Unterschied in der globalen Lebensqualität war grenzwertig signifikant (61,4 (SA: 25,0) vs. 71,4 (SA: 22,2),  $P = 0,078$ ). Sie war bei den Patienten etwas schlechter.

#### **4.3.1.2 Frauen 50-59**

Von den Patientinnen gehörten 13 der Altersklasse 50-59 Jahre an.

Im Vergleich zur Referenzgruppe litten die Frauen signifikant mehr an Dyspnoe (23 (SA: 21,0) vs. 7,7 (SA: 21,6),  $P = 0,014$ ), Schlaflosigkeit (46,2 (SA: 39,8) vs. 18,1 (SA: 29,0),  $P = 0,028$ ), Diarrhoe (41,0 (SA: 36,4) vs. 1,5 (SA: 12,6)  $P = 0,002$ ) und Fatigue (47,9 (SA: 24,6) vs. 15,6 (SA: 23,1),  $P < 0,0001$ ).

Alle Funktionsscores mit Ausnahme der körperlichen Funktion waren signifikant schlechter als in der Allgemeinbevölkerung (vgl. Tabelle 13, S. 51). Die globale Lebensqualität wurde von den Frauen schlechter bewertet als von Gleichaltrigen der Allgemeinbevölkerung (51,3 (SA: 15,2) vs. 70,1 (SA: 21,9),  $P = 0,003$ ).

#### **4.3.1.3 Männer 60-69**

In dieser Gruppe mit 50 Patienten fanden sich Unterschiede zur Allgemeinbevölkerung vor allem im Hinblick auf gastrointestinale Symptome: Diarrhoe (33,3 (SA: 29,3) vs. 2,1 (SA: 10,4),  $P < 0,0001$ ) und Konstipation (15,3 (SA: 23,5) vs. 3,5 (SA: 11,8),  $P = 0,001$ ) kamen häufiger vor, ebenso die Fatigue (24,9 (SA: 23,1) vs. 18,6 (SA: 0,3),  $P = 0,060$ ). Unter den Funktionsscores waren die Rollenfunktion (73,0 (SA: 28,4) vs. 84,5 (SA: 21,7),  $P = 0,010$ ), die kognitive Funktion (80,3 (SA: 20,9) vs. 88,3 (SA: 15,0),  $P = 0,014$ ) und die soziale Funktion (62,3 (SA: 30,3) vs. 86,7 (SA: 18,3),  $P < 0,0001$ ) eingeschränkt. In den übrigen Scores sowie in der globalen Lebensqualität gab es keine signifikanten Differenzen.

#### **4.3.1.4 Frauen 60-69**

Die 25 Frauen im Alter von 60-69 Jahren hatten im Vergleich zur Referenzgruppe mehr Diarrhoe (41,3 (SA: 36,4) vs. 2,2 (SA: 12,6),  $P < 0,0001$ ), Dyspnoe (22,7 (SA: 25,0) vs. 11,7 (SA: 21,6),  $P = 0,019$ ) und Fatigue (33,8 (SA: 26,5) vs. 23,0 (SA: 23,1),  $P = 0,031$ ). Auch finanzielle Schwierigkeiten traten häufiger auf (20,0 (SA: 27,2) vs. 6,6 (SA: 18,6),  $P = 0,024$ ). In Bezug auf die Funktionsscores zeigen sie schlechtere Werte in der emotionalen (64,0 (SA: 21,0) vs. 75,9 (SA: 22,2),  $P = 0,012$ ), der kognitiven (78,0 (SA: 21,0) vs. 88,7 (SA: 18,4),  $P = 0,008$ ) sowie in der sozialen Funktion (62,0 (SA: 21,0) vs. 90,9 (SA: 20,1),  $P < 0,0001$ ).

In der globalen Lebensqualität gab es keine signifikanten Differenzen.

#### **4.3.1.5 Männer $\geq$ 70**

48 Männer waren älter als 70 Jahre alt. Sie zeigten ein vermehrtes Auftreten von Diarrhoe (30,6 (SA: 34,9) vs. 2,7 (SA: 10,4),  $P < 0,0001$ ) und mehr finanzielle Schwierigkeiten (30,6 (SA: 34,9) vs. 9,0 (SA: 17,8),  $P = 0,007$ ) als die Referenzgruppe. Außerdem war die Rollenfunktion schlechter (65,3 (SA: 31,5) vs. 78,3 (SA: 21,7),  $P = 0,012$ ).

Bezüglich der globalen Lebensqualität gab es keine Unterschiede.

#### **4.3.1.6 Frauen $\geq$ 70**

Dieses Subkollektiv umfasste 25 Personen. Der Vergleich mit der Referenzgruppe zeigte lediglich Unterschiede bezüglich gastrointestinaler Symptome: Rektumkarzinompatientinnen litten mehr an Diarrhoe als die gesunde Referenzgruppe (38,7 (SA: 35,6) vs. 4,0 (SA: 12,6),  $P < 0,0001$ ). Unter den Funktionsscores war nur der soziale signifikant schlechter (64,7 (SA: 36,1) vs. 82,7 (SA: 20,1),  $P = 0,022$ ).

In der globalen Lebensqualität gab es keine signifikanten Unterschiede.

#### **4.3.2 Zusammenfassung des altersadaptierten Vergleichs**

Es fällt eine starke Altersabhängigkeit der Einschränkung von gesundheitsassoziierter Lebensqualität auf. Bei jüngeren Patienten, d.h. in der Gruppe 50-59 Jahre, war die Lebensqualität in nahezu allen Teilbereichen eingeschränkt. Alle Funktionsscores sowie auch die globale Lebensqualität ergaben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung niedrigere Mittelwerte. Dies gilt sowohl für Männer als auch für Frauen.

Mit zunehmendem Alter verringern sich die Unterschiede zwischen Patienten und der gesunden Referenzgruppe. Bei der Auswertung der Gruppe 60-69 Jahre waren bei den männlichen Patienten nur zwei Funktionsscores (Rollenfunktion,  $P = 0,01$  und emotionale Funktion,  $P = 0,01$ ) signifikant schlechter als in der Referenzgruppe.

Die globale Lebensqualität unterschied sich nicht. Auch für die weiblichen Patientinnen konnte in dieser Altersklasse kein Unterschied in der globalen Lebensqualität festgestellt werden. Hier waren drei von fünf Funktionsscores signifikant eingeschränkt.

Besonders hervorzuheben sind die Werte der älteren Patienten (70 Jahre und älter). Bei diesen fand sich kaum ein Unterschied im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen war jeweils nur ein Funktionsscore signifikant. Diese waren die Rollenfunktion bzw. die soziale Funktion. In der globalen Lebensqualität konnten keine Unterschiede zur Referenzgruppe manifestiert werden.

Ähnliche Resultate ergeben sich, wenn man das Auftreten von Symptomen im Altersvergleich betrachtet. Auch hier sind die Unterschiede mit zunehmendem Alter weniger signifikant, d.h. die Symptommhäufigkeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nimmt ab. Das einzige Item, das durch alle Altersklassen hindurch und geschlechtsunabhängig immer signifikant häufiger vorkam, war Diarrhoe.

Die globale Lebensqualität der Patienten war (mit Ausnahme in der Gruppe der Frauen 50-59 Jahre) in keiner der Subgruppen signifikant schlechter als in der Allgemeinbevölkerung.

Die Tabellen 12 und 13 geben einen Überblick über die Mittelwerte der einzelnen Scores und deren Signifikanzniveaus. Signifikante Abweichungen der Mittelwerte sind durch Fettdruck hervorgehoben. Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis

Abbildungen 7 und 8 stellen die Mittelwerte der männlichen Patienten der Gruppen 50-59 Jahre und 70+ jeweils ihren Referenzgruppen in der Allgemeinbevölkerung gegenüber. Es wird deutlich, dass die Werte der älteren Patienten kaum von denen der Referenzgruppe abweichen.

**Tabelle 12: Männliche Patienten im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung**

QLQ-C30			Allg.Bev.			Pat.			P
	Alter		MW	SA	n	MW	SA	n	
Einzelne Items	50-59	Dyspnoe	6,9	18,5	168	19,3	30,0	19	0,094
		Schlaflosigkeit	14,5	24,4	168	35,1	34,2	19	<b>0,019</b>
		Appetitverlust	4,2	14,0	168	5,3	12,5	19	0,743
		Verstopfung	3,0	11,8	168	19,3	30,0	19	<b>0,031</b>
		Diarrhoe	3,4	10,4	168	38,6	39,0	19	<b>0,001</b>
		Finanzielle Schwierigkeiten	6,2	17,8	168	24,6	36,6	19	<b>0,044</b>
Symptomskalen	50-59	Fatigue	14,7	0,3	168	35,7	28,3	19	<b>0,005</b>
		Übelkeit/Erbrechen	1,8	7,6	168	3,5	8,9	19	0,365
		Schmerzen	14,9	23,1	168	15,8	26,9	19	0,874
Funktionsskalen	50-59	Körper	92,9	15,6	168	82,1	18,0	19	<b>0,005</b>
		Rolle	89,4	21,7	168	62,3	32,0	19	<b>0,002</b>
		Emotional	79,3	18,8	168	65,8	21,1	19	<b>0,004</b>
		Kognitiv	93,0	15,0	168	78,9	16,5	19	<b>&lt;0,0001</b>
Sozial	90,6	18,3	168	55,3	32,4	19	<b>0,0002</b>		
Globale LQ	50-59		71,4	22,2	168	61,4	25,0	19	0,078
Einzelne Items	60-69	Dyspnoe	12,6	18,5	193	16,7	28,8	50	0,343
		Schlaflosigkeit	19,5	24,4	193	29,3	34,1	50	<b>0,061</b>
		Appetitverlust	6,2	14,0	193	2,7	9,1	50	0,095
		Verstopfung	3,5	11,8	193	15,3	23,5	50	<b>0,001</b>
		Diarrhoe	2,1	10,4	193	33,3	29,3	50	<b>&lt;0,0001</b>
		Finanzielle Schwierigkeiten	10,2	17,8	193	15,3	26,3	50	0,200
Symptomskalen	60-69	Fatigue	18,6	0,3	193	24,9	23,1	50	0,060
		Übelkeit/Erbrechen	2,2	7,6	193	2,3	7,5	50	0,934
		Schmerzen	20,3	23,1	193	19,7	27,7	50	0,888
Funktionsskalen	60-69	Körper	86,5	15,6	193	87,0	15,7	50	0,840
		Rolle	84,5	21,7	193	73,0	28,4	50	<b>0,010</b>
		Emotional	80,5	18,8	193	75,7	24,6	50	0,203
		Kognitiv	88,3	15,0	193	80,3	20,9	50	<b>0,014</b>
Sozial	86,7	18,3	193	62,3	30,3	50	<b>&lt;0,0001</b>		
Globale LQ	60-69		65,6	22,2	193	65,0	22,3	50	0,865
Einzelne Items	70+	Dyspnoe	18,7	18,5	100	23,0	29,3	48	0,355
		Schlaflosigkeit	25,7	24,4	100	23,6	34,4	48	0,705
		Appetitverlust	6,3	14,0	100	11,8	26,2	48	0,178
		Verstopfung	8,3	11,8	100	11,8	25,3	48	0,366
		Diarrhoe	2,7	10,4	100	30,6	34,9	48	<b>&lt;0,0001</b>
		Finanzielle Schwierigkeiten	9,0	17,8	100	22,2	30,2	48	<b>0,007</b>
Symptomskalen	70+	Fatigue	27,8	0,3	100	33,6	26,1	48	0,130
		Übelkeit/Erbrechen	2,3	7,6	100	4,5	13,2	48	0,288
		Schmerzen	27,0	23,1	100	21,9	30,8	48	0,312
Funktionsskalen	70+	Körper	78,3	15,6	100	76,7	22,0	48	0,652
		Rolle	78,3	21,7	100	65,3	31,5	48	<b>0,012</b>
		Emotional	81,5	18,8	100	76,6	24,0	48	0,218
		Kognitiv	84,3	15,0	100	83,3	25,5	48	0,802
Sozial	85,3	18,3	100	78,1	27,6	48	0,105		
Globale LQ	70+		61,5	22,2	100	61,8	21,0	48	0,938

