

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Professor Dr. med. Dirk Vordermark)

**Einfluss einer neoadjuvanten Radiochemotherapie auf die Lebensqualität  
bei Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Markus Schneider  
geboren am 14.12.1984 in Quedlinburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. Vordermark  
2. Prof. Dr. Michl  
3. PD Dr. Bölling (Osnabrück)

19.01.2016

16.09.2016

## Referat

Die vorliegende Dissertation untersucht den Einfluss einer neoadjuvanten Radiochemotherapie auf die Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom. Aufgrund der zunehmenden Berücksichtigung der Lebensqualität für die Entwicklung einer individualisierten Therapiestrategie sind grundlegende Daten über deren Verlauf mit Fokus auf die Radiochemotherapie notwendig. Im Zeitraum von Dezember 2008 bis September 2010 wurden hierzu Daten von 51 Patienten an der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie in Halle erhoben. Als Messinstrumente fanden die validierten Fragebögen *Quality of Life Questionnaire-Core 30* und *Quality of Life Questionnaire-Colorectal 38* Anwendung. Die Messzeitpunkte lagen unmittelbar vor Beginn und am Ende der Radiochemotherapie sowie vier bis sechs Wochen und sechs Monate nach Ende der Radiochemotherapie. Die Rücklaufquote der beantworteten Fragebögen nahm mit zunehmender Beobachtungszeit ab. Des Weiteren wurden soziodemographische und medizinische Daten vor Beginn der Radiochemotherapie ermittelt um mögliche weitere Einflussfaktoren zu ermitteln. Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen, dass sich eine Radiochemotherapie deutlich auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Am Ende der Radiochemotherapie werden die größten Einschnitte in den Funktionsbereichen und die stärkste Zunahme der Symptome berichtet. Es kann allerdings gezeigt werden, dass diese negativen Effekte überwiegend passager sind, da vier bis sechs Wochen nach Ende der Radiochemotherapie wieder eine Besserung eintritt. In der Subgruppenanalyse nach Alter und Geschlecht ergeben sich teilweise deutliche Unterschiede. Während jüngere Studienteilnehmer (unter 70 Jahre), insbesondere Frauen, stärkere Schwankungen im Beobachtungszeitraum aufwiesen, konnte für ältere Patienten ein weniger stark beeinflusster Verlauf, aber auf bereits initial hohem Niveau beobachtet werden. Größte Belastungen berichteten die Patienten v.a. durch Appetitlosigkeit, Fatigue und Diarrhoe. Gegenüber Referenzdaten der Normalbevölkerung weisen Patienten mit Rektumkarzinom eine wesentlich geringere Lebensqualität auf und am Ende der Radiochemotherapie erreicht der Abstand zur Normalbevölkerung in allen betrachteten Bereichen sein Maximum. Als weiterer Einflussfaktor hat der prätherapeutische Performancestatus einen deutlichen Einfluss auf Lebensqualität. Interessanterweise fanden die von den Patienten berichteten unerwünschten Wirkungen der Radiochemotherapie kaum ein Korrelat in der Erfassung solcher Symptome seitens des medizinischen Fachpersonals und deren Einteilung nach CTCAE.

Schneider, Markus: Einfluss einer neoadjuvanten Radiochemotherapie auf die Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom  
Halle (Saale), Univ., Med. Fak. Diss., 71 Seiten, 2015

## Inhaltsverzeichnis

### Seite

<b>1</b>	<b>Einleitung und Zielstellung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Anatomie und Physiologie des Rektum .....	1
1.2	Karzinogenese des Rektumkarzinoms.....	2
1.3	Lebensqualität bei fortgeschrittenem Rektumkarzinom.....	6
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>9</b>
2.1	Allgemeine Angaben.....	9
2.2	Soziodemographische Datenerhebung und Messzeitpunkte.....	10
2.3	Unerwünschte Ereignisse .....	10
2.4	Quality of Life Questionnaire-Core 30.....	11
2.5	Quality of Life Questionnaire-Colorectal 38.....	13
2.6	Statistische Auswertung der erhobenen Daten .....	14
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>15</b>
3.1	Charakteristika der Studienpopulation .....	15
3.2	Lebensqualität der Studienpopulation im zeitlichen Verlauf .....	18
3.3	Analyse nach Subgruppen: Alter und Geschlecht .....	21
3.3.1	Analyse nach Altersgruppen .....	22
3.3.2	Analyse nach Geschlecht .....	27
3.3.3	Subgruppenanalyse nach Alter und Geschlecht .....	32
3.3.4	weitere Einflussfaktoren.....	34
3.4	Vergleich mit deutschen und europäischen Referenzdaten .....	36
3.5	Vergleich Patienten-berichteter Symptome und Einschätzungen nach Common Toxicity Criteria of Adverse Events .....	45
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>46</b>
4.1	Lebensqualität im zeitlichen Verlauf - Interpretation der Ergebnisse der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-CR38 des gesamten Studienkollektiv .....	46
4.2	Lebensqualität im zeitlichen Verlauf - Interpretation der Ergebnisse unter Beachtung von Alter und Geschlecht.....	49
4.3	Lebensqualität und Radiochemotherapie - Bedeutung weiterer Einflussfaktoren .....	52
4.4	Lebensqualität von Patienten mit Rektumkarzinom und nRCT - Vergleich mit Referenzdaten aus der Normalbevölkerung.....	55
4.5	Unerwünschte Wirkungen einer Radiochemotherapie- Gegenüberstellung patientenberichteter und nach CTCAE erfasster Symptome .....	57

4.6	Limitationen der Studie .....	58
4.7	Aspekte der Psychoonkologie in der Therapie von Rektumkarzinompatienten .....	59
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Thesen.....</b>	<b>71</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	
<b>10</b>	<b>Erklärung zur Selbstständigkeit und früheren Promotionsversuchen .....</b>	
<b>11</b>	<b>Danksagung.....</b>	

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AE	<i>Adverse Effects</i>
APC	Adenomatous-polyposis-coli
Bspw.	Beispielsweise
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CIMP	<i>CpG island methylator phenotype</i>
CIN	Chromosomale Instabilität
CTCAE	<i>Common toxicity criteria of adverse events</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
Dt.	Deutsch
Dr.	Doktor
Dtl.	Deutschland
ED	Einzeldosis
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
Et al.	Et alii, et aliae, et alia
FOBT	Fäkaler Okkultbluttest
GD	Gesamtdosis
Gy	Gray (SI-Einheit)
HRQoL	<i>Health-related quality of life</i>
KI	Karnofsky-Index
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene</i>
KRK	Kolorektales Karzinom
LQ	Lebensqualität
LR	<i>Local recurrence</i>
MSI	Mikrosomale Instabilität
N	Anzahl
nRCT	Neoadjuvante Radiochemotherapie
NV	<i>Nausea and vomiting</i>
P	P-Wert
PRO	<i>Patient-reported outcomes</i>
QoL	<i>Quality of Life</i>
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
QLQ-CR38	<i>Quality of Life Questionnaire-Colorectal 38</i>
RCT	Radiochemotherapie

RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
t	Zeitpunkt
t1	Vor Beginn der Radiochemotherapie
t2	Ende der Radiochemotherapie
t3	Vier bis sechs Wochen nach Ende der Radiochemotherapie
t4	Sechs Monate nach Ende der Radiochemotherapie
Tab.	Tabelle
TME	Totale mesorektale Exzision
TNM	<i>Tumor, node, metastasis</i>
U.a.	Unter anderem
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
V.	Version
V.a.	Vor allem
Vs.	Versus
WHO	<i>World health organization</i>

# 1 Einleitung und Zielstellung

## 1.1 Anatomie und Physiologie des Rektum

Am Ende des Gastrointestinaltraktes gelegen, besitzt das Rektum eine zentrale Rolle bei der Nahrungspassage. Ihm kommt dabei eine wesentliche Speicherfunktion des Stuhls zu, verbunden mit einer weiteren Eindickung des Nahrungsbreis durch Wasserentzug. Im Zusammenspiel mit dem Anus reguliert es die Defäkation und besitzt damit eine Schlüsselfunktion bei der Kontinenz [1]. Im Beckenboden gelegen, ist das Rektum ein retroperitoneales Organ. Die Dorsalwand ist vollkommen frei von Peritoneum, während die Vorderseite etwa zur Hälfte und die Seiten zu je einem Viertel damit bedeckt sind. Das Rektum ist unterhalb des peritonealen Umschlages von einer fettreichen Schicht (Mesorektum) umgeben, welche an manchen Stellen einige Zentimeter dick sein kann und perirektalen Lymphknoten enthält, sich jedoch nach distal stark verdünnt. Aus pathophysiologischer Sicht hat dies große Bedeutung für Rezidive eines Rektumkarzinoms nach zunächst erfolgreicher operativer Therapie. Durch Berücksichtigung dieser anatomischen Begebenheiten konnte die Rate an Lokalrezidiven gesenkt werden [2]. Wie alle anderen, oraler gelegenen Darmabschnitte besitzt auch das Rektum einen mehrschichtigen Wandaufbau, der von innen nach außen aus einer Tunica mucosa, Tunica submucosa, Tunica muscularis, mit innerer Ring- und äußerer Längsmuskulatur, und einer Tunica serosa besteht. Die Tunica mucosa besteht wiederum aus drei Schichten. So liegt innen die Lamina epithelialis mit einem einschichtigen hochprismatischen Epithel und Becherzellen. Im Vergleich zu den vorangehenden Darmabschnitten nimmt die Zahl der Becherzellen und deren Muzinproduktion als Reaktion auf die steigenden physikalischen und chemischen Stimuli zu [3]. Hier kommen ausschließlich noch Krypten vor. Es schließt sich als Mittelschicht der Tunica mucosa die Lamina propria, mit lymph- und gefäßführenden Strukturen an, gefolgt von der Lamina muscularis. Diese dünne Muskelschicht trennt die Tunica mucosa von der sich anschließenden Tunica submucosa. In ihr befindet sich neben Bindegewebe auch der nervale Plexus submucosus (Meissner). In der Tunica muscularis liegt die Längsmuskulatur im Gegensatz zum Kolon nicht mehr in der gebündelten Form der Taenien vor, sondern bildet einen geschlossenen Muskelmantel. Seine Funktion liegt in der Austreibung des Stuhls, in dem sich die Darmwand bei der Defäkation über die Kotsäule hebt. Das Stratum circulare der Tunica muscularis ist im kaudalen Abschnitt zum Sphincter ani internus verstärkt und trägt damit wesentlich zur Kontinenz bei, indem es eine Ruhedruckbarriere darstellt. Ergänzt wird diese Aufgabe durch Fasern des willkürlich gesteuerten Musculus sphincter ani externus und des Musculus puborectalis [1]. Das Zusammenspiel der Muskulatur wird über den Plexus

myentericus (Auerbach) koordiniert. Als sich aboral an das Sigmoid anschließender Abschnitt weist das Rektum eine S-förmige Konfiguration auf. Der konkaven Krümmung des Os sacrum folgend, macht es mit der Flexura sacralis eine Wendung nach anterior um mit der Flexura anorectalis etwa rechtwinklig nach dorsal zum Analkanal abzubiegen. Dieser S-förmige Aufbau verteilt so die Last der Kotsäule auf den Beckenboden und nicht allein auf den Analkanal.

Die arterielle Versorgung erfolgt aus Ästen der Arteria mesenterica inferior (A. rectalis superior), der Arteria iliaca inferior (A. rectalis media) und der Arteria pudenda interna (A. rectalis inferior). Der venöse Abfluss über den Plexus venosus rectalis erfolgt auf zwei Wegen, jedoch mit zahlreichen portokavalen Anastomosen. So wird das Blut des oralen Abschnittes über die Venae rectalis superiores in die Vena hepatica abgeleitet. Der untere und mittlere Teil des Rektums hingegen hat über die Venae rectalis mediae bzw. inferiores Anschluss an die Venae iliacae und somit an die Vena cava inferior. Die Innervation (S2-S4) erfolgt durch das autonome Nervensystem im Zusammenspiel mit den in der Rektumwand gelegenen Auerbach- und Meissner-Plexus, mit Hilfe derer die Wanddehnung und somit der Füllungsstand der Ampulle registriert wird.

Die Ampulla recti beginnt unterhalb der Kohlrausch- Falte, welche als prominenteste der Plicae transversae im Rektum ca. sechs bis acht cm oral des Anus liegt. Im Bereich der Junctio anorectalis geht die Ampulle in den Anus mit dem Schließmuskelapparat über. Die Ausläufer der Tunica muscularis sind an der Bildung des Musculus sphincter ani internus beteiligt.

Das Rektum spielt mit seiner großen Speicherkapazität und der Beteiligung am Schließmuskel eine herausragende Rolle für die Defäkation und die Kontinenz. Intraganglionäre, langsam adaptierende Mechanorezeptoren nehmen die Dehnung der Darmwand durch den Stuhl wahr und vermitteln dadurch das Gefühl des Stuhldrangs [4]. Durch die reflektorische Steigerung des Muskeltonus wird die Kontinenz gewährleistet. Eine veränderte Sensitivität geht häufig mit einer Veränderung der Stuhlgewohnheit einher [5]. Gerade die Aufrechterhaltung dieser fundamentalen Funktionen der willentlichen und zeitlichen Stuhlregulation, macht eine zufriedenstellende und störungsfreie Alltagsbewältigung und soziale Teilhabe möglich. Dem Rektum kommt somit eine große Bedeutung für eine hohe Lebensqualität zu.

## 1.2 Karzinogenese des Rektumkarzinoms

Das kolorektale Karzinom (KRK) zählt weltweit zu den häufigsten Krebsarten. Insbesondere in den westlichen Industriestaaten finden sich hohe Erkrankungsraten, jedoch steigt auch in Asien und Afrika die Inzidenz [6]. In Deutschland ist jede siebte Krebserkrankung ein Karzinom des Darms und stellt bei beiden Geschlechtern die



jeweils zweithäufigste Entität dar. Das Lebenszeitrisko beträgt 7,5% für Männer bzw. 6,1% für Frauen. Im Jahre 2010 erkrankten 33.800 Männer und 28.620 Frauen neu [7]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren für Männer und 75 Jahren für Frauen. Die 5-Jahres-Prävalenz für 2010 ergab, dass 214.300 Menschen an einem KRK erkrankt waren. Das Erkrankungsrisiko steigt deutlich mit zunehmendem Alter an und beträgt für über 75 jährige Männer 3,4%, während es für 55 jährige bei 1,3% liegt [7]. Betrachtet man allein das Rektumkarzinom, so stellt es den 5. häufigsten malignen Tumor bei Erwachsenen dar und es macht ca. 30% aller KRK aus. Allein in Europa erkranken jährlich ca. 140 000 Personen an einem Rektumkarzinom [7] [8]. Die Mortalitätsraten sind in Deutschland rückläufig und bei beiden Geschlechtern reduzierte sich die altersstandardisierte Sterberate um mehr als 20%. Etwa die Hälfte der Betroffenen lebt nach fünf Jahren noch. Ca. zwei Drittel des KRK sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium [7]. Da damit eine höhere Mortalitätsrate und intensivere Therapie verbunden ist, liegt ein hohes Augenmerk auf der Früherkennung. Bei der sekundären Prävention, steht vor allem die Erfassung der sporadischen Form im Vordergrund, welche für 90% aller KRK verantwortlich ist. Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und das hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinom (HNPCC) sind zusammen für 5-10% der Fälle verantwortlich. Für das Screening des KRK stehen verschiedene Methoden zur Verfügung.

Durch den Einsatz des fäkalen Okkultbluttest (FOBT) konnte eine Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos um bis zu 20% aufgezeigt werden [9,10]. Der Einsatz endoskopischer Verfahren, insbesondere die Koloskopie, zum Screening stellen die Methode mit der höchsten Sensitivität und Spezifität dar, unterliegen jedoch der Beeinflussung durch Untersucher und Technik. Zeitgleich können bei der Endoskopie auch eine Intervention, Abtragung von Polypen, und Gewebeentnahme zur histologischen Untersuchung vorgenommen werden. Die dabei mögliche Entfernung von Adenomen als potentielle Vorläufer eines Adenokarzinoms trägt zur Senkung der Krebsinzidenz und Mortalität bei [11]. Unterschiedliche Ergebnisse liegen zur CT-Kolonografie als weiteres mögliches Screeningverfahren vor [12–14]. Als Goldstandard zur Früherkennung von KRK wird deshalb in der S3-Leitlinie [15] eine komplette Koloskopie empfohlen, die bei unauffälligem Befund nach 10 Jahren wiederholt werden sollte. Bei Ablehnung einer Koloskopie sind eine Sigmoidoskopie und ein jährlicher FOBT zu empfehlen. Bei Tumorverdacht sollte jedoch unbedingt eine Koloskopie durchgeführt werden [15].

Für die Entstehung eines KRK stellen u.a. exogene Einflüsse bedeutsame Risikofaktoren dar. Vor allem der Ernährung kommt dabei eine entscheidende Rolle zu. Schätzungen gehen davon aus, dass bis 30-50% aller KRK ernährungsbedingt sind und

so vermieden werden könnten. Insbesondere der Verzehr von Fleisch (Risikosteigerung bis zu 50%) und Alkohol gelten dabei als Risikofaktoren. Die Nahrung jedoch auch protektiv wirken kann, konnte zumindest für eine ballaststoffreiche Ernährung und Calcium-Supplementation als wahrscheinlich nachgewiesen werden [16].

Hinsichtlich der Onkogenese des KRK hat in den letzten Jahren eine erhebliche Erweiterung der Kenntnisse darüber stattgefunden, wie es zur Entstehung kommen kann. Die 1990 von Fearon und Vogelstein veröffentlichte Adenom-Karzinom-Sequenz [17], die einen stufenweisen Funktionsverlust von Tumorsuppressor- und Protoonkogenen postulierte und damit das Adenom als mögliche Präkanzerose ins Zentrum der Karzinogenese rückte, stellt mittlerweile nicht mehr den einzigen möglichen und diskutierten pathogenetischen Mechanismus dar. Issa rückt in seinen Untersuchungen von der linearen Progression einzelner Events ab und geht von drei unterschiedlichen Mechanismen aus, die auch eine unterschiedliche Bedeutung hinsichtlich der Prognose haben [18]. Chromosomale Instabilität (CIN), mikrosomale Instabilität (MSI) und CpG *island methylator phenotype* (CIMP) stellen weitere Entwicklungswege dar, wobei die CIN mit ca. 60% am häufigsten beim KRK vorzufinden ist. Die chromosomale Instabilität ist gekennzeichnet durch den Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen, wie APC, P53, DCC/SMAD4 auf den Chromosomen 5q, 17p und 18q, oder Onkogenen wie K-ras [17,19]. Die MSI ist seltener (10-15%) und führt zu einem *frameshift* und so zu einer Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen [20]. Veränderungen der Epigenetik durch Modifikation, z.B. an Histonen, nichtkodierender RNA oder DNA-Methylierung, bewirken ebenfalls eine Veränderung der Genexpression. So kommt es durch eine Hypermethylierung von CpG-Inseln in Promotoren zu einer Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen [21].

Neben den verschiedenen pathogenetischen Mechanismen zeigen sich auch unterschiedliche Verteilungsmuster je nach Lokalisation des Karzinoms. Im Gegensatz zum Kolonkarzinom treten im Rektum wesentlich häufiger CIN auf, wobei v.a. der TP53- und APC/ $\beta$ -Catherin-Signalweg betroffen ist. Im Verhältnis zum Kolon stellen sich die Mikrosatelliten eher als stabil dar [22,23].

Vermutlich beruht auch das unterschiedliche klinische Verhalten des Rektumkarzinoms im Vergleich zum Kolonkarzinom auf diesen Differenzen in der Tumorgenese. So stellt beim Rektumkarzinom v.a. die hohe Lokalrezidivrate ein Hauptproblem bei der Behandlung dar, während es beim proximaler gelegenen Kolonkarzinom eher die Fernmetastasierung ist. Die *Disease-Free-Survival-Time* ist beim Rektumkarzinom geringer [22] und das Tumorwachstum stellt einen stärkeren prognostischen Faktor dar [24]. Eine verallgemeinernde Betrachtung des KRK ist aufgrund der vorgenannten Differenzen und den daraus entstehenden unterschiedlichen Erfordernissen in der

Behandlung nicht sinnvoll. So ist für Rektumkarzinompatienten hinsichtlich des Lokalrezidivs und des Überlebens entscheidend, ob die Ränder des umgebenden Gewebes Tumor frei sind oder nicht. Ebenso profitieren sie in einem erheblich stärkeren Maße von einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (nRCT) [25,26].

Die Eigenschaften des Rektumkarzinoms berücksichtigend, stellt die nRCT mit nachfolgender radikaler chirurgischer Intervention (totale Mesorektumexzision) und möglicher adjuvanter Chemotherapie die Standardtherapie des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms dar [27]. Prognostisch entscheidend ist dabei die Radikalität der Resektion [28]. Eine R0-Resektion wird durch eine nRCT wesentlich häufiger erreicht und die 5-Jahres-Rate an Lokalrezidiven beträgt 6-8% [28,29]. In der S3-Leitlinie wird die konventionelle fraktionierte Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 45-50,4 Gy in 25-28 Fraktionen gegenüber einer Kurzzeitbestrahlung empfohlen [27]. Jedoch zeigten einige Studien, dass hinsichtlich des langfristigen Outcomes keine eindeutigen Unterschiede bestehen [30]. Für die kombinierte RCT konnte in der deutschen CAO/ARO/AIO-94-Studie eine signifikant niedrigere Lokalrezidivrate gegenüber alleiniger Radiotherapie gezeigt werden [31].

Ebenso ist sowohl die Akut- als auch Spättoxizität einer nRCT im Vergleich zu einer adjuvanten RCT geringer [31]. Typische akut auftretende Nebenwirkungen einer RCT sind Nausea und *vomiting* (NV), Diarrhoe, Strahlenenteritis, Leukopenie und Hautreaktionen. Als Spätfolgen werden Obstipation, chronische Diarrhoe, Strikturen, Thromboembolien und Wundheilungsstörungen beschrieben. Für die Applikation der Chemotherapie stehen verschiedene Schemata zur Verfügung, welche durch eine Kombinationstherapie mit neueren Biologicals (z.B. Bevacizumab) in ihrer Wirksamkeit (Remissionsrate, progressionsfreies Überleben) noch weiter gesteigert werden können [32,33]. Mit der Etablierung der neueren neoadjuvanten Therapieregime verbesserte sich auch die Möglichkeit für eine Sphinkter-erhaltenden Operation und damit die für den Patienten so wichtige Chance auf Erhalt der Kontinenz [34]. Diese Ausweitung der Therapie geht jedoch nicht ohne ein erhöhtes Maß an Toxizität und weiteren Einschränkungen, wie z.B. längerer Krankenhausaufenthalt, für die betroffenen Patienten einher. Auch weil ein Effekt auf die Überlebenszeit nicht oder nur in geringem Maße nachgewiesen werden konnte, ist es wichtig Spätfolgen und aus der Behandlung resultierende Belastungen zu berücksichtigen und in die Therapiestrategie zu integrieren. Dabei sollte großer Wert auf die Erfassung von Patienten-berichteten Outcomes gelegt werden. Deren subjektive, aber maßgebende Einschätzung kann teilweise deutlich von der des medizinischen Fachpersonals abweichen [35]. Ziel sollte eine individualisierte Therapiestrategie mit größtmöglicher Erfolgs- und Heilungsaussicht

sein, welche unter Beachtung des jeweiligen Nebenwirkungsprofil und der Auswirkung auf die Lebensqualität, fächerübergreifend sinnvoll geplant werden muss.

### 1.3 Lebensqualität bei fortgeschrittenem Rektumkarzinom

Wie und in welchem Ausmaß Patienten von der Behandlung beeinträchtigt sind und inwieweit daraus Einschränkungen im Alltagsleben resultierenden, ist Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung rund um die Thematik Lebensqualität (LQ). Dabei stellt dieser Begriff den Versuch dar, eine globale und umfassende Beschreibung des menschlichen Lebens zu geben. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO, 1993) definiert den Begriff folgendermaßen: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über die Stellung im Leben in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen in Relation zu den Wertsystemen und der Kultur, in der sie lebt.“ Die gesundheitsbezogene LQ orientiert sich dabei an der Definition von Gesundheit, wonach diese nicht nur durch die Abwesenheit von Krankheit und Schwäche gekennzeichnet ist, sondern auch physisches, mentales und soziales Wohlbefinden beinhaltet (WHO, 1946). Diesem umfassenden Begriff sollte auch in der multimodalen Behandlung des Rektumkarzinoms Rechnung getragen werden durch eine enge Einbindung des Patienten in die Therapieplanung [36]. Der individuellen Ausrichtung der Therapiestrategie kommt dabei eine fundamentale Bedeutung zu. Ob eine mögliche Verlängerung der Lebenszeit in jedem Fall eine Einschränkung der LQ rechtfertigt und so auch dem Patientenwillen entspricht, ist pauschal nicht zu beantworten. Es ist durchaus vorstellbar, dass ein Patient eine höhere LQ gegenüber einer, durch intensivere Behandlung, verlängerten Lebenszeit bevorzugt. Neben molekularen Markern und genetischen Prädiktoren zur Ausrichtung der individualisierten Therapiestrategie, konnte auch die *Baseline-Quality of Life* als ein unabhängiger prognostischer Faktor für den Verlauf einer Karzinomkrankung ermittelt werden [37]. Die *American Society of Clinical Oncology* sieht die Patienten-bezogenen Outcomes (Toxizität, Überleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)) als bedeutender an, als an Karzinom-ausgerichtete Endpunkte (Ansprechrate, Dauer des Ansprechens) [38]. Deshalb und auch um belastende invasive Eingriffe und Therapien zu minimieren, ist die weitere intensive wissenschaftliche Erforschung der LQ wichtig und sollte eine zentrale Rolle in der klinischen Beurteilung im Rahmen der Behandlung und der Betreuung von Patienten mit einem Rektumkarzinom darstellen.

Zur Erfassung der subjektiven Einschätzung der LQ von Seiten der Patienten sind verschiedene Instrumente entwickelt worden. Neben semistrukturierten Interviews stellen Fragebögen ein zentrales Element dar und können in Basis-, Krebs-spezifische und Symptom-orientierte Fragebögen unterteilt werden. Basisfragebögen sollen dabei

eine breite Anwendung bei chronischen Erkrankungen allgemein finden und sind als Multi-item-Skalen aufgebaut. Die Möglichkeit eines krankheitsübergreifenden Vergleiches gelingt jedoch nur auf Kosten einer herabgesetzten Sensitivität. Als gut validiertes Beispiel sei hier der *Short Form Health Survey* (SF -36) genannt.

Um den Besonderheiten von Krebserkrankungen und deren Therapien gerecht zu werden, sind krebspezifische Fragebögen entwickelt wurden. Dazu gehören der *Functional Living Index-Cancer* (FLIC), der *Functional Assessment of Cancer Therapy-General version* (FACT-G) und der *Quality of Life Questionnaire-Core 30* (QLQ-C30). Insbesondere der QLQ-C30 der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) ist ein sehr verbreitetes Instrument und hinsichtlich der Patientenakzeptanz dem FACT-G überlegen [39]. Bereits 1987 entwickelte die EORTC-*Quality of Life Group* einen Kernfragebogen (QLQ-C36), der den Anspruch hatte krebspezifisch, über kulturelle Grenzen hinweg vergleichbar und von den Patienten selbst ausfüllbar zu sein. Die multidimensionale Struktur des Fragebogens berücksichtigt dabei Funktions- und Symptomskalen sowie eine globale Gesundheit/LQ- Skala. Damit sollte die standardisierte Erfassung der LQ innerhalb klinischer Studien ermöglicht werden. Nach einigen Revisionen im Wortlaut und der Streichung nicht-informativer Fragen wurde 1993 der QLQ-C30 Fragebogen präsentiert [40]. Mittlerweile liegt er in der dritten Version von 1997 vor und findet breite internationale Anwendung. In vielen Studien konnte die Validität des Fragebogens bei unterschiedlichen Krebsarten und auch über kulturelle Grenzen hinweg nachgewiesen werden [41,42]. Als Ergänzung des Kernfragebogens sind entitätsspezifische Erweiterungsmodule entwickelt worden. Für das KRK steht der *Quality of Life Questionnaire-Colorectal 38* (QLQ-CR38) zur Verfügung (mittlerweile in der Version des QLQ-CR29, welche zur Datenerhebung jedoch noch nicht bereit stand), dessen Reliabilität und Validität in einer Studie von Sprangers et al. gezeigt werden konnte [43]. Es rückt Symptome und Nebenwirkungen, die mit dem KRK und dessen Therapie einhergehen, stärker in den Fokus und betrachtet ebenso Körperbild, Zukunftsaussichten und Sexualleben als bei Patienten mit KRK im besonderen Maße beeinträchtigte Bereiche.