**Tabelle 13: Weibliche Patienten im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung**

QLQ-C30		Alter	Allg.Bev.			Pat.			P
			MW	SA	n	MW	SA	n	
Einzelne Items	Dyspnoe	50-59	7,7	21,6	182	23,0	21,0	13	<b>0,014</b>
	Schlaflosigkeit		18,1	29,0	182	46,2	39,8	13	<b>0,028</b>
	Appetitverlust		4,6	17,4	182	15,4	25,9	13	0,164
	Verstopfung		4,9	14,9	182	13,9	30,0	13	0,305
	Diarrhoe		1,5	12,6	182	41,0	36,4	13	<b>0,002</b>
	Finanzielle Schwierigkeiten		6,0	18,6	182	30,8	37,2	13	<b>0,035</b>
Symptomskalen	Fatigue		15,6	23,1	182	47,9	24,6	13	<b>&lt;0,0001</b>
	Übelkeit/Erbrechen		1,8	11,4	182	17,9	27,6	13	0,059
	Schmerzen		15,9	25,3	182	28,2	32,9	13	0,099
Funktionsskalen	Körper		91,2	17,5	182	83,6	14,3	13	0,128
	Rolle		90,0	23,7	182	52,6	31,0	13	<b>&lt;0,0001</b>
	Emotional		77,5	22,2	182	62,8	21,4	13	<b>0,022</b>
	Kognitiv		92,6	18,4	182	76,9	21,0	13	<b>0,004</b>
	Sozial		90,9	20,1	182	51,3	29,2	13	<b>0,0004</b>
Globale LQ			70,1	21,9	182	51,3	15,2	13	<b>0,003</b>
Einzelne Items	Dyspnoe	60-69	11,7	21,6	197	22,7	25,0	25	<b>0,019</b>
	Schlaflosigkeit		29,8	29,0	197	40,0	34,7	25	0,107
	Appetitverlust		6,6	17,4	197	9,3	18,1	25	0,468
	Verstopfung		6,3	14,9	197	10,7	18,6	25	0,178
	Diarrhoe		2,2	12,6	197	41,3	36,4	25	<b>&lt;0,0001</b>
	Finanzielle Schwierigkeiten		6,6	18,6	197	20,0	27,2	25	<b>0,024</b>
Symptomskalen	Fatigue		23,0	23,1	197	33,8	26,5	25	<b>0,031</b>
	Übelkeit/Erbrechen		2,8	11,4	197	5,3	10,5	25	0,299
	Schmerzen		23,9	25,3	197	18,7	16,2	25	0,318
Funktionsskalen	Körper		83,8	17,5	197	80,3	21,0	25	0,358
	Rolle		82,1	23,7	197	74,0	21,0	25	0,105
	Emotional		75,9	22,2	197	64,0	21,0	25	<b>0,012</b>
	Kognitiv		88,7	18,4	197	78,0	21,0	25	<b>0,008</b>
	Sozial		90,9	20,1	197	62,0	21,0	25	<b>&lt;0,0001</b>
Globale LQ			62,6	21,9	197	64,7	16,2	25	0,644
Einzelne Items	Dyspnoe	70+	24,1	21,6	176	25,3	32,3	25	0,858
	Schlaflosigkeit		37,7	29,0	176	34,7	37,9	25	0,707
	Appetitverlust		13,1	17,4	176	6,7	19,2	25	0,091
	Verstopfung		8,0	14,9	176	14,7	27,4	25	0,242
	Diarrhoe		4,0	12,6	176	38,7	35,6	25	<b>&lt;0,0001</b>
	Finanzielle Schwierigkeiten		13,3	18,6	176	21,3	28,7	25	0,187
Symptomskalen	Fatigue		37,8	23,1	176	41,8	37,0	25	0,603
	Übelkeit/Erbrechen		6,2	11,4	176	2,7	6,2	25	0,135
	Schmerzen		33,2	25,3	176	20,7	27,8	25	<b>0,023</b>
Funktionsskalen	Körper		69,4	17,5	176	69,1	28,5	25	0,959
	Rolle		69,2	23,7	176	58,7	37,6	25	0,186
	Emotional		72,4	22,2	176	72,7	28,8	25	0,960
	Kognitiv		78,0	18,4	176	77,3	28,8	25	0,907
	Sozial		82,7	20,1	176	64,7	36,1	25	<b>0,022</b>
Globale LQ			55,1	21,9	176	56,7	24,5	25	0,737

Abb. 8: Mittelwerte der Funktionsscores der Patienten 50-59J und 70+ (Männer) im Vergleich mit der Referenzgruppe

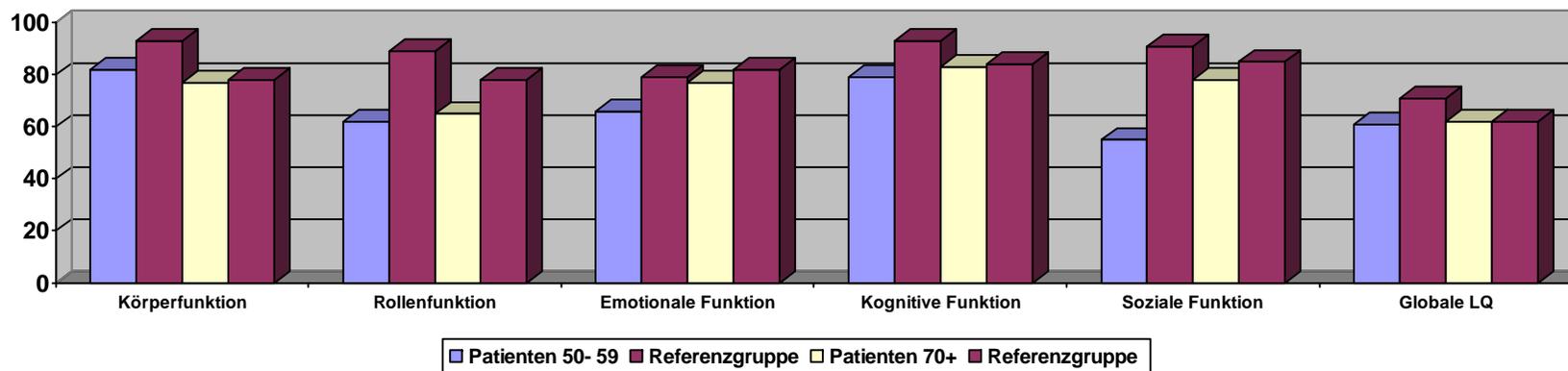


Abb. 9: Mittelwerte der Symptomscores der Patienten 50-59J und 70+ (Männer) im Vergleich mit der Referenzgruppe

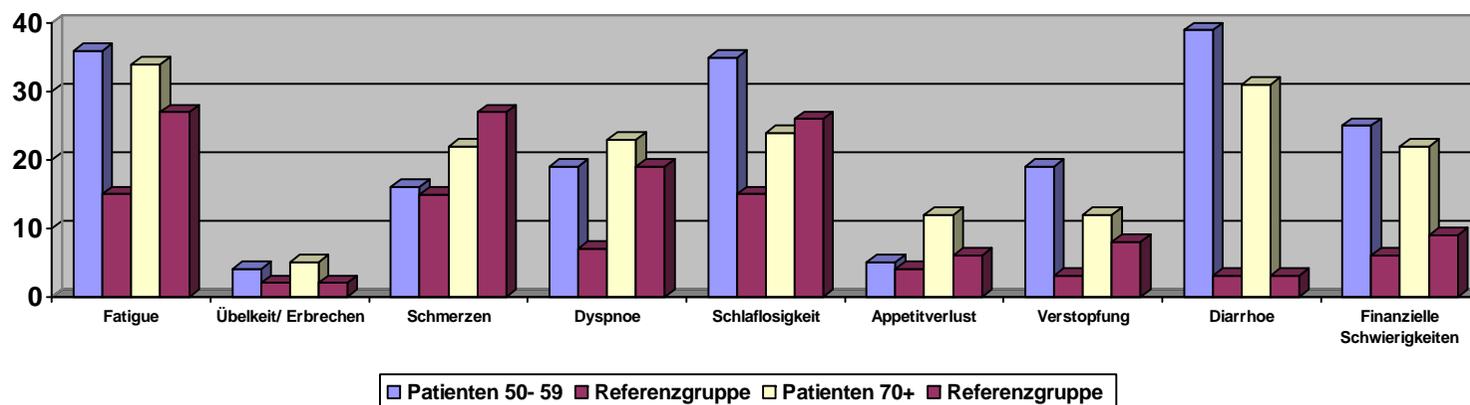


Abb. 10: Mittelwerte der Funktionsscores der Patienten 50-59J und 70+ (Frauen) im Vergleich mit der Referenzgruppe

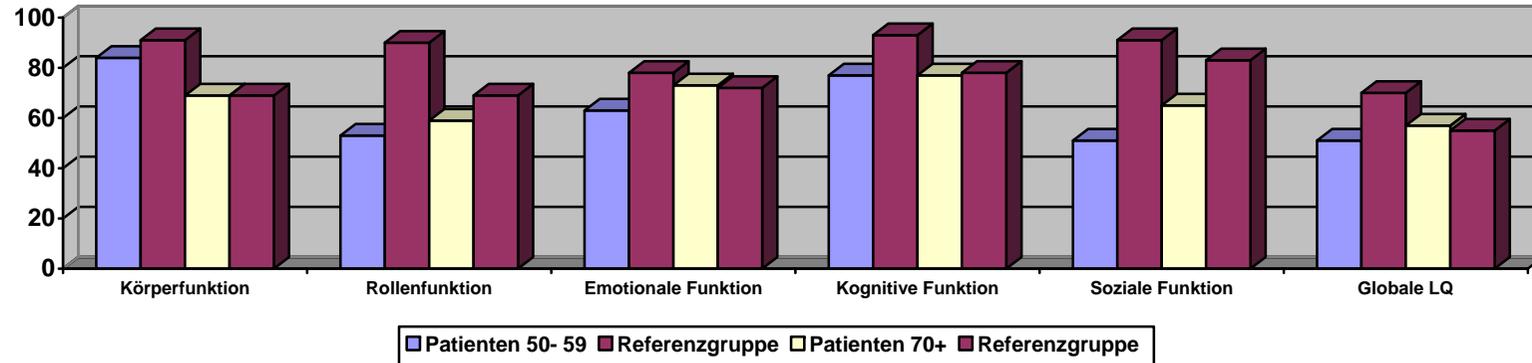
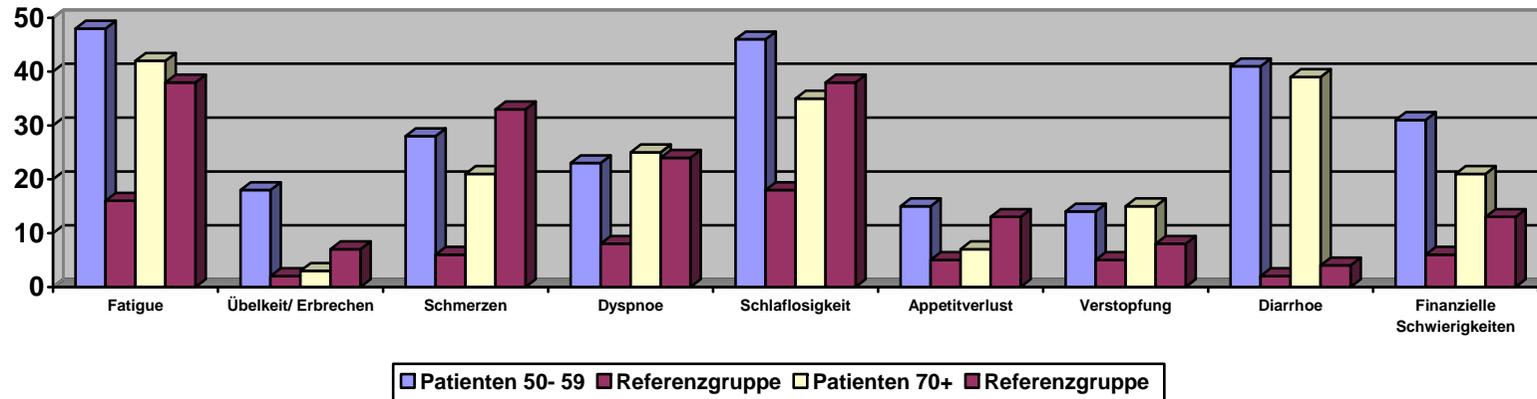


Abb. 11: Mittelwerte der Symptomscores der Patienten 50-59J und 70+ (Frauen) im Vergleich mit der Referenzgruppe



#### **4.4 Multivariate Analyse**

Im folgenden Teil der Dissertation wird eine multivariate Analyse durchgeführt. Es soll untersucht werden, welche Faktoren einen Einfluss auf die globale Lebensqualität haben. Dabei wird zwischen prä- und posttherapeutischen Variablen unterschieden.