Die klinische Beurteilung unerwünschter Ereignisse einer Therapie und die Einschätzung der Symptome durch medizinisches Fachpersonal sind oft unzureichend und abweichend von den Patientenangaben [44,45]. Die Gründe könnten hierfür auch in der Neigung der Patienten liegen, erst Beschwerden zu kommunizieren, wenn sie einen gewissen Schweregrad erreicht und somit eine bestimmte Schwelle überschritten haben. Dies kann durch eine intensivierete Forschung im Bereich der gesundheitsbezogenen LQ (*Health-related Quality of Life*, HRQoL) verbessert werden und somit möglicherweise eine Steigerung der LQ erreichen [46]. So konnte durch die

Erfassung der HRQoL gezeigt werden, dass eine *first-line*-Chemotherapie nicht nur Vorteile hinsichtlich des Überlebens hat, sondern sich auch stabilisierend oder sogar steigernd auf die HRQoL auswirkt [47]. Pucciarelli et al. [48] zeigten in ihrer prospektiven Studie für fast alle Funktionsskalen zwar eine initiale Verschlechterung, aber für einige Symptome, wie z.B. Fatigue zeigten sich nach längerer Beobachtungszeit Werte, die denen der Ausgangswerte vor nRCT nahe lagen. Eine bemerkenswerte Tendenz zur Verbesserung gegenüber der Baseline zeigte sich sowohl in den Bereichen Zukunftsperspektiven und Emotionsfunktion [48,49]. Dies könnte durch das Phänomen des *response shift* erklärt werden. Schwartz und Sprangers beschreiben diesen Vorgang als eine Änderung individueller interner Messstandards, Werte und Bewertungen sowie einer Neustrukturierung des Begriffes der LQ [50]. Dies sollte bei der Bewertung der Lebensqualitätsmessung Berücksichtigung finden.

Zur LQ von Patienten mit Rektumkarzinom liegen bisher einige prospektive Studien vor. Dabei lag jedoch zumeist das Hauptaugenmerk auf der chirurgischen Intervention und den Langzeiteffekten auf die LQ. Wurde die nRCT mit in die Betrachtung eingeschlossen, lagen häufig größere Abstände zwischen den Messzeitpunkten, welche eine genauere Aussage über den direkten Einfluss und den Verlauf innerhalb der kombinierten RCT nicht zuließen.

Für ein besseres Verständnis über die Bedeutung der nRCT auf die LQ und deren Wahrnehmung durch die Patienten, sollen mit der vorliegenden Dissertation weitere Aspekte und Erkenntnisse erschlossen werden. Das Ziel sollte bei die Verbesserung der am Patienten orientierten Behandlung sein. Mit dieser Arbeit soll die Entwicklung der LQ zu unterschiedlichen Zeitpunkten der nRCT und danach durch Messung mit den EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-CR38 erfasst und analysiert werden. Weiterhin wird eine Gegenüberstellung zur Referenzgruppe der deutschen Normalbevölkerung sowie ein Vergleich zwischen von Patienten berichteten und von medizinischem Fachpersonal erfassten unerwünschten Wirkungen der nRCT vorgenommen werden.

## 2 Material und Methoden


### 2.1 Allgemeine Angaben

Alle Patienten, die im Zeitraum von Dezember 2008 bis September 2010 einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (nRCT) zur Behandlungen eines Rektumkarzinoms in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zugeführt werden sollten, wurden in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. Die Studie wurde als eine prospektive Kohortenstudie angelegt. Dem Beginn der Datenerhebung ging ein positives Votum durch die Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg voraus.

Von den 68 Patienten mit einem histologisch gesicherten Rektumkarzinom, welche im Beobachtungszeitraum mit einer nRCT stationär in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie behandelt wurden, konnten 53 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Zu den Einschlusskriterien gehörten: histologisch gesichertes adenomatöses Rektumkarzinom, Tumorlokalisation bis zu 15cm ab ano, geplante neoadjuvante fraktionierte Langzeitradiotherapie mit begleitender Chemotherapie und eine schriftliche Einwilligung des Patienten.

Ausschlusskriterien waren: Nichteinwilligung des Patienten, mangelnde kognitive Fähigkeiten zur Erfassung des Inhalts der Fragebögen (z.B. dementielles Syndrom), stark abweichendes Therapieregime von initialer Planung.

**Tab. 1:** Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien, in Klammern Anzahl der Patienten, die aus diesem Grund ausgeschlossen wurden

Beobachtungszeitraum 12/2008- 03/2010	
68 Patienten für neoadjuvante RCT	
Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>- histologisch gesichertes Rektumkarzinom</li> <li>- Tumorlokalisation bis 15cm ab ano</li> <li>- neoadjuvantes Therapiekonzept mit kombinierter Langzeit-Radiotherapie (28 x 1,8Gy; 25 x 2Gy) und Chemotherapie</li> <li>- keine vorher durchgeführte Radiatio im Beckenbereich</li> <li>- schriftliches Patienteneinverständnis nach Aufklärung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapie stark abweichend (1x)</li> <li>- kognitive Leistungseinschränkung (dementielles Syndrom, Analphabetismus) (4x)</li> <li>- Tod vor Beginn der Radiatio (1x)</li> <li>- Ablehnung der Teilnahme (7)</li> <li>- organisatorische Gründe (2x)</li> </ul>
 <b>53 Patienten</b>	

Im Verlauf der Studie entzogen zwei Patienten ihre zuvor gegebene Zustimmung zur Teilnahme. In beiden Fällen wurde die enorme physische und v.a. psychische Belastung während der Therapie zur Begründung angeführt. Insgesamt stehen somit die Daten von 51 Patienten für die Auswertung zur Verfügung.

## 2.2 Soziodemographische Datenerhebung und Messzeitpunkte

Zur Erhebung soziodemographischer Informationen findet eine direkte Patientenbefragung zur stationären Aufnahme statt. Weiterhin werden die Patientenakten und die elektronische Datenbank (Orbis) der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg genutzt. Die daraus gewonnenen Daten beinhalten: Alter zu Beginn der nRCT, erlernter Beruf bzw. zuletzt ausgeführte berufliche Tätigkeit, Familienstand, Vorerkrankungen, TNM-Klassifikation und Grading sowie Lokalisation und Länge des Tumors, Stenosegrad des Rektum, Histologie und Zeitpunkt der histologischen Diagnosestellung. Neben der histologischen Sicherung der Diagnose Rektumkarzinom ist bei allen Patienten im Vorfeld des Therapiebeginns eine Koloskopie und eine Schnittbildgebung mittels CT zum Staging erfolgt.

Weiterhin wurde zur stationären Aufnahme der Patienten das Gewichtsverhalten im Vorfeld der Therapie sowie der Karnofsky-Index ermittelt, als ein 1949 von Karnofsky entwickeltes Maß zur Einschätzung der individuellen Alltagsbewältigung.

Um die Rolle der nRCT und deren Einfluss auf die LQ zu messen, erfolgten Datenerhebungen zur LQ zu verschiedenen Zeitpunkten der Therapie: Vor Beginn der Therapie (t1), am Ende der nRCT (t2), 4 bis 6 Wochen (t3) nach Ende der nRCT und 6 Monate nach Ende der nRCT (t4). Zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 wurden jeweils auch die unerwünschten Wirkungen erfasst. Die Zeitpunkte t1 und t2 lagen dabei innerhalb des stationären Aufenthaltes, während t3 und t4 ambulante Nachuntersuchungen in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg darstellten. Wurden letztere nicht wahrgenommen, erfolgte die Zusendung der Fragebögen postalisch. Eine Erinnerung erfolgte per Telefon und eine erneute Zusendung nach einer Woche (t3) bzw. zwei Wochen (t4).

## 2.3 Unerwünschte Ereignisse

Die unerwünschten Ereignisse (*adverse effects*, AE) wurden vom ärztlichen Personal während der Aufnahme- und Abschlussuntersuchung sowie zu den Nachsorgeuntersuchungen durch Befragung und Inspektion erfasst und anschließend in einem vom Autor entworfenen Datenblatt festgehalten, welches sich bei der Einteilung



der Schweregrade an den *Common Toxicity Criteria of Adverse Events* (CTCAE) Version 3.0. des *National Cancer Institute* orientiert. Dieses entwickelte 1982 einheitliche Kriterien zur Erfassung des Schweregrades bestimmter unerwünschter Ereignisse und wurde für den Einsatz in klinischen Studien konzipiert. Dabei kann zwischen akuten, chronischen, im Verlauf auftretenden und permanenten AE unterschieden werden. In der vorliegenden Arbeit wurden solche AE erfasst, welche beim Rektumkarzinom und dessen Therapie häufig auftreten und akute Komplikationen darstellen, welche sich innerhalb des Beobachtungszeitraums manifestieren können. Zu den untersuchten AE gehören Diarrhoe, Inkontinenz, Enteritis, Miktionshäufigkeit und Hautirritationen. Es erfolgt eine Graduierung in 5 Stufen, wobei diese von „keine Ereignisse bzw. innerhalb normaler Grenzen“ (0) bis hin zum „Tod durch unerwünschte Ereignisse“ (5) reicht. Zur Gegenüberstellung der Patienten-berichteten Symptome und der Einschätzung von Seiten des medizinischen Fachpersonals anhand der CTCAE wurde eine vergleichende Analyse angestellt. Dabei wurden einerseits die Daten des EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-CR38 und andererseits die Wertung entsprechend der CTCAE v. 3.0 für die genannten AE als Grundlage genommen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde eine Linearisierung vorgenommen, sodass die maximale mögliche Symptomausprägung der Fragebögen (100) derjenigen des CTCAE (4,0) entspricht.

**Tab. 2:** Schematische Einteilung und Schweregrad der unerwünschten Ereignisse; modifiziert nach: CTCAE v. 3.0

Grad	Beschreibung
0	Keine Ereignisse, innerhalb normaler Grenzen
1	Milde Ereignisse, keine spezielle Behandlung erforderlich
2	Moderate Ereignisse, nichtinvasive, lokale Intervention erforderlich
3	Schwere, unerwünschte Ereignisse, stationäre Behandlung oder invasive Behandlung notwendig
4	Lebensbedrohlich, Notwendigkeit zu akuter, intensivmedizinischer Behandlung
5	Tod

#### 2.4 *Quality of Life Questionnaire-Core 30*

Der *Quality of Life Questionnaire-Core 30* (QLQ-C30) (Anhang, Abb. 23 und 24) ist ein Instrument zur Erfassung der LQ und stellt einen krebsspezifischen Basisfragebogen dar, der international breite Anwendung in klinischen Studien findet. Mit der Entwicklung dieses Kernfragebogen durch die *European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Quality of Life- Group* (EORTC) im Jahr 1987 wurde ein standardisiertes

Messverfahren eingeführt, welches in seiner modifizierten Form als QLQ-C30 v. 3.0 in Validität, Reliabilität und durch Test-Retest-Verfahren hinreichend in internationalen Studien überprüft wurde [40,42]. Der Fragebogen liegt in deutscher Sprache vor. Dieser multidimensionale Fragebogen beinhaltet 30 Items, welche in eine globale Gesundheit/LQ-Skala, fünf Funktionsskalen und drei Symptomskalen sowie sechs Einzelsymptomitems gruppiert sind. Kein Item findet in mehreren Skalen Anwendung. Zu den Funktionsskalen gehören die Ebene der Physis, des Rollenerlebens, der emotionalen Empfindung, des Sozialleben und der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Symptomskalen umfassen Fatigue, Schmerz, NV. Mit den einzelnen Symptomitems werden Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten erfasst.

Jedes Item stellt eine Aussage bzw. Frage dar, die der Patient als mehr oder weniger für sich zutreffend beantworten muss. Betrachtet wird dabei der Zeitraum der vorangegangenen Woche. Die Zustimmung kann dabei von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ variieren und so eine Spanne von einem bis vier Punkten erreichen. Die beiden Items der globale Gesundheit/LQ- Skala fordern eine Einschätzung der allgemeinen Situation auf einer Skala von eins bis sieben, entsprechend „sehr schlecht“ bzw. „ausgezeichnet“. Entsprechend dem Auswertungsmanual der EORTC erfolgt auf Grundlage dieser Antworten eine lineare Transformation [51]. Dabei werden die Werte aller 4-Punkte-Items einer Skala addiert und durch die Anzahl der Items dividiert. Der so gebildete Rohwert wird dann unter Einbeziehung der möglichen Spannweite der Skalen (z.B. 1- 4-Punkte-Item: Spannweite= 3) einer linearen Transformation unterzogen. Mit diesen standardisierten Rohwerten entstehen Zahlenwerte, die in einer Spanne zwischen 0 und 100 liegen. Dabei bedeuten höhere Werte für die Funktionsskalen und die globale Gesundheit/LQ-Skala eine hohe Funktionsfähigkeit bzw. eine gute gesundheitsbezogene LQ. Hingegen zeigen hohe Werte in den Symptomskalen einen hohen Level an entsprechender Symptomatik an.

**Tab. 3:** Formeln zur linearen Transformation der Rohwerte, welche Anhand der Patientenantworten ermittelt wurden; modifiziert nach: EORTC Scoring Manual

Rohwerte	$RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$
<b>Lineare Transformation</b>	
Funktionsskalen	$S = \{1 - (RS - 1) / \text{Spannweite}\} \times 100$
Globale Gesundheit/LQ-Skala	$S = \{(RS - 1) / \text{Spannweite}\} \times 100$
Symptomskala	$S = \{(RS - 1) / \text{Spannweite}\} \times 100$

Die Evaluierung der LQ zu verschiedenen Zeitpunkten erlaubt eine differenziertere Beurteilung und Aussage. So können nach einer Studie von Osoba et al. Änderungen von mehr als 10 Punkten als klinisch-signifikant gewertet werden, wobei von einer spürbaren, aber moderaten Änderung für den Patienten auszugehen ist. Änderungen von 5-10 Punkten werden als gering oder mild bzw. Differenzen von mehr als 20 Punkten als schwerwiegend aufgefasst [52].

Bei der Interpretation der Ergebnisse zur LQ muss das Phänomen des *response shift* beachtet werden. Hierbei verändert sich beim Patienten mit dem Verlauf der Therapie und der Erkrankung die eigene Einschätzung und Bewertung seiner Situation. So konnten Neumann et al. zeigen, dass sich die temporäre Anlage eines Ileostoma, obwohl mit einer deutlichen Beeinträchtigung des Alltags zurechnen wäre, nicht in geringeren Werten bezüglich der gesundheitsbezogenen LQ niederschlägt, wenn sie im Zusammenhang mit der Krebserkrankung betrachtet wird [53].

## 2.5 *Quality of Life Questionnaire-Colorectal 38*

Zur spezifischeren Evaluation der LQ und um den Besonderheiten der jeweiligen Krebserkrankung gerecht zu werden, sind Zusatzmodule von der EORTC konzipiert wurden. Entsprechend dem Leitfaden zur Entwicklung von Modulen entstand 1999 der *Quality of Life Questionnaire-Colorectal 38* (QLQ-CR38) (Anhang, Abb. 25 und 26) und wurde durch Sprangers et al. in einer Studie mit niederländischen Rektumkarzinompatienten validiert [43].

Der QLQ-CR38 ist zum Einsatz bei Patienten mit KRK in verschiedenen Krankheitsstadien und unterschiedlichen Therapieregimen konzipiert wurden. Er enthält 38 Fragen, die analog zum QLQ-C30 je nach Grad des individuellen Zutreffens beantwortet werden. Die Antwortmöglichkeiten variieren dabei wiederum zwischen „überhaupt nicht“ (0) und „sehr“ (4). Die ersten 19 Fragen werden von allen Patienten beantwortet. Alle weiteren Fragen sind gruppenspezifischer Natur (weiblich oder männlich, mit oder ohne Stoma) und werden entsprechend nur von diesen Gruppen beantwortet.

Der multidimensionale Charakter des Fragebogens spiegelt sich in der Evaluation vier verschiedener Funktionsskalen (Körperbild, Sexualefunktion, sexuelles Empfinden, Zukunftsperspektive), sieben Multisymptomskalen (Miktionsprobleme, Nebenwirkungen der Chemotherapie, Symptome des Gastrointestinaltraktes, männliche und weibliche sexuelle Probleme, Entleerungsstörungen, Stoma-assoziierte Probleme) und eines einzelnen Symptomitems (Gewichtsverlust) wieder. Zur Beantwortung der Fragen soll jeweils der Zeitraum der vorangegangenen Woche berücksichtigt und mit einbezogen werden. Ausnahme bilden die Items zu Sexualefunktion und sexuellem Empfinden. Hier

soll der gesamte letzte Monat für die Bewertung durch den Patienten betrachtet werden. Die Bildung der Rohwerte anhand der Patientenantworten und deren lineare Transformation erfolgen analog dem Verfahren beim QLQ-C30, so dass eine Skala von 0- 100 gebildet wird. Auch hier zeigen höhere Werte der Funktionsskalen einen höheren Level der jeweiligen Funktion an. Umgekehrt bedeuten hohe Werte bei den Symptomskalen eine stärkere Ausprägung des entsprechenden Symptoms. In der vorliegenden Arbeit erfolgte der Einsatz des Fragebogens parallel zum QLQ-C30 zu allen vier Zeitpunkten der Untersuchung entweder durch selbstständiges ausfüllen durch den Patienten oder mit Assistenz des Untersuchers, welche sich aber nur auf das Vorlesen der Fragen beschränkte.

## 2.6 Statistische Auswertung der erhobenen Daten

Alle im Beobachtungszeitraum von Dezember 2008 bis September 2010 gesammelten Daten wurden zur Analyse der LQ beim Rektumkarzinom einer softwaregestützten Auswertung mittels PASW *Statistics* (SPSS) Version 18.0 unterzogen. Die Analyse der zeitlichen Verläufe der einzelnen Parameter, entsprechend den Items des QLQ-C30 und des QLQ-CR38, und deren Betrachtung in den gebildeten Subgruppen erfolgte durch *univariate analyses of variances* (ANOVA) und den Einsatz eines Post-Hoc-Tests (Scheffé Prozedur). Des Weiteren wurde der Welch-Test zur Bestimmung der Signifikanzen eingesetzt. Es wurde analog zur Arbeit von Schwarz und Hinz [54] eine Normalverteilung der Werte angenommen. Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Die deskriptive Auswertung erfolgte unter Ermittlung der Mediane, Mittelwerte, Standardabweichung und Konfidenzintervalle. Durch einen deskriptiven Mittelwertvergleich konnte ebenso eine Erfassung klinischer Signifikanzen nach Osoba [52] erfolgen. Der Vergleich mit den Referenzdaten der Normalbevölkerung auf Grundlage der Daten von Schwarz und Hinz [55] und Hinz [56] erfolgte durch Adjustierung nach Hjerstad [57] entsprechend der Geschlechts- und Altersverteilung der jeweiligen Referenzgruppe. Um einen Vergleich zwischen Patienten-berichteten unerwünschten Wirkungen einer nRCT und deren Einschätzung von Seiten des medizinischen Fachpersonals vornehmen zu können, wurde eine Gegenüberstellung der jeweiligen Mittelwerte vorgenommen. Hierzu wurde eine lineare Transformation der Skalen, QLQ-C30 bzw. QLQ-CR38 sowie CTCAE v. 3.0, durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristika der Studienpopulation

Während des Beobachtungszeitraumes wurden zusätzlich zu den Fragebögen zur LQ auch die soziodemografischen und medizinischen Daten von 51 Studienteilnehmern erfasst und ausgewertet. Die Analyse der Zusammensetzung der Studienpopulation (Tab. 4 und Tab. 5) ergab, dass das mittlere Alter ca. 68 Jahre (Median: 69 Jahre, Spannweite: 47-92 Jahre) betrug, wobei 49 Prozent bereits das 70. Lebensjahr überschritten hatten. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung stellten die Männer die Mehrheit dar (49% vs. 41%). Bei 80 Prozent der Patienten bestand eine kurative Therapieintention, während 16 Prozent unter einem lokalkurativen Therapieansatz behandelt wurden und bei vier Prozent eine palliative Ausgangssituation vorlag.

Der klinischen Einteilung der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) folgend, wiesen zu Beginn der Strahlentherapie über die Hälfte der Patienten (62,5%) das UICC-Stadium III auf, während zu gleichen Teilen (jeweils 18,8% entsprechend 9 Patienten) die UICC-Stadien II und IV vorkamen. Das UICC-Stadium IV beinhaltet das Vorliegen von Fernmetastasen. Die Mehrheit der Patienten (ca. 63%) wies einen mittelgradig differenzierten Tumor auf. Die Stenoserate des Rektums lag bei 35,3% und die häufigste Lokalisation des Rektumkarzinoms war im Bereich zwischen sechs und zwölf cm ab ano. Die Spannweite der Tumurlänge lag zwischen einem und elf cm (Median: 5cm).

Hinsichtlich der Therapie erfolgte bei 90,2 Prozent der Patienten eine Langzeit-Radiotherapie mit fraktionierter Gabe von 1,8Gy Einzeldosis (ED), welche bei 72,6 Prozent durch eine Chemotherapie vom Typ Xeloda/Oxaliplatin mit (15,7%) bzw. ohne Bevacizumab (56,9%) vervollständigt wurde.

Zum Zeitpunkt des stationären Behandlungsbeginns wiesen 49 Prozent aller Teilnehmer weniger als drei Nebendiagnosen auf. Bei acht Prozent fanden sich mehr als fünf Nebendiagnosen in der Eigenanamnese. Der Karnofsky-Index vor Beginn der nRCT konnte im Median mit 80 Prozent ermittelt werden. Bereits vor Beginn der Therapie beklagten 47 Prozent der Patienten einen Gewichtsverlust. Die Mehrheit der Studienteilnehmer (68,6%) waren in Berufen (nach *International Standard Classification of Occupations 1988*; ISCO88) aus dem Bereich Handwerk, Dienstleistung, Büroarbeit und Technik tätig und zum Zeitpunkt der Befragung, soweit Angaben gemacht wurden, mehrheitlich verheiratet (N= 15).

**Tab. 4:** Patientencharakteristika der Studienpopulation

		<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Standard- abweichung</b>
Alter (Jahre)		67,8	69,0	10,4
Karnofsky-Index (Prozent)		83,0	80,0	8,6
		<b>N</b>	<b>Prozente</b>	
Altersgruppe	unter 50 Jahre	4	7,8	
	50-59 Jahre	9	17,6	
	60-69 Jahre	13	25,5	
	über 70 Jahre	25	49,0	
Geschlecht	männlich	30	58,8	
	weiblich	21	41,2	
Berufsgruppe	Akademiker	3	5,9	
	Techniker	7	13,7	
	Bürokräfte	6	11,8	
	Dienstleistungsberufe	10	19,6	
	Fachkräfte	3	5,9	
	Landwirtschaft/Fischerei	3	5,9	
	Handwerksberufe	12	23,5	
	Anlagenbediener, Montierer	2	3,9	
	Hilfsarbeitskräfte	4	7,8	
	keine Angabe	4	7,8	
Familienstand	verheiratet	15	29,4	
	verwitwet	5	9,8	
	keine Angaben	31	60,8	
Nebendiagnosen	< 3 Nebendiagnosen	25	49,0	
	3-5 Nebendiagnosen	22	43,1	
	>5 Nebendiagnosen	4	7,8	
Gewichtsverhalten	Gewichtsverlust	24	47,1	
	Gewicht stabil	16	31,4	
	Gewichtszunahme	1	2,0	

**Tab. 5:** Therapiecharakteristika der Studienpopulation

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standard- abweichung
Tumurlänge (cm)	1	11	5,7	5,0	2,5
			<b>N</b>	<b>Prozente</b>	
Grading	hoch differenziert		2	3,9	
	mittel differenziert		32	62,7	
	gering differenziert		11	21,6	
Stenose	nicht stenosiert		29	56,9	
	stenosiert		18	35,3	
Lokalisation	<6cm ab ano		16	31,4	
	6-12cm ab ano		29	56,9	
	>12cm ab ano		3	5,9	
Therapieintention	kurativ		40	78,4	
	lokal kurativ		8	15,7	
	palliativ		2	3,9	
UICC-Stadium	2		9	17,6	
	3		30	58,8	
	4		9	17,6	
T	2		3	5,9	
	3		33	64,7	
	4		14	27,5	
N	0		8	15,7	
	1		24	47,1	
	2		14	27,5	
M	0		39	76,5	
	1		9	17,6	
Radiotherapie	1,8Gy ED, 50,4Gy GD, 28 Fraktionen		46	90,2	
	2Gy ED, 50Gy GD, 25 Fraktionen		3	5,9	
	3Gy ED, 39Gy GD, 13 Fraktionen		1	2,0	
	1,8Gy ED, 55,4Gy GD, 31 Fraktionen		1	2,0	
Chemotherapie	Xeloda + Oxaliplatin		29	56,9	
	Xeloda + Oxaliplatin + Bevacizumab		8	15,7	
	Xeloda mono		4	7,8	
	Xeloda + Irinotecan		1	2,0	
	sonstige		6	11,8	
	keine		3	5,9	

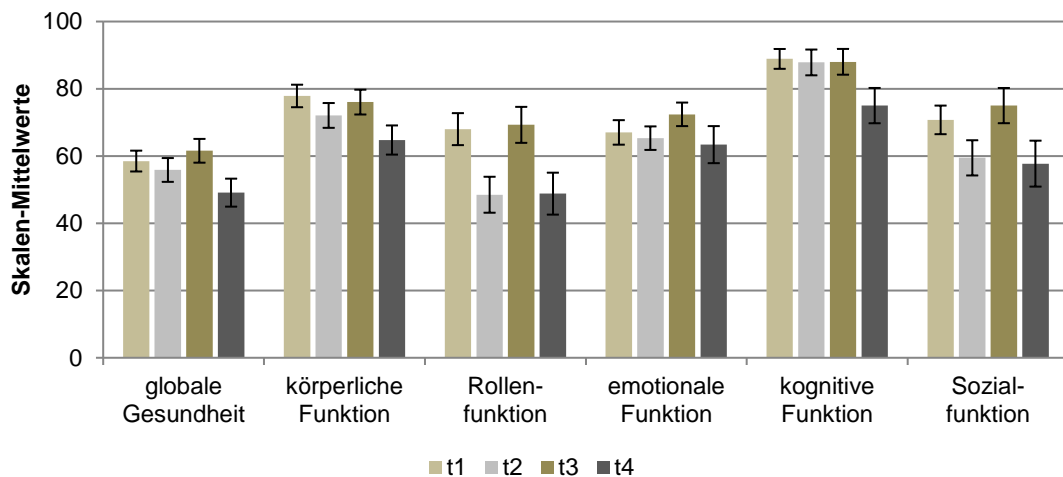
### 3.2 Lebensqualität der Studienpopulation im zeitlichen Verlauf

Anhand der zu den jeweiligen Messzeitpunkten erhobenen Daten wurden für alle Items des QLQ-C30 und des kolorektalen Moduls QLQ-CR38 Mittelwerte gebildet, die somit einen Vergleich entlang des Beobachtungszeitraums ermöglichen. Dabei nahm die Rücklaufquote der Fragebögen mit Fortschreiten der individuellen Behandlungsdauer ab. Die korrekt ausgefüllten Fragebögen beliefen sich zum Zeitpunkt t1 auf 50 (98%), zu t2 auf 37 (72,5%), zu t3 auf 32 (62,7%) und zu t4 auf 28 (54,9%). Die Bereiche des sexuellen Empfindens und der weiblichen sexuellen Probleme wurden deutlich seltener beantwortet als alle anderen Items und aufgrund einer unzureichenden Anzahl beantworteter Fragen aus der Analyse ausgeschlossen. Lag die Zahl beantworteter Fragen zu t1 noch bei elf für sexuelles Empfinden bzw. vier für weibliche sexuelle Probleme, betrug diese zu t2 lediglich vier bzw. zwei.

Eine Betrachtung der Werte der Funktionsskalen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des QLQ-C30 zeigt überwiegend einen deutlichen Trend zur Verschlechterung zum Ende der nRCT (t2) und zur Erholung nach einer vier bis sechswöchigen Therapiepause (t3) (Abb. 1). Teilweise übersteigen dabei die Werte zu t3 sogar das Ausgangsniveau (globale Gesundheit, Rollenfunktion, Emotionsfunktion, Sozialfunktion). Den stabilsten zeitlichen Verlauf weist die Kognitionsfunktion auf (t1= 88,9; t2= 87,8; t3= 88,0). Allen Funktionsskalen ist gemein, dass sie zum Zeitpunkt t4, also nach erfolgtem operativem Eingriff, gegenüber den Vorwerten deutlich absinken und wesentlich schlechtere Werte und somit stärkere Einschränkungen in der jeweiligen Funktionalität aufweisen. Am stärksten betroffen zeigen sich davon die Rollenfunktion (t3= 69,2 vs. t4= 48,8) und die soziale Funktionalität (t3= 75,0 vs. t4= 57,7).