Prätherapeutische Variablen sind Variablen, die bei Planung der Radiochemotherapie bereits bekannt waren. In die Analyse einbezogen wurden Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Radiotherapie, der Charlson-Index-Score (CCIS), die Tumorlokalisation ab ano, die Bestrahlungsindikation (adjuvant vs. neoadjuvant) und die Bestrahlungsdosis ( $\leq 45\text{Gy}$  vs.  $> 45\text{Gy}$ ).

Posttherapeutische Variablen sind therapiebedingte oder zeitlich posttherapeutisch aufgetretene Einflussfaktoren. In der Analyse berücksichtigt wurden das Vorhandensein eines Stomas, das Auftreten eines Lokalrezidivs oder von Fernmetastasen sowie chronische Nebenwirkungen (Jorge/Wexner-Score, Rektaler Toxizitätsscore, Harninkontinenzscore; s. Anhang: Telefonfragebögen).

##### **4.4.1 Globale Lebensqualität und prätherapeutische Einflussfaktoren**

Unter den prätherapeutischen Variablen hatte nur die Tumorlokalisation einen Einfluss auf die Lebensqualität ( $P = 0,048$ ). Dieses Ergebnis ist kongruent zur univariaten Analyse (vgl. Abb. 4). Eine hohe Tumorlokalisation korrelierte mit einer besseren Lebensqualität.

##### **4.4.2 Globale Lebensqualität und posttherapeutische Einflussfaktoren**

Posttherapeutisch beeinflusste das Auftreten chronischer Nebenwirkungen die globale Lebensqualität stark. Sowohl für den JW-Score als auch für den RT-Score war der Einfluss hochsignifikant ( $P < 0,001$ ). Chronische Nebenwirkungen waren deutlich mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert.

Ein Stoma beeinflusste die globale Lebensqualität nicht. Auch Lokalrezidive oder Fernmetastasen stellten in der multivariaten Analyse diesbezüglich keinen Einflussfaktor dar.

## 5 Diskussion

### 5.1 Überblick über die Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde anhand eines vergleichsweise großen Patientenkollektivs (n=192) die gesundheitsassoziierte Lebensqualität nach multimodaler Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms ermittelt.

Generell lässt sich festhalten, dass die globale Lebensqualität von Rektumkarzinompatienten vergleichsweise gut ist, bei den 50-60jährigen Patienten jedoch etwas schlechter als diejenige der Allgemeinbevölkerung. Insbesondere in dieser Altersklasse bestehen Einschränkungen in Teilbereichen der Lebensqualität.

### 5.2 Ursachen für geschlechtsspezifische Unterschiede

Deutliche Unterschiede in den Teilbereichen der Lebensqualität konnten im Geschlechtervergleich festgestellt werden. Im Einzelnen fiel die signifikant schlechtere sexuelle Funktion der männlichen Patienten auf (vgl. Kapitel 4.2.1 und Abb.2). Die Beurteilung des Items der sexuellen Funktion (SX) erfolgte anhand der Fragen: „*Wie sehr waren sie an Sexualität interessiert*“ und „*Wie sehr waren sie sexuell aktiv*?“ Die schlechtere sexuelle Funktionalität der Männer ist vor allem durch deren anatomische Voraussetzungen determiniert: Die pelvinen Nervenplexus (Plexus hypogastricus inferior) verlaufen im Operationsgebiet und werden häufig gereizt oder geschädigt. Dies kann zu Erektionsstörungen bis hin zur Impotentia coeundi führen. Man kann davon ausgehen, dass die niedrigen Funktionsscores weitgehend operationsbedingt sind. Insbesondere bei engen Verhältnissen ist es schwierig, die pelvinen Plexus subtil zu erhalten. Dies führt zu hohen Impotenzraten nach TME, die in der Literatur von 20% - 46% angegeben werden, wobei 20%-60% der potenten Patienten die Fähigkeit fehlt, zu ejakulieren (Moriya Y. 2006, 339).

Obwohl ein schädigender Einfluss belegt ist, ist es heute noch weitgehend unverstanden, inwieweit die pelvine Radiotherapie einen Einfluss auf die sexuelle Funktion hat (Hassan I., Cima R. 2007, 689). Diskutiert wird hier unter anderem die strahlenbedingte Schädigung der nervi erigentes (Vale J. 2000, 301- 305).

Auch bei Frauen kann es zu einer Einschränkung der sexuellen Funktion kommen. Diesbezüglich sind die Angaben in der Literatur knapp und viele Aspekte sind noch

unverstanden. Die Einschränkung scheint jedoch geringer zu sein als bei männlichen Patienten (Hassan I., Cima R. 2007, 687).

Frauen zeigten auffällig mehr unspezifische Symptome wie Fatigue und Schlaflosigkeit. Eine Ursache dafür könnte die Tatsache sein, dass Frauen im Allgemeinen mehr zu Depressionen neigen als Männer. Eine Metaanalyse aus 39 Studien, die sich mit geschlechtsspezifischen Unterschieden im Umgang mit Stress beschäftigten, konnte zeigen, dass Frauen auf stressauslösende Situationen eher mit psychologischen Symptomen wie Depressionen, Zukunftsängsten und psychosomatischen Problemen reagieren als Männer. Keine der 39 Studien konnte eine vermehrte Stressreaktion bei Männern im Vergleich zu Frauen belegen (Davis, M. C. et al. 1999, 89). Die bei den Frauen vermehrt auftretenden Symptome Fatigue und Schlaflosigkeit können Bestandteil eines psychosomatischen Symptomenkomplexes bzw. einer krankheitsassoziierten Depression sein.

Auch in der Allgemeinbevölkerung treten Fatigue und Schlaflosigkeit bei Frauen per se häufiger auf als bei Männern (. Sie scheinen diesbezüglich empfindlicher zu sein.

### **5.3 Alter**

Das Alter hat einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität. Altersbedingte Krankheiten führen Einschränkungen in der Aktivität und diese wiederum zu Alterationen in sozialen Bereichen. Es resultiert eine verminderte Lebensqualität. Schwarz und Hinz konnten in ihrer Studie zeigen, dass Lebensqualität ein altersabhängiges Konstrukt ist, das sich mit zunehmendem Alter verschlechtert (Schwarz, Hinz et al. 2001, 1345). Auch wenn die Meinungen zu diesem Thema teilweise kontrovers sind, kann man davon ausgehen, dass das Lebensalter ein wichtiger anerkannter Faktor ist, der in Lebensqualitätsstudien berücksichtigt werden sollte.

In einer Studie mit 309 Patienten bezüglich der Lebensqualität bei Z. n. kolorektalem Karzinom (es waren sowohl Kolon- als auch Rektumkarzinompatienten in die Studie eingeschlossen) wurde ebenfalls der Fragebogen QLQ-C30 als Messinstrument verwendet. Im Unterschied zu dieser Studie erfolgte die Auswahl der Patienten unabhängig von Tumorstadium und Therapieform. Es erfolgte ein altersadaptierter Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung, wobei analog zur vorliegenden Studie die Referenzdaten von Schwarz, Hinz et al. verwendet wurden. Sie stellt somit eine

annähernd vergleichbare Studie dar. Es konnte eine starke Abhängigkeit der beobachteten Defizite vom Lebensalter aufgezeigt werden mit einer stärkeren Einschränkung der Jüngeren. Die altersabhängigen Einschränkungen betrafen die emotionale und die soziale Funktion. Die Symptome Schlaflosigkeit, Fatigue, Verstopfung, Diarrhoe, Dyspnoe und finanzielle Schwierigkeiten traten ebenfalls verstärkt bei jüngeren Patienten auf (Arndt V., Merx H. et al. 2004, 4829-4836).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden zwei altersabhängige Vergleiche durchgeführt. Der patienteninterne Vergleich der Gruppen < 65 Jahre und  $\geq$  65 Jahre zeigte keine Unterschiede bis auf eine schlechterer sexuelle Funktion und sexuelle Befriedigung der Älteren. Erklärbar ist diese Tatsache durch die Einschränkung der Potenz mit dem Alter.

Um statistisch verwertbarere Daten zu erhalten, erfolgte der altersadaptierte Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung: Während ältere Patienten der Altersklasse >70 Jahre kaum Unterschiede zur gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung zeigten, waren Jüngere der Altersklasse 50-59 in nahezu allen Teilbereichen der Lebensqualität eingeschränkt gegenüber ihren gesunden Altersgenossen. Sie litten vermehrt unter Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Fatigue, hatten mehr finanzielle Schwierigkeiten als das Vergleichskollektiv und zeigten Einschränkungen in den Bereichen der Rollenfunktion, der emotionalen Funktion, der Körperfunktion, der kognitiven Funktion und der sozialen Funktion. Analog zur oben erwähnten Studie von Arndt et al. (Arndt, V. et al. 2004, 4834f) und weiteren Studien wie der von Wilson et al. (einer Lebensqualitäts- Studie mit 200 Patienten mit kolorektalem Karzinom, die 6 Wochen postoperativ befragt wurden (Wilson, T. R. et al. 2006, 1692) konnte eine Altersabhängigkeit von Lebensqualität nach multimodaler Therapie des Rektumkarzinoms festgestellt werden, mit einer auffallend stärkeren Einschränkung der gesundheitsassoziierten Lebensqualität bei Jüngeren.

Sicherlich sind diese Unterschiede zum einen soziologisch, zum anderen psychologisch erklärbar: Jüngere Patienten sind noch voll in die Arbeitswelt und somit in einen aktiven Alltag eingebunden, in dem sie funktionieren und ihre Rolle erfüllen müssen (dies gilt sowohl im beruflichen, als auch im privaten, familiären Bereich). Eine Tumorerkrankung und deren Folgen, im Falle des Rektumkarzinoms beispielsweise ein Stoma, Inkontinenz oder eine allgemein verringerte

Leistungsfähigkeit hindern sie an diesen normalen Aktivitäten und führen somit auch zu stärkeren Einschränkungen in der Rollen- und Sozialfunktion als bei Patienten im Rentenalter. Junge Patienten fühlen sich weniger „funktionsfähig“. Durch den Arbeitsausfall der noch erwerbstätigen Jüngeren lassen sich auch die in dieser Altersklasse vermehrt auftretenden finanziellen Schwierigkeiten erklären.

Bei Patienten >70 Jahre glich die Lebensqualität mit kleineren Einschränkungen derjenigen der Allgemeinbevölkerung. Negativ auffällig war nur die stark erhöhte Rate an Diarrhoe, die jedoch nicht mit Einschränkung der Funktionsscores einherging.

Diese Feststellung deckt sich mit der allgemeinen Übereinkunft in der Literatur, dass es den meisten Krebspatienten, die geheilt werden konnten 1- 2 Jahre nach Behandlung bezüglich ihrer Lebensqualität gut geht (Stanton, A. et al. 2005, 2608). Dennoch gibt es individuelle Unterschiede in der Adaptation an den Alltag, und es bestehen spezielle Risikogruppen für eine schlechtere Adaptation, die im Fall des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms sicherlich die Jüngeren darstellen. Sie sollten nicht außer Acht gelassen werden und stellen eine Zielgruppe für weitere supportive Maßnahmen nach einer kurativen Therapie dar (vgl. Kapitel 5.8). Angesichts der durch die Einschränkungen im Alltag deutlich stärkeren psychischen Belastung bei Jüngeren sollte man über eine intensivere psychologische Betreuung dieser Patienten nachdenken um eine bestmögliche Versorgung für diese Risikogruppe zu etablieren.

Da der Altersgipfel des kolorektalen Karzinoms sich um das 60. bis 70. Lebensjahr bewegt und Jüngere eher selten erkranken, kann insgesamt von einer geringen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten ausgegangen werden.

#### **5.4 Tumorlokalisation und Operationsmethode**

Die Tumorlokalisation spielt in der Rektumkarzinomtherapie eine entscheidende Rolle, nicht nur in der Bestrahlungsplanung, sondern auch in der Wahl der Operationsmethode. Unter Berücksichtigung weiterer Faktoren, wie des Allgemeinzustands des Patienten, gilt, dass bei hoher Tumorlokalisation eher die sphinktererhaltende anteriore Resektion praktiziert wird, wohingegen bei tief sitzenden Tumoren häufiger die Indikation zur abdominoperinealen Resektion

gestellt wird. Es liegt also nahe, dass auch die Lebensqualität je nach Tumorlokalisation differiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine hohe Tumorlokalisation (> 10cm ab ano) mit einer besseren globalen Lebensqualität einhergeht (vgl. Abb. 4). Auch gastrointestinale Symptome und Defäkationsprobleme treten seltener auf als bei tiefer Tumorlokalisation (vgl. Abb. 4). Diese Tatsache lässt sich durch die Nähe des Tumors zum Anus und den dadurch erschwerten Operationsbedingungen erklären. Ein Kontinenzerthalt ist bei tiefer Lokalisation deutlich schwieriger und führt oft zu schlechteren funktionellen Ergebnissen - und konsekutiv zu einer schlechteren Lebensqualität.

Patienten mit einem Tumor im mittleren Drittel hatten mehr gastrointestinale Symptome als solche mit einem Tumor im unteren Drittel. Dies mag durch die höhere Rate an Stomapatienten in letzterem Subkollektiv erklärbar sein. 33 der 54 Patienten (61%) mit tiefsitzendem Tumor hatten ein Stoma, folglich berichteten diese seltener von Kontinenz- oder Defäkationsproblemen als solche mit einem Tumor im mittleren Rektumdrittel: Sie nehmen den Preis eines Stomas in Kauf, haben jedoch ein besseres funktionelles Outcome. Bei den Patienten mit tiefsitzenden Tumoren war aber die soziale Funktion signifikant eingeschränkt ( $P = 0,013$ ). Es besteht also ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer tiefen Tumorlokalisation und einer schlechteren sozialen Funktion. Diese könnte zum einen mit dem Stoma assoziiert sein, zum anderen auf eine schlechtere Sphinkterfunktion bei einem tiefsitzenden Tumor nach anteriorer Resektion mit tiefer Anastomose zurückzuführen sein. Der Aussage eines aktuellen systemischen Reviews folgend stellt eine kontinenzerthaltende Operation nicht unbedingt eine Garantie für eine bessere Lebensqualität dar (Cornish, J. et al. 2007, 2056–2068). Die schlechtere Funktion nach kontinenzerthaltender Operation bei tiefsitzendem Tumor (bezeichnet als „anterior resection syndrome“, vgl. Kapitel 1.8.1) kann ebenfalls zu Einschränkungen der Lebensqualität und deren Teilbereichen führen (Kreis M. E. et al. 2005, 832).

Im folgenden Teil soll weiter auf die Unterschiede zwischen kontinenzerthaltend operierten Patienten und Stomapatienten eingegangen werden. Die Datenlage ist wie folgt: In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl vergleichender Studien durchgeführt, um die beiden Operationsmethoden abdominoperineale Resektion (APER) vs. anteriore Resektion (AR) zu vergleichen und die Auswirkungen eines

Stomas auf die Lebensqualität zu untersuchen. Die Meinungen zu diesem Thema sind nach wie vor kontrovers. Während einige Autoren von einer Verbesserung der Lebensqualität bei APER im Vergleich zur AR berichten (Grumann, M.M. et al. 2001 149-156) heißt es in anderen Studien, dass die Lebensqualität vergleichbar ist oder sogar schlechter ausfällt (Guren, M. G. et al. 2005, 735-742). Meist wird jedoch in Teilbereiche der Lebensqualität differenziert, die je nach Operationsmethode besser oder schlechter sind.

In einem systemischen Review aus dem Jahre 2005, in den 11 Studien mit 1412 Patienten zu diesem Thema eingingen, konnte die Kontroverse bestätigt werden. Die kontroversen Studienergebnisse (4 Studien belegten eine schlechtere Lebensqualität für Stomapatienten, 6 Studien belegten eine bessere Lebensqualität und eine Studie stellte kaum Unterschiede in den Subgruppen fest) machten eine Metaanalyse, die eine definitive Aussage darüber bringen sollte, ob ein Stoma mit besserer oder schlechterer Lebensqualität assoziiert ist, unmöglich. Es wurde geschlussfolgert, dass weitere und größer angelegte Studien notwendig seien, um zu einem definitiven Ergebnis zu gelangen (Pachler, J. , Wille-Jorgensen, P. 2005, 8-10).

Zwei Jahre später konnte schließlich eine Metaanalyse mit 1443 Patienten aus 11 Studien durchgeführt werden (es standen nun mehr Studien zur Verfügung). Es konnten hier keine Unterschiede in der globalen Lebensqualität im Vergleich der Operationsmethoden festgestellt werden (Cornish, J. et al. 2007, 2056). Vielmehr wurden Einschränkungen in Teilbereichen der HRQOL je nach Operationsmethode (APER vs. AR und somit Stoma vs. kein Stoma) manifestiert. Die Metaanalyse derjenigen Studien, die den QLQ-C30 verwendet hatten, ergab eine bessere emotionale Funktion, bessere Zukunftsperspektiven, eine bessere kognitive Funktion und eine schlechtere Rollenfunktion für Patienten mit APER (Cornish, J. et al. 2007, 2065). Die Ergebnisse der hier vorgelegten Untersuchung bestätigen letztere aktuelle Thesen. Der QLQ-C30 ergab keine signifikanten Unterschiede in der globalen Lebensqualität zwischen APER und AR. Es fiel auf, dass ein Anus praeter mit niedrigeren Symptomscores korreliert war, jedoch mit schlechterer Funktionalität, was sowohl die Rollenfunktion als auch die Körperfunktion betrifft. Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit den Ergebnissen der Metaanalyse von Cornish et al.. Auch eine aktuelle Studie aus England bestätigt, dass zwischen Stoma und Nicht-Stoma Patienten keine Unterschiede in der globalen Lebensqualität bestehen. Hier

resultierte eine Funktionseinschränkung in Rollenfunktion und sozialer Funktion für Stoma –Patienten (Yau, T. et al. 2009).

Im Hinblick auf die Durchführung einer kontinenserhaltenden Operation sollten also die gastrointestinalen Symptome berücksichtigt werden, die insbesondere bei einer tiefen Anastomose bestehen können („anterior resection syndrome“). Diese können durch die Anlage eines künstlichen Darmausgangs unter Umständen verhindert werden. Die Entscheidung AR vs. APER sollte ein Abwägen mit dem Ziel einer möglichst guten Funktionalität und möglichst wenig Symptomen im Hinblick auf eine gute Lebensqualität sein. Der einfache Schluss, dass eine kontinenserhaltende Operation immer besser für die Lebensqualität ist, trifft nach Durchsicht der Literatur und nach unseren eigenen Ergebnissen jedenfalls nicht zu.

Zur Vermeidung ausgeprägter Symptome sollten rekonstruktive Verfahren nicht außer Acht gelassen werden. Eine retrospektive Studie mit 301 Patienten aus dem Jahr 2005 untersuchte mit den Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-CR38 die Lebensqualität von Patienten nach TME beim tiefsitzenden Rektumkarzinom. Die Patienten wurden entweder mit APER, mit AR und einem colo-analen J-Pouch (CPA) oder mit AR und tiefer Anastomose versorgt. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit CPA eine signifikant bessere Lebensqualität hatten als solche mit einer AR ohne Pouch (Gosselink et al. 2005, 16). Die Möglichkeit eines Pouches sollte also bei Patienten mit tiefsitzendem Tumor, die kontinenserhaltend operiert werden sollen, in Betracht gezogen werden.

## **5.5 Strahlentherapie**

Die Daten in der Literatur bezüglich des Einflusses der Strahlentherapie beim Rektumkarzinom im Hinblick auf gastrointestinale Symptome und Lebensqualität sind knapp. Dies liegt vor allem daran, dass die Strahlentherapie im Rahmen des multimodalen Therapiekonzepts zusammen mit der Operation durchgeführt wird. Somit ist es schwierig abzugrenzen, welche Nebenwirkungen auf die Operation und welche auf die Strahlentherapie zurückzuführen sind.

Einige wenige Studien liefern Ergebnisse zu diesem Thema. In einer randomisierten schwedischen Studie mit 64 Teilnehmern erhielten 21 Patienten eine präoperative Kurzzeitbestrahlung mit 5 x 5 Gy, 43 wurden nur chirurgisch behandelt. Im Follow-up füllten alle Patienten standardisierte QoL-Instrumente aus und wurden auf ihre

anorektale Funktion hin klinisch untersucht. Die globale Lebensqualität beider Gruppen unterschied sich nicht. Die Patienten, die eine Radiotherapie erhalten hatten, litten jedoch vermehrt an fäkaler Inkontinenz (57% vs. 26%,  $P = 0,01$ ) und zeigten eine deutlich schlechtere anorektale Funktion in der Manometrie (Pollack, J. et al. 2006, 345). In einer Studie aus Kanada konnten diese Ergebnisse bestätigt werden: 24 Patienten, die eine präoperative Kurzzeitbestrahlung erhalten hatten und 10 Patienten, die nur operiert wurden, wurden retrospektiv bezüglich Lebensqualität und Kontinenz befragt. Die Kontinenz der Bestrahlten war schlechter im Vergleich zur Referenzgruppe, auch in der Lebensqualität zeigten sie Einbußen (Global QoL-Score= 80 vs. 90). Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde jedoch geschlussfolgert, dass weitere Studien nötig seien, um genauere Daten zu gewinnen (Murata, A. et al. 2007, 611-615).

Die Radiotherapie scheint also einen negativen Effekt auf Lebensqualität und Kontinenz zu haben, deren Ausmaß und Ursache jedoch noch weitgehend unverstanden sind. Sicherlich ist dieser Effekt jedoch so gering, dass er gegenüber der signifikanten Verbesserung der Lokalrezidivrate bei neoadjuvanter Radiotherapie (11% vs. 32%,  $P < 0,001$ ) und des Gesamtüberlebens (58% vs. 48%,  $P = 0,004$ ) im Vergleich zu alleiniger operativer Therapie (Swedish Rectal Cancer Trial 1997, 980-987) vernachlässigbar ist. In einer bekannten randomisierten holländischen Studie mit 1805 Teilnehmern aus dem Jahre 2001 (Kapiteijn E. et al. 2001; 345: 638-646) konnte eine signifikante Verringerung der Lokalrezidivrate von 8,2% bei alleiniger TME auf 2,4% bei der Kombination von TME mit präoperativer Kurzzeitbestrahlung gesichert werden.