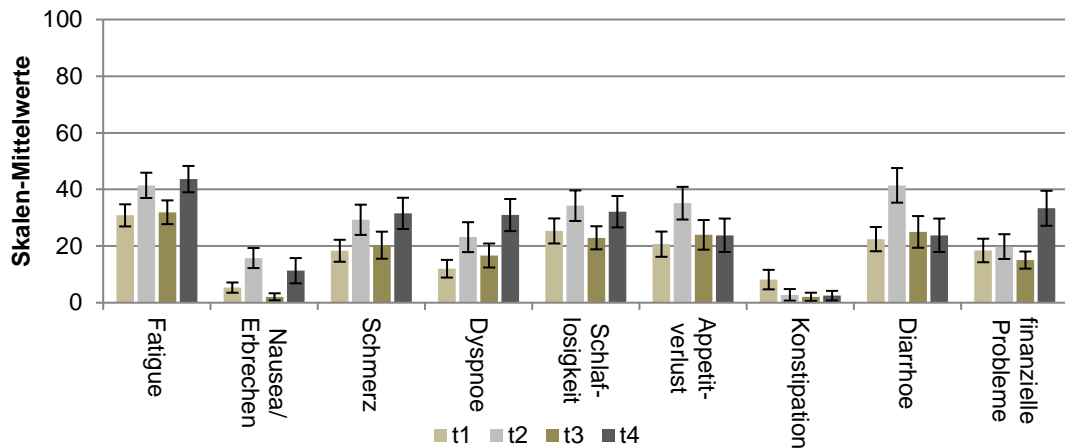
Mit der Annahme das klinisch-signifikante Verläufe bei einer Änderung der erfassten Werte zur Lebensqualität um mehr als zehn Punkte innerhalb der Skala von null bis 100 auftreten [52], konnten bei den Funktionsskalen eben solche klinisch-signifikanten Verläufe nachgewiesen werden. So sanken die Werte für Rollenfunktion und sozialer Funktion um mehr als zehn am Ende der nRCT im Vergleich zum Ausgangsniveau, um sich danach im therapiefreien Intervall ebenso klinisch-signifikant wieder zu erholen. Keine Änderungen zwischen t1 und t2 ergaben sich dagegen bezüglich der anderen Funktionsparameter. Eine klinisch-signifikante Abnahme von t3 auf t4 zeigten sich für die gesundheitsbezogenen LQ (t3= 61,5 vs. t4= 49,1) als auch für die physische Funktion (t3= 76,0 vs. t4= 64,7), Rollenfunktion (t3= 69,2 vs. t4= 48,8), kognitiver Funktion (t3= 88,0 vs. t4= 75,0) und die soziale Funktion (t3= 75,0 vs. t4= 57,7).





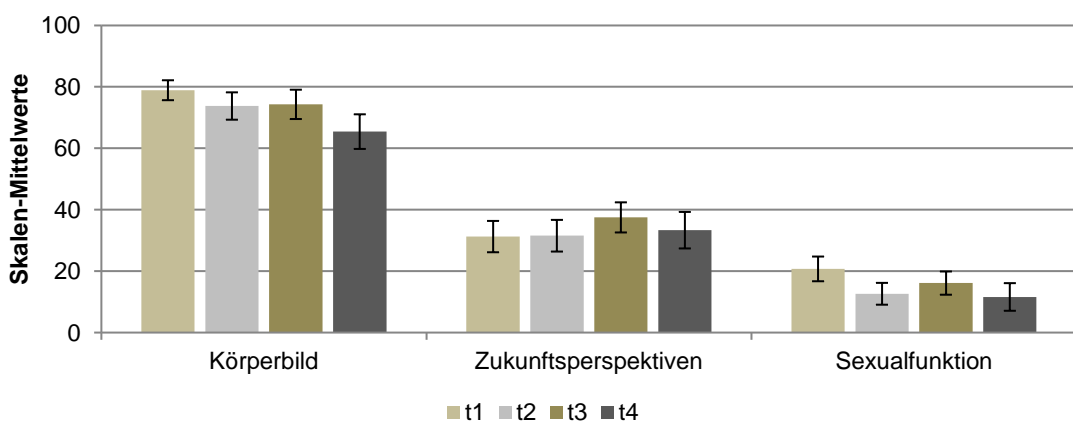
**Abb. 1:** Globale Gesundheit und Funktionsbereiche des QLQ-C30 für die Gesamtpopulation der Studie vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht guter Funktion

In der Betrachtung der Symptomskalen stellte sich für die gesamte Studienpopulation eine ähnliche wellenförmige Verlaufsform wie bei den Funktionsskalen dar (Abb. 2). Von einem teilweise hohen Ausgangsniveau für Fatigue, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhoe wird zum Ende der nRCT ein deutliches Maximum erreicht. Ausnahmen sind hierbei Konstipation (Maximum bei t1 mit anschließend konstantem Verlauf) und finanzielle Schwierigkeiten (deutlicher Anstieg erst bei t4). Der anschließende Abfall der Werte aller anderen Items von t2 zu t3, gleichbedeutend einer geringeren Symptomatik, geschieht in etwa wieder auf das Ausgangsniveau von t1 oder sogar darunter (NV, Schlaflosigkeit). Folgende Änderungen von t1 zu t2 stellen sich dabei als klinisch-signifikant dar: Fatigue (t1= 30,8 vs. t2= 41,4), NV (t1= 5,3 vs. t2= 15,7), Schmerz (t1=18,3 vs. t2= 29,2), Dyspnoe (t1= 12,0 vs. t2= 23,1), Appetitverlust (t1= 20,6 vs. t2= 35,1) und Diarrhoe (t1= 22,4 vs. t2= 41,4). Im Vergleich der Mittelwerte zwischen t1 und t3 bzw. t4 konnten klinisch-signifikante Unterschiede hinsichtlich Fatigue, Schmerz, Dyspnoe und finanziellen Schwierigkeiten festgestellt werden. Beachtenswert ist zudem, dass sowohl Diarrhoe als auch Appetitverlust zu t2 ihre maximalen Ausprägungen zeigen, jedoch danach auf Höhe wie vor Therapiebeginn (t1) verlaufen und keinen erneuten Anstieg im Zuge des operativen Eingriffes erfahren. Eine statistische Signifikanz ( $p < 0,05$ ) konnte bei folgenden Symptomskalen in der Analyse der Mittelwerte im zeitlichen Verlauf herausgearbeitet werden. Die Unterschiede bei NV zwischen t1 und t2 ( $p = 0,049$ ) und zwischen t2 und t3 ( $p = 0,013$ ) sowie für Dyspnoe im Vergleich t1 zu t4 ( $p = 0,032$ ) sind statistisch signifikant und bedeuten somit eine höhere Belastung durch diese Symptome im Vergleich zum Zeitpunkt vor Beginn der nRCT.



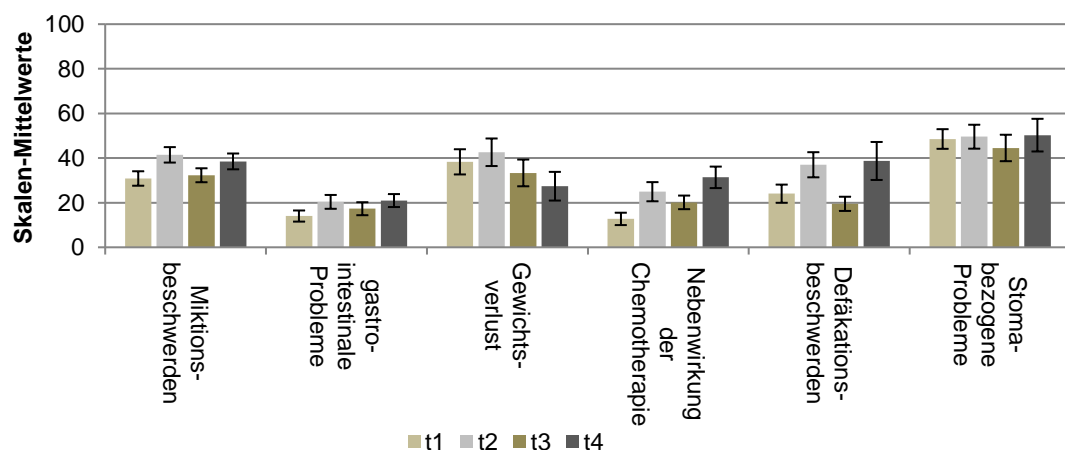
**Abb. 2:** Symptomskala des QLQ-C30 für die Gesamtpopulation der Studie vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht ausgeprägtem Symptom

In der Gesamtanalyse der Daten des QLQ-CR38 stellen sich die Funktionsskalen (Körperbild, Zukunftsperspektive, Sexualfunktion) während der nRCT und der Nachbeobachtung ähnlich dar wie beim Kernfragebogen QLQ-C30 (Abb. 3). Hierbei tritt der wellenförmige Verlauf mit reduzierten Werten zu t2 und t4 nicht so charakteristisch hervor. Auffällig dabei ist, neben den niedrigen Ausgangswerten für Zukunftsperspektive (t1= 31,2) und Sexualfunktion (t1= 20,2), dass für die Zukunftsperspektive zum Ende der nRCT kein Abfall und nach mehrwöchiger Therapiepause sogar ein Anstieg über das Ausgangsniveau zu verzeichnen ist (t3= 37,0). Mit Ausnahme der deutlichen Absenkung für das Körperbild beim Vergleich von t1 (78,9) und t4 (65,4) konnten für die Funktionsskalen des QLQ-CR38 weder statistisch- noch klinisch-signifikante Unterschiede ermittelt werden.



**Abb. 3:** Funktionsbereiche des QLQ-CR38 für die Gesamtpopulation der Studie vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht guter Funktion

Anders stellt sich die Lage bei den erfassten Symptomen des QLQ-CR38 dar (Abb. 4). Wiederum ist hier ein Verlauf im fluktuierenden Sinn, wie für QLQ-C30 schon beschrieben, zu verzeichnen. Es treten dabei Differenzen von mehr als zehn, und damit als klinisch-signifikant zu werten, zwischen t1 und t2 bei Miktionsproblemen (t1= 30,8 vs. t2= 41,4), chemotherapeutischen Nebenwirkungen (t1= 12,7 vs. t2= 24,9) und Defäkationsproblemen (t1= 24,0 vs. t2= 37,0) auf. Klinisch-signifikante Differenzen zeigen sich auch zwischen t2 und t3 bei Defäkationsproblemen (t2= 37,0 vs. t3= 19,4) und zwischen t1 bzw. t3 und t4 bei Gewichtsverlust (t1= 38,3 vs. t4= 27,4), chemotherapeutischen Nebenwirkungen (t1= 12,3 vs. t4= 31,4), Defäkationsproblemen (t1= 24,0 vs. t4= 38,7) und bei sexuellen Problemen des Mannes (t1= 40,6 vs. t4= 63,9). Keine signifikanten Veränderungen innerhalb des Beobachtungszeitraums konnten in Bezug auf Probleme des Gastrointestinaltraktes und Stoma-bezogene Schwierigkeiten eruiert werden. Als einzige statistisch-signifikante Mittelwertdifferenz konnte der Anstieg von chemotherapeutischen Nebenwirkungen zwischen t1 und t4 ermittelt werden (t1= 12,7 vs. t4= 31,3; p= 0,007).



**Abb. 4:** Symptomskala des QLQ-CR38 für die Gesamtpopulation der Studie vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht ausgeprägtem Symptom

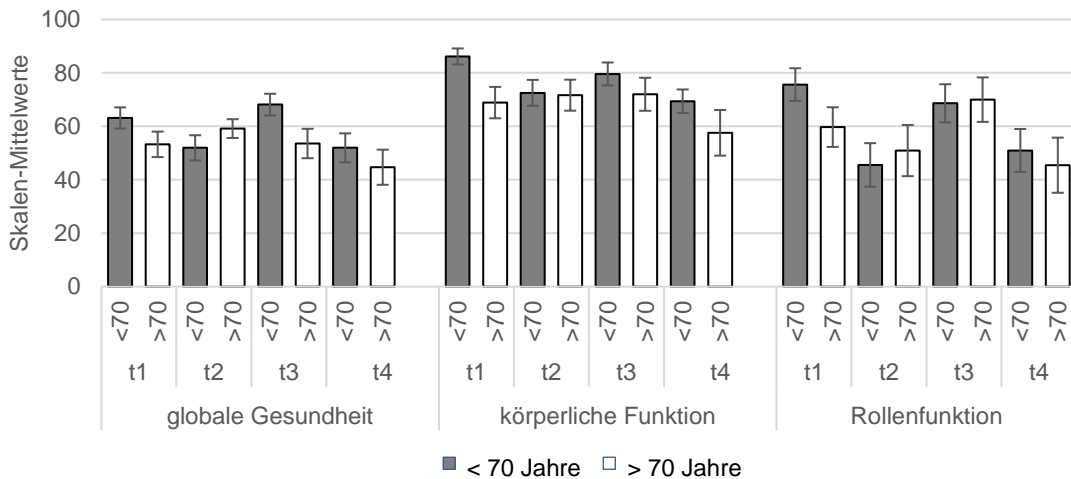
### 3.3 Analyse nach Subgruppen: Alter und Geschlecht

Um den Einflüssen der Spannweite des Alters und der unterschiedlichen Geschlechter der teilnehmenden Probanden auf die Lebensqualität gerecht zu werden und um vorliegende Erkenntnisse aus der Literatur zu berücksichtigen, wurde die Studienpopulation nach Altersgruppen (<70 Jahren oder ≥70 Jahre) und Geschlecht (m= männlich und w= weiblich) geteilt. Es sind Mittelwertvergleiche (ANOVA) innerhalb der Subgruppen als auch zwischen diesen durchgeführt wurden. Ergebnisse bezüglich

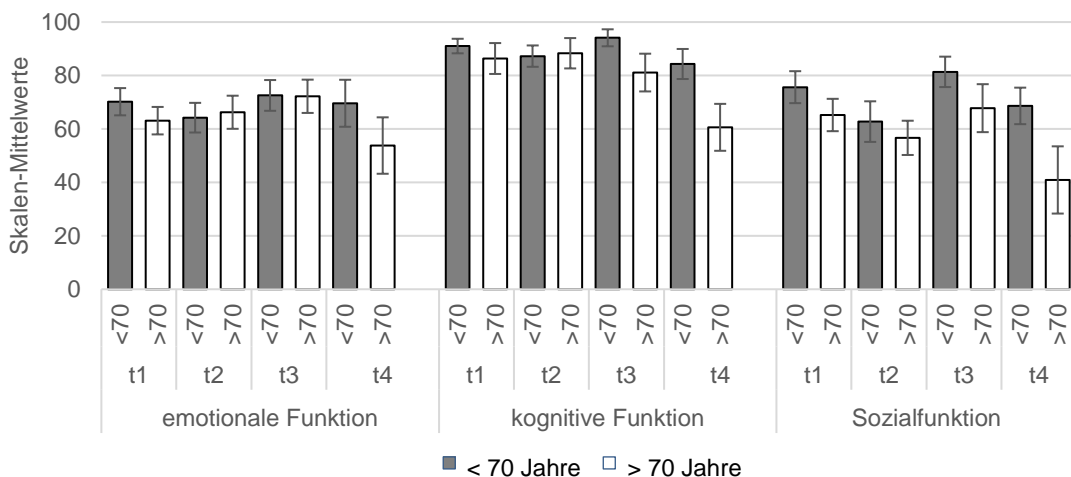
Konstipation sind im Text erwähnt, jedoch aufgrund des stabilen Verlaufs und einer eher untergeordneten Relevanz in allen Subgruppen aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht in den entsprechenden Abbildungen aufgeführt.

### 3.3.1 Analyse nach Altersgruppen

Es können deutliche Unterschiede in den Ausgangswerten (t1) zwischen den unter 70jährigen (n= 26) und den über 70jährigen (n= 25) bei den Funktionsskalen des QLQ-C30 festgestellt werden (Abb. 5 und Abb. 6). Dabei schneiden die Studienteilnehmer  $\geq 70$  Jahre in allen Bereichen schlechter ab. Besonders hervor tritt dies bei der Einschätzung der gesundheitsbezogenen LQ ( $<70= 63,1$ ;  $\geq 70= 53,2$ ), der Rollenfunktion ( $<70= 75,6$ ;  $\geq 70= 59,7$ ) und am deutlichsten bei der physischen Funktion ( $<70= 86,1$ ;  $\geq 70= 68,8$ ). Bei Letzterer liegt ein statistisch-signifikanter Unterschied vor ( $p= 0,011$ ). Auffällig ist weiterhin, dass bei der Altersgruppe  $\geq 70$  Jahre keine Erholung der globalen LQ zum Zeitpunkt t3 im Vergleich zu unter 70jährigen eintritt. Die beste Einschätzung erfährt diese zum Ende der nRCT und steht damit entgegengesetzt zum Verlauf der Gesamtstudienpopulation und der Altersgruppe  $\leq 70$  Jahre ( $t3 <70= 68,1$ ;  $t3 \geq 70= 53,6$ ;  $p= 0,038$ ). In der kognitiven Leistungsfähigkeit treten zum postoperativem Zeitpunkt bei den über 70jährigen signifikant stärkere Einschränkungen auf ( $<70= 84,3$ ;  $\geq 70= 60,6$ ;  $p= 0,024$ ). Ähnlich stellt sich die integrative, soziale Funktion zum Zeitpunkt t4 dar ( $p= 0,045$ ). Weitere klinisch-signifikante Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen zeigen sich bei der Körperfunktion (t4), emotionalen Funktion (t4) und sozialen Funktion (t1, t3) und für die über 70 jährigen gegenüber der Gesamtpopulation 6 Monate nach der nRCT hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit (Gesamt= 75;  $\geq 70= 60,6$ ) und ihrer sozialen Funktion (Gesamt= 57,7;  $\geq 70= 40,9$ ). Insgesamt zeichnet sich eher ein Trend zu niedrigeren, weniger deutlich schwankenden Werten und damit geringer Funktionalität im Vergleich zur Gesamtpopulation ab. Einschränkungen durch die nRCT (t2) können in dieser Subgruppe nicht eindeutig nachgewiesen werden. Mit Ausnahme der Rollen- und Sozialfunktion sind tendenziell sogar Verbesserungen gegenüber der Ausgangslage zu verzeichnen (Bsp.: globale Gesundheit:  $t1= 53,3$ ;  $t2= 59,2$ ), ohne dass diese jedoch ein signifikantes Niveau erreichen.



**Abb. 5:** Globale Gesundheit und Funktionsbereiche (Körper- und Rollenfunktion) des QLQ-C30 nach Einteilung in Altersgruppen vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht guter Funktion

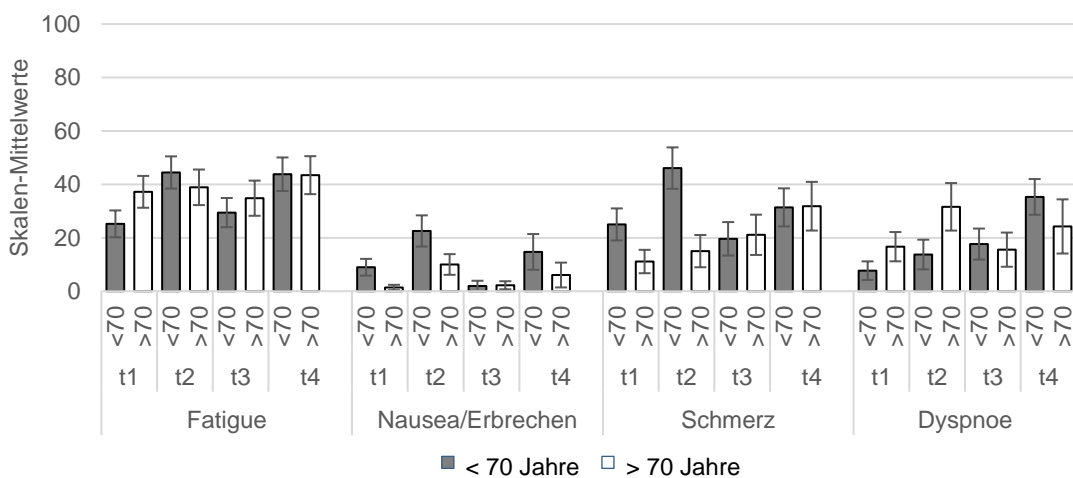


**Abb. 6:** weitere Funktionsbereiche des QLQ-C30 nach Einteilung in Altersgruppen vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht guter Funktion

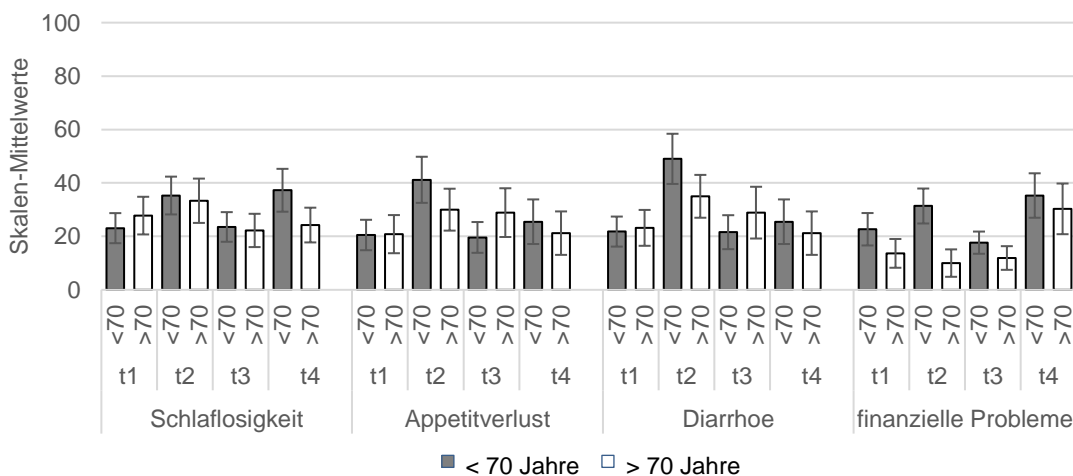
Für die Altersgruppe der unter 70jährigen können in den Funktionsskalen des QLQ-C30 bis auf wenige Ausnahmen (t2: Emotionsfunktion, Rollenfunktion, gesundheitsbezogene LQ; t3: Rollenfunktion) generell über dem Durchschnitt der gesamten Studienpopulation liegende Werte festgestellt werden. Insbesondere für die Körperfunktion (t1) sowie der kognitiven und sozialen Funktion (t3, t4) kann dies beobachtet werden. In der Altersgruppe der unter 70jährigen ergeben sich signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf zwischen t1 und t2 (Rollenfunktion: t1= 75,6; t2= 45,6; p= 0,036) sowie zwischen t1 und t4 (Körperfunktion: t1= 86,2; t4= 69,4; p= 0,038). Im Allgemeinen zeichnet sich auch hier wieder eine wellenförmige Verlaufsform ab, wobei häufig die Basiswerte (t1)

nach 4-6-wöchiger Therapiepause (t3) sogar übertroffen werden (z.B. globale Gesundheit; t1= 63,1; t2= 52,0).

Mit Blick auf die Symptomskalen des QLQ-C30 fällt das teilweise höhere Ausgangsniveau der älteren Patienten auf (Abb. 7 und Abb. 8). Die über 70jährigen sind bspw. stärker von Fatigue betroffen (t1:  $\geq 70 = 37,2$ ;  $< 70 = 25,2$ ), zeigen jedoch einen relativ konstanten Verlauf, während sich für die unter 70jährigen ein stärkere Fluktuation darstellt und diese dann zu t4 auch eine ähnliche Symptomausprägung erreichen (t4:  $\geq 70 = 43,4$ ;  $< 70 = 43,8$ ). Hingegen zeigen unter 70jährige die größeren Sorgen um die finanzielle Situation am Ende der nRCT ( $< 70$ : t2= 31,4;  $\geq 70$ : t2= 10,0; p= 0,013) auf, welche jedoch zum Zeitpunkt t4 von beiden Altersgruppen ähnlich eingeschätzt werden.

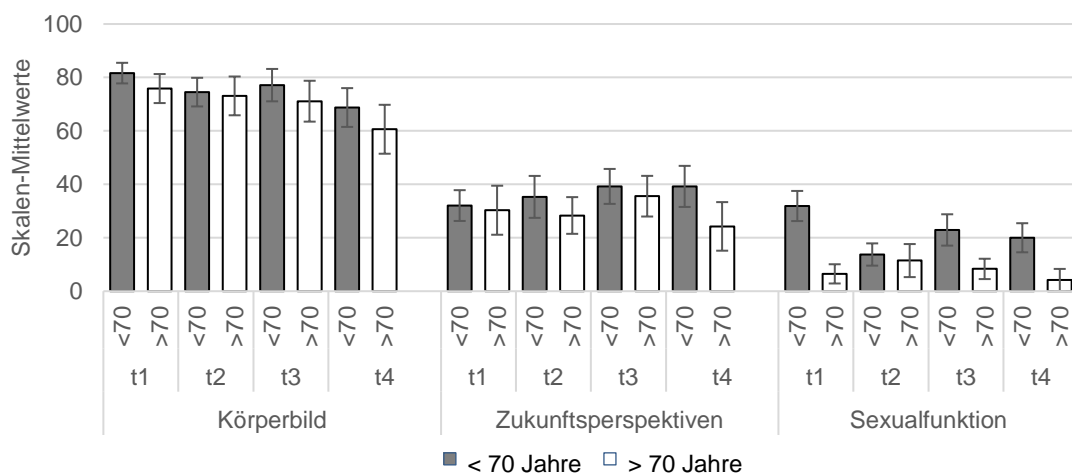


**Abb. 7:** Symptomskala des QLQ-C30 (erster Teil) nach Einteilung in Altersgruppen vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht ausgeprägtem Symptom



**Abb. 8:** Symptomskala des QLQ-C30 (zweiter Teil) nach Einteilung in Altersgruppen vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht ausgeprägtem Symptom

Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass die <70jährigen Studienteilnehmer in einigen Bereichen, v.a. zum Ende der nRCT, eine höhere Einstufung der Beschwerden vornehmen als die ≥70 jährigen und somit höhere Werte in den Symptomskalen erreichen. Dies gilt insbesondere für NV ( $t_1$ : <70= 9,0; ≥70= 1,4;  $p= 0,032$ ), Schmerz ( $t_2$ : <70= 46,1; ≥70= 15,0;  $p= 0,002$ ) und finanzielle Schwierigkeiten ( $t_2$ : <70= 31,4; ≥70= 10,0;  $p= 0,013$ ). Zum Zeitpunkt  $t_2$  verspüren die unter 70jährigen den größten Leidensdruck hinsichtlich Fatigue, Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhoe und Sexualfunktion (Abb. 7, Abb. 8 und Abb. 9).