In der hier vorgelegten Studie wurde untersucht, ob der Zeitpunkt der Strahlentherapie (neoadjuvant vs. adjuvant) einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat. Diese Vermutung konnte nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse der adjuvant und neoadjuvant bestrahlten Patienten waren vergleichbar. In einer aktuellen nicht randomisierten, prospektiven Studie aus Spanien (94 Patienten mit präoperativer RCT 45 Gy + simultan 5-FU vs. 237 Patienten mit postoperativer RCT, 50,4 Gy) konnte allerdings eine verminderte Spättoxizität der präoperativen Radiochemotherapie im Vergleich zur adjuvanten Radiochemotherapie gezeigt werden (Cambray i Amenós, M. et al. 2007, 183-191).

In unserer Studie führte eine Dosiserhöhung der Strahlentherapie von 45 Gy auf 50,4 Gy nicht zu einer Verschlechterung der Lebensqualität. Wie Sanghera et al. in einer Metaanalyse aus 71 prospektiven Studien über präoperative Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom zeigen konnten, ist eine Erhöhung der Strahlentherapiedosis über 45 Gy hinaus mit einer höheren Rate an kompletten pathologischen Remissionen (pCR) assoziiert (Sanghera P. et al. 2008, 176). Es ist also bei einer Erhöhung der Strahlentherapiedosis nicht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität zu rechnen, der Vorteil einer möglichen höheren Rate an pCR dabei aber zu betonen. Ob eine erhöhte Dosis allerdings bei gleicher oder Lebensqualität zu besseren Ergebnissen führt, müsste in einer randomisierten Studie untersucht werden.

## **5.6 Lebensqualität von Rektumkarzinompatienten Vergleich zur Allgemeinbevölkerung**

Der Altersgipfel für das kolorektale Karzinom liegt um das 65. Lebensjahr. Die untersuchte Altersgruppe 60-69 Jahre, welche das größte Subkollektiv darstellt, stellt also am ehesten eine repräsentative Gruppe für Rektumkarzinompatienten dar. In dieser Gruppe konnte keine Minderung der globalen Lebensqualität festgestellt werden. Einschränkungen bestanden aber in anderen Bereichen der Funktions- und Symptom scores. Auffällig waren deutliche Minderungen aller Funktionsscores bei jüngeren Patienten (50-59 Jahre). Ferner hervorzuheben sind die in der Gruppe der 50-59jährigen sowie in der Gruppe der 60-69jährigen auffälligen signifikanten Einschränkungen der Rollenfunktion, der emotionalen Funktion, der kognitiven Funktion und der sozialen Funktion (vgl. Tabellen 12 und 13). Diese funktionellen Einschränkungen werden in Kapitel 5.8 weiter diskutiert.

Häufige Symptome nach multimodaler Therapie waren Fatigue und Diarrhoe. Diese traten sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf. Die Fatigue ist ein unspezifisches Symptom, das vermehrt nach Tumorerkrankungen unabhängig von der Lokalisation auftritt, aber auch therapiebedingt sein kann. Die pathophysiologischen Grundlagen der strahlentherapieassoziierten Fatigue sind derzeit noch nicht voll verstanden (Geinitz et al. 2001, 342). Diarrhoe tritt speziell bei Rektumkarzinompatienten aller Altersklassen und geschlechtsunabhängig auf und ist auf die Nebenwirkungen der multimodalen Therapie zurückzuführen.

Patienten nach multimodaler Therapie sind also in Teilbereichen ihrer Lebensqualität eingeschränkt, wobei Art und Ausmaß der Einschränkung alters- und geschlechtsabhängig sind, mit einer deutlichen Tendenz zu weniger Einschränkungen für ältere Patienten. Nur Frauen der Altersgruppe 50-59 Jahre hatten eine schlechtere globale Lebensqualität als die Allgemeinbevölkerung. In den übrigen Altersklassen waren die Scores der globalen Lebensqualität vergleichbar mit der jeweiligen Referenzgruppe. Die posttherapeutische globale Lebensqualität von Rektumkarzinompatienten kann also als generell gut und mit gleichaltrigen Gesunden vergleichbar betrachtet werden.

### **5.7 Chronische Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen nach multimodaler Therapie des Rektumkarzinoms betreffen den Gastrointestinaltrakt. Da es für klassische Symptome wie Bauchschmerzen, Tenesmen, Evakuationsstörungen mit fraktioniertem häufigem Absetzen kleiner Stuhlmengen, fäkale Inkontinenz und Diarrhoe heute immer noch keine etablierten kurativen Therapieansätze gibt (Kreis, M.E. 2005, 832), ist es naheliegend, dass die Lebensqualität der Patienten, die darunter leiden, gemindert ist. Im Telefongespräch wurde sehr oft deutlich, dass sich die Patienten im Alltag eingeschränkt fühlten und dass ihre Aktivität durch diese Symptome gemindert wurde. Die mit der fäkalen Inkontinenz verbundene Unbeweglichkeit stellte für viele die entscheidende Beeinträchtigung dar. Fäkale Inkontinenz führt nachgewiesenermaßen zu Einschränkungen in der HRQOL (Pollack, J. et al. 2006, 345). Sie kann durch die simultane Radiotherapie begünstigt werden (vgl. Kapitel 5.5). An dieser Stelle soll auch noch einmal auf die Problematik einer tiefen anterioren Resektion verwiesen werden, welche, wenn sie nicht mit einer ausreichenden Funktion einhergeht, zu schlechterer fäkaler Kontinenz und konsekutiv zu schlechterer Lebensqualität führt. Es ist folglich nicht verwunderlich, dass der Jorge/Wexner Score und der Rektale Toxizitätsscore als wichtige Maße für chronische fäkale Inkontinenz und gastrointestinale Nebenwirkungen die Lebensqualität statistisch signifikant und unabhängig von anderen Faktoren beeinflussten- ein hohes Maß an fäkaler Inkontinenz geht mit einer schlechteren Lebensqualität einher.

Urologische Nebenwirkungen hingegen, da vergleichsweise selten auftretend, führten im Patientenkollektiv zu keiner relevanten Beeinträchtigung der globalen Lebensqualität.

## **5.8 Überleben einer Krebserkrankung**

Die Zeit nach der erfolgreichen Behandlung einer Krebserkrankung stellt für viele Patienten einen nicht einfach zu bewältigenden Lebensabschnitt dar. Es besteht häufig der Wunsch nach psychologischer Betreuung, Unterstützung und Beratung, wie man mit chronischen tumorbedingten Symptomen umzugehen hat. Häufig fühlen sich Patienten nach dem abrupten Ende der intensiven Therapie alleingelassen und haben niemand, mit dem sie über ihre Probleme sprechen können (Stanton, A. et al. 2005, 2609).

Die „Therapie nach der Therapie“ rückt zunehmend in den Fokus aktueller Studien. Fest etablierte strukturierte Konzepte, insbesondere was eine psychologische Nachbetreuung angeht, gibt es jedoch derzeit noch nicht. In einer aktuellen Studie wurden Krebs-Überlebende (unabhängig von der Art der Krebserkrankung) bezüglich ihrer Zufriedenheit mit der Behandlung strukturiert interviewt. Es konnte eine generelle Zufriedenheit mit der medizinischen Behandlung und Nachsorge manifestiert werden. Große Defizite bestanden jedoch im psychosozialen Bereich, wo viele ihre Bedürfnisse nicht erfüllt sahen (Hewitt et al. 2007, 2270-2273). Viele Patienten hätten gerne einen strukturierten, schriftlichen Nachsorgeplan erhalten. Auch im Rahmen dieser Studie wurde im Telefongespräch mit den Patienten häufig deutlich, dass ungeklärte Fragen und ein großes Redebedürfnis bestanden und dass häufig keine kompetente Unterstützung zur Seite stand.

Es ist wichtig, an dieser Stelle zu bemerken, dass es der Mehrheit der Patienten, die eine Krebserkrankung überleben, gut geht (Stanton et al. 2005, 2608). Es bestehen jedoch gewisse Risikogruppen für Anpassungsprobleme an die neue Situation. Der vorliegende Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung (vgl. Kapitel 4.3.1.1 und 4.4.1.2) zeigte, dass sich insbesondere junge Patienten in ihren psychosozialen Funktionen eingeschränkt fühlten: Die körperliche Funktion war vermindert, Rollenfunktion und kognitive Funktion waren eingeschränkt, das emotionale Befinden und das soziale Befinden verringert. Ein Grund für die subjektiv stärkere Einschränkung der Jüngeren

im Vergleich zu älteren Patienten ist sicherlich deren noch stärkere Aktivität im Alltag: Jüngere haben ihre Rolle in der Arbeitswelt zu erfüllen und ihre Rolle in der Partnerschaft oder im Familienleben als Vater/Mutter. Einschränkungen, die durch die Tumorerkrankung bedingt sind (wie beispielsweise sexuelle Dysfunktion, fäkale Inkontinenz oder vermehrte Zukunftsängste) hindern sie daran, im Alltag zu funktionieren und ihren Anforderungen in der Gesellschaft gerecht zu werden.

Die meisten Krebspatienten zeigen zwar den Willen, an den Arbeitsplatz zurückzukehren, viele sind jedoch durch ihre funktionellen Einschränkungen in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt oder sogar an der Reintegration gehindert (Taskila T., Lindbohm M. L. 2007, 446). Die Unfähigkeit, die Anforderungen im beruflichen und privaten Umfeld zu erfüllen kann zu sozialer Isolation und Einschränkungen der emotionalen Funktion führen. Durch die Einschränkung im beruflichen Umfeld können die bei Jüngeren vermehrt auftretenden finanziellen Schwierigkeiten erklärt werden (vgl. Tabellen 12 und 13). Durch weitere Maßnahmen sollte daher insbesondere bei jüngeren Patienten psychosoziale Unterstützung und kompetente Hilfe bei krankheitsassoziierten Symptomen gewährleistet sein. Diese Hilfe kann zur Reintegration in den Alltag beitragen.

Wie genau, durch wen, für welche Risikogruppen und in welchem Umfang sich supportive Maßnahmen für Überlebende von Krebserkrankungen gestalten sollten, ist derzeit Gegenstand der Forschung (Aynian, J. Z., Jacobsen P. B. 2006, 5149). Dass gut informierte Hausärzte effektive Nachsorge leisten können, konnte in randomisierten Studien aus Großbritannien und Kanada gezeigt werden (Aynian J. Z., Jacobsen P. B. 2006, 5151). Deren interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Onkologen sollte einen wichtigen Stellenwert in einem mulidisziplinären Nachsorgekonzept einnehmen, das dazu dient, Patienten auch nach kurativer Therapie weiterzubegleiten und nicht nur medizinisch, sondern wenn nötig auch psychologisch zu unterstützen, mit dem Ziel einer langfristig guten Lebensqualität.

## 6 Zusammenfassung

Die optimale Therapie des Rektumkarzinoms und deren Facetten sind derzeit Gegenstand der Forschung. Im letzten Jahrzehnt wurden hier entscheidende Fortschritte gemacht: Als gesichert gilt heute, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie oder die alleinige Kurzzeitbestrahlung mit 5 x 5 Gy zu einer entscheidenden Verminderung der Lokalrezidivrate führt und das Outcome im Vergleich zur alleinigen Operation verbessert. Im Vergleich zur adjuvanten RCT führt die neoadjuvante RCT zu einer signifikant reduzierten Lokalrezidivrate.

Ein Ziel aktueller Studien sollte es sein, die kurative Therapie möglichst nebenwirkungsarm zu gestalten, um eine bestmögliche Lebensqualität zu garantieren. Einen weiteren wichtigen Forschungsbereich stellen die Überlebenden dar, für die durch strukturierte Nachsorgekonzepte und Rehabilitationsmaßnahmen auch langfristig eine gute Lebensqualität gewährleistet werden sollte.

Aus der hier vorliegenden Studie lassen sich sechs Schlussfolgerungen und deren Konsequenzen für zukünftige Möglichkeiten zur Verbesserung von Lebensqualität ziehen:

1. Die globale Lebensqualität (HRQOL) nach multimodaler Therapie des Rektumkarzinoms ist generell nicht schlecht und mit der Lebensqualität der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung vergleichbar.
2. Die multimodale Therapie führt zu einer Einschränkung der Lebensqualität in Teilbereichen.
3. Die Einschränkungen der posttherapeutischen Lebensqualität sind altersabhängig. Eine Verschlechterung der Lebensqualität nach multimodaler Therapie des Rektumkarzinoms im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung tritt vor allem bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) auf. Insbesondere bei Jüngeren sollten daher weitere supportive Maßnahmen in Betracht gezogen werden, um funktionelle Einschränkungen und psychosoziale Probleme zu vermeiden und eine bessere Lebensqualität garantieren zu können.
4. Die Einschränkungen in den Teilbereichen der Lebensqualität sind geschlechtsabhängig. Eine Minderung der sexuellen Funktion tritt insbesondere bei Männern auf.

5. Eine Erhöhung der Strahlendosis von 45 Gy auf 50,4 Gy führt nicht zu vermehrtem Auftreten von Symptomen oder zu einer schlechteren Lebensqualität.
6. Chronische intestinale Nebenwirkungen sind mit einer schlechteren globalen Lebensqualität assoziiert. Die onkologische Behandlung von Patienten mit Rektumkarzinom sollte auch darauf ausgerichtet sein, chronische intestinale Nebenwirkungen bestmöglichst zu vermeiden, um eine hohe posttherapeutische Lebensqualität zu gewährleisten. Diesbezüglich ist es zunächst wichtig, die für eine gute intestinale Funktion wichtigen Strukturen zu identifizieren, um sie so während der Operation und während der Radiotherapie so gut wie möglich schonen zu können. Von Bedeutung können hier beispielsweise eine nervenschonende Operation oder ein möglichst geringes Dünndarmvolumen im Bestrahlungsfeld sein. Ferner sollte genau abgewogen werden, wann bei tiefsitzenden Tumoren eine kontinenserhaltende Operation im Hinblick auf eine ausreichende posttherapeutische Funktionalität sinnvoll ist. Schließlich können eine postoperative Anschlussheilbehandlung und Rehabilitation dazu dienen, die rektale Kontinenz zu trainieren und etwaige Funktionseinschränkungen zu kompensieren. Weitere Studien könnten dazu dienen, Therapiestrategien zum Zweck der Prävention chronischer Nebenwirkungen zu entwickeln.

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 Aaronson, N. K., Ahmedazi, S., Bergmann, B. , Bullinger, M., Cull, A., Duez, M.J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishmann, S.B., de Haes, J.C.  
The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology  
J. Natl. Cancer Inst. 85 (1993) 375-376
- 2 Anthony, T., Jones, C., Antoine, J., Sivess-Franks, S., Turnage, R.  
The effect of treatment for colorectal cancer and long- term health- related quality of life  
Ann. Surg. Oncol. 8 (2001) 44-49
- 3 Arndt, V., Merx, H., Stegmaier, C., Ziegler, H., Brenner, H.  
Quality of life in patients with colorectal cancer 1 year after diagnosis compared with the general population: A population- based study  
J. Clin. Oncol. 22 (2004) 4829-4836
- 4 Blazeby, J., Kavadas, V., Vickery, C. W., Greenwood, R., Berrisford, R.G., Alderson, D.  
A prospective comparison of quality of life measures for patients with esophageal cancer  
Qual. Life Res. 14 (2005) 387-393
- 5 Bosset , J., Collette, L., Caleis, G., Mineur, L., Maingon, P., Radosevic-Jelic, L., Daban, A., Bardet, E., Beny, A., Ollier, J.-C. for EORTC Radiotherapy Group Trial 22921  
Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer  
N. Engl. J. Med. 355 (2006) 1114-1123
- 6 Bujko, K., Nowacki, M. P., Nasierowska- Guttmejer, A., Michalski, W., Bebenek, M., Kryj, M. for the Polish Colorectal Study Group  
Long- term results of a randomized trial comparing preoperative short- course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer  
Br. J. Surg. 93 (2006) 1215-1223
- 7 Bullinger, M.: (Hrsg.), Ravens-Sieberer, U., Siegrist J.  
In: Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und -soziologischer Perspektive

- Hogrefe, Göttingen 2000: S.11-24
- 8 Cambray I Amenós, M., Navarro García, M., Martí Ragué, J., Pareja Fernández, L., Pera Fábregas, J.  
Preoperative radio- chemotherapy (RT-CT) in rectal cancer. Prospective study with postoperative RT-CT control group  
Clin. Trans. Oncol. 9 (2007), 183-191
  - 9 Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., MacKenzie, C. R.  
A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: developement and validation  
J. Chronic Dis. 40 (1987), 373-383
  - 10 Collette L., Bosset J., den Dulk, M., Nguyen, F., Mineur, L., Maingon, P, Radosevic-Jelic, L., Piérart, M., Calais, G.  
Patients with curative resection of cT3-4 Rectal Cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: Does anybody benefit from adjuvant fluoruracil- based chemotherapy? A trial of the European Organisation for research and treatment of cancer radiation oncology group  
J. Clin. Oncol. 25 (2007) 4379-4386
  - 11 Cornish, J., Tilney, H. S., Heriot, A. G., Lavery, I. C., Fazio, V. W., Tekkis, P.  
A meta-analysis of quality of life for abdominoperineal excision of rectum versus anterior resection for Rectal Cancer  
Ann. Surg. Onc. 14 (2007) 2056-2068
  - 12 Crook, J., Esche, B., Futter, N.  
Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder and sexual function: the patient's perspective  
Urology 47 (1996) 387-394
  - 13 Daniels, I. R., Fisher, R., Heald, R. J., Moran, B. J.  
Accurate staging, selective preoperative therapy and optimal surgery improves outcome in rectal cancer: a review of the recent evidence  
Colorectal Disease 9 (2007) 290-301
  - 14 Davis, M. C., Matthews, K. A., Twamley, E. W.  
Is life more difficult on mars or venus? A meta- analytic review of sex differences in major and minor life events  
Ann. Behav. Med. 21 (1999), 83-97
  - 15 De Groot, V., Beckerman, H., Lankhorst, G. J., Bouter, L. M.,

- How to measure comorbidity. A critical review of available methods  
J. Clin. Epidemiol. 56 (2003) 221-229
- 16 European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC )  
Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer: an observational study  
The Lancet 361 (2003) 1496-1501
- 17 Extermann, M.  
Measuring comorbidity in older cancer patients  
Eur. J. Cancer 36 (2000) 453-471
- 18 Fayers, P. M., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., Bottomley, A., on behalf of the EORTC Quality of Life Group  
The EORTC QLQ- C30 Scoring Manual (3<sup>rd</sup> Edition)  
European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels (2001)
- 19 Ganz, P. A.  
Quality of life and the patient with cancer. Individual and policy implications  
Cancer 74 (1994) 1445-1452
- 20 Gastrointestinal Tumor Study Group:  
Radiation therapy and fluoruracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum  
J. Clin. Oncol. 10 (1992) 549-557
- 21 Geinitz, H., Zimmermann, F., Thamm, R., Erber, C., Müller, T., Keller, M., Busch, R., Molls, M.  
Late rectal symptoms and quality of life after conformal radiation therapy for prostate cancer  
Radiology and Oncology 79 (2006) 241-347
- 22 Gosselink, M. P., Buschbach, J. J., Dijkhuis, C. M., Stassen, L. P., Hop, W. C., Schouten, W. R.  
Quality of life after total mesorectal excision for rectal cancer  
Colorectal Dis. 8 (2005) 15-22
- 23 Grumann, M.M., Noack, E. M., Hoffmann, I. A., Schlag, P. M.  
Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer  
Ann. Surg. 233 (2001) 149-156

- 24 Guren, M. G., Eriksen, M. T., Wiig, J. N., Carlsen, E., Nesbakken, A., Sigurdsson, H. K., Wibe, A., Tveit, K. M. (Norwegian Rectal Cancer Group)  
Quality of life and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer  
Eur. J. Surg. Oncol. 31 (2005) 735-742
- 25 Hassan, I., Cima, R.  
Quality of life after rectal resection and multimodality therapy  
J. Surg. Oncol. 96 (2007) 684-692
- 26 Heald, R. J., Husband, E.M., Ryall, R. D.  
The mesorectum in rectal cancer surgery- the clue to pelvic recurrence?  
Br. J. Surg. 69 (1982) 613-616
- 27 Herold G. und Mitarbeiter  
Kolorektales Karzinom (KRK)  
In: Innere Medizin, Eine vorlesungsorientierte Darstellung  
Ausgabe 2007, 441-447
- 28 Hewitt, M. E., Bamundo, A., Day, R., Harvey, C.  
Perspectives on post- treatment cancer care: qualitative research with survivors, nurses and physicians  
J. Clin. Oncol. 25 (2007) 2270-2273
- 29 Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable cancer. Swedish rectal cancer trial  
N. Engl. J. Med. 336 (1997) 980-987
- 30 Junginger, Th., Hermanek, P., Oberholzer, K., Schmidberger, H.  
Rectal carcinoma: Is too much therapy performed? Proposals for a more selective MRI based indication  
Zentralbl. Chir. 131 (2006) 275-284
- 31 Kapiteijn, E., Marijnen, C., Nagtegaal, I. et al. for the Dutch Colorectal Cancer Group  
Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer  
N. Engl. J. Med. 345 (2001) 638-646
- 32 Karow, T., Lang-Roth, R.  
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie  
Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden

- Karow, T. (Hrsg.), Köln  
14. Auflage 2006, 835-845
- 33 Kreis, M. E., Lahme, S., Jauch, K. W.  
Funktionelle Störungen nach kurativer Therapie des Rektumkarzinoms-  
Nachsorge und Management  
Der Onkologe 11 (2005) 832-839
- 34 KÜchler, T., Flechtner, H., Herschbach, H. u. P.:  
Begriff und Konzept „Lebensqualität“. Zum Stand der Lebensqualitätmessung  
in der Onkologie  
Forum DKG 5 (2000) 34-39
- 35 Lippert, H., Gastinger, I.  
Versorgung von Patienten mit Rektumkarzinom in Deutschland  
Dtsch. Ärztebl. 103 (2006) 2704-2709
- 36 Metzger, J., Harder, F., Von Flüer, M.  
Rektumkarzinom  
In: Praxis der Viszeralchirurgie  
Siewert, J. R. (Bandherausgeber) , Harder, W. , Rothmund, M.,  
Springer Verlag Berlin Heidelberg  
1. Auflage 2001, 659-684
- 37 Moriya, Y.  
Function preservation in rectal cancer surgery  
Int. J. Clin. Oncol. 11 (2006) 339-343
- 38 Müller, M. und Mitarbeiter  
Rektumkarzinom  
In: Chirurgie für Studium und Praxis  
Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach  
7. Auflage 2006/2007 191-193
- 39 Murata, A., Brown, C.J., Raval, M., Phang, P.T.  
Impact of short-course radiotherapy and low anterior resection on quality of life  
and bowel function in primary rectal cancer  
Am. J. Surg. 195 (2008) 611-615
- 40 Nagtegaal, I. D., Quirke P.  
What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of  
rectal cancer?