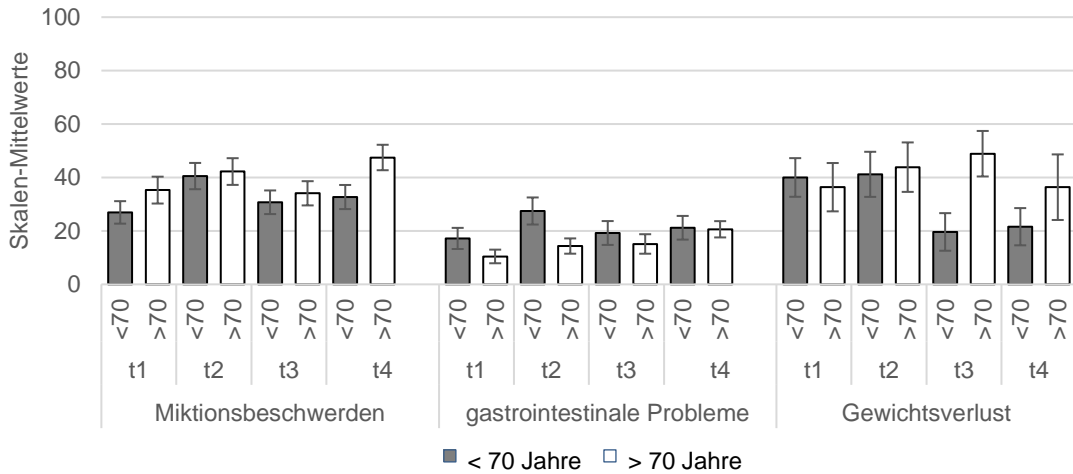


**Abb. 9:** Funktionsbereiche des QLQ-CR38 nach Einteilung in Altersgruppen vor Beginn ( $t_1$ ) und am Ende ( $t_2$ ) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen ( $t_3$ ) bzw. sechs Monate ( $t_4$ ) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht guter Funktion

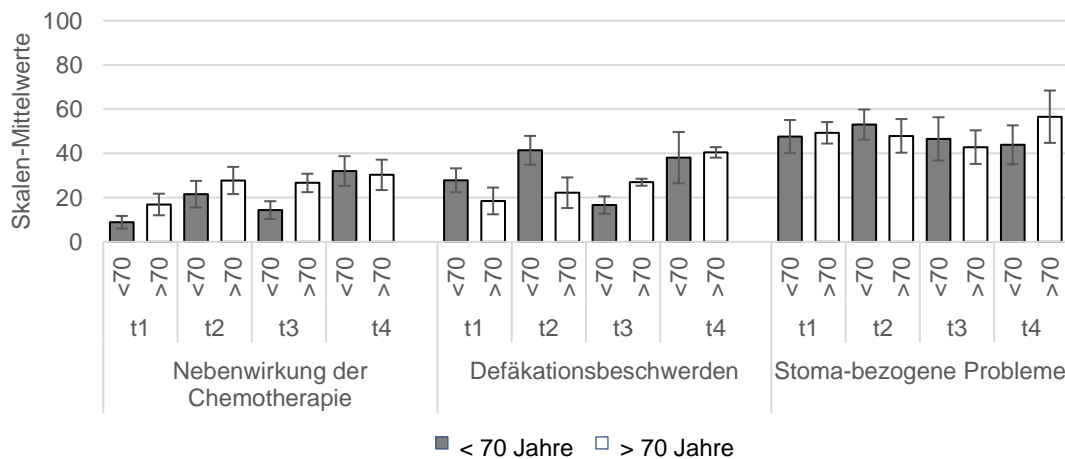
Signifikant verbessert stellt sich NV nach vier bis sechswöchiger Therapiepause ( $t_2= 22,5$ ;  $t_3= 1,9$ ;  $p= 0,039$ ) dar. Konstant progredient zeigen sich bei den unter 70jährigen die Beschwerden durch Dyspnoe. Besonders  $t_4$  fällt gegenüber dem Beginn der Therapie ( $t_1= 7,7$ ;  $t_4= 35,3$ ;  $p= 0,001$ ) und auch dem Ende der nRCT ( $t_2= 13,7$ ;  $p= 0,041$ ) signifikant durch höhere Werte auf. Ähnlich verhält es sich mit den chemotherapeutischen Nebenwirkungen, welche 6 Monate nach nRCT am deutlichsten zu verzeichnen sind ( $t_1= 8,55$ ;  $t_4= 32,0$ ;  $p= <0,011$ ).

Stärkste Symptomatik geht für die über 70jährigen von Fatigue, Appetitverlust und Diarrhoe über den gesamten Beobachtungszeitraum aus. Zum Ende der nRCT leiden sie zusätzlich noch unter stärkerer Dyspnoe ( $t_2= 31,6$ ), Schlaflosigkeit ( $t_2= 33,3$ ) und gesteigerter NV ( $t_2= 10,0$ ). Nach zunächst stabilem Verlauf kommt es zum Zeitpunkt  $t_4$ , also nach Operation, zu einem klinisch-signifikanten Einbruch des Körperbildes bei den über 70 jährigen ( $t_1= 75,8$ ;  $t_4= 60,6$ ). Auch die Zukunftsperspektiven werden gegenüber den vorangegangenen Evaluationszeitpunkten ( $t_3= 35,6$ ;  $t_4= 24,2$ ) und auch im Vergleich zu den jüngeren Studienteilnehmern ( $t_4$ : <70= 39,2) verhaltener eingeschätzt (Abb. 9).

Weitere signifikante Differenzen konnten zwischen beiden Altersgruppen bei Sexualfunktion (t1: <70= 31,9; ≥70= 6,5), Symptomen des Gastrointestinaltraktes (t2: <70= 27,5; ≥70= 14,3), Miktionsproblemen (t4: <70= 32,7; ≥70= 47,5), Gewichtsverlust (t3: <70= 19,6; ≥70= 48,9) und den chemotherapeutischen Nebenwirkungen (t3: <70= 14,4; ≥70= 26,7) gefunden werden (Abb. 9, Abb. 10 und Abb. 11).



**Abb. 10:** Symptomskala des QLQ-CR38 (erster Teil) nach Einteilung in Altersgruppen vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht ausgeprägtem Symptom



**Abb. 11:** Symptomskala des QLQ-CR38 (zweiter Teil) nach Einteilung in Altersgruppen vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht ausgeprägtem Symptom

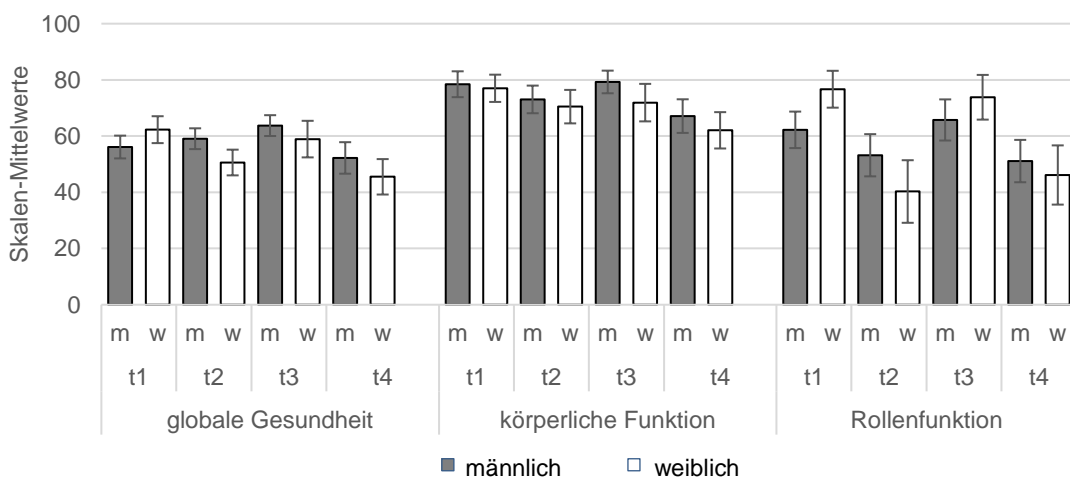


### 3.3.2 Analyse nach Geschlecht

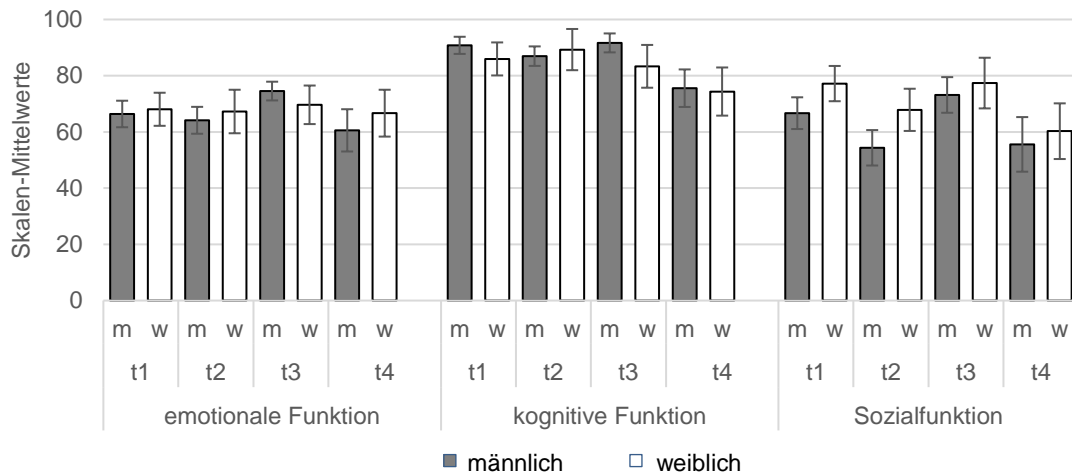
Betrachtet man die Datenlage getrennt für jedes Geschlecht, so stellen sich die Ergebnisse, teilweise signifikant, unterschiedlich dar. Zunächst soll jedoch die Entwicklung der LQ für jedes Geschlecht separat besprochen werden, bevor dann eine Gegenüberstellung zu ausgewählten Punkten erfolgt.

Der Verlauf der LQ des männlichen Geschlechts ist durch einen Abfall aller Funktionsparameter, außer globaler Gesundheit, zum Ende der nRCT und durch eine Erholung sämtlicher Funktionswerte zu t3 über das Ausgangsniveau hinaus gekennzeichnet (Bsp.: Sozialfunktion: t1= 66,7; t2= 54,3; t3= 73,1) (Abb. 12 und Abb. 13). Einen besonderen Einschnitt erfahren die Funktionsskalen zum Zeitpunkt nach operativer Versorgung (t4), zudem sie ihren niedrigsten Stand erreichen. Gegenüber der Ausgangslage tritt dies besonders bei der physischen Funktion (t1= 78,4; T4= 67,1) und der kognitiven Leistungsfähigkeit (t1= 90,8; t4= 75,6) hervor. Eine Ausnahme ist die Sozialfunktion, welche aber eine ähnliche Einschätzung erfährt wie zu t2.

Bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen werden teilweise deutlich fluktuierende Einschätzungen einzelner Funktionsskalen beobachtet (Abb. 12 und Abb. 13). Während einige Parameter einen erkennbar wellenförmigen Verlauf haben und ihre niedrigsten Werte entweder zu t2 (Bsp.: Rollenfunktion) oder zu t4 (Bsp.: gesundheitsbezogene LQ, Sozialfunktion) erreichen, zeigen andere Funktionsbereiche einen entweder konstanten Verlauf (Bsp.: emotionale Funktionalität) oder erst Einschnitte zu t4 (Bsp.: Körperfunktion, kognitive Funktionalität). Die Auswirkungen der nRCT betreffen in besonderer Weise die Rollenfunktion (t1= 76,7; t2= 40,3; p= 0,040).



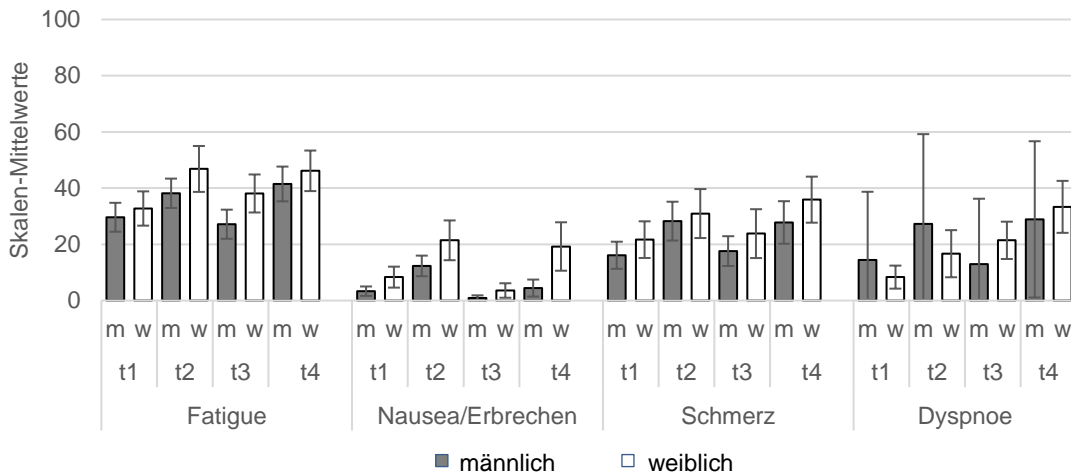
**Abb. 12:** Globale Gesundheit und Funktionsbereiche (Körper- und Rollenfunktion) des QLQ-C30 nach Einteilung nach Geschlecht vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht guter Funktion



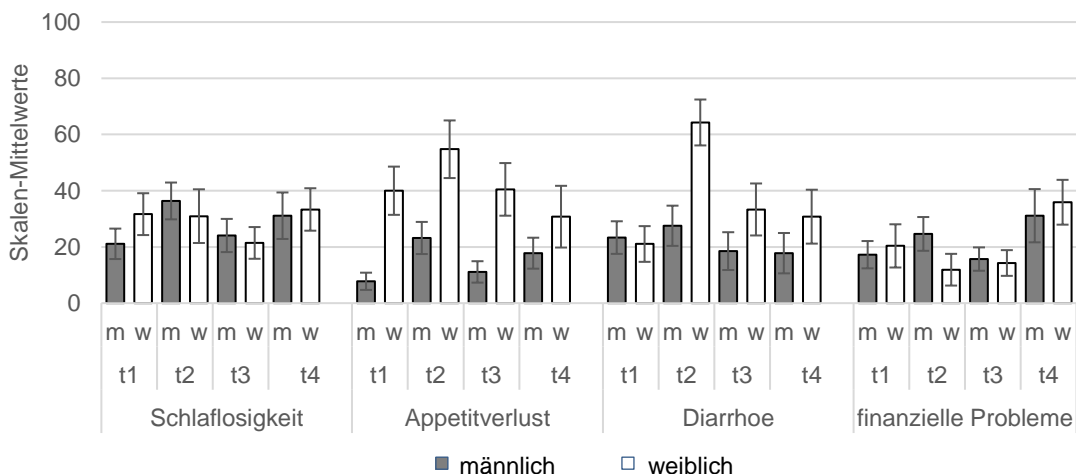
**Abb. 13:** weitere Funktionsbereiche des QLQ-C30 nach Einteilung nach Geschlecht vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht guter Funktion

Bezüglich der bei Männern erfassten Symptome des QLQ-C30 erreichen diese einen Höhepunkt zu t2, dem ein zweites, vergleichbares Maximum zu t4 folgt (Abb. 14 und Abb. 15). Ausnahmen hierbei sind Diarrhoe, bei der ein zweiter Gipfel bei t4 ausbleibt und Konstipation, welche ein insgesamt mehr konstantes Verlaufsbild mit tendenziell eher abnehmender Symptomatik zeigt. Höchste Werte und somit größte Belastung gehen zum Ende der nRCT von Fatigue (t2= 38,2), Schmerz (t2= 28,3), Dyspnoe (t2= 27,3), Schlaflosigkeit (t2= 36,4) und Diarrhoe (t2= 27,5) aus. Die zu t2 noch deutliche Belastung durch NV ist im therapiefreien Intervall kaum noch zu messen (t2= 12,3; t3= 0,9; p= 0,030). Zu t4 zeigen sich ähnlich wie zu t2 die stärksten Symptomausprägungen für Fatigue (t3= 41,5), Schmerz (t3= 27,8), Dyspnoe (t3= 28,9) und Schlaflosigkeit (t3= 31,1). Hier bekommt jedoch die Sorge um finanzielle Schwierigkeiten einen größeren Stellenwert (t3= 15,7; t4= 31,1).

Größte Belastung erfahren die Frauen über den gesamten Beobachtungszeitraum durch Fatigue, Appetitverlust, Schmerz und Diarrhoe (Abb. 14, Abb. 15). Die nRCT spiegelt sich in Maximalwerten zu t2 für Diarrhoe (t1= 21,1; t2= 64,3; p= 0,004), Fatigue (t2= 6,8), NV (t2= 21,4), Appetitverlust (t2= 54,8) wider. Zu t4 erreicht auch die Sorge um finanzielle Schwierigkeiten ein bedeutendes Ausmaß (t4= 35,9).



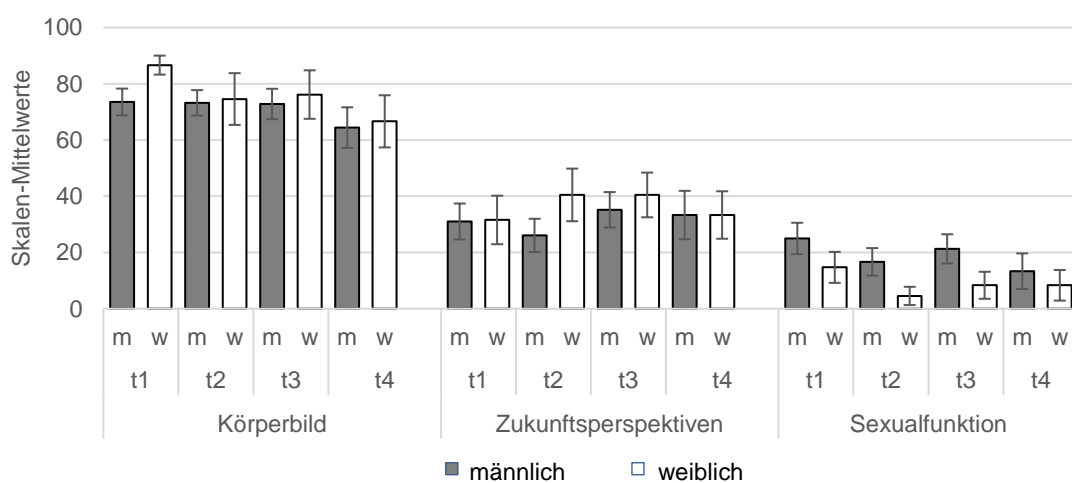
**Abb. 14:** Symptomskala des QLQ-C30 (erster Teil) nach Einteilung in Altersgruppen vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht ausgeprägtem Symptom



**Abb. 15:** Symptomskala des QLQ-C30 (zweiter Teil) nach Einteilung in Altersgruppen vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht ausgeprägtem Symptom

Alle Skalen des QLQ-CR38 erreichen unter Betrachtung des zeitlichen Verlaufs für das männliche Geschlecht keine statistisch-signifikanten Veränderungen. Deskriptiv zeigen sich in den Funktionsskalen relativ stabile Verläufe, bei denen es erst bei t4 zu größeren Funktionsbeeinträchtigungen kommt (Bsp.: Sexualefunktion) (Abb. 16, Abb. 17 und Abb. 18). Für die Symptomskalen stellt sich wiederum ein wellenförmiges Verlaufsbild dar. Stärkste Symptomatik geht dabei von Miktionsproblemen (t2= 44,0), Defäkationsschwierigkeiten (t2= 41,3), Sexualproblemen (t4= 63,9) und von Schwierigkeiten in Bezug auf das Stoma aus (t4= 45,7). Den größten Anstieg verzeichnen die chemotherapeutischen Nebenwirkungen (t1= 10,0; t2= 25,9), jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen.

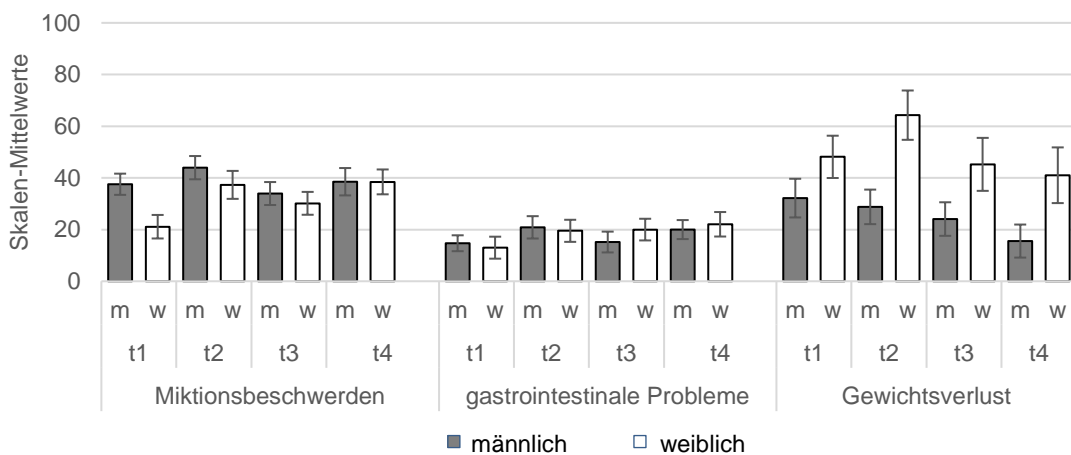
Hinsichtlich des kolorektalen Moduls QLQ-CR38 konnten auch beim weiblichen Geschlecht keine statistisch-signifikanten Verläufe identifiziert werden. Deutliche Abnahmen sind jedoch beim Körperbild, besonders t4 (Körperbild: t1= 86,7; t4= 66,7), und der allgemein niedrig eingeschätzten Sexualfunktion (Sexualfunktion: t1= 14,7, t4= 8,3) vorhanden (Abb. 16). Vordergründig stellen sich durch die nRCT bei Frauen v.a. Probleme der Miktion (t2= 37,3), Gewichtsverlust (t2= 64,3) und der Umgang mit dem Stoma (t2= 60,7) dar. Unter der nRCT entwickeln sich außerdem chemotherapeutische Nebenwirkungen (t1= 17,0; t2= 28,6) zu klinisch-signifikant stärker beeinträchtigenden Symptomen (Abb. 17 und Abb. 18).



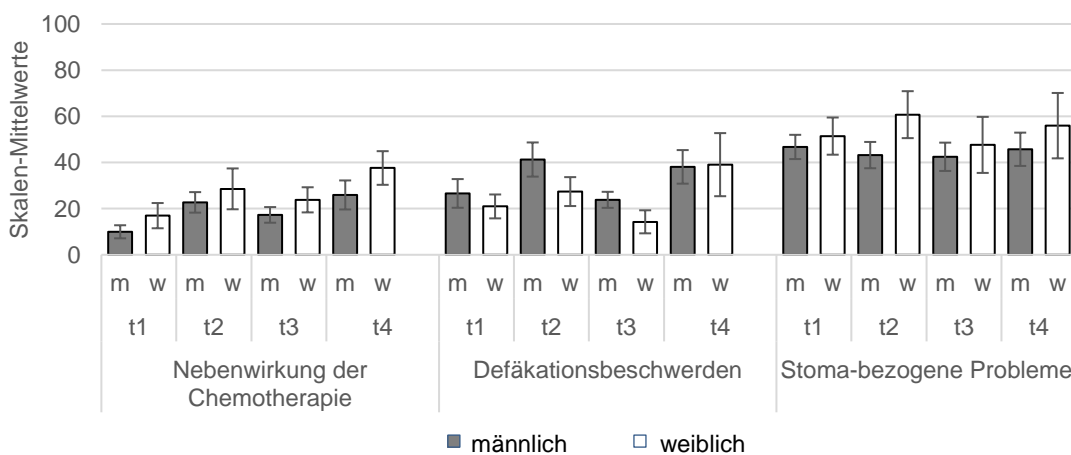
**Abb. 16:** Funktionsbereiche des QLQ-CR38 nach Einteilung nach Geschlecht vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht guter Funktion

Im Geschlechtervergleich liegen zum Beginn der nRCT (t1) fast alle Werte, sowohl der Funktionsskalen als auch der Symptomskalen beider Fragebögen bei Frauen höher als bei den männlichen Studienteilnehmern. Das weibliche Geschlecht leidet somit subjektiv stärker unter den erfassten Beschwerden (v.a. Fatigue, Appetitverlust, Diarrhoe, Gewichtsverlust), während Männer bereits zu t1 eine größere Einschränkung in ihrer multimodalen Lebenswelt erfahren (v.a. Rollen- und Sozialfunktion). Insbesondere haben Frauen im Vergleich zu Männern ein signifikant besseres Körperbild (Frauen= 86,7; Männer= 73,6; p= 0,046). Eine Ausnahme zum Zeitpunkt t1 unter den Symptomitems sind Probleme im Bereich der Miktion, welche eindeutig stärker auf Seiten der Männer angegeben werden (Männer= 37,5; Frauen= 21,1; p= 0,011). Statistisch-signifikante intersexuelle Differenzen mit höherer Symptomausprägung bei Frauen bleiben erhalten bei Appetitverlust (t2: p= 0,002; t3: p= 0,01), Diarrhoe (t2: p= 0,002), Sexualfunktion (t2: p= 0,048) und der deutlich stärkeren Beschwerde über Gewichtsverlust der Frauen (t2: p= 0,004; t4: p= 0,046). Insgesamt verdeutlicht sich der

Trend, nachdem Frauen stärker unter der nRCT leiden als Männer. Bei elf der 25 Skalen kam es demnach zu einer klinisch-signifikanten Verschlechterung für Frauen am Ende der nRCT. Auch welche Funktionen bzw. Symptome zu einem Messzeitpunkt eine Veränderung erfuhren, war zwischen den Geschlechtern teilweise verschieden. Während es bei den Männern zu t2 v.a. Schmerz, Dyspnoe und Defäkationsprobleme im Vordergrund standen, konnten unter den Frauen besonders gesundheitsbezogene LQ, Rollenfunktion, Fatigue, Gewichtsverlust und Diarrhoe ermittelt werden. Für beide Geschlechter zeichnen sich im Gesamtverlauf wieder eine wellenförmige Konfigurationen der erhobenen Funktions- und Symptomskalen ab, wobei Frauen in einigen Bereichen eine stärkere Ausprägung dieser Fluktuationen aufweisen (u.a. globale Gesundheit, Rollenfunktion, NV und chemotherapeutische Nebenwirkungen).



**Abb. 17:** Symptomskala des QLQ-CR38 (erster Teil) nach Einteilung nach Geschlecht vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht ausgeprägtem Symptom



**Abb. 18:** Symptomskala des QLQ-CR38 (zweiter Teil) nach Einteilung nach Geschlecht vor Beginn (t1) und am Ende (t2) der neoadjuvanten Radiochemotherapie, vier bis sechs Wochen (t3) bzw. sechs Monate (t4) nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie, Mittelwerte und Standardfehler; hoher Wert entspricht ausgeprägtem Symptom

### 3.3.3 Subgruppenanalyse nach Alter und Geschlecht

Mit der Analyse der Daten der Studienpopulation aus den Fragebögen der EORTC QLQ-C30 und QLQ-CR38 in nach Alter und Geschlecht aufgeteilte Gruppierungen (<70 Jahre Männer, ≥70 Jahre Männer, <70 Jahre Frauen, ≥70 Jahre Frauen), wie von Schwarz und Hinz [55] gefordert wird, können weitere wichtige Unterschiede in den Auswirkungen der nRCT herausgearbeitet werden und dem nicht unerheblichen Einfluss dieser unveränderlichen Größen Rechnung getragen werden. Die Beschreibung erfolgt aufgrund der geringen Gruppengrößen deskriptiv und unter Angabe klinischer Signifikanzen.

In der Betrachtung der Funktionsskalen des Kernfragebogens QLQ-C30 zeigt sich ein herabgesetztes Ausgangsniveau der über 70jährigen männlichen Studienteilnehmer. Gegenüber den anderen drei Subgruppen werden v.a. gesundheitsbezogene LQ, Rollenfunktion und Sozialfunktion zu t1 merklich negativer bewertet (Bsp. t1 gesundheitsbezogene LQ: <70 Jahre Männer= 63,3; ≥70 Jahre Männer= 48,9). Größte und weitgehend intakte Funktionalität wird von allen Patienten im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit angegeben. Unter der nRCT entwickeln sich jedoch durchaus unterschiedliche Belastungen und Einschränkungen in den einzelnen Subgruppen. Während bei den unter 70jährigen Männern alle Funktionsskalen fallen (v.a. Rollenfunktion, Sozialfunktion), kann eine inverse Entwicklung zum Ende der nRCT (t2) in einigen Funktionsbereichen der anderen Untergruppen festgestellt werden. Insbesondere die über 70jährigen männlichen Patienten verzeichnen in mehreren Kategorien (Körperfunktion, Rollenfunktion, globale Gesundheit) eine teils klinisch-signifikant gebesserte Funktion im Vergleich zum Ausgangsniveau (LQ >70jährige Männer: t1= 48,8; t2= 61,8). Den größten Einbruch, der in allen Subgruppen verschlechterten Rollenfunktion erfahren unter 70jährige Frauen (<70jährige Frauen: t1= 80,3; t2= 33,3).

Vier bis sechs Wochen nach nRCT (t3) liegen die Werte der meisten Funktionsskalen wieder in Höhe oder sogar deutlich über t1. Diese Tendenz zeichnet sich für die Subgruppe der über 70jährigen Männer am stärksten ab (Bsp. Emotionsfunktion: t1= 60,1; t3= 75,0). Die geringste Erholung nach nRCT weisen über 70jährige Frauen auf, deren Werte zu t3 teils deutlich unter dem Ausgangsniveau liegen (v.a. kognitive Leistungsfähigkeit). Zum postoperativ gelegenen Evaluationszeitpunkt sechs Monate nach der nRCT (t4) zeigen sich in allen Subgruppen, v.a. bei über 70jährigen Männern, weitreichende Einschnitte in die allgemeine Funktionalität (Bsp. Sozialfunktion >70jährige Männer: t3= 64,8; t4= 26,7).

Hinsichtlich der Symptomskalen des QLQ-C30 stellt sich zwar überwiegend über den Beobachtungszeitraum ein wellenförmiger Verlauf dar, jedoch unterscheidet sich dieser

in seiner Ausprägung zwischen den Subgruppen und anhand der betroffenen Symptome. Die durch die verschiedenen Phasen der Therapie am deutlichsten beeinflusste Subgruppe sind die unter 70jährigen Frauen (v.a. bei Fatigue, NV, Appetitverlust und Diarrhoe), wobei insbesondere zu t2 die am stärksten ausgeprägten Symptome zu finden sind (Bsp. Diarrhoe <70jährige Frauen: t1= 12,1; t2= 78,7; t3= 20,8; t4= 28,6). Frauen über 70 Jahre zeigen im Vergleich zu den anderen Subgruppen relativ hohe Ausgangswerte (t1) mit einem aber konstanteren zeitlichen Verlauf. Ausnahmen bilden die kontinuierliche Zunahme der Schmerzen (≥70jährige Frauen: t1= 7,4; t2= 18,8; t3= 25,0; t4= 27,8) und die ebenfalls stärker auftretende Diarrhoe zu t2 und t3 (≥70jährige Frauen: t1= 33,3; t2= 54,2; t3= 50,0; t4= 33,3). Über 70jährige Männer verspüren größere Belastung durch Dyspnoe (t2= 42,4) im Verhältnis zu den anderen Subgruppen. Andererseits weisen sie aber die niedrigsten Werte für Diarrhoe und Appetitverlust auf. Finanzielle Sorgen werden gerade zu t2 von den unter 70jährigen Studienteilnehmern, insbesondere den Männer, als erheblicher eingeschätzt (Bsp. t2: <70jährige Männer= 36,4; ≥70jährige Männer= 13,9).

In der Betrachtung der krebsspezifischen Moduls QLQ-CR38 fällt das im gesamten Verlauf deutlich schlechtere Körperbild bei über 70jährigen Männer auf (Bsp. t1: ≥70jährige Männer = 66,7; ≥70jährige Frauen = 90,1), welche in allen Subgruppen zu t4 niedrigste Werte erreicht (Bsp. ≥70jährige Frauen: t1= 90,1; t4= 64,8). Die in allen Subgruppen gering eingeschätzten Zukunftsaussichten werden bis t3 noch am besten von den über 70jährigen Frauen gesehen, sinken nach operativer Therapie aber auch dort erheblich (≥70jährige Frauen: t3= 55,6; t4= 27,8). Außer bei <70jährigen Männern (t1= 39,7) wird bereits vor Therapiebeginn die sexuelle Funktion sehr gering eingeschätzt und fällt im Verlauf auf ein eher konstant niedrigeres Niveau.

Im Bereich der Symptomskalen des QLQ-CR38 werden Miktionsprobleme von Beginn an von ≥70jährigen Männern in einem erheblichen Maße angegeben (t1= 42,9), welche sich im Verlaufe der Therapie in ähnlicher Weise aber auch in den anderen Subgruppen einstellen. Von Gewichtsverlust betroffen sind insbesondere Frauen, wobei ≥70jährige Frauen eine konstante Belastung im Beobachtungszeitraum erfahren und <70jährige Frauen in außerordentlicher Weise zu t2 unter dem Gewichtsverlust leiden (<70jährige Frauen: t1= 50,0; t2= 72,2; t3= 29,2; t4= 28,6). Von den chemotherapeutischen Nebenwirkungen zeigen sich die Subgruppen unterschiedlich beeinflusst, wobei unter 70jährige Männer weniger Auswirkungen erfahren als über 70jährige Männer (Maximum zu t2: ≥70jährige Männer= 31,5) und Frauen (Maximum zu t4: ≤70jährige Frauen= 39,4; >70jährige Frauen= 35,2) ein. Für Patienten ohne Stoma konnte ermittelt werden, dass <70jährige Männer insgesamt die größten Probleme mit der Defäkation haben (t1= 31,7; t2= 43,4; t3= 22,9; t4= 35,7) und <70jährige Frauen davon vor allem zu t2 und t4

betroffen (<70 Frauen: t1= 19,0; t2= 33,3; t3= 6,3; t4= 39,3). Probleme im Umgang mit dem Stoma sind in allen Gruppen erheblich. Jedoch scheint die Subgruppe der <70 jährigen Männer im Verlauf (t1= 48,6; t2= 50,8; t3= 39,3; 4= 36,5) besser damit umgehen zu können als die anderen Subgruppen (Bsp. <70jährige Frauen: t1= 46,9; t2= 54,8; t3= 52,4; t4= 58,7).

### 3.3.4 weitere Einflussfaktoren

Zu weiteren potentiellen Faktoren, welche den Verlauf und das Erleben einer Behandlung eines Rektumkarzinoms durch eine nRCT beeinflussen können wurden in der vorliegenden Studie vor Beginn der Behandlung Daten erfasst. Folgende Aspekte sind als potenzielle Einflussgrößen untersucht wurden: Stadium des Rektumkarzinoms (Einteilung nach UICC), das Vorliegen eines Verschlusses des Rektum (Stenose), Lokalisation des Karzinoms, Art der Radiotherapie, Art der Chemotherapie, Anzahl der Nebendiagnosen, das Gewichtsverhalten vor Therapiebeginn, Karnofsky-Index, Familienstand und das Vorhandensein eines Stomas.

Für die verschiedenen UICC-Stadien zeigen sich in einigen Kategorien signifikante Unterschiede. Patienten im Stadium III weisen die niedrigsten Funktionswerte zu t2 für die Körperfunktion und Zukunftsaussichten (Bps. Körperfunktion t2: UICC II= 85,8; UICC III= 66,1; UICC IV= 84,0; p= 0,045) sowie zu t4 für Rollenfunktion, Emotionsfunktion, Körperbild und Zukunftsaussichten (Bsp. Rollenfunktion t4: UICC II= 80,1; UICC III= 34,3; UICC IV= 60,0; p= 0,005). Das am weitesten fortgeschrittene Stadium IV zeigt statistisch-signifikant größte Symptomatik in Bezug auf Appetitverlust (t1: UICC II= 3,7; UICC III= 20,0; UICC IV= 44,4; p= 0,020) und chemotherapeutische Nebenwirkungen (t4: UICC II= 33,3; UICC III= 77,8; UICC IV= 88,9; p= 0,006). Patienten im Stadium II erreichen eher geringere Werte als Patienten im Stadium III oder IV (Bsp. sexuelle Probleme der Männer t1: UICC II= 100,0; UICC III= 50,0; UICC IV= 50,0; p= 0,05).

Mit Blick darauf, ob eine Stenose des Rektums vorliegt oder nicht, zeigen sich bei nicht stenosierten Rektumkarzinom relevante Differenzen gegenüber Patienten mit einer Stenose des Rektums durch den geringeren Gewichtsverlust zu t1 (nicht stenosiert= 25,0; stenosiert= 64,7; p= 0,001) und durch weniger chemotherapeutische Nebenwirkungen zu t1 und t3 (Bsp. t3: nicht stenosiert= 14,4; stenosiert= 27,4; p= 0,034). Weiterhin ist die Zukunftsperspektive zu t1 (nicht stenosiert= 41,7; stenosiert= 16,7; p= 0,019) und die Sexualfunktion zu t1 und t3 (Bsp. t3: nicht stenosiert= 24,0; stenosiert= 6,9; p= 0,033), bei Vorhandensein einer Stenose deutlich geringer.

Zum Ende der nRCT (t2) sind bei allen Studienteilnehmern, deren Lokalisation des Rektumkarzinoms unterhalb von 6cm ab ano liegt deutlich niedrigere Werte bezüglich Appetitverlust und Diarrhoe (Bsp. Diarrhoe t2: <6cm ab ano= 16,7, 6-12cm ab ano= 53,3;



$p= 0,016$ ) festzustellen. Ähnlich stellt es sich zu t4 für chemotherapeutische Nebenwirkungen dar (t4: <6cm ab ano= 20,4; 6-12cm ab ano= 40,0;  $p= 0,046$ ).

In der ANOVA-Datenanalyse nach Art der angewandten Radiotherapie und Art der eingesetzten Chemotherapie konnten keine relevanten Differenzen in den betrachteten Funktions- und Symptomskalen des QLQ-C30 und des QLQ-CR38 festgestellt werden. Studienteilnehmer mit schlechtem *Performancestatus* und speziellem Risikoprofilerhielten erhielten teilweise eine Standard abweichende Chemotherapie und weisen in einigen Bereichen deutlichere Funktionseinschränkungen und höhere Symptomausprägung auf (z.B. t3 Fatigue: Xeloda + Oxaliplatin= 30,3; Xeloda + Oxaliplatin + Bevacizumab= 16,7; Xeloda= 44,5).

Um einer unterschiedlichen Krankheitsvorgeschichte der Patienten Rechnung zu tragen, wurde eine Datenanalyse nach Anzahl der Nebendiagnosen durchgeführt. Insgesamt bietet sich ein uneinheitliches Bild. So weisen zwar Studienteilnehmer mit mehr als 5 Nebendiagnosen eine stärkere Belastung durch NV sowie chemotherapeutischen Nebenwirkungen (Bsp. chemotherapeutische Nebenwirkungen t3: <3 Nebendiagnosen= 18,7; 3-5 Nebendiagnosen= 18,0; >5 Nebendiagnosen= 44,4;  $p= 0,032$ ) auf, zeigen aber in anderen Kategorien und Zeitpunkten vergleichbare Werte auf.

Ein Gewichtsverlust im Vorfeld der nRCT bleibt in Bezug auf die in dieser Arbeit erfassten Daten zur LQ ohne bedeutenden Einfluss. Lediglich zu t2 wird eine stärkere Dyspnoe bei Patienten mit vorherigem Gewichtsverlust verzeichnet (t2: Gewichtsverlust= 33,3; Gewicht stabil= 0,0; Gewichtszunahme= 0,0;  $p= 0,007$ )

Größeren Stellenwert für die Lebensqualität besitzt der allgemeine *Performancestatus*, hier mit dem Karnofsky-Index (KI) erfasst. Bis auf wenige Ausnahmen (z.B. Sozialfunktion) lässt sich feststellen, dass je besser die Einschätzung der Alltagsbewältigung anhand des KI ausfällt, desto weniger Einschränkungen werden in den einzelnen Funktionsbereichen und Symptomen verzeichnet. Diese Tendenz kann über den gesamten Beobachtungszeitraum wahrgenommen werden. Bei Patienten mit einem KI von 60 oder 70% zeigen sich die niedrigsten Funktions- und höchsten Symptomwerte in einem teilweise statistisch-signifikanten Niveau (Bsp. globale Gesundheit t3: KI 70= 36,6; KI 100= 83,3;  $p= 0,01$ ). Weitere signifikante Diskrepanzen können besonders zu Beginn der Therapie (Körperfunktion, kognitive Leistungsfähigkeit, Fatigue, Körperbild und Zukunftsperspektive) und sechs Monate nach Ende der nRCT (Körperfunktion) festgestellt werden. Während des Beobachtungszeitraumes entwickeln sich aber ähnliche wellenförmige Verläufe der erfassten Items und die Belastungen werden von den einzelnen nach KI eingeteilten Gruppen in zunehmend vergleichbarem Maße eingeschätzt, so dass der vor Therapie erhobene KI weniger bedeutsam wurde.

Anhand der nur partiell gemachten Angaben zum Familienstand (verheiratet (N=15) oder verwitwet (N=5)) ist die herabgesetzte Einschätzung der gesundheitsbezogenen LQ (t3: verheiratet= 65,0; verwitwet= 27,8; p= 0,004) und der kognitiven Leistungsfähigkeit (t1 und t3; Bsp. t3: verheiratet= 96,7; verwitwet= 44,4; p= 0,001) bei verwitweten Studienteilnehmern auffallend. Deutlich stärkere Symptomatik ist auch zu t3 durch Appetitverlust und Diarrhoe (Bsp. Appetitverlust t3: verheiratet= 26,7; verwitwet= 77,8; p= 0,001) zu verzeichnen.

Als zuletzt betrachteter Einflussfaktoren wurde das Vorhandensein eines Stomas analysiert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Patienten entweder bereits zum Beginn der nRCT oder nach erfolgter Operation mit einem Stoma versorgt wurden, sodass der Anteil derer, die zu t4 ein Stoma hatten, größer war (t4: 18 von 28 Studienteilnehmern). Patienten, die bereits zu t1 (N= 26) mit einem Stoma versorgt waren, geben im Vergleich zu Probanden ohne Stoma eine signifikant schlechtere Sexualefunktion (t1 und t3; Bsp. t1: Stoma= 9,5; kein Stoma= 32,5; p= 0,003) und einen stärkeren Gewichtsverlust an (t1 und t3; Bsp. t1: Stoma= 50,6; kein Stoma= 20,6; p= 0,006). Zu t2 gibt es signifikant weniger Beschwerden des Gastrointestinaltraktes (t2: Stoma= 17,4; kein Stoma= 27,0; p= 0,014), aber mehr Probleme mit unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie (t2: Stoma= 34,4; kein Stoma= 11,8; p= 0,017). Zusätzlich zeigt sich zu t3 auch ein deutlich schlechteres Körperbild (t3: Stoma= 66,6; kein Stoma= 87,8; p= 0,037).

### 3.4 Vergleich mit deutschen und europäischen Referenzdaten

Zur besseren Einordnung der vorliegenden Daten und Ergebnisse der Probanden mit Rektumkarzinom unter nRCT, ist eine Gegenüberstellung mit einer Referenzgruppe sinnvoll. Hierzu liegen inzwischen mehrere Studien zur LQ der Normalbevölkerung aus verschiedenen Ländern vor. Neben mehreren deutschen und europäischen Studien sind auch aus Südamerika und Asien Daten vorhanden. Letztere werden u.a. aufgrund soziokultureller Unterschiede nicht zum Vergleich herangezogen. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erfolgt mit den Daten der aktuellsten deutschen Studie von Hinz et al. [56]. Die Ergebnisse weiterer europäischer Studien wurden in der Arbeit von Hinz et al. [56] zusammengefasst und nach Alters- und Geschlechter-Adjustierung entsprechend der europäischen Bevölkerungsverteilung nach Eurostat als Mittelwerte berechnet. Zur Erhebung der Referenzdaten für Deutschland durch Hinz et al. [56] im Jahr 2012 erfolgte die Einteilung der Bundesrepublik Deutschland in 320 Regionen, aus denen durch zufällige Selektion letztlich 2448 Personen an der Befragung teilnahmen. Die Altersspanne lag dabei zwischen 18 und 92 Jahre. Insgesamt ist die Stichprobe repräsentativ für die deutsche Normalbevölkerung. Verwendet wurde u.a. auch der Fragebogen der EORTC QLQ-C30.

Um der unterschiedlichen Alters- und Geschlechterverteilung zwischen der Studienpopulation und der deutschen Normalbevölkerung gerecht zu werden, wurde zunächst eine Adjustierung der vorliegenden Daten entsprechend dem Vorschlag von Hjerstadt [57] vorgenommen und damit den Forderungen von Hjerstadt und Hinz und Schwarz [55,57] Rechnung getragen. Es wurden zu erwartende Werte der Referenzgruppe berechnet, wie sie sich bei gleicher Alters- und Geschlechterstruktur wie der Studiengruppe ergeben würden. Die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Studienpopulation und den Referenzdaten aus Normalbevölkerung werden zunächst im Allgemeinen, danach getrennt nach Geschlecht und entsprechend der Altersgruppen dargelegt. Die Gegenüberstellung der einzelnen Untergruppen erfolgt aufgrund der niedrigen Fallzahlen durch die geringe Rücklafrate zum Zeitpunkt t4 nur für t1 bis t3.

Im Vergleich der Ergebnisse zwischen Studiengruppe und der nicht-adjustierten Gesamterferenzgruppe der deutschen Normalbevölkerung ist aus dem EORTC QLQ-C30 deutlich ersichtlich, dass die gesundheitsbezogene LQ von Patienten mit Rektumkarzinom und nRCT eindeutig geringer eingeschätzt wird. Bereits vor Beginn der nRCT (t1) liegt die globale Gesundheit der Patienten weit unter jener der Referenzgruppe (t1: Studie= 58,5; Referenz= 75,0). Ähnlich verhalten sich die Ergebnisse der meisten anderen Funktionsskalen (Bsp. Rollenfunktion t1: Studie= 68,0; Referenz= 90,4). Eine Ausnahme bildet die kognitive Funktion, die auch im Verlauf der nRCT in der Studiengruppe vergleichbar jener der Referenzgruppe bleibt. Zu t1 werden alle erfassten Symptome in der Studiengruppe als wesentlich ausgeprägter berichtet (Bsp. Fatigue t1: Studie: 30,5; Referenz= 15,5). Am Ende der nRCT (t2) zeigt sich die größte Differenz zur Normalbevölkerung und erreicht teilweise das 18fache des Vergleichswertes der Normalbevölkerung (Diarrhoe: Studie= 41,4; Referenz= 2,5). Zu t3 geben die Studienteilnehmer zwar eine Regredienz der Beschwerden an, die Symptome sind aber trotzdem weiterhin meist deutlich stärker vorhanden als in der Referenzgruppe. Größte Unterschiede hinsichtlich der erfassten Symptome lassen sich für Fatigue (Studie= 31,5; Referenz= 15,5), Schlafstörungen (Studie= 22,9; Referenz= 12,4), Appetitverlust (Studie= 24,0; Referenz= 3,8) und Diarrhoe (Studie= 25,0; Referenz= 2,5) finden. Auch finanzielle Probleme und Sorgen sind in der Studiengruppe bedeutsamer (Bsp. t2: Studie= 19,8; Referenz= 4,8). Schmerzen und NV zeigen sich nur zum Ende der nRCT bei der Studiengruppe gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht. Konstipation erreicht über den gesamten Beobachtungszeitraum vergleichbare Werte in beiden Gruppen.

Um eine Verzerrung durch eine unterschiedliche Alters- und Geschlechterverteilung zu verhindern, wurde eine Adjustierung nach Hjerstadt [57] vorgenommen. Die hieraus

resultierenden Daten geben an, welche Werte für die Referenzgruppe zu erwarten wäre, wenn die Alters- und Geschlechterstruktur gleich jener der Studiengruppe wäre. Die Gegenüberstellung erfolgt entsprechend den einzelnen Geschlechtern jeweils zu den Zeitpunkten t1-t3.

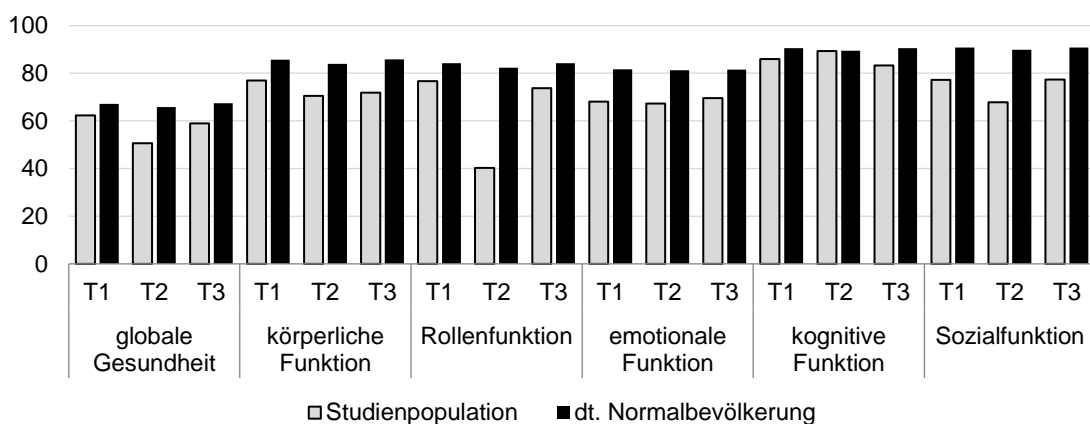
In der Studiengruppe treten intersexuelle Unterschiede stärker hervor, als in der deutschen Referenz (Differenz zwischen den Geschlechtern: Bsp. globale Gesundheit: Studie (t2)= 8,46; Referenz= 1,0).

In Bezug auf die gesundheitsbezogene LQ und alle Funktionsskalen zeigt sich für Frauen (Abb. 19) zu t1 der Studiengruppe ein deutlich niedrigeres Niveau als für die Referenzgruppe der deutschen Normalbevölkerung. Insbesondere emotionale und soziale Funktion stellen sich gegenüber der Referenzgruppe reduziert dar (Emotionsfunktion (t1): Studie= 68,1; Referenz= 81,7). Für Männer der Studiengruppe stellen sich bei den Funktionsskalen noch größere Differenzen zur männlichen Referenz dar (Soziale Funktion (t1): Studie= 66,7; Referenz= 90,5) (Tab. 6 und Abb. 20). Auch nach Alters- und Geschlechteradjustierung bleiben vor allem in den Bereichen globale Gesundheit, Rollenfunktion, emotionale und soziale Funktion erhebliche Unterschiede zwischen der Studiengruppe der vorliegenden Arbeit und der Referenz der deutschen Normalbevölkerung bestehen. Als einziges Funktionsitem vergleichbar der Normalbevölkerung ist die Kognitionsfunktion.

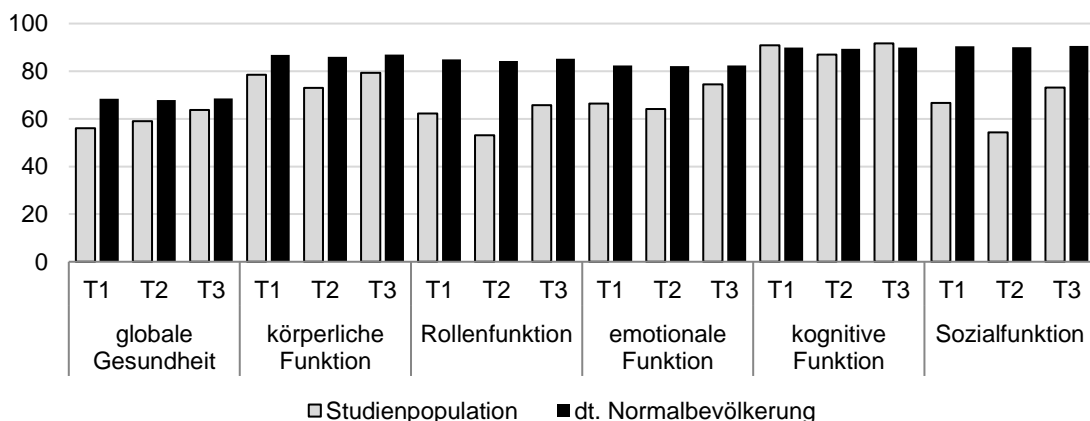
Unter der nRCT nimmt zu t2 auch die von der Studiengruppe berichtete LQ ab und die Diskrepanz zur Normalbevölkerung nimmt deutlich zu. Frauen der Studiengruppe geben vor allem ihre globale Gesundheit und Rollenfunktion als sehr eingeschränkt an und erreichen damit Werte, die weit unter jenen der Referenzgruppe liegen (t2: globale Gesundheit: Studie= 50,6; Referenz= 65,8; Rollenfunktion: Studie= 40,3; Referenz= 82,4). Für Männer der Studiengruppe sind ähnliche Tendenzen erkennbar, wenngleich das Ausmaß zwar etwas geringer ist, als für das Verhältnis von Frauen der Studiengruppe und der Normalbevölkerung. Verglichen mit der deutschen Referenzgruppe bestehen die größten Unterschiede im Bereich der Rollen- und Sozialfunktion (t2: Rollenfunktion: Studie= 53,1; Referenz= 84,3; Sozialfunktion: Studie= 54,3; Referenz= 90,0).

Mit einigen Wochen Abstand zur nRCT (t3) steigen die Parameter für die Funktionsskalen wieder an und die gesundheitsbezogene LQ verbessert sich für die Studiengruppe, wobei dieser Effekt bei den Frauen dabei stärker ist. Das Ausgangsniveau (t1) der Werte wird jedoch von den Probanden der vorliegenden Studie selten erreicht. Somit bleiben zu t3 deutliche Unterschiede zur Normalbevölkerung bestehen, wenn auch durch die vorgenommene Adjustierung nach Alter und Geschlecht ähnliche Differenzen wie zu t1 zu sehen sind. Diese bestehen für Frauen insbesondere

in den Bereichen der Körperfunktion (t3: Studie= 71,9; Referenz= 85,9) und des sozialen Lebens (t3: Studie= 77,4; Referenz= 90,8). Männliche Studienteilnehmer zeigen im Gegensatz zu den Frauen der Studie zum Zeitpunkt t3 teilweise leicht gebesserte Werte gegenüber t1, sodass in einigen Bereichen der Unterschied zur männlichen Referenzgruppe nach Adjustierung geringer ist (Bsp. t3 globale Gesundheit: Studie= 63,7; Referenz= 68,6). Ausnahmen hiervon bilden jedoch die Rollen- und Sozialfunktion, die zu t3 auf einem deutlich niedrigeren Niveau gegenüber der Referenzgruppe verbleiben (t3: Rollenfunktion: Studie= 65,7; Referenz= 85,2; Sozialfunktion: Studie= 73,1; Referenz= 90,6).

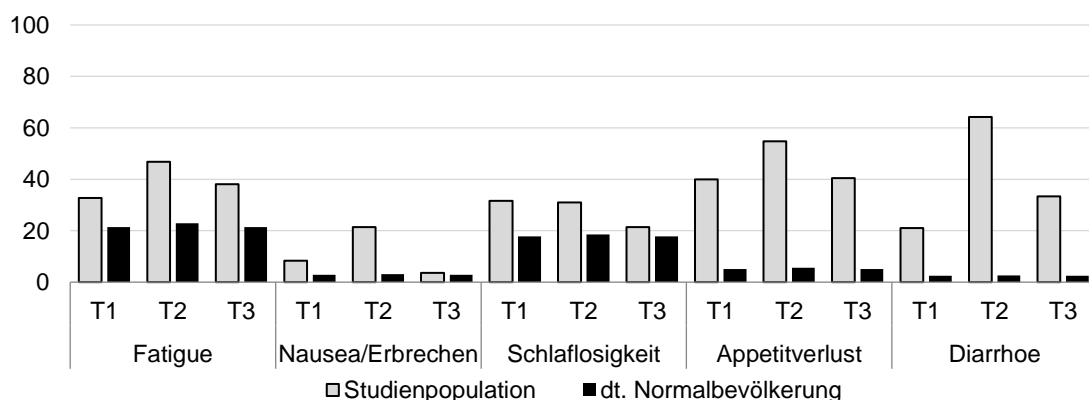


**Abb. 2:** Vergleich der globalen Gesundheit und der Funktionsbereiche des QLQ-C30 der weiblichen Studienpopulation mit Referenzdaten der deutschen (dt.) Normalbevölkerung nach Hinz et al., Mittelwerte der deutschen Referenzdaten nach Alters- und Geschlechterverteilung der Studienpopulation adjustiert; hoher Wert entspricht guter Funktion



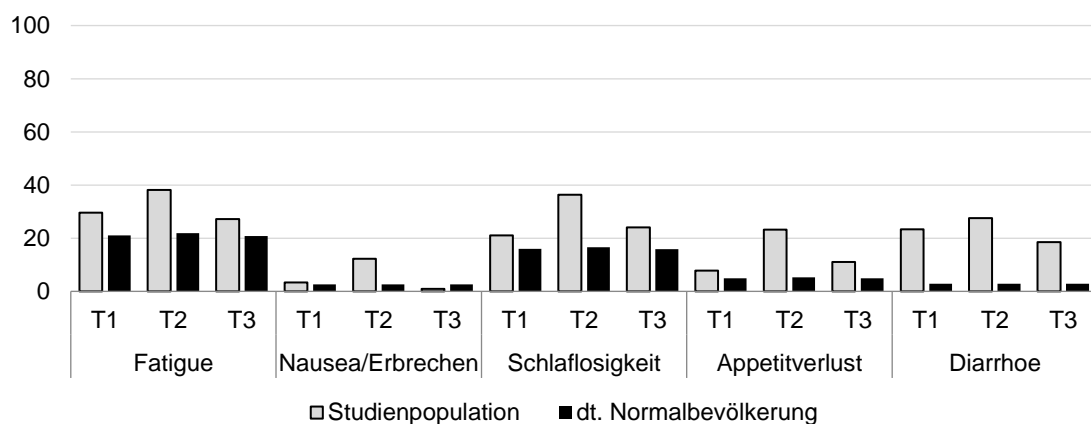
**Abb. 20:** Vergleich der globalen Gesundheit und der Funktionsbereiche des QLQ-C30 der männlichen Studienpopulation mit Referenzdaten der deutschen (dt.) Normalbevölkerung nach Hinz et al., Mittelwerte der deutschen Referenzdaten nach Alters- und Geschlechterverteilung der Studienpopulation adjustiert; hoher Wert entspricht guter Funktion

In Bezug auf die Symptomskalen konnte zu t1 durch die Adjustierung der Referenzdaten mit entsprechender gleicher Altersverteilung zwar eine leichte Reduktion der unterschiedlichen Ausprägung der Beschwerden zwischen Studien- und Referenzgruppe erreicht werden, aber bis auf wenige Ausnahmen bleibt eine deutlich stärkere Symptomausprägung in der Studiengruppe bestehen (Bsp. t1: Diarrhoe). Bei Frauen der Studiengruppe zeigen sich die Symptome mit hoher Ausprägung (Fatigue, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhoe) teilweise weit über dem Niveau der Referenzgruppe (Tab. 7). Davon sind insbesondere Diarrhoe (t1: Studie= 21,1; Referenz= 2,5) und Appetitverlust (t1: Studie= 40,0; Referenz= 5,1) betroffen (Abb. 21). Für Männer der Studiengruppe konnten ähnliche Ergebnisse mit stärkerer Symptomausprägung gefunden werden, wenn auch hier die Differenz zur deutschen Referenzgruppe geringer ausfiel (Abb. 22). Einige wenige Symptomskalen (Schmerz, Dyspnoe, NV bei Männern) zeigen sich zu t1 auf einem mit der Referenz der deutschen Normalbevölkerung vergleichbarem Niveau oder sogar leicht darunter (Tab. 6). Im Rahmen der nRCT kommt es zu einer starken Zunahme bestimmter Symptome unter denen insbesondere das weibliche Geschlecht leidet. Die Unterschiede zur weiblichen Referenzgruppen sind dabei erheblich (Bsp. t2 Diarrhoe: Studie= 64,3; Referenz= 2,7). Ähnlich wie zu t1 stellen sich bei Frauen aber Dyspnoe, Schmerzen und auch finanzielle Probleme annähernd vergleichbar zur Einschätzung der deutschen Normalbevölkerung dar (Tab. 7). Männer der Studiengruppe hingegen weisen auch zu t2 wesentlich größere finanzielle Sorgen als die männlichen Teilnehmer der Referenzgruppe auf (t2 finanzielle Sorgen: Studie= 24,6; Referenz= 7,6). Insgesamt stellen sich die Symptomskalen zum Abschluss der nRCT nochmals schlechter gegenüber der Normalbevölkerung dar als zu Beginn der nRCT.