- J. Clin. Oncol. 26 (2008) 303-312
- 41 Pachler, J., Wille-Jorgensen, P.  
Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy  
Cochrane Database Syst. Rev. 2 (2005) CD004323
- 42 Pahlmann, L., Glomelius, B.  
Pre- or postoperative radio- and radiochemotherapy of rectal carcinomas  
Int. J. Colorectal Dis. 15 (2000) 1-8
- 43 Patwardhan, M. B., Samsa, G. P., Mc Crory, D. C., Fisher, D. A., Mantyh, C. R., Morse, M. A., Prosnitz, R. G., Cline, K. E., Gray, R. N.  
Cancer care quality measures: diagnosis and treatment of colorectal cancer  
In: Evidence Report/ Technology Assessment 138 (2006) 15-97  
Prepared for: Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville
- 44 Peeters, K. C. M. J, van de Velde, J. W. H., Leer, H., Martijn, J. M. C., Junggeburst, J. M., Kranenbarg, E. K., Steup W. H., Wiggers, T., Rutten, H. J., Marijnen, C. A.  
Late side effects of short- course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: Increased bowel dysfunction in irradiated patients - a Dutch colorectal cancer group study  
J. Clin. Oncol. 23 (2005) 6199-6206
- 45 Pollack, J., Holm, T., Cedermark, B., Holmström, B., Mellgren, A.  
Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function  
Dis. Colon Rectum 49 (2006) 245-352
- 46 Ruß, A. Endres, S. (Hrsg.)  
In: Arzneimittel pocket plus  
Börm Bruckmeier Verlag GmbH Grünwald  
2. Auflage 2006, 483-502
- 47 Pollmann D., Schildhauer S.  
Venenzugänge, Kathetersysteme (Ports): Portsystem. 2006  
www.onkodin.de
- 48 Putta, S., Andreyev, H. J.  
Faecal incontinence: A late side-effect of pelvic radiotherapy  
Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.) 16 (2005) 469-477
- 49 Sanghera, P., Wong, D. W., Mc Conkey, C. C., Geh, J. I., Hartley, A.

- Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: An updated analysis of factors affecting pathological response  
Clin. Oncol. 20 (2008) 176-183
- 50 Sarbia, M.  
Epidemiologie, Pathologie und Risikofaktoren des Rektumkarzinoms  
Onkologe 11 (2005) 807-813
- 51 Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rödel, C., Witttekind, C., Fietkau, R., Martus, P., Tschmelitsch, J., Hager, E., Hess, C., Karstens, J-H., Liersch, T., Schmidberger, H., Raab, R.  
Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer  
N. Engl. J. Med. 351 (2004) 1731-1740
- 52 Sauer R., Rödel C.  
Kolon und Rektum  
In: Radioonkologie - Klinik  
Bamberg, M., Molls, M., Sack, H. (Hrsg.)  
W. Zuckerschwerdt Verlag München Wien New York 2004
- 53 Schiebler, Schmidt  
Rectum und Anus  
In: Anatomie; Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen  
Springer-Verlag Berlin Heidelberg  
8. Auflage 2002, 634-639
- 54 Schmiegel, W.  
AWMF- Leitlinien-Register Nr.021/007  
S3 Leitlinienkonferenz „Kolorektales Karzinom“ 2004  
Gastroenterol. 42 (2004) 1129-1177
- 55 Schraub, S., Mercier, M., Arveux, P  
Quality of life measure in cancerology  
Presse Med. 29 (2000) 310 - 318
- 56 Schwarz, R., Hinz, A.  
Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population  
Eur. J. Cancer 37 (2001) 1345-1351
- 57 Sellschopp, A., Herschbach, P., Keller, M., Ravens-Sieberer, U

Psychoonkologie und postoperative Lebensqualität

In: Gastrointestinale Tumoren. Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Heiss, M. M. (Hrsg.)

6. Auflage 2001 München, 81-91

58 Smith, N., Brown, G.

Preoperative staging of rectal cancer

Acta Onkology Oct. 23 (2007) 1-12

59 Sprangers, M. A., te Velde, A., Aaronson, N. K.

The construction and testing of the EORTC colorectal cancer specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38). European Organisation for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life.

Eur. J. Cancer 35 (1999) 238-247

60 Stanton, A. L., Ganz, P. A., Rowland, J., Meyerowitz, B., Krupnick, J. L., Sears, S. R.

Promoting adjustment after treatment for cancer

Cancer 104 (2005) 2608-2613

61 Statistisches Bundesamt: Gesundheitsbericht des Bundes 2006, Darmkrebs

62 Stipa, F., Chessin, D. B., Shia, J., Paty P.B., Weiser M., Temple L., Minsky B., Wong W.D., Guillem J.G.

A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography

Ann. Surg. Oncol. 13 (2006) 1047-1053

63 Taskila, T., Lindbohm, M. L.

Factors affecting cancer survivors' employment and work ability

Acta. Oncol. 46 (2007) 446-451

64 Tepper, J. E., O'Connell, M., Niedzwicki, D., Hollis, D. R., Benson A.B., Cummings, B., Gunderson L.L., Macdonald J.S., Martenson J.A.

Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex and local control—final report of intergroup 0114

J. Clin. Oncol. 20 (2002), 1744 -1750

65 Theodoropoulos, G., Wise, W. E., Padmanabhan, Kerner B.A., Taylor C.W.,

- Aguilar P.S., Khanduja K.S.  
 T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival  
 Dis. Colon Rectum 45 (2002), 895-903
- 66 Vale, J.  
 Erectile dysfunction following radical therapy for prostate cancer  
 Radiother. Oncol. 57 (2000) 301-305
- 67 WHOQOL Group: Study protocol for the World Health Organisation project to develop a Quality of Life Assessment instrument (WHOQOL).  
 Quality of Life Research 2 (1993) 153-159
- 68 Wilson, T., Alexander, D., Kind, P.  
 Measurement of health-related quality of life in the early follow-up of colon and rectal cancer  
 Dis. Colon Rectum 49 (2006) 1692-1702
- 69 Wittekind, C., Klimpfinger, M., Sobin, L. H.  
 Kolon und Rektum  
 In: „TNM Atlas“  
 Springer Medizin Verlag Heidelberg  
 5. Auflage 2005, 101-113
- 70 Wong, R. K., Tandan, V., De Silva, S., Figueredo, A.  
 Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma  
 Cochrane Database Syst. Rev. 2 (2007) CD002102
- 71 Yau, T., Watkins, D., Cunningham, D., Barbachano, Y., Chau, I., Chon, G.  
 Longitudinal assessment of quality of life in rectal cancer patients with or without stomas following primary resection  
 Dis. Colon Rectum 52 (2009) 669-677
- 72 Zimmermann, F., Molls, M.  
 Indications for neoadjuvant therapy in rectal carcinoma  
 Der Chirurg 17 (2003) 887-896

## **8. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zur Fertigstellung meiner Dissertation beigetragen haben.

Ich bedanke mich herzlichst bei Herrn PD Dr. med. habil. Hans Geinitz, leitender Oberarzt der Klinik für Strahlentherapie des Klinikum Rechts der Isar München für die Bereitstellung des Themas und für die Unterstützung bei der Auswertung und Abfassung der Arbeit. Er stand mir immer mit einem guten Rat zur Seite.

Ich danke Frau Raimonde Busch für die freundliche Hilfestellung bei statistischen Fragen.

Ein Dank geht auch an meine Partnerin Angelika Seidl, die an der Datenerhebung beteiligt war, für die gegenseitige Motivation und gute Zusammenarbeit, die die Arbeit um einiges erleichtert hat.

Ein ganz besonderer Dank gilt den Patienten, welche bereitwillig unsere Fragen beantworteten und so diese Studie erst möglich machten. Auch den niedergelassenen Ärzten, die zur Komplettierung der Daten beitrugen, soll hiermit ein Dank ausgesprochen werden.

Meinem Freund Max danke ich besonders für die liebevolle Unterstützung, die mir entgegengebrachte Geduld und die geopfert gemeinsamen Stunden.

## 9 Anhang

### 9.1 Abkürzungsverzeichnis

AJCC	= American Joint Committee on Cancer
AP	= Appetite loss
APER	= Abdominoperineale Rektumextirpation
AR	= Anteriore Resektion
BI	= Body image
CCI	= Charlson comorbidity index
CF	= Cognitive functioning
CO	= Constipation
CRM	= Circumferential resection margin
CT	= Chemotherapy side effects
DF	= Defaecation problems
DGVS	= Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DI	= Diarrhoe
DY	= Dyspnoe
EF	= Emotional functioning
EORTC	= European Organization for Research and Treatment Of Cancer
FA	= Fatigue
FI	= Financial difficulties
FSX	= Female sexual problems
FU	= Future perspective
GI	= Symptoms in area of the gastrointestinal tract
Gy	= Gray
LQ	= Lebensqualität
HRQOL	= Health related quality of life
ICRU	= International Commission on Radiological Units and Measurements
MeV	= Megaelektronenvolt
MI	= Micturition problems
MSX	= Male sexual problems

MW	= Mittelwert
n	= Anzahl
NV	= Nausea and vomiting
<i>P</i>	= Asymptotische Signifikanz
pCR	= Komplette pathologische Remission
PF2	= Physical functioning
QoL	= Quality of life
RCT	= Radiochemotherapie
RT	= Radiotherapie
RF2	= Role functioning
SA	= Standardabweichung
SE	= Sexual enjoyment
SF	= Social functioning
SL	= Sleeplessness
STO	= Stoma- related- problems
SX	= Sexual functioning
TEM	= Transanale endoskopische Mikrochirurgie
TME	= Totale mesorektale Exzision
UICC	= Union International Contra Cancer
WL	= Weight loss

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Nachsorgeempfehlungen beim Rektumkarzinom nach kurativer Resektion nach den Leitlinien der DGVS	19
Tabelle 2	Aufbau des Fragebogens QLQ-C30 (Quelle: Fayers P. M., Aaronson N.K. et al. 2001: The EORTC Scoring Manual (3 <sup>rd</sup> Edition))	36
Tabelle 3	Aufbau des Fragebogens QLQ-CR38 (Quelle: Sprangers M. A. et al. 1999, 247)	37
Tabelle 4	Übersicht Patiententencharakteristika	42
Tabelle 5	Chronische Nebenwirkungen	43
Tabelle 6	Funktions- und Symptomscores des Fragebogens QLQ-C30 (Gesamtkollektiv)	46
Tabelle 7	Funktions- und Symptomscores des Fragebogens QLQ-CR38 (Gesamtkollektiv)	47
Tabelle 8	QLQ-C30: Geschlechtervergleich	48
Tabelle 9	QLQ-CR38: Geschlechtervergleich	48
Tabelle 10	QLQ-C30: Vergleich der Tumorlokalisierung ab ano (cm)	51
Tabelle 11	QLQ-CR38: Vergleich der Tumorlokalisierung ab ano (cm)	51
Tabelle 12	QLQ-CR30 und QLQ-CR38: Vergleich Stoma-Patienten vs. Nicht-Stoma-Patienten	54
Tabelle 13	Männliche Patienten im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung	60
Tabelle 14	Weibliche Patienten im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung	61

## 9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Das multimodale Konstrukt der Lebensqualität (Quelle: Hassan I. et al. 2007, 685)	27
Abbildung 2	Prinzip des intravenösen Portsystems (Quelle: Pollmann D., Schildhauer S. et al. 2006)	34
Abbildung 3	Mittlere Funktionsscores der männlichen und weiblichen Patienten	56
Abbildung 4	Mittlere Symptomscores der männlichen und weiblichen Patienten	56
Abbildung 5	Mittelwerte der Funktions- und Symptomscores abhängig von der Tumorlokalisation	59
Abbildung 6	Mittelwerte der Funktionsscores der Stomapatienten vs. Patienten ohne Stoma	62
Abbildung 7	Mittelwerte der Symptomscores der Stomapatienten vs. Patienten ohne Stoma	62
Abbildung 8	Mittelwerte der Funktionsscores der Patienten 50-59 Jahre und 70+ im Vergleich mit der Referenzgruppe	69
Abbildung 9	Mittelwerte der Symptomscores der Patienten 50-59 Jahre und 70+ im Vergleich mit der Referenzgruppe	69
Abbildung 10	Mittelwerte der Funktionsscores der Patienten 50-59 Jahre und 70+ Im Vergleich mit der Referenzgruppe (Frauen)	70
Abbildung 11	Mittelwerte der Symptomscores der Patienten 50-59 Jahre und 70+ Im Vergleich mit der Referenzgruppe (Frauen)	70

### 9.3 Telefonfragebögen

#### 1. Stuhlverhalten:

Häufigkeit: \_\_\_\_\_/Tag; Urge Nein  Ja

Schmerzen: nein Ja

Inkontinenz: Nein  Ja  Anzahl Windeln/Vorlagen \_\_\_\_\_  
Art (Streß-, Drangink. etc): \_\_\_\_\_ seit: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Blut (Klinisch): Nein  Ja