**Abb. 31:** Vergleich ausgewählter Symptomskalen des QLQ-C30 der weiblichen Studienpopulation mit Referenzdaten der deutschen (dt.) Normalbevölkerung nach Hinz et al., Mittelwerte der deutschen Referenzdaten nach Alters- und Geschlechterverteilung der Studienpopulation adjustiert; hoher Wert entspricht ausgeprägtem Symptom

Der zu t3 beobachtete Rückgang der mit dem QLQ-C30 erfassten Symptome der Studienpopulation, geht auch mit einer Annäherung der Werte an jene der Normalbevölkerung einher. In einigen Bereichen wird ein dem der Referenzgruppe vergleichbares Niveau erreicht (Schmerz, Schlaflosigkeit, NV, und Konstipation). Ein Unterschied besteht zwischen den Geschlechtern der Studiengruppe nicht nur in der Symptomausprägung, mit höheren Werten bei Frauen, sondern auch in den einzelnen Bereichen. So ist Fatigue bei Männern der Studiengruppe in ähnlicher Weise vorhanden wie in der männlichen Referenzgruppe der deutschen Normalbevölkerung (t3 Fatigue: Studie= 27,2; Referenz= 20,8). Für Frauen besteht aber zu t3 weiterhin eine höhere Belastung durch Fatigue als in der weiblichen Referenzgruppe (t3 Fatigue: Studie= 38,1; Referenz= 21,4). Ähnliche Ergebnisse finden sich auch für Dyspnoe (t3 Dyspnoe: Männer: Studie= 13,0; Referenz= 14,4; Frauen: Studie= 21,4; Referenz= 11,3) und Appetitlosigkeit (t3 Appetitlosigkeit: Männer: Studie= 11,1; Referenz= 4,9; Frauen: Studie= 40,5; Referenz= 5,1). Die größten Diskrepanzen zur deutschen Normalbevölkerung bestehen auch zu t3 weiterhin für die Symptome Diarrhoe (t3 Männer: Studie= 18,5; Referenz= 2,8; Frauen: Studie= 33,3; Referenz= 2,5) und für Frauen, wie bereits angeführt, zusätzlich auch Appetitverlust.



**Abb. 4:** Vergleich ausgewählter Symptomskalen des QLQ-C30 der männlichen Studienpopulation mit Referenzdaten der deutschen (dt.) Normalbevölkerung nach Hinz et al., Mittelwerte der deutschen Referenzdaten nach Alters- und Geschlechterverteilung der Studienpopulation adjustiert

Wie bereits von Hinz et al. [56] beschrieben, stellt sich im Vergleich in ihrer Studie zur LQ der deutschen Normalbevölkerung gegenüber den älteren Referenzdaten von 1998 [55] eine positivere Einschätzung der gesundheitsbezogenen LQ (Differenz= 5,1) und der Funktionsbereiche dar. In der Gegenüberstellung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu den adjustierten, älteren Daten aus dem Jahr 1998 von Schwarz und Hinz [55] ergeben sich daraus in einigen Bereichen vergleichbare Werte. So werden zum Beispiel

Körperfunktion und kognitive Leistungsfähigkeit in etwa gleich eingeschätzt. Die globale Gesundheit liegt für Frauen zu Beginn der nRCT (t1) auf dem gleichen Niveau wie für die weibliche Referenzgruppe von 1998. Auch die Differenzen bezüglich der einzelnen Symptome sind, insbesondere bei Männern, geringer im Vergleich zu den Referenzdaten von 1998. Trotz dieser in einigen Bereichen geringer ausfallenden Unterschiede zwischen der Studiengruppe und den älteren Daten der deutschen Normalbevölkerung, ergeben sich prinzipiell die gleichen Entwicklungen im Verlauf der nRCT mit einer zunehmenden Diskrepanz für die meisten Funktionsbereiche und Symptome und einer geringeren LQ der Studiengruppe vor allem am Ende der nRCT (t2).

Des Weiteren erfolgte eine Gegenüberstellung der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 der Studiengruppe mit denen der europäischen Bevölkerung, die aus der Arbeit von Hinz et al. vorliegen (Tab. 6 und Tab. 7). Dabei wurden die europäischen Ergebnisse nach Alter und Geschlecht gemäß der Daten der Eurostat zur europäischen Bevölkerung adjustiert und aus den sechs einbezogenen Studien nachfolgend Mittelwerte gebildet [56]. Gegenüber den aktuellen Daten zur LQ der deutschen Normalbevölkerung ergeben sich dabei ähnliche Einschätzungen der europäischen Bevölkerung zur globalen Gesundheit. Hingegen sind Unterschiede zwischen den Geschlechtern in den anderen europäischen Studien ausgeprägter. Für Männer bestehen tendenziell eine bessere LQ sowie höhere Werte in den Funktionsbereichen und weniger Symptome. Diese Befunde stehen damit überwiegend im Einklang, mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Auch unter den Patienten mit Rektumkarzinom sind im Rahmen der nRCT eine bessere Einschätzung der einzelnen Funktionsbereiche sowie eine mäßigere Ausprägung der Symptome bei Männern zu sehen. In Bezug auf die globale Gesundheit besteht hiervon lediglich durch die zu t1 berichtete, schlechtere LQ der Männer eine Ausnahme (t1 globale Gesundheit: Männer= 56,1; Frauen= 62,3). Insgesamt ist auch im europäischen Vergleich eine deutlich eingeschränkte LQ durch die nRCT bei Rektumkarzinompatienten festzustellen (t2 globale Gesundheit: Studie= 55,9; europäische Referenz= 75,7). Etwas geringer als im Vergleich zur aktuellen deutschen Referenzgruppe stellen sich die Unterschiede im Bereich der Funktionsskalen dar. Es bleiben jedoch weiterhin für Rollen- und Sozialfunktion sowie dem emotionalen Erleben ausgeprägte Differenzen zwischen der Studiengruppe und den europäischen Daten bestehen (Bsp. t2 Rollenfunktion: Studie= 48,5; europäische Referenz= 88,1). Im Vergleich zur deutschen Referenzgruppe zeigen sich für die europäischen Daten höhere Werte in den Symptomskalen. Es wird zu t2 jedoch das Maximum der Diskrepanz in Bezug auf die Symptomausprägung gegenüber der europäischen Referenzgruppe erreicht, v.a. in den Bereichen Diarrhoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Fatigue (Bsp.



t2 Diarrhoe: Studie= 41,4; europäische Referenz= 4,9). Die zum Zeitpunkt t3 festzustellende Verbesserung der LQ der Studiengruppe führt zwar zu einer Annäherung an die Werte der europäischen Referenzgruppe, jedoch bestehen weiterhin deutlich schlechtere Ergebnisse für die Studienteilnehmer in den meisten erfassten Bereichen (Bsp. t3 Appetitverlust: Studie= 24,8; europäische Referenz= 4,9). Ausnahmen hiervon stellen die kognitive Funktion, NV und Konstipation dar (Bsp. t3 kognitive Funktion: Studie= 88,0; europäische Referenz= 90,5).

**Tab. 6:** Vergleich der Ergebnisse des QLQ-C30 der männlichen Studienpopulation mit Referenzdaten aus der Normalbevölkerung

	T1			T2			T3			Ref. Europa	dt. Ref. 2014
	S	D1	D2	S	D1	D2	S	D1	D2		
<b>Funktionsskala</b>											
globale Gesundheit	56.1	68.4	65.2	59.1	67.8	65.2	63.7	68.6	65.4	75.7	75.0
körperliche Funktion	78.4	86.8	84.2	73.0	86.1	84.1	79.3	87.0	84.5	91.0	92.2
Rollenfunktion	62.2	85.0	82.8	53.2	84.3	82.8	65.7	85.2	83.1	88.1	90.4
emotionale Funktion	66.4	82.4	80.9	64.1	82.1	80.9	74.5	82.4	80.9	83.2	83.5
kognitive Funktion	90.8	89.9	87.7	87.0	89.3	87.7	91.7	90.0	87.8	90.5	93.5
Sozialfunktion	66.7	90.5	87.4	54.3	90.0	87.4	73.1	90.6	87.5	91.5	93.4
<b>Symptomskala</b>											
Fatigue	29.6	21.0	21.8	38.2	21.9	21.9	27.2	20.8	21.4	19.5	15.5
Nausea/ Erbrechen	3.3	2.6	2.1	12.3	2.7	2.1	0.9	2.6	2.1	3.1	2.2
Schmerz	16.1	24.9	21.8	28.3	25.6	21.9	17.6	24.7	21.5	16.5	16.7
Dyspnoe	14.4	14.6	13.9	27.3	15.5	13.9	13.0	14.4	13.6	11.1	7.5
Schlaflosigkeit	21.1	16.0	21.0	36.4	16.6	21.0	24.1	15.9	20.7	15.7	12.4
Appetitverlust	7.8	4.9	5.7	23.2	5.2	5.6	11.1	4.9	5.6	4.8	3.8
Konstipation	7.8	1.9	5.6	4.5	2.1	5.7	3.7	1.9	5.4	5.2	2.2
Diarrhoe	23.3	2.9	2.7	27.5	2.9	2.8	18.5	2.8	2.7	4.9	2.5
finanzielle Probleme	17.2	7.2	8.4	24.6	7.6	8.3	15.7	7.1	8.4	5.7	4.8

D1 und D2 sind entsprechend der Verteilung in der Studiengruppe nach Alter und Geschlecht adjustierte Werte der deutschen Normalbevölkerung, Referenz Europa und Referenz Deutschland 2014 (Dtl.) sind nicht entsprechend der Studienpopulation, sondern nach den Angaben der Eurostat adjustiert. S= Studienpopulation, D1= deutsche Referenz 2014 (Hinz et al.), D2= deutsche Referenz 2001 (Schwarz et. Hinz), Ref.= Referenz

**Tab. 7:** Vergleich der Ergebnisse des QLQ-C30 der weiblichen Studienpopulation mit Referenzdaten aus der Normalbevölkerung

	T1			T2			T3			Ref. Europa	dt. Ref. 2014
	S	D1	D2	S	D1	D2	S	D1	D2		
<b>Funktionsskala</b>											
globale Gesundheit	62.3	67.2	61.8	50.6	65.8	60.5	58.9	67.4	62.1	75.7	75.0
körperliche Funktion	77.0	85.8	80.2	70.5	84.0	77.8	71.9	85.9	80.4	91.0	92.2
Rollenfunktion	76.7	84.2	79.1	40.3	82.4	76.9	73.8	84.3	79.4	88.1	90.4
emotionale Funktion	68.1	81.7	74.9	67.3	81.2	74.3	69.6	81.6	74.9	83.2	83.5
kognitive Funktion	86.0	90.6	85.4	89.3	89.5	83.7	83.3	90.6	85.5	90.5	93.5
Sozialfunktion	77.2	90.8	87.5	67.9	89.9	86.2	77.4	90.8	87.4	91.5	93.4
<b>Symptomskala</b>											
Fatigue	32.7	21.4	26.9	46.8	22.9	29.3	38.1	21.4	26.7	19.5	15.5
Nausea/ Erbrechen	8.3	2.8	4.0	21.4	3.1	4.5	3.6	2.8	4.0	3.1	2.2
Schmerz	21.7	24.6	25.2	31.0	25.9	26.8	23.8	24.2	24.9	16.5	16.7
Dyspnoe	8.3	11.4	15.5	16.7	12.6	17.5	21.4	11.3	15.4	11.1	7.5
Schlaflosigkeit	31.7	17.8	29.2	31.0	18.6	30.7	21.4	17.8	28.7	15.7	12.4
Appetitverlust	40.0	5.1	8.6	54.8	5.6	9.6	40.5	5.1	8.6	4.8	3.8
Konstipation	8.8	4.3	6.4	0.0	4.6	6.7	0.0	4.3	6.4	5.2	2.2
Diarrhoe	21.1	2.5	2.8	64.3	2.7	3.1	33.3	2.5	2.8	4.9	2.5
finanzielle Probleme	20.4	6.7	9.2	11.9	7.4	10.2	14.3	6.7	9.2	5.7	4.8

D1 und D2 sind entsprechend der Verteilung in der Studiengruppe nach Alter und Geschlecht adjustierte Werte der deutschen Normalbevölkerung, Referenz Europa und Referenz Deutschland 2014 (Dtl.) sind nicht entsprechend der Studienpopulation, sondern nach den Angaben der Eurostat adjustiert. S= Studienpopulation, D1= deutsche Referenz 2014 (Hinz et al.), D2= deutsche Referenz 2001 (Schwarz et. Hinz), Ref.= Referenz

### 3.5 Vergleich Patienten-berichteter Symptome und Einschätzungen nach *Common Toxicity Criteria of Adverse Events*

Zur Gegenüberstellung der Patienten-berichteten Symptome und der Einschätzung von Seiten des medizinischen Fachpersonals wurde eine vergleichende Analyse bezüglich solcher unerwünschten Wirkungen (Enteritis, Hautirritationen, Diarrhoe und Probleme der Miktion und Defäkation) angestellt, die im Rahmen einer nRCT auftreten können. Auffällig sind hierbei deutliche Diskrepanzen zwischen den subjektiv empfundenen und berichteten Beschwerden der Patienten und der im Verhältnis geringeren Einschätzung durch das medizinische Personal zu allen Zeitpunkten (t1-t3). So wird eine Inkontinenz von den Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum, im Ausmaß schwankend, aber deutlich als unerwünschte Wirkung berichtet. Jedoch lediglich die postoperative Inkontinenz (t4) wird anhand der CTCAE v. 3.0 von Seiten des medizinischen Fachpersonals ähnlich eingestuft. Für die erfassten Symptome Diarrhoe und Miktionsprobleme werden ebenfalls deutliche Belastungen durch die Patienten selbst berichtet. Hautirritation und Enteritis sind demgegenüber von etwas mäßiger Ausprägung, jedoch trotzdem in einem relevanten Maß berichtet worden. Bis auf die oben angeführte Ausnahme bezüglich der Inkontinenz zu t4 wird entsprechend der CTCAE v. 3.0-Einteilung kein entsprechendes Korrelat der Symptomeinschätzung seitens des medizinischen Fachpersonals erfasst. Der aus dem QLQ-C30 bzw. QLQ-CR38 zu t2 ersichtliche Patienten-berichtete Anstieg, und dem damit in der Regel auch einhergehendem Maximum der betrachteten Beschwerden, findet kein entsprechendes Korrelat in der Wertung nach CTCAE v. 3.0. Nach CTCAE v. 3.0-Einteilung sind Schwankungen im zeitlichen Verlauf zwar in der Regel auch zu erkennen und Symptome mit größerer Ausprägung erreichen meist auch eine höhere Punktzahl, jedoch bestehen nach CTCAE v. 3.0 tlw. nur marginale Unterschiede, welche die unterschiedliche Entwicklung, mit passager deutlichem Anstieg einzelner Symptomausprägungen für die Patienten, nicht entsprechend wiedergeben.

## 4 Diskussion

Den Einfluss der neoadjuvanten Radiochemotherapie auf die LQ von Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom zu erfassen, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Im Beobachtungszeitraum von Dezember 2008 bis September 2010 wurden dazu Daten von 51 Patienten, bei abnehmender Rücklaufrate im zeitlichen Verlauf, mit den validierten Fragebögen der EORTC, QLQ-C30 und QLQ-CR38, erhoben [40,42,58]. Um die evaluierten Ergebnisse besser werten und einordnen zu können, ist ein Vergleich mit dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand in diesem Bereich erforderlich. Besondere Beachtung erfahren hierbei der zeitliche Verlauf sowie die alters- und geschlechtsspezifische Betrachtung der LQ. Weitere potentielle Einflussfaktoren wurden ebenso erfasst und in ihrer Bedeutung bewertet. Um eine Einordnung in einen gesamtgesellschaftlichen Kontext zu ermöglichen, erfolgte zudem eine Gegenüberstellung mit Referenzdaten aus der Normalbevölkerung.

### 4.1 Lebensqualität im zeitlichen Verlauf - Interpretation der Ergebnisse der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-CR38 des gesamten Studienkollektiv

Aus der Literatur bekannt sind Studien, die die LQ einer RCT im Vorfeld eines operativen Eingriffes untersucht haben. Überwiegend bestanden jedoch größere Abstände zwischen den einzelnen Messzeitpunkten oder der Fokus wurde auf die chirurgische Intervention oder Langzeiteffekte gerichtet bzw. andere Instrumente zur Datenerhebung verwendet.

Die mit der vorliegende Arbeit vergleichbare Studie von Herman et al. [59] erhob die Daten zur Lebensqualität in einem US-amerikanischen Kollektiv von 50 Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom und Langzeit-Radiotherapie zu ähnlichen Zeitpunkten setzte dabei den QLQ-C30 als auch das entitätsspezifische Modul QLQ-CR38 sowie dessen revidierte Fassung QLQ-CR29 ein (zu Beginn dieser Dissertation noch nicht vorliegend), eingesetzt. Eine Auswertung getrennt nach Geschlecht und Alter sowie eine postoperative Betrachtung wurden jedoch nicht durchgeführt, sodass eine Gegenüberstellung auf die ersten drei Zeitpunkte der gesamten Studienpopulation beschränkt bleiben muss. Zunächst fällt das niedrigere Ausgangsniveau in allen Funktionsbereichen der deutschen Studienteilnehmer gegenüber dem amerikanischen Kollektiv auf (Bsp. Körperfunktion t1: Studie= 77,9; Herman= 88,0). Hierfür ist neben kulturellen Einflüssen der Zeitpunkt der Befragung der Patienten als mögliche Ursache zu diskutieren. Herman et al. erhoben noch vor Beginn des stationären Krankenhausaufenthaltes die Daten, während sich die Patienten in der vorliegenden Arbeit bereits im stationären *Setting* befanden. Die dadurch möglicherweise geänderte

Wahrnehmung und Bewusstwerdung, der für sie gegenwärtigen, ernsthaften Situation hat eine Auswirkung auf die Einschätzung der Lebensqualität bzw. der Funktionsbereiche. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es zu einer Abnahme der globalen LQ sowie aller Funktionsskalen am Ende der nRCT (t2) kommt. In besonderer Weise und von klinisch-signifikantem Ausmaß ist hiervon die Rollen- und Sozialfunktion betroffen. Diese Einschnitte in wesentliche Bereiche des Lebens durch die nRCT stellen sich bei Herman et al. teilweise deutlicher dar und erreichen dann auch ein statistisch-signifikantes Ausmaß (globale Gesundheit, physische Funktion, Rollenfunktion). Der deutliche Anstieg von acht von neun Symptomskalen zu t2 ist ein passagerer Effekt der nRCT. Besonders affektiert sind hiervon NV, Fatigue, Appetitverlust und Diarrhoe. Der Rückgang der Beschwerdestärke zu t3 erfolgt in etwa auf Höhe des Ausgangsniveaus (t1). Diese Ergebnisse gehen mit denen von Herman et al. konform. Die Levels der Symptomausprägung befinden sich dabei auf vergleichbarer Höhe.

Die Erfassung entitätsspezifischer Problemfelder erfolgte mittels des kolorektalen Moduls QLQ-CR38. Die Anwendung dieses Moduls für das KRK wurde von einigen Autoren kontrovers diskutiert, so dass die Entwicklung separater Module für das Kolon- und das Rektumkarzinom vorgeschlagen wurde [60]. Gurjal et al. betonten jedoch, dass der Einsatz eines Instrumentes, welches beide Entitäten umfasst, einen Vergleich zwischen beiden ermöglicht und für Patienten mit einer Krebserkrankung des rektosigmoidalen Übergangs besser geeignet ist [61]. In der vorliegenden Arbeit imponieren von Beginn an geringe Zukunftsperspektiven und schlechte Werte für die Sexualfunktion. Beide bleiben im Beobachtungszeitraum relativ konstant auf einem niedrigen Niveau. Eine Beeinflussung durch die nRCT ließ sich nicht sicher eruieren. Ein Effekt, wie er bei Pucciarelli et al. [48] und Urso et al. [62] beschrieben wurde und eine Verbesserung der Zukunftsperspektiven im zeitlichen Verlauf aufzeigt, kann in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Möglicherweise ist dieser Effekt der im Verlauf steigenden Zukunftsperspektive im Rahmen des Phänomens der *response shift* [50,63] zu werten und der Beobachtungszeitraum der vorliegenden Arbeit hierfür zu kurz. Als weiterer Faktor ist das stationäre *Setting* zu den Zeitpunkten t1 und t2 zu diskutieren, welches sowohl weniger Raum für Intimität bietet als auch durch einen direkten Kontakt zu Mitpatienten und deren Schicksalen sowie einem Milieu des Krankseins geprägt ist. Trotz wieder gestiegener LQ zu t3, bleibt für die Patienten aufgrund der noch anstehenden Operation ein weiterer nicht ab- und einschätzbarer Faktor bestehen, der sich durchaus denkbar negativ auf die Zukunftsperspektive auswirken kann.

Zu t4 sind in allen Funktionsbereichen Einschnitte festzustellen. Nun zeigt sich auch in der bislang unbeeinträchtigten kognitiven Funktion ein deutlicher Einbruch (t3= 88,0; t4=

75,0). Das Körperbild zeigt sich zu t2 negativer und eine deutliche Erholung bleibt in der Zwischenzeit aus. Der invasive Eingriff einer Operation mit zumindest passagerer Stoma-Anlage senkt die Integrität und Zufriedenheit des eigenen Körpers deutlich. Das Körperbild wird zu t4 als am deutlichsten eingeschränkt empfunden. Die Neuanlage eines Stoma im Zuge des operativen Verfahrens spielt hierbei wahrscheinlich eine wichtige Rolle. Sharpe et al. konnten in ihrer prospektiven Studie an 79 KRK-Patienten zeigen, dass das Vorhandensein eines Stoma einen negativen Einfluss auf das Körperbild hat, was wiederum einen starken Prädiktor für Angst und Depression darstellt [64]. Ein negativer Einfluss auf die LQ ist jedoch nicht sicher zu eruieren, zumal sich in der Literatur keine eindeutigen Hinweise für eine geringere LQ bei Patienten mit einer dauerhaften Stoma-Anlage nach abdominoperinealer Exzision finden lassen, wie Pachler und Wille-Jørgensen in ihrer Übersichtsarbeit [65] und Orsini et al. [66] zeigen konnten.

Stoma-bezogene Probleme gehören für Patienten mit Stoma zu den Symptomen mit größter Ausprägung. Die Werte zeigen sich durch die nRCT (t2) nur wenig verändert und der Rückgang zu t3, im Gegensatz zu Herman et al. [59], lässt einen besseren Umgang und gesteigerte Fertigkeiten in der Handhabung vermuten, die durch eine längere Umgangszeit und Schulung bedingt sein können. Der postoperative Wiederanstieg Stoma-assoziiierter Probleme ist am ehesten durch die Neuanlage bei Patienten bedingt, welche bislang ohne Stoma lebten und ein entsprechend geringeres Wissen im Umgang damit haben.

Unter nRCT (t2) zeigt sich die stärkste Zunahme von Miktions- und Defäkationsproblemen. Zudem machen sich am Ende der nRCT die Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen bemerkbar. Einer Erholung im therapiefreien Intervall (t3), die jedoch unter dem Ausgangsniveau bleibt, folgt postoperativ eine erneute Zunahme der genannten Symptome. Allgemein stellen sich alle Symptomskalen durch die nRCT negativ beeinflusst dar, zeigen sich aber im Verlauf wieder rückläufig, wenn auch auf einem weiterhin hohen Niveau (z.B. Miktionsprobleme, Gewichtsverlust). Es finden sich ganz ähnliche Verläufe in der Literatur, so z.B. bei Herman et al. [59], doch imponieren wiederum teilweise deutlich höhere Werte der Symptomskalen (z.B. Miktionsprobleme, Gewichtsverlust und Stoma-assoziierte Probleme).

Insgesamt lässt sich so ein eindeutiger Effekt der nRCT auf die LQ der Patienten feststellen, wobei insbesondere das psychosoziale Leben und Symptome wie bspw. Fatigue und Defäkationsprobleme negativ beeinflusst werden. Da eine nRCT neben den klinischen *Outcomes* Überlebenszeit, lokale Tumorkontrolle und Sphinkter-erhaltende Operation auch eine symptomorientierte Therapie darstellt, wird sie somit im Sinne einer Reduktion von Beschwerden und damit gesteigerten LQ eingesetzt. Die zunächst

paradox erscheinende Entwicklung einer nRCT ist als ein transienter negativ und verstärkend wirkender Effekt mit Zunahme der akuten Nebenwirkungen zu betrachten. Zu den Bereichen, welche die globale LQ am meisten beeinträchtigen, zählen in der Literatur häufig beschriebene Symptome des KRK und dessen Therapie wie Miktionsprobleme, Fatigue und gastrointestinale Probleme zu nennen. Die Ergebnisse vorangegangener Studien können somit bestätigt werden [59,67].

Das auch in der vorliegenden Arbeit aufgetretene Phänomen, dass Fragen zu sexuellem Empfinden und insbesondere weiblichen sexuellen Problemen nur selten beantwortet wurden, ist bereits in der Literatur z.B. von Rotonda et al. [68] und Gurjal et al. [61] beschrieben worden. Möglicherweise ist neben einer zu großen Indiskretion, vielleicht auch in der Art der Fragestellung begründet, eine nicht gegebene Relevanz für die Gruppe der Studienteilnehmer ein Grund für die zu einer fundierten Analyse nicht ausreichende Beteiligung.

#### 4.2 Lebensqualität im zeitlichen Verlauf - Interpretation der Ergebnisse unter Beachtung von Alter und Geschlecht

Mit Verbesserung der therapeutischen Optionen und der klinischen Outcomes ist eine Entwicklung hin zu einer zunehmend individualisierten Therapiestrategie in den Blick geraten. Dabei stellen sich folgende Fragen: Welche Patienten profitieren von welcher Therapie? Gibt es messbare Biomarker? Die stärker am Individuum ausgerichtete Orientierung der Therapie ist zweifellos sinnvoll und ist und wird weiter Gegenstand der Forschung bleiben müssen [69,70].

Vor diesem Hintergrund einer verstärkt auf das Individuum fokussierten Entscheidungsfindung zur Behandlung des Rektumkarzinoms, ist eine Identifizierung der Patienten unabdingbar, welche im besonderen Maße unter einer RCT leiden. So können eine adäquate Weichenstellung zusammen mit dem Patienten in der Entwicklung einer Therapiestrategie und eine Reaktion auf negative Effekte der Behandlung möglich werden. Dies kann durch Patienten-berichtete Outcomes gestützt werden. Die Kenntnisse aus der Lebensqualitätsforschung können eine Verbesserung der Aufklärung von Patienten zur Folge haben und mit dem so informierten Patienten zur gemeinsamen Entscheidungsfindung führen [48].

Um diesen Überlegungen Rechnung zu tragen, erscheint die Durchführung einer Subgruppenanalyse der Daten aus der Studienpopulation notwendig. Grundlegend ist die Betrachtung der verschiedenen Alters- und Geschlechtsgruppen. Schwarz und Hinz [55] sowie Hjermstad [57] konnten in ihren Untersuchungen der deutschen und norwegischen Normalbevölkerung den Einfluss dieser Größen aufzeigen. Für Rektumkarzinompatienten sind hierzu Angaben nur limitiert in der Literatur zu finden.

Mit steigendem Alter nimmt die Anzahl und Schwere körperlicher Symptome zu und es treten vermehrt Einschränkungen in den Funktionsbereichen auf. Diese generelle Aussage aus Studien der Normalbevölkerung, wie z.B. in einer Untersuchung von Waldmann et al. [71] gezeigt, gilt ebenso für Patienten mit Rektumkarzinom unter nRCT. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich dies in den bereits zu Beginn der nRCT schlechteren Funktionswerten der  $\geq 70$ jährigen gegenüber den jüngeren Studienteilnehmern, v.a. der gesundheitsbezogene LQ, Körper- und Rollenfunktion. Einen stärkeren Einschnitt durch die nRCT verspüren jedoch insbesondere die Patienten  $<70$  Jahre. Es fallen alle Funktionen stärker ab als bei den älteren Studienteilnehmern. Interessanterweise können bei den  $>70$  jährigen entgegen den Erwartungen sogar steigende Werte beobachtet werden (z.B. gesundheitsbezogene LQ, emotionale Funktion). Es ist hierbei ein Effekt der veränderten Umgebung im stationären *Setting* mit intensiver Betreuung durch medizinisches und psychologisches Fachpersonal, physiotherapeutischen Angeboten und Kontakten zu anderen Patienten als eine Ursache zu diskutieren. Eine Krankheitsverarbeitung durch wiederholte Aufklärung und dadurch Bewusstwerdung der Situation ist ein weiterer Aspekt, welche durchaus unterschiedliche Auswirkungen auf die Wahrnehmung und die internalen Standards und somit eines *response shift* haben können. Burke et al. [72] konnten in einer Studie an zehn Patienten durch regelmäßige, angeleitete Übungen in den Bereichen von Physis, Spiritualität, Psychologie und Sozialkompetenz einen positiven Einfluss auf die LQ präoperativ zeigen. Es ist vorstellbar, dass Personen, die bisher im Berufsleben standen und tendenziell weniger Begleiterkrankungen hatten, die Nebenwirkungen der nRCT subjektiv intensiver wahrnehmen und, von einem höheren Level kommend, als einschneidender betrachten und die Möglichkeiten und Angebote eines stationären Aufenthaltes weniger als positiv bewerten als vielmehr als zusätzliche Einschränkung der LQ sehen.

Während bei den unter 70jährigen eine Erholung mit Zunahme der Funktionsskalen zwischen dem Ende der nRCT und der geplanten Operation besteht, ist dieser Effekt bei den älteren Patienten nur bedingt vorhanden. Vielmehr stellen sich die meisten Items abnehmend dar und erreichen zu t4 ihr Minimum mit teilweise deutlichem Abstand zur Gruppe der unter 70jährigen.

Hinsichtlich der erfassten Symptome zeigt sich ein vergleichbares Bild mit wiederum höheren Ausgangswerten (t1) bei den älteren Patienten, jedoch stärkerem Anstieg zu t2 in der Gruppe der  $<70$ jährigen. Fatigue, Diarrhoe, Appetitverlust und Schlaflosigkeit erreichen in beiden Altersgruppen zu t2 höchste Ausprägung. Das Schmerzen bei den  $<70$ jährigen mit Werten von  $>40$  auftreten, ist möglicherweise einer bis dato für sie ungekannten Schmerzsymptomatik geschuldet. Weiterhin leiden  $<70$ jährige Patienten auch signifikant mehr unter NV ( $p= 0,032$ ) sowie finanziellen Sorgen ( $p= 0,013$ ) als zu



t1. Auch hier ist von einem transienten Effekt der nRCT auszugehen, der sich zum Zeitpunkt t3 weitestgehend regredient zeigt. Beachtenswerte Ausnahmen bilden hierbei Dyspnoe und Stoma-assoziierte Probleme bei den <70jährigen sowie chemotherapeutische Nebenwirkungen, die sich konstant bzw. zunehmend zeigen.

Postoperativ sind alle Symptome bei den <70jährigen verstärkt, während bei den ≥70jährigen Studienteilnehmern in einigen Bereichen ein Symptomrückgang zu verzeichnen ist (Gewichtsverlust, Diarrhoe).

Insgesamt zeigt sich nach aktueller Studienlage kein einheitliches Bild zum Einfluss des Alters auf die LQ. Einige Untersuchungen konnten eine Abnahme der LQ mit zunehmendem Alter finden [73,74], während eine gegenteilige Entwicklung [75] ebenfalls zu beobachten ist.

In der Analyse nach Geschlecht ist zu erkennen, dass Frauen vor Beginn der nRCT (t1) eine höhere Integrität in den erfassten Funktionsbereichen besitzen, obwohl Symptome eine höhere Einschätzung erfahren als bei den männlichen Studienteilnehmern. Die LQ wird von Frauen zu t1 höher eingeschätzt. Die weiblichen Patientinnen leiden jedoch stärker unter der nRCT. Dies zeigt sich in den deutlichen Einbrüchen am Ende der nRCT (t2) in meisten Funktionsbereichen. Die gesundheitsbezogene LQ wird nun deutlich schlechter als bei den Männern eingeschätzt (t2 LQ: Frauen= 50,6; Männer= 59,1). Die Rollenfunktion stellt sich zu t2 und t4 dramatisch herabgesetzt dar. Hierbei ist v.a. zu t2 die eingeschränkte Möglichkeit zur Wahrnehmung familiärer und beruflicher Aufgaben im stationären *Setting* als auslösendes Moment mit in Betracht zu ziehen. Zwar zeigen sich alle Symptome zu t3 rückläufig, jedoch sind die gravierenden Anstiege unter nRCT zu t2 (v.a. Diarrhoe, Appetit- und Gewichtsverlust, Fatigue und NV) stärker beim weiblichen Geschlecht und bleiben auch zu t3 auf einem hohen Niveau bestehen. Miktionsbeschwerden stellen insbesondere Probleme der männlichen Patienten dar. Beide Geschlechter sind in den meisten erfassten Symptomen in vergleichbarem Ausmaß vom operativen Eingriff zu t4 betroffen, wobei bei Frauen das höhere Ausgangsniveau zu beachten ist.

Durch eine weitere Differenzierung der Studienpopulation nach Geschlecht und zusätzlicher Einteilung entsprechend den Altersgruppen <70 bzw. ≥70 Jahre können weitere Informationen und Tendenzen ergänzend zu den bereits angeführten, bisherigen Analysen gemacht werden.

Zunächst muss ein deutlich niedrigeres Ausgangsniveau der LQ bei ≥70 jährigen männlichen Patienten konstatiert werden, wobei aber unter nRCT (t2) ist bei dieser Subgruppe ein Anstieg der gesundheitsbezogenen LQ und weiterer Funktionsbereiche festzustellen ist. Hier bleibt aufgrund des zunächst paradox wirkenden Zuwachs der LQ zu diskutieren, ob diese Subgruppe von der veränderten Umgebung mit intensiver

pflegerischer Versorgung und Interaktion mit medizinischen Fachpersonal und Mitpatienten im besonderen Maße profitiert.

Der negativste Einfluss einer nRCT ist in der Gruppe der Frauen unter 70 Jahren zu beobachten. Hier ergeben sich die stärksten Einschnitte in den Funktionsbereichen (gesundheitsbezogene LQ, Rollenfunktion, physische Funktion) und die höchsten Werte in den Symptomskalen (v.a. Diarrhoe, Appetitverlust, NV und Fatigue). Die soziale Funktionalität aber scheint im Gegensatz zu den anderen Untergruppen unbeeinträchtigt.

Für weibliche Patientinnen über 70 Jahre kann ein Erholungseffekt im therapiefreien Intervall zu t3, wie er in den anderen Subgruppen zu verzeichnen ist, nicht gefunden werden. Überwiegend sind für über 70 jährige Frauen weiter zunehmende Symptombelastungen (chemotherapeutische Nebenwirkungen, Fatigue, Appetit- und Gewichtsverlust, gastrointestinale Beschwerden) und Funktionseinschränkungen (Körperfunktion, kognitive Funktion) festzustellen. Die LQ nimmt zu t3 weiter ab. Über den gesamten Verlauf hin wird von dieser Subgruppe der über 70 jährigen Frauen auch die schlechteste Einschätzung hinsichtlich der sexuellen Funktion gegeben.

Männer über 70 Jahre zeigen bis t3 einen relativ stabilen Verlauf (Ausnahme Dyspnoe zu t2), erfahren nach Operation zu t4 aber einen sehr deutlichen Abfall der LQ mit niedrigsten Werten für Zukunftsperspektive und Sexualfunktion. Diese sind bei Männer unter 70 Jahren im Vergleich mit allen Subgruppen zu t4 am höchsten.

#### 4.3 Lebensqualität und Radiochemotherapie - Bedeutung weiterer Einflussfaktoren

Um den unterschiedlichen sozialen Ausgangspunkten und medizinischen Eckdaten (siehe Tab. 4 und Tab. 5) Rechnung zu tragen, wurde eine Analyse der erhobenen Daten zur Lebensqualität unter Berücksichtigung dieser Faktoren durchgeführt.

Einen Einfluss auf die Studienergebnisse scheint hierbei unter anderem das UICC-Stadium zu haben. Patienten im Stadium IV zeigen signifikant höhere Werte im Vergleich zu den Stadien II und III für Appetitverlust ( $p= 0,020$ ) bereits vor Beginn der nRCT und für chemotherapeutischen Nebenwirkungen im Verlauf ( $p= 0,006$ ). Tendenziell lagen die Werte in den UICC-Stadien III und IV über denen des Stadiums II (z.B. Zukunftsperspektive, Emotionsfunktion). Für die gesundheitsbezogene LQ gilt dies jedoch nur für die ersten beiden Zeitpunkte (t1, t2). Nach Abschluss der nRCT werden zu t3 und t4 gegenüber den Stadien II und III interessanterweise für das UICC Stadium IV bessere Einschätzungen der LQ gefunden. Möglicherweise überwiegt bei diesen Patienten die Reduktion von Symptomen durch die Grunderkrankung das Ausmaß der Nebenwirkungen durch die Therapie stärker als in den Patientengruppen ohne

Fernmetastasen, sodass die subjektive Wahrnehmung eine Verbesserung der LQ anzeigt.

Lag zu Beginn der nRCT eine Stenosierung des Rektumkarzinoms vor, ist ein größerer Gewichtsverlust zu t1 zu verzeichnen gewesen (t1,  $p = <0,001$ ) und im Verlauf wurden mehr chemotherapeutische Nebenwirkungen angegeben (t3,  $p = 0,034$ ). Ohne Stenosierung wurde im Vergleich die Zukunftsperspektive und Sexualfunktion besser eingeschätzt. Die meisten Funktionsbereiche inklusive der gesundheitsbezogene LQ blieben jedoch im Verlauf ohne signifikant unterschiedliche Entwicklungen, sodass eine wesentliche Beeinflussung der Lebensqualität durch das Vorliegen einer Stenosierung des Rektums nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Lage des Karzinoms ab ano hatte einen Einfluss auf die Symptome Appetitverlust, Diarrhoe sowie chemotherapeutische Nebenwirkungen. In der Gruppe des am weitesten distal gelegenen Rektumkarzinoms (0- 6cm ab ano) zeigten sich diese Symptome zu t2 und t4 stärker ausgeprägt. Generell hatte die Tumorlokalisation aber keinen Einfluss auf die LQ in der vorliegenden Arbeit.

Unter den in der Studie eingesetzten Radio- bzw. Chemotherapieregimen (siehe Tab. 5), konnte in keinem Bereich der LQ und zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied eruiert werden. Bei jedoch geringen Fallzahlen in den Subgruppen, die vom Standardtherapieregime (50,4 Gy GD à 28 Fraktionen, Xeloda + Oxaliplatin) abweichen, ist eine Bewertung in Bezug auf ihren Einfluss auf die LQ nur sehr eingeschränkt möglich.

Die Anzahl an Nebendiagnosen bleibt ohne einheitliches Bild in Bezug auf die LQ. Für multimorbide Patienten, mit mehr als fünf Begleiterkrankungen, zeigen sich zwar im Zuge der nRCT mehr Belastungen durch NV und chemotherapeutische Nebenwirkungen, andererseits ergeben sich Bereiche mit besseren Ergebnissen im Vergleich zu Patienten mit weniger Begleiterkrankungen. Prinzipiell erscheint eine stärkere Belastung durch die nRCT bei Multimorbidität möglich und im Allgemeinen ist Multimorbidität eher mit einem höheren Alter assoziiert [76]. In unserer Analyse ergeben sich jedoch keine vergleichbaren Entwicklungen, sodass der Anzahl an Nebendiagnosen als Einflussfaktor auf die LQ eine eher untergeordnete Rolle zugewiesen werden muss. Des Weiteren ist zu diskutieren, ob wenige Nebendiagnosen mit einer relativ höheren Gesundheit vor der nRCT einhergehen und nachfolgend die Einschnitte durch die nRCT im Verhältnis zu denjenigen mit langer Krankheitsgeschichte und Multimorbidität als invasiver wahrgenommen und als dramatischer gewertet werden.

Das Verhalten des Körpergewichtes vor Beginn der nRCT bleibt im Beobachtungszeitraum ohne statistisch-signifikanten Einfluss auf die LQ, außer in Bezug auf Dyspnoe zum Zeitpunkt t2. Eine allgemeine Tendenz zu höheren

Funktionswerten (u.a. Körperfunktion, kognitive Funktionalität, Körperbild) und teilweise geringeren Symptomen (Fatigue, chemotherapeutische Nebenwirkungen) ist jedoch zuerkennen, wenn das Körpergewicht vor der nRCT stabil geblieben ist. Dies ist wiederum vereinbar mit der in der Literatur zu findenden Assoziation zwischen Gewichtsverlust zum Diagnosezeitpunkt, als Symptom des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms, und einer höheren Mortalität [77]. Dabei werden auch Zusammenhänge mit anderen Erkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus [78], kardialen [79] und pulmonalen Erkrankungen [80], diskutiert.

Vor Beginn der nRCT wurde vom medizinischen Fachpersonal der Karnofsky-Index als *Performance*-Status erhoben. Es lassen sich dabei bereits signifikante Unterschiede in den Bereichen Körperfunktion, kognitiver Funktion, Fatigue, Körperbild und Zukunftsperspektive zu t1 aufzeigen, bei denen eine geringere Einschätzung des *Performance*-Status mit geringeren Funktions- und höheren Symptomwerten einhergeht. Im Beobachtungszeitraum sind zwischen den unterschiedlichen Karnofsky-Indices ähnliche Entwicklungen und Auswirkungen der nRCT zu erkennen, wobei Patienten mit Karnofsky-Indices von 90% und insbesondere 100% eine bessere LQ aufweisen. Zu t3 fällt der Unterschied zu Gruppen mit geringeren Karnofsky-Indices auch statistisch-signifikant aus. Der *Performance*-Status, erfasst vor Beginn der nRCT, hat also einen Einfluss auf die Einschätzung der LQ und einzelner Symptome und Funktionen. Bei zunehmend vergleichbaren Verläufen von unterschiedlichen Ausgangsniveaus in den einzelnen Subgruppen, ist eine abnehmende Bedeutung des *Performance*-Status vor Therapiebeginn auf die LQ denkbar. Anzunehmen ist aber, dass diejenigen mit höheren Karnofsky-Indices auch zwischen Ende der nRCT und der geplanten Operation (t3) mit der Alltagsbewältigung in der Häuslichkeit besser zurechtkommen und sich dies gegenüber jenen, die mehr Hilfestellung benötigen, in einer höheren LQ, wie der vorliegenden Arbeit, niederschlägt.

In der Analyse nach Angaben des Familienstandes konnte gegenüber verheirateten Probanden bei verwitweten Patienten eine signifikant schlechtere LQ ( $p= 0,004$ ) und kognitive Funktion ( $p= 0,001$ ) vier bis sechs Wochen nach nRCT (t3) nachgewiesen werden. Auffallend stärker ausgeprägt waren zu diesem Zeitpunkt auch Appetitverlust und Diarrhoe. Möglicherweise sind weniger soziale Kontakte und eine damit eingeschränkte Kommunikation gegenüber verheirateten Patienten ein zugrundeliegender Aspekt, der während des stationären Aufenthaltes (t1, t2) weniger von Bedeutung ist und zu den Unterschieden zu t3 führt. Da jedoch insgesamt wenige Patienten zum Familienstand Angaben machten, ist die Aussagekraft der Beobachtungen begrenzt.

Bei Patienten, die bereits vor Beginn der nRCT mit einem Stoma versorgt wurden, ist eine herabgesetzte Sexualfunktion (t1:  $p= 0,003$ ; t3:  $p= 0,014$ ) gegenüber Studienteilnehmern ohne Stoma festzustellen und es treten stärkere Beschwerden durch Gewichtsverlust und Nebenwirkungen der Chemotherapie auf. Auch stellt sich im Verlauf ein signifikant schlechteres Körperbild ein (t3:  $p= 0,037$ ). Sharpe et al. [64] zeigten in ihrer Studie ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen Stoma und Non-Stoma-Patienten. Darüber hinaus konnte in der Studie von Sharpe et al. ein mit einem schlechten Körperbild, als unabhängiger Prädiktor, einhergehendes höheres Risiko für Depression und Angsterkrankungen festgestellt werden. Es wird angeführt, dass ein Stoma an sich nicht per se zu einer gestörten Körperwahrnehmung führt, dass dies aber bei Stoma-Patienten häufiger der Fall ist. Das Vorhandensein eines Stoma hat Einfluss auf einzelne Bereiche, die LQ ausmachen können. Eine signifikante Auswirkung auf die gesundheitsbezogene LQ konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. In der Literatur finden sich dazu bei Orsini et al. [66] ähnliche Ergebnisse in der Langzeitnachbetrachtung, wonach die HRQoL nicht vom Vorhandensein einer Stomaanlage beeinflusst wird. Im Gegensatz zu Orsini et al., die keine Unterschiede im Bereich der Sexualfunktion eruieren konnten, zeigte sich in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit eine herabgesetzte Sexualfunktion bei Patienten mit Stoma.

#### 4.4 Lebensqualität von Patienten mit Rektumkarzinom und nRCT - Vergleich mit Referenzdaten aus der Normalbevölkerung

Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse dieser Arbeit konnte mit den in der Literatur vorhandenen Daten zur LQ in der Normalbevölkerung erfolgen. Ein Vergleich erfolgt mit den deutschen sowie den nach Hinz et al. berechneten Mittelwerten, der zum Untersuchungszeitpunkt vorliegenden europäischen Daten zur Lebensqualität der europäischen Normalbevölkerung. Die normativen Daten aus Deutschland [55,56] unterscheiden sich im Alter der Datenerhebung und weisen in der aktuelleren Studie von Hinz et al. [56] leicht höhere Werte für die globale LQ und die Funktionsbereiche sowie eine tendenziell geringere Ausprägung der mit dem QLQ-C30 erfassten Symptome auf. Bei Hinz et al. [56] zeigen sich in der deutschen Normalbevölkerung, auch im Vergleich zu älteren deutschen Daten [55] und anderen europäischen Untersuchungen, nur geringe Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Bsp. globale Gesundheit: Männer= 75,5; Frauen= 74,5). In anderen Studien wurden häufiger eine bessere gesundheitsbezogene LQ, höhere Funktionsskalen und weniger Symptome bei Männern gegenüber den Frauen beobachtet.

Patienten mit Rektumkarzinom besitzen zu allen Messzeitpunkten (t4 aufgrund der geringen Rücklaufquote nicht berücksichtigt) eine geringere LQ. Bereits vor Beginn der

nRCT (t1) zeigt sich insbesondere bei Frauen eine deutliche Diskrepanz. Außer der kognitiven Funktion sind weitere funktionale Bereiche betroffen und in einem klinisch-signifikanten Ausmaß verringert (Rollen-, Emotions- und Sozialfunktion). In den Symptomskalen zeigen sich teils erhebliche Belastungen im Vergleich zur Referenz der deutschen Normalbevölkerung. Diese Unterschiede gegenüber der Normalbevölkerung sind zum einen als Ausdruck bzw. Symptome der Grunderkrankung eines Rektumkarzinoms zu werten und zum anderen spielt die beginnende Krankheitsverarbeitung mit den mit der Diagnose einhergehenden Brüchen im bisherigen Lebenslauf eine wichtige Rolle.

Nach Abschluss der nRCT (t2) zeigen sich gegenüber der Normalbevölkerung in allen Funktionsskalen klinisch-signifikant niedrigere Werte in der Studiengruppe und die Symptomausprägung erreicht ein Maximum und ist weitaus stärker vorhanden als in der Normalbevölkerung (insbesondere Diarrhoe, Appetitverlust, Insomnie und Fatigue).

Wenige Wochen nach nRCT (t3) nähern sich zwar alle erfassten Bereiche des QLQ-C30 denen der Referenzdaten an, bleiben jedoch teilweise deutlich darunter (Rollen- und Sozialfunktion) bzw. zeigen sich weiterhin wesentlich stärker (Diarrhoe und Appetitverlust) ausgeprägt als in der Gesamtbevölkerung. Diese Entwicklung ist Ausdruck für die weiterhin bestehende Belastung durch die Grunderkrankung, aber auch als eindeutiger Hinweis für die Einschränkung und Beeinflussung der LQ durch die nRCT zu werten. Hierzu sind u.a. das stationäre *Setting* mit seinen psychosozialen Einschnitten sowie die direkten Nebenwirkungen der nRCT (z.B. NV, Strahlenenteritis) zu zählen, die die besondere Situation von Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom und nRCT kennzeichnet.

In der Gegenüberstellung der Ergebnisse nach Geschlecht von Studien- und Referenzgruppe, fällt die zu t1 bereits deutlich reduziert eingestufte LQ bei Männern auf, wohingegen Frauen ein nur leicht unter dem der Normalbevölkerung liegendes Niveau erreichen. Für das weibliche Geschlecht zeigen sich aber zu t2 ausgeprägte Einschnitte der LQ, der Funktionsbereiche (auch der körperlichen Funktion) und Zunahme der Symptom, sodass hier teilweise massiv schlechtere Werte im Vergleich zur Referenz gesehen werden können (v.a. Appetitverlust, Diarrhoe, Fatigue). Dies bleibt auch einige Woche nach Ende der nRCT (t3) bestehen, wenn gleich eine Annäherung an die weibliche Referenzgruppe besteht, die durch das therapiefreie Intervall und eine mögliche Erholung bzw. ein Abklingen der Nebenwirkungen der nRCT bedingt sein kann. Bei den männlichen Patienten ist zu t2 ebenfalls der größte Abstand zur Normalbevölkerung zusehen, wobei hier die soziale Funktion am stärksten betroffen scheint. Einige Symptome, wie z.B. Schmerz, werden sogar besser oder ähnlich denen der Referenzdaten eingeschätzt und können auch als Ausdruck einer adäquaten

Schmerztherapie gesehen werden. Klinisch-signifikant höher liegen jedoch weiterhin die Werte für Diarrhoe.

Ein Vergleich mit der älteren deutschen Referenzstudie von Schwarz und Hinz [55] sowie den von Hinz et al. [56] berechneten europäischen Werten führt zu ähnlichen Einschätzungen, auch wenn gegenüber der aktuellen deutschen Referenzgruppe [56] in geringem Maße Unterschiede bestehen. So sind in den deutschen Referenzdaten von 1998 und den europäischen Daten die Geschlechterunterschiede stärker ausgeprägt sowie die Funktionsbereiche tendenziell schlechter und Symptome teilweise stärker eingeschätzt wurden als in der Studie von Hinz et al. [56].

Bereits zu Beginn der nRCT (t1) besteht in vielen Bereichen ein niedrigeres Niveau an LQ und der erfassten Funktionsskalen sowie eine stärkere Ausprägung der Symptome der Studienteilnehmer gegenüber der europäischen Referenzgruppe. Die Diskrepanz nimmt unter der nRCT zu und nähert sich nach deren Ende (t3) wieder der Normalbevölkerung an, wobei jedoch wesentliche Unterschiede bestehen bleiben. Auch dieser internationale Vergleich spricht für die Herabsetzung der LQ einerseits durch das Grundleiden Rektumkarzinom und zum anderen durch die nRCT und deren medikamentös-toxischen Nebenwirkungen sowie der passageren Beeinträchtigung durch die stationäre Therapie.

#### 4.5 Unerwünschte Wirkungen einer Radiochemotherapie- Gegenüberstellung patientenberichteter und nach CTCAE erfasster Symptome

Aufgrund der zunehmend in den Fokus geratenen Patienten-berichteten Symptome erfolgte zu einzelner Symptomen (Diarrhoe, Inkontinenz, Hautirritation und Miktionsprobleme) ein Vergleich der aus den Fragebögen der EORTC abgeleiteten Daten der Patienten, mit jenen, die vom medizinischen Fachpersonal zu den einzelnen Zeitpunkten nach CTCAE v. 3.0 [81] erfasst wurden.

Dabei zeigt sich eine deutliche Diskrepanz der Einschätzung der Symptomausprägung zwischen Patienten-berichteten Angaben und denjenigen des medizinischen Fachpersonals. Zwar lassen sich meist durch den Therapieverlauf bedingte Fluktuationen in beiden Skalen ablesen und auch prinzipiell entsprechen hohe Patienten-berichtete Symptomwerte auch höheren Werten in der CTCAE-Skala, jedoch werden vom medizinischen Fachpersonal die Patienten-berichteten Beschwerden nur unzureichend abgebildet.

Die subjektiv vom Patienten wahrgenommene Änderung von Beschwerden und deren Einschätzung durch das individuelle Erleben ist sicherlich wesentlich differenzierter und feiner, als die der an objektivierbaren Symptomen orientierten Skalen, wie nach CTCAE. So können nur unzureichend das Erleben und die Einschätzung der betroffenen

Patienten wiedergeben werden. Eine genaue Erfassung der Symptome durch medizinisches Fachpersonal ist und bleibt notwendig um über entsprechende adäquate medizinische Maßnahmen zu entscheiden, aber Patienten-berichtete Beschwerden sollten vermehrt in den Fokus geraten und berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit entsprechen dabei denen von Quinten et al. [45], die zum Teil statistisch-signifikante Unterschiede in der Symptomeinschätzung zwischen medizinischem Fachpersonal (CTCAE) und Patienten (EORTC QLQ-C30) aufzeigten. Quinten et al. [45] konnten zudem Hinweise für eine verbesserte prognostische Aussagekraft in Kombination von Patienten-basierten Daten und denen Anhand der CTCAE-Skala finden. Auch hier wird eine vermehrte Einbeziehung der Patienten-berichteten Symptome, z.B. mit dem PRO-CTCAE (*Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events*), gefordert.