Häufigkeit/Menge: \_\_\_\_\_

Beginn: \_\_\_\_\_

Ursache bekannt  , nämlich:  
\_\_\_\_\_

unbekannt  -> **Abklärung!!**

Endoskopisch abgeklärt? Nein  Ja

wann: \_\_\_\_\_

Ergebnis: \_\_\_\_\_

Therapie: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Transfusionen

nötig: \_\_\_\_\_

Schleim: Nein  Ja  Häufigkeit: \_\_\_\_\_

Schmerzen: Nein  Ja  Stärke: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Therapie \_\_\_\_\_

Hämorrhoiden: Nein  Ja  seit: \_\_\_\_\_

**Hämorrhoidal-OP:**            nein                     ja  ; wann: \_\_\_\_\_

**Fissur-/Fistel-OP:**        nein             ja  ; wann: \_\_\_\_\_

**Übelkeit**                    nein                    Ja Grad(1-5)

**Erbrechen**                nein                    Ja Grad(1-5)

**Inappetenz**                nein                    Ja Grad(1-5)

**Proktitis**                    nein                    Ja Grad(1-5)

**Stuhldrang**                nein                    Ja Grad(1-5)

## 2.Wasserlassen:

**Häufigkeit:**            \_\_\_\_\_/Tag    \_\_\_\_\_/Nacht.    Urge    Nein     Ja       

**Inkontinenz:**        Nein     Ja            Anzahl Windeln/Vorlagen: \_\_\_\_\_  
Art (Streß-, Drangink., etc): \_\_\_\_\_ seit: \_\_\_\_\_

**Blut (Klinisch):**    Nein     Ja            Häufigkeit/Menge: \_\_\_\_\_  
Beginn: \_\_\_\_\_ Laserung (Anzahl): \_\_\_\_\_  
Transfusion (Anzahl): \_\_\_\_\_ Op (Art): \_\_\_\_\_  
Sonstige Therapie: \_\_\_\_\_

**Algurie:**                Nein     Ja            Stärke: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Therapie: \_\_\_\_\_

**Harnverhalt:**        Nein     Ja            Art: \_\_\_\_\_  
Zeitpunkt: \_\_\_\_\_ Therapie: \_\_\_\_\_

**Benigne Prostatahyperplasie:**    Nein                     Ja  seit:

\_\_\_\_\_

**Abd. OP**                            nein             ja  ; wann: \_\_\_\_\_

Welche: \_\_\_\_\_

**Bkassenkrämpfe**                    nein    ja Grad(1-5)

**Harndrang**                            nein    Ja Grad(1-5)

**Pollakisurie**                            nein    ja Grad(1-5)

**Vaginale Trockenheit**            nein    ja Grad(1-5)

**Vaginale Stenose**                    nein    ja Grad(1-5)

**Potenz:**                            Normal     Gestört, GV möglich     Gestört kein GV

Erloschen

Häufigkeit des GV \_\_\_\_\_ x pro \_\_\_\_\_

### **3. Allgemein**

Chron. Obstipation            nein             ja

Ist eine Lactose-/Fructose-/Sorbitolintoleranz bekannt                    nein     ja

Andere \_\_\_\_\_ ;

Andere \_\_\_\_\_ ;

Diabetes mellitus                    nein             ja

Raucher    nein     ja     Menge: \_\_\_\_\_ seit: \_\_\_\_\_

Geraucht bis: \_\_\_\_\_ Menge: \_\_\_\_\_

Anzahl der Tassen Kaffee/Tag: \_\_\_\_\_

Alkohol: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Einnahme von/Therapie mit:**

ASS	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	Marcumar	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>
Morphine	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	Laxantien	nein <input type="checkbox"/>	
ja <input type="checkbox"/>					
Benzodiazepine	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	Diuretika	nein <input type="checkbox"/>	
ja <input type="checkbox"/>					

Sonstige Medikamente:

---

---

**4. Inkontinenz nach Parks:**

I (nur Wind)       II (flüssig/breiig)       III (fester Stuhl)

Können Sie zwischen Gasen und flüssigem/festem Stuhl unterscheiden?

Nie                      selten                      gelegentlich                      öfters                      immer\*

Geht beim Wasserlassen unfreiwillig Stuhl ab?

Nie                      selten                      gelegentlich                      öfters                      immer\*

Wie lange haben Sie Zeit, um bei Stuhldrang die Toilette zu erreichen?

> 15 Min.                      5 – 15 Min.                      1 – 5 Min.                      30 s – 1 Min.                      < 30 s

Müssen Sie nachts aufstehen, um Stuhlgang zu lassen?

Nie                      selten                      gelegentlich                      öfters                      immer (tgl.)\*

Seit wann besteht die rektale Inkontinenz? \_\_\_\_\_

\* Definiert wie bei Wexner-Score

\*

\*

Besteht Inkontinenz nur für Schleim?    nein     ja

### 5. Kontinenzscore nach Jorge und Wexner/Vaizey

Im letzten Monat:

Score: \_\_\_\_\_

	Frequenz				
	nie	selten	gelegentlich	öfters	immer
Inkontinenz für festen Stuhl	0	1	2	3	4
Inkontinenz für flüssigen Stuhl	0	1	2	3	4
Inkontinenz für Luft/Flatus	0	1	2	3	4
Vorlagen	0	1	2	3	4
Änderung des Lebensstiles	0	1	2	3	4
				<b>Nein</b>	<b>Ja</b>
Medikamenteneinnahme					
Verzögerung der Defäkation $\geq$ 15 min. möglich					

**nie:** 0x; **selten:** weniger als 1 x/Monat; **gelegentlich:** 1x/Monat oder mehr bis weniger als 1x/Woche; **öfters:** 1x/Woche oder mehr bis weniger als 1x täglich; **immer:** 1x/Tag oder öfter

### 6. Rektaler Toxizitätsscore

Im letzten Monat:

Score: \_\_\_\_\_

	Frequenz				
	Nie	selten	gelegentlich	öfters	immer
Blut im Stuhl	0	1	2	3	4
Schleim im Stuhl	0	1	2	3	4
Schmerzen beim Stuhlgang	0	1	2	3	4
Schmerzhafte Bauchkrämpfe	0	1	2	3	4
Blähungen	0	1	2	3	4
Durchfall	0	1	2	3	4
Stuhl-Drang	0	1	2	3	4
Medikation zur Stuhlregulierung	0	1	2	3	4

Wünschen Sie eine Therapie der rektalen Inkontinenz?

nein     ja

### 7. Harninkontinenzscore

Im letzten Monat:

Score: \_\_\_\_\_

	Frequenz				
	Nie	selten	gelegentlich	öfters	immer



Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

Wie sehr waren sie durch ihr Stoma beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

Wie sehr macht Ihnen die Behandlung oder die Nebenwirkungen jetzt noch zu schaffen?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

Was machte Ihnen am meisten zu schaffen? \_\_\_\_\_

## 9.5 Charlson Komorbiditäts-Index

Der Charlson-Komorbiditäts-Index berücksichtigt die Summe relevanter Begleiterkrankung hinsichtlich der Lebenserwartung.

Erkrankung	Bewertung Punkte
Herzinfarkt	1
Herzschwäche	1
Durchblutungsstörungen der Beine	1
Hirngefäßerkrankungen	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Rheumatoide Weichteilerkrankungen (Kollagenose)	1
Magen-Zwölffingerdarmgeschwür	1
Leichte Lebererkrankung	1
Zuckerkrankheit (ohne Endorganschäden)	1
Halbseitenlähmung	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	2
Zuckererkrankung mit Endorganschäden	2
Tumorerkrankung	2
Blutkrebs	2
Lymphdrüsenkrebs	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	3
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6
Summe	

*Charlson-C-Index:*

*Quelle: Charlson ME, Pompei P, Ales KL, J Chronic Dis 1987;40:373-383*



## EORTC QLQ – CR38

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

### **Während der letzten Woche:**

	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Sehr</b>
31. Mussten Sie tagsüber häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
32. Mussten Sie nachts häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
33. Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?	1	2	3	4
34. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch gebläht ist?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Bauchschmerzen?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Schmerzen im Gesäss?	1	2	3	4
37. Haben Sie unter Blähungen gelitten?	1	2	3	4
38. Mussten Sie aufstossen?	1	2	3	4
39. Haben Sie Gewicht verloren?	1	2	3	4
40. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
41. Hatten Sie dünnes oder sprödes Haar wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung?	1	2	3	4
42. War Ihr Geschmackempfinden beim Essen oder Trinken verändert?	1	2	3	4
43. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
44. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich/männlich?	1	2	3	4
45. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
46. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4

### **Während der letzten vier Wochen:**

	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Sehr</b>
47. Wie sehr waren Sie an Sexualität interessiert?	1	2	3	4
48. Wie sehr waren Sie sexuell aktiv (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)?	1	2	3	4
49. Nur ausfüllen, wenn Sie sexuell aktiv waren: Wie weit konnten Sie die Sexualität geniessen?	1	2	3	4

Bitte wenden

**Während der letzten vier Wochen:**

**Überhaupt**  
**nicht    Wenig    Mäßig    Sehr**

**Nur für Männer:**

50. Hatten Sie Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen oder zu halten?	1	2	3	4
51. Hatten Sie Probleme mit dem Samenerguss (Ejakulation) (z.B. sogenannte "trockene Ejakulation")?	1	2	3	4

**Nur für Frauen:**

*Bitte beantworten Sie die beiden folgenden Fragen nur, falls Sie sexuellen Verkehr hatten*

52. Hatten Sie eine trockene Scheide während des sexuellen Verkehrs?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Schmerzen beim sexuellen Verkehr?	1	2	3	4

54. Haben Sie ein Stoma (künstlicher Darmausgang)?    **Nein**    **Bitte Fragen 55 bis 61 beantworten**  
 (Bitte Nein oder Ja ankreuzen)    **Ja**    **Bitte Fragen 55 bis 61 überspringen und Fragen 62 bis 68 beantworten**

**Während der letzten Woche:**

**Überhaupt**  
**nicht    Wenig    Mäßig    Sehr**

**Nur für Patienten ohne Stoma:**

55. Hatten Sie tagsüber häufig Stuhlgang?	1	2	3	4
56. Hatten Sie nachts häufig Stuhlgang?	1	2	3	4
57. Hatten Sie den Drang Ihren Darm zu entleeren, ohne dann tatsächlich Stuhlgang zu haben?	1	2	3	4
58. Hatten Sie unfreiwillig Abgang von Stuhl?	1	2	3	4
59. Hatten Sie Blut im Stuhl?	1	2	3	4
60. Hatten Sie Schwierigkeiten Ihren Stuhl abzusetzen?	1	2	3	4
61. War der Stuhlgang schmerzhaft für Sie?	1	2	3	4

**Nur für Patienten mit Stoma:**

62. Hatten Sie Angst, dass andere Menschen Ihr Stoma hören könnten?	1	2	3	4
63. Hatten Sie Angst, dass andere Menschen Ihr Stoma riechen könnten?	1	2	3	4
64. Haben Sie sich über ein mögliches Auslaufen des Stomabeutels Sorgen gemacht?	1	2	3	4
65. Hatten Sie Probleme mit Ihrer Stomapflege?	1	2	3	4
66. War Ihre Haut um das Stoma gereizt?	1	2	3	4
67. War es Ihnen peinlich, ein Stoma zu haben?	1	2	3	4
68. Fühlten Sie sich weniger vollständig aufgrund Ihres Stomas?	1	2	3	4



## EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

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

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

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

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

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

	<b>Überhaupt</b>			
	<b>nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mässig</b>	<b>Sehr</b>
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke assen 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:**

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

Bitte wenden

**Während der letzten Woche:**

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

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

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

1            2            3            4            5            6            7

sehr schlecht

ausgezeichnet

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

1            2            3            4            5            6            7

sehr schlecht

ausgezeichnet