#### 4.6 Limitationen der Studie

In der kritischen Betrachtung der vorliegenden Arbeit ergeben sich einige Einschränkungen in deren Aussagekraft. Die Gesamtzahl der Studienteilnehmer (n= 51) ist relativ gering, jedoch ähnlich auch in anderen Studien so zu finden [59]. Sie fällt im Verlauf des Beobachtungszeitraumes weiter ab und die Zahl der durchgehend zu allen Zeitpunkten befragten Patienten reduziert sich dadurch, sodass nicht für jeden Studienteilnehmer zu allen Zeitpunkten bzw. zu jeder erfassten Kategorie aussagen gemacht werden können (z.B. Sexualfunktion der Frauen). Auch wenn kein Anhalt dafür gefunden wurde, ob tendenziell eher Patienten mit besserem Befinden adhärent blieben, lassen die geringeren Rücklaufquoten zu späteren Zeitpunkten einen möglichen Bias zu. Bezüglich Altersverteilung und UICC-Stadium ist die Studienpopulation einem typischen Rektumkarzinom-Kollektiv entsprechend. Die Erfassung und Einteilung in Alters- und Geschlechtergruppen lässt eine differenzierte Beurteilung der Subgruppen zu, wie es als Grundlage für eine individuellere therapeutische Betreuung notwendig ist. Einschränkend ergaben sich hierdurch jedoch niedrigere Fallzahlen, insbesondere im späteren Verlauf nach nRCT.

Die niedrigere Rücklaufquote nach Abschluss der nRCT ist möglicherweise auch durch eine geringere persönliche Bindung zwischen Arzt/Student und Patient begründet. Der überwiegende Anteil der Fragebögen wurde zu den Zeitpunkten t3 und t4 postalisch versandt. Dabei ergaben sich teilweise auch zeitliche Verschiebungen bezüglich der Antwort und eine exakte Einhaltung der Zeitpunkte konnte somit nicht immer gewährleistet werden.

Leider konnte vor Beginn der nRCT und der vorliegenden Arbeit aus organisationstechnischen Gründen kein fachpsychologisches Gespräch mit den



Teilnehmenden zur Erhebung eines genauen psychopathologischen Befundes durchgeführt werden. LQ beeinflussende psychiatrische Probleme hätten somit identifiziert und entsprechend in ihrer Auswirkung berücksichtigt werden können.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Beeinflussung der LQ durch weitere Faktoren (z.B. Familienstatus und Beruf) müssen in ihrer Aussagekraft begrenzt bleiben, da die notwendigen Angaben zur Erfassung der soziodemographischen Daten von den Studienteilnehmern teilweise nur unvollständig gemacht wurden.

Die Verwendung eines gut validierten und sehr häufig gebrauchten Instruments zur Erfassung der LQ mit dem QLQ-C30 und des entitätsspezifischen Moduls (QLQ-CR38) der EORTC ist sicherlich für eine Einschätzung und Vergleichbarkeit der vorliegenden Arbeit förderlich. Allerdings konnte die während der Durchführung dieser Studie erschienene neueste Version des kolorektalen Modul QLQ-CR29 nicht angewandt werden. Durch zusätzliche Einzelitems zu Bereichen der Miktion, Defäkation soll eine bessere Vergleichbarkeit bezüglich operativer Folgen und dem Vorhandensein eines Stoma gegeben sein [82] Gleichzeitig wurden intime Fragen zum Sexualleben aus dem kolorektalen Modul herausgenommen, welche auch in der vorliegenden Arbeit nur zu einem sehr geringen Anteil beantwortet worden.

#### 4.7 Aspekte der Psychoonkologie in der Therapie von Rektumkarzinompatienten

Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte und somit vorangegangene Studien bestätigen, sind Menschen durch die Diagnose einer Krebserkrankung und insbesondere durch die sich anschließende physisch als auch psychisch belastende Therapie betroffen. Die gewohnte Leistungsfähigkeit wird nicht mehr erreicht, die soziale Integrität wird bedroht und es kommt zur Konfrontation mit der Endlichkeit des Lebens und einem ungewissen Ausgang der Therapie.

Rektumkarzinompatienten sind im besonderen Maße aufgrund einer körperlichen Beeinträchtigung durch gastrointestinale Beschwerden und dem teilweise notwendigen Anlegen eines Stoma betroffen. Die Auswirkungen auf das eigene Körperbild sind z.T. gravierend und ein soziales Rückzugsverhalten die mögliche Konsequenz [83]. Wie z.B. Sharpe et al. [64] im gestörten Körperbild einen negativen Prädiktor für Depression und Angst erkennen konnten, ist dies auch für andere Funktionsbereiche, in denen es zu deutlichen Einschnitten durch die Grunderkrankung bzw. deren Behandlung im Rahmen einer RCT kommt, denkbar.

Zur frühzeitigen Erkennung psychologischer Problemfelder sollte bereits vor Beginn ein exploratives Gespräch durch eine psychologisch geschulte Person erfolgen. Durch orientierende und klassifizierende Tests, wie z.B. dem häufig eingesetztem und

validierten HADS-D (*Hospital Anxiety and Depression Scale* – deutsche Version) kann initial eine gute Einordnung erfolgen [84,85]. Wichtig ist dabei eine ausführliche Aufklärung über die Erkrankung selbst sowie anstehende therapeutische Maßnahmen und es sollte eine Exploration der sozialen Ressourcen erfolgen. Weitere stützende und entlastende Gespräche sollten im Verlauf durchgeführt werden und gegebenenfalls durch eine antidepressive oder stimmungsstabilisierende Medikation (z.B. Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) ergänzt werden.

## 5 Zusammenfassung

Zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom, die sich einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und einem anschließenden operativen Eingriff unterzogen, wurde über eine Beobachtungsdauer von 6 Monaten im Zeitraum von Dezember 2008 bis September 2010 eine Befragung mit den validierten Fragebögen der EORTC (QLQ-C30 und QLQ-CR38) durchgeführt. In der Erhebung an der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Halle-Wittenberg konnten die Daten von 51 Patienten berücksichtigt werden. Weiterhin wurden zusätzliche soziodemographische und medizinische Einflussfaktoren betrachtet und Patienten-berichtete unerwünschte Wirkungen den vom medizinischen Fachpersonal erfassten Symptomen gegenübergestellt. Über den gesamten Zeitraum gesehen, stellen sich die Einschnitte der globalen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen einer Radiochemotherapie als überwiegend passagere Effekte dar. Am Ende der Radiochemotherapie zeigen sich niedrigere Werte auch in den Funktionsbereichen, um nachfolgend, ca. sechs Wochen nach Ende der Radiochemotherapie, wieder auf ein prätherapeutisches Niveau zurückzukehren. Einzelne Funktionsbereiche und Symptome sind jedoch signifikant verändert (u.a. Diarrhoe, Fatigue). In der Subgruppenanalyse zeigen sich bei älteren Patienten, bei bereits höheren Ausgangsniveau, die höchsten Werte für Symptome bzw. die niedrigsten Funktionswerte, sodass diese Gruppe die geringste Lebensqualität aufweist. Nach Alters- und Geschlechts-Adjustierung zeigen sich in den einzelnen Subgruppen teilweise deutliche Unterschiede im Verlauf. Patienten unter 70 Jahren, insbesondere Frauen, weisen stärkere Schwankungen mit höheren Einschnitten in die Lebensqualität und dem überwiegenden Teil der Funktions- und Symptomskalen durch die Radiochemotherapie auf. Für Frauen über 70 Jahre kann ein konstanterer Verlauf auf einem relativ niedrigen Lebensqualitätsniveau beobachtet werden, während Männer der höheren Altersgruppe hinsichtlich Lebensqualität und bestimmten Funktionsbereichen sogar eine Verbesserung unter Radiochemotherapie aufweisen. Es konnten weitere, zumindest partiell die Lebensqualität beeinflussende Faktoren (z.B. Karnofsky-Index, UICC-Stadium, Vorhandensein eines Stomas) gefunden werden. In der Gegenüberstellung der Ergebnisse dieser Arbeit zu Daten aus der deutschen Normalbevölkerung ist eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität bei Patienten mit Rektumkarzinom festzustellen. Neben dem bereits schlechteren Ausgangsniveau der Studienteilnehmer ist am Ende der Radiochemotherapie die Diskrepanz gegenüber den Referenzdaten am größten. In der Erfassung unerwünschter Wirkungen der Radiochemotherapie besteht ein deutlicher Unterschied zwischen Patienten-berichteten Beschwerden und denen vom medizinischen Fachpersonal nach den Kriterien der CTCAE erfassten Symptomen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Brookes SJ, Dinning PG, Gladman MA (2009) Neuroanatomy and physiology of colorectal function and defaecation: from basic science to human clinical studies. *Neurogastroenterol Motil* 21 Suppl 2:9–19.
2. Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, Perez R (2012) Shifting concepts in rectal cancer management: a review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies. *CA Cancer J Clin* 62(3):173–202.
3. Arai T, Kino I (1989) Morphometrical and cell kinetic studies of normal human colorectal mucosa. Comparison between the proximal and the distal large intestine. *Acta Pathol Jpn* 39(11):725–730.
4. Broens PM, Penninckx FM, Lestar B, Kerremans RP (1994) The trigger for rectal filling sensation. *Int J Colorectal Dis* 9(1):1–4.
5. Gladman MA, Lunniss PJ, Scott SM, Swash M (2006) Rectal hyposensitivity. *Am J Gastroenterol* 101(5):1140–1151.
6. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61(2):69–90.
7. Kaatsch P, Spix C, Caspritz s, Cernaj J, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S (2013) Krebs in Deutschland 2009/2010. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013.
8. Parkin DM, Muir CS (1992) Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ*(120):45–173.
9. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH (1999) Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 91(5):434–437.
10. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E (2007) Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD001216.
11. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C (2003) Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 124(2):544–560.

12. Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC, Palesch YY, Mauldin PD, Hoffman B, Vining DJ, Small WC, Affronti J, Rex D, Kopecky KK, Ackerman S, Burdick JS, Brewington C, Turner MA, Zfass A, Wright AR, Iyer RB, Lynch P, Sivak MV, Butler H (2004) Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *JAMA* 291(14):1713–1719.
13. Laghi A (2014) Computed tomography colonography in 2014: an update on technique and indications. *World J Gastroenterol* 20(45):16858–16867.
14. Graser A, Stieber P, Nagel D, Schafer C, Horst D, Becker CR, Nikolaou K, Lottes A, Geisbusch S, Kramer H, Wagner AC, Diepolder H, Schirra J, Roth HJ, Seidel D, Goke B, Reiser MF, Kolligs FT (2009) Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut* 58(2):241–248.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [Stand: 18.02.2015]
16. Vargas AJ, Thompson PA (2012) Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk. *Nutr Clin Pract* 27(5):613–623.
17. Fearon ER, Vogelstein B (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61(5):759–767.
18. Issa J (2008) Colon cancer: it's CIN or CIMP. *Clin Cancer Res* 14(19):5939–5940.
19. Gervaz P, Bouzourene H, Cerottini JP, Chaubert P, Benhattar J, Secic M, Wexner S, Givel JC, Belin B (2001) Dukes B colorectal cancer: distinct genetic categories and clinical outcome based on proximal or distal tumor location. *Dis Colon Rectum* 44(3):364-72.
20. Pino MS, Chung DC (2010) The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 138(6):2059–2072.
21. Ferreira HJ, Heyn H, Moutinho C, Esteller M (2012) CpG island hypermethylation-associated silencing of small nucleolar RNAs in human cancer. *RNA Biol* 9(6):881–890.
22. Kapiteijn E, Liefers GJ, Los LC, Kranenbarg EK, Hermans J, Tollenaar RA, Moriya Y, van de Velde, C J, van Krieken, J H (2001) Mechanisms of oncogenesis in colon versus rectal cancer. *J Pathol* 195(2):171–178.

23. Frattini M, Balestra D, Suardi S, Oggioni M, Alberici P, Radice P, Costa A, Daidone MG, Leo E, Pilotti S, Bertario L, Pierotti MA (2004) Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 10(12 Pt 1):4015–4021.
24. Gatta G, Faivre J, Capocaccia R, Ponz de Leon, M (1998) Survival of colorectal cancer patients in Europe during the period 1978-1989. EUROCARE Working Group. *Eur J Cancer* 34(14 Spec No):2176–2183.
25. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P (1994) Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 344(8924):707–711.
26. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, Meny B, Bonithon-Kopp C, Bouvier AM (2005) Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 16(5):756–761.
27. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rodel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll H, Seufferlein T, Kopp I, Pox C (2008) Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008. *Z Gastroenterol* 46(8):799–840.
28. Olson RM, Perencevich NP, Malcolm AW, Chaffey JT, Wilson RE (1980) Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 45(12):2969–2974.
29. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rodel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens J, Becker H, Hess C, Raab R (2003) Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis* 5(5):406–415.
30. Bujko K, Bujko M (2011) Point: short-course radiation therapy is preferable in the neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 21(3):220–227.
31. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens J, Liersch T, Schmidberger H, Raab R (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351(17):1731–1740.
32. Rodel C, Sauer R (2007) Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients. *Strahlenther Onkol* 183(5):227–235.

33. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang T, Rivera F, Couture F, Sirzen F, Cassidy J (2008) Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26(12):2013–2019.
34. Watanabe T, Kazama S, Nagawa H (2012) A 1cm distal bowel margin is safe for rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Hepatogastroenterology* 59(116):1068–1074.
35. Sloan JA, Loprinzi CL, Kross SA, Miser AW, O'Fallon JR, Mahoney MR, Heid IM, Bretscher ME, Vaught NL (1998) Randomized comparison of four tools measuring overall quality of life in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 16(11):3662–3673.
36. Blazeby JM, Avery K, Sprangers M, Pikhart H, Fayers P, Donovan J (2006) Health-related quality of life measurement in randomized clinical trials in surgical oncology. *J Clin Oncol* 24(19):3178–3186.
37. Maisey NR, Norman A, Watson M, Allen MJ, Hill ME, Cunningham D (2002) Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 38(10):1351–1357.
38. American Society of Clinical Oncology (1996) Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 14(2):671–679.
39. Conroy T, Mercier M, Bonnetterre J, Luporsi E, Lefebvre JL, Lapeyre M, Puyraveau M, Schraub S (2004) French version of FACT-G: validation and comparison with other cancer-specific instruments. *Eur J Cancer* 40(15):2243–2252.
40. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85(5):365–376.
41. Ringdal GI, Ringdal K (1993) Testing the EORTC Quality of Life Questionnaire on cancer patients with heterogeneous diagnoses. *Qual Life Res* 2(2):129–140.
42. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S (1995) Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol* 13(5):1249–1254.

43. Sprangers MA, te Velde A, Aaronson NK (1999) The construction and testing of the EORTC colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38). European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 35(2):238–247.
44. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, Pahlman L, Sjoden PO (1994) Quality of life during chemotherapy in patients with symptomatic advanced colorectal cancer. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *Cancer* 73(3):556–562.
45. Quinten C, Maringwa J, Gotay CC, Martinelli F, Coens C, Reeve BB, Flechtner H, Greimel E, King M, Osoba D, Cleeland C, Ringash J, Schmucker-Von Koch J, Taphoorn, Martin J B, Weis J, Bottomley A (2011) Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival. *J Natl Cancer Inst* 103(24):1851–1858.
46. Homsí J, Walsh D, Rivera N, Rybicki LA, Nelson KA, Legrand SB, Davis M, Naughton M, Gvozdjan D, Pham H (2006) Symptom evaluation in palliative medicine: patient report vs systematic assessment. *Support Care Cancer* 14(5):444–453.
47. Glimelius B, Pahlman L, Graf W, Tveit KM, Adami, HO. Isarett, V. Hansen J, Liljegren G, Domelöf L, Isarett F, Ljungqvist U, Bergman L, Enander L, Underskog I, Söderberg M, Jönsson P, Hafström L, Heumann R, Athlin L, Sassner P, Sellström H (1992) Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 10(6):904–911.
48. Pucciarelli S, Del Bianco P, Efficace F, Serpentine S, Capirci C, Paoli A de, Amato A, Cuicchi D, Nitti D (2011) Patient-reported outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a multicenter prospective observational study. *Ann Surg* 253(1):71–77.
49. Allal AS, Gervaz P, Gertsch P, Bernier J, Roth AD, Morel P, Bieri S (2005) Assessment of quality of life in patients with rectal cancer treated by preoperative radiotherapy: a longitudinal prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(4):1129–1135.
50. Schwartz CE, Sprangers MA (1999) Methodological approaches for assessing response shift in longitudinal health-related quality-of-life research. *Soc Sci Med* 48(11):1531–1548.
51. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A (2001) on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3 The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.



52. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J (1998) Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 16(1):139–144.
53. Neuman HB, Park J, Fuzesi S, Temple LK (2012) Rectal cancer patients' quality of life with a temporary stoma: shifting perspectives. *Dis Colon Rectum* 55(11):1117–1124.
54. Schwarz R, Hinz A (2001) Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer* 37(11):1345–1351.
55. Schwarz R, Hinz A (2001) Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer* 37(11):1345–1351.
56. Hinz A, Singer S, Brahler E (2014) European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol* 53(7):958–965.
57. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S (1998) Using reference data on quality of life--the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3). *Eur J Cancer* 34(9):1381–1389.
58. Uwer L, Rotonda C, Guillemin F, Miny J, Kaminsky M, Mercier M, Tournier-Rangeard L, Leonard I, Montcuquet P, Rauch P, Conroy T (2011) Responsiveness of EORTC QLQ-C30, QLQ-CR38 and FACT-C quality of life questionnaires in patients with colorectal cancer. *Health Qual Life Outcomes* 9:70.
59. Herman JM, Narang AK, Griffith KA, Zalupski MM, Reese JB, Gearhart SL, Azad NS, Chan J, Olsen L, Efron JE, Lawrence TS, Ben-Josef E (2013) The quality-of-life effects of neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85(1):e15-9.
60. Neuman HB, Schrag D, Cabral C, Weiser MR, Paty PB, Guillem JG, Minsky BD, Wong WD, Temple LK (2007) Can differences in bowel function after surgery for rectal cancer be identified by the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life instrument? *Ann Surg Oncol* 14(5):1727–1734.
61. Gujral S, Conroy T, Fleissner C, Sezer O, King PM, Avery, K N L, Sylvester P, Koller M, Sprangers, M A G, Blazeby JM (2007) Assessing quality of life in patients with colorectal cancer: an update of the EORTC quality of life questionnaire. *Eur J Cancer* 43(10):1564–1573.

62. Urso E, Serpentine S, Pucciarelli S, De Salvo, G L, Friso ML, Fabris G, Lonardi S, Ferraro B, Bruttocao A, Aschele C, Nitti D (2006) Complications, functional outcome and quality of life after intensive preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 32(10):1201–1208.
63. Ahmed S, Schwartz C, Ring L, Sprangers, Mirjam A G (2009) Applications of health-related quality of life for guiding health care: advances in response shift research. *J Clin Epidemiol* 62(11):1115–1117.
64. Sharpe L, Patel D, Clarke S (2011) The relationship between body image disturbance and distress in colorectal cancer patients with and without stomas. *J Psychosom Res* 70(5):395–402.
65. Pachler J, Wille-Jorgensen P (2012) Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD004323.
66. Orsini RG, Thong, M S Y, van de Poll-Franse, L V, Slooter GD, Nieuwenhuijzen, G A P, Rutten, H J T, de Hingh, I H J T (2013) Quality of life of older rectal cancer patients is not impaired by a permanent stoma. *Eur J Surg Oncol* 39(2):164–170.
67. Guren MG, Dueland S, Skovlund E, Fossa SD, Poulsen JP, Tveit KM (2003) Quality of life during radiotherapy for rectal cancer. *Eur J Cancer* 39(5):587–594.
68. Rotonda C, Conroy T, Mercier M, Bonnetain F, Uwer L, Miny J, Montcuquet P, Leonard I, Adenis A, Breysacher G, Guillemin F (2008) Validation of the French version of the colorectal-specific quality-of-life questionnaires EORTC QLQ-CR38 and FACT-C. *Qual Life Res* 17(3):437–445.
69. Solanki AA, Chang DT, Liauw SL (2013) Future directions in combined modality therapy for rectal cancer: reevaluating the role of total mesorectal excision after chemoradiotherapy. *Onco Targets Ther* 6:1097–1110.
70. Akiyoshi T, Kobunai T, Watanabe T (2012) Predicting the response to preoperative radiation or chemoradiation by a microarray analysis of the gene expression profiles in rectal cancer. *Surg Today* 42(8):713–719.
71. Waldmann A, Schubert D, Katalinic A (2013) Normative data of the EORTC QLQ-C30 for the German population: a population-based survey. *PLoS One* 8(9):e74149.
72. Burke SM, Brunet J, Sabiston CM, Jack S, Grocott, Michael P W, West MA (2013) Patients' perceptions of quality of life during active treatment for locally advanced rectal cancer: the importance of preoperative exercise. *Support Care Cancer* 21(12):3345–3353.

73. Schmidt CE, Bestmann B, Kuchler T, Longo WE, Kremer B (2005) Impact of age on quality of life in patients with rectal cancer. *World J Surg* 29(2):190–197.
74. Trentham-Dietz A, Remington PL, Moinpour CM, Hampton JM, Sapp AL, Newcomb PA (2003) Health-related quality of life in female long-term colorectal cancer survivors. *Oncologist* 8(4):342–349.
75. Hamashima C (2002) Long-term quality of life of postoperative rectal cancer patients. *J Gastroenterol Hepatol* 17(5):571–576.
76. Schäfer I, Hansen H, Schön G, Höfels S, Altiner A, Dahlhaus A, Gensichen J, Riedel-Heller S, Weyerer S, Blank WA, König H, von dem Knesebeck, Olaf, Wegscheider K, Scherer M, van den Bussche, Hendrik, Wiese B (2012) The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the multicare cohort study. *BMC Health Serv Res* 12:89.
77. Meyerhardt JA, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis DR, McCollum AD, Brady D, O'Connell MJ, Mayer RJ, Cummings B, Willett C, Macdonald JS, Benson, Al B 3rd, Fuchs CS (2004) Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from Intergroup Trial 0114. *J Clin Oncol* 22(4):648–657.
78. Sairenchi T, Iso H, Irie F, Fukasawa N, Ota H, Muto T (2008) Underweight as a predictor of diabetes in older adults: a large cohort study. *Diabetes Care* 31(3):583–584.
79. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff, Leonardo A M, Skali H, Pfeffer MA, Yusuf S, Swedberg K, Michelson EL, Granger CB, McMurray, John J V, Solomon SD (2007) Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 116(6):627–636.
80. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W (2012) Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS One* 7(8):e43892.
81. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003, Publish Date: August 9, 2006. (<http://ctep.cancer.gov>) [18.02.2015].

82. Arraras JI, Suarez J, de la Vega FA, Vera R, Ibanez B, Asin G, Viudez A, Zarandona U, Rico M, Hernandez I (2013) Quality of life assessment by applying EORTC questionnaires to rectal cancer patients after surgery and neoadjuvant and adjuvant treatment. *Rev Esp Enferm Dig* 105(5):255–261.
83. Rhondali W, Chisholm GB, Filbet M, Kang D, Hui D, Cororve Fingeret M, Bruera E (2015) Screening for body image dissatisfaction in patients with advanced cancer: a pilot study. *J Palliat Med* 18(2):151–156.
84. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert, A M (1997) A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 27(2):363–370.
85. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D (2002) The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 52(2):69–77.

## 7 Thesen

1. Eine signifikante Verschlechterung der globalen Lebensqualität ist am Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie nicht zu eruieren, wenn gleich überwiegend eine negative Tendenz zu beobachten ist.
2. Mit Abstand zur neoadjuvanten Radiochemotherapie (T3) nähert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Gruppe der unter 70 jährigen der des Ausgangszeitpunktes wieder an, während insbesondere Frauen über 70 Jahren eine weiter sinkende Lebensqualität berichten.
3. Zu den durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie am stärksten negativ beeinflussten Bereichen zählen die Rollen- und Sozialfunktion, wobei hier v.a. Frauen und Männer unter 70 Jahren betroffen sind, während Patienten unter 70 Jahren in ihrer körperlichen Funktion eine signifikante Beeinträchtigung erfahren.
4. Die kognitiven Fähigkeiten zeigen sich unter Radiochemotherapie unbeeinflusst.
5. Alle erfassten Symptome des QLQ-C30 steigen zum Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie an (exklusive Konstipation). Signifikant stärker stellen sich Nausea & *vomiting* und bei Frauen Diarrhoe und Appetitverlust dar. Durch eine Zunahme von Fatigue und finanziellen Sorgen sind v.a. die unter 70 jährigen Patienten betroffen.
6. In den entitätsspezifischen Items des QLQ-CR38 zeigt sich am Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie, v.a. bei Frauen, ein deutlich verschlechtertes Körperbild gegenüber dem Ausgangszeitpunkt. Fast alle Symptomskalen des QLQ-CR38 werden am Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie von den Patienten höher gewertet und zeigen somit eine größere Ausprägung an.
7. Stoma-bezogene Probleme stellen im gesamten Beobachtungszeitraum ein erhebliches Belastungspotential für die betroffenen Studienteilnehmer dar. Ein eindeutig negativer Einfluss auf die Lebensqualität liegt jedoch nicht vor.
8. Der Einfluss bestimmter, vor Beginn der neoadjuvanten Radiochemotherapie erfasster soziodemographischer Daten und medizinischer Befunde ist nur partiell von größerer Bedeutung. Insbesondere ein höherer prätherapeutischer *Performance*-Status (Karnofsky-Index) geht mit einer höheren Lebensqualität sowie eher besserer Funktionalität und weniger Symptomen der Studienteilnehmer einher.
9. Die Lebensqualität von Patienten mit Rektumkarzinom ist deutlich schlechter als die der Normalbevölkerung. Am Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie erreicht diese Diskrepanz ihr Maximum.
10. Das Ausmaß der von Patienten-berichteten unerwünschten Wirkungen findet sich in der Einteilung nach CTCAE, der vom medizinischen Fachpersonal erfassten Symptome, kaum wieder.

## 8 Anhang

GERMAN



### 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

---

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

#### Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. 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





## **EORTC OLO – 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.

<b>Während der letzten Woche:</b>	<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

<b>Während der letzten <u>vier</u> Wochen:</b>	<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





## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Markus Schneider  
Geburtsdatum: 14.12.1984  
Geburtsort: Quedlinburg

### Schulbildung

09/1991- 08/1995 Kleers-Grundschule Quedlinburg  
09/1995- 06/2004 Wolterstorff-Gymnasium Ballenstedt

### Zivildienst

09/2004- 06/2005 Klinikum Dorothea-Christiane-Erxleben  
Quedlinburg

### Studium

10/2005- 05/2012 Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg  
09/2007 Ärztliche Prüfung erster Abschnitt (Physikum)  
08- 09/2009 Famulatur General Hospital Bantry, Irland  
09/2010- 01/2011 Medizinstudium an der Université Nancy in  
Frankreich  
2011 Praktisches Jahr:  
1. Terial Kardiologie, Universitätsklinikum Halle  
2. Terial Unfallchirurgie und Allgemeinchirurgie,  
Bergmannstrost Krankenhaus Halle  
3. Terial Neurologie, Krankenhaus Martha-Maria  
Halle-Dörlau  
05/2012 Ärztliche Prüfung zweiter Abschnitt

### Beruf

12/2012-09/2015 Assistenzarzt in der Klinik für Neurologie des  
Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau

## **10 Erklärung zur Selbstständigkeit und früheren Promotionsversuchen**

Ich versichere hiermit, dass ich die dieser Arbeit zugrunde liegende Datenerhebung und Auswertung selbstständig durchgeführt und niedergeschrieben habe.

Ich habe keine anderen als die von mir aufgeführten Quellen und Hilfsmittel benutzt und die inhaltlich übernommenen Abschnitte des verwendeten Schrifttums einzeln kenntlich gemacht.

Markus Schneider

Halle / Saale, 26.11.2015

Ich versichere, dass ich die Dissertation bisher keiner anderen Fakultät zur Zulassung vorgelegt und keine weiteren Promotionsversuche unternommen habe.

Markus Schneider

Halle / Saale, 26.11.2015

## 11 Danksagung

Für die Möglichkeit zur Durchführung einer Dissertation sowie dem Ein- und Heranführen in die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der Thematik und dem Begleiten während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit bin ich Herrn Professor Dr. med. Dirk Vordermark außerordentlich zu Dank verpflichtet. Durch konstruktive Kritik, Geduld und Expertise trug er wesentlich zum Gelingen bei.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dipl. med. Thomas Reese und dem Team der Universitätsklinik für Strahlentherapie für die Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Rekrutierung und Befragung der Patienten bedanken.

Da diese Dissertation ohne die Bereitschaft der Patienten nicht denkbar gewesen wäre, bin ich insbesondere den teilnehmenden Menschen sehr dankbar, dass sie in dieser belastenden Phase ihres Lebens offen für meine Fragen waren.

Bei allen Wegbegleitern während der Zeit der Entstehung und Durchführung dieser Dissertation möchte ich mich für ihre Unterstützung bedanken. Eine Promotion wäre nicht möglich gewesen ohne die Menschen, die mich in meinem Leben begleiten.