

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram Trudo Knoefel

Welchen Einfluss hat das operative Verfahren
(segmentale vs. erweiterte sub-/totale Kolonresektion)
bei HNPCC-/Lynch-Syndrom-Patienten mit einem primären
Kolonkarzinom auf die postoperative Lebensqualität?

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Anna Jörgens
2012

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referentin: Prof. Dr. med. Gabriela Möslein

Korreferent: Priv.-Doz.Dr. med. Dirk Graf

Für J. und M.

Zusammenfassung

Thema: „Welchen Einfluss hat das operative Verfahren (segmentale vs. erweiterte sub-/totale Kolonresektion) bei HNPCC-/Lynch-Syndrom-Patienten mit einem primären Kolonkarzinom auf die postoperative Lebensqualität?“

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Evaluation, der die Lebensqualität beeinflussenden physischen, funktionellen und psychosozialen Problembereiche. Diese wurden postoperativ erfasst, analysiert und in Bezug auf die zwei wesentlichen Resektionsverfahren (segmentale vs. erweiterte sub-/totale Resektion) verglichen. Das Bestreben unserer QoL-Studie ist es, sowohl dem Patienten, als auch den Ärzten und Onkologen einen weiteren Baustein für die therapeutische Entscheidungsfindung an die Hand zu geben und im Laufe der Zeit eine internationale Empfehlung/Leitlinie daraus abzuleiten.

Methodik der Studie: Die Datenerhebung erfolgte mittels dem multidimensionalen Kernfragebogen (EORTC-QLQ-C30, Version 3.0, 1999) und dem Zusatzmodul (EORTC-QLQ-CR38+1), welches ein Zusatzitem beinhaltete.

Resultate: Von den 1536 rekrutierten Patienten erhielten wir 779 beantwortete Fragebögen (50,7%) zurück. Bei der Analyse der Altersangaben zeigte sich, dass sich die Daten zum Alter am Tag der operativen Intervention im Bezug zum Resektionsverfahren signifikant unterschieden. In der Kohorte der segmentalen Resektion fand sich ein im Durchschnitt um drei Jahre jüngeres Patientenkollektiv. In der Studiengruppe der erweiterten Kolonresektion präsentierte sich ein schlechteres *Outcome* in Bezug zur Rollenfunktion, zu Verdauungsproblemen (Obstipation) und zur Müdigkeit/*Fatigue*. Die primär berechnete Signifikanz ($p < 0,05$) bestätigte sich nach der α -Fehler Korrektur nicht.

Schlussfolgerung: In der Analyse dieser internationalen QoL-Studie zeigte sich bei Lynch-Syndrom-Patienten kein statistisch relevanter Unterschied in der Lebensqualität nach einer prophylaktisch-erweiterten Kolonresektion und dem Standardverfahren (segmentale Kolonresektion) mindestens 6 Monate nach erfolgter operativer Therapie. Berücksichtigt man zudem das hohe Risiko eines metachronen Kolonkarzinoms nach segmentaler Kolonresektion und die vergleichbare Mortalitäts- und die perioperative Komplikationsrate der beiden Resektionsverfahren, so lässt sich schlussfolgern, dass eine prophylaktisch-erweiterte sub-/totale Kolonresektion den Hochrisikopatienten mit der hereditären Disposition zum Zeitpunkt eines primären Kolonkarzinoms zu empfehlen ist.

Dieses Ergebnis führt zu der obligaten Forderung präoperativ bereits Patienten mit einem erhöhten hereditären Risiko zu erfassen. Explizit muss das Erkennen aller Patienten anhand der Amsterdamer-Kriterien oder der revidierten Bethesda-Kriterien erfolgen. Bei diesen sollte bereits präoperativ aus einer Tumorbiopsie das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität untersucht werden. Bei Vorliegen einer solchen sollte, neben der Mutationsanalyse, ebenso die Empfehlung zu einer erweiterten Resektion gegeben werden. Eine rein prophylaktische – oder wie in diesem *Setting* eine prophylaktisch-erweiterte Chirurgie muss strengen Qualitätsansprüchen in der Ausführung der Chirurgie entsprechen.

Abkürzungsverzeichnis

CRC	Kolorektales Karzinom
5-FU	5-Fluorouracil
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
APC-Gen	Adenomatosis Polyposis Coli-Gen
best.	Bestimmt, bestimmte, bestimmter
BMI	<i>Body Mass Index</i>
bzw.	Beziehungsweise
Ca 19-9	<i>Carbohydrate</i> -Antigen 19-9
ca.	Circa
CA-125	<i>Cancer</i> -Antigen 125
CCT	Craniale Computertomographie
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
DNA/DNS	Desoxyribonukleinsäure
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ER	Erweiterte, sub-/totale Kolonresektion
et al.	Lateinisch, und andere
etc.	Lateinisch, und so weiter
evtl.	Eventuell
FACT	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FBK	Fragebogen zur Belastung von Krebskranken
FBK-R23	Fragebogen zur Belastung von Krebskranken (revidiert)
FLIC	<i>Functional Living Index Cancer</i>
FS	Folinsäure
geb.	Geborene
ggf.	Gegebenenfalls
GI	Gastrointestinal
hMLH1/3	<i>Human Mut L Homolog 1/3</i>

hMSH2/6	<i>Human Mut S Homolog 2/6</i>
HNPCC	<i>Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer</i>
hPMS1/2	<i>Human Postmeiotic Segregation Increased 1/2</i>
ICG-HNPCC	<i>International Collaborative Group on HNPCC</i>
ICPM	<i>International Classification of Procedures in Medicine</i>
IHC	Immunhistochemie
KM	Kontrastmittel
K-ras	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
LASA-Skala	<i>Linear Analogue Self Assessment Skala</i>
Lj.	Lebensjahr
LS	Lynch-Syndrom
M	Mittelwert
max.	Maximum
min.	Minimum
mind.	Mindestens
MMR	<i>Mismatch-Repair</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
MSS	Mikrosatellitenstabilität
n	Anzahl
OP	Operation
PME	Partielle mesorektale Exzision
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
QLG	<i>Quality of Life Group</i>
QLQ	<i>Quality of Life Questionnaire</i>
QLQ-C	<i>Quality of Life Questionnaire-Core</i>
QLQ-CR	<i>Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer-specific module</i>
QoL	<i>Quality of Life</i>
QOLCA	<i>Quality of Life Cancer Scale</i>
RS	<i>RawScore</i>
s. Abb.	Siehe Abbildung
SD	Standardabweichung
SR	Segmentale Kolonresektion
TME	Totale mesorektale Exzision

u. a.	Unter anderem
UICC	<i>Union International Contre le Cancer</i>
usw.	Und so weiter
V.	Vena
vs.	Versus
Vv.	Venae
WHO	<i>World Health Organisation</i>
z. B.	Zum Beispiel
zw.	Zwischen

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	<i>Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer-/Lynch-Syndrome</i>	1
1.1.1	Definition des Lynch-Syndroms.....	2
1.1.2	Epidemiologie	3
1.1.3	Genetik und phänotypische Ausprägung.....	3
1.1.4	Klinik und Diagnostik	4
1.1.5	Stadieneinteilung/ <i>Staging</i>	8
1.1.6	Allgemeine Therapieprinzipien.....	11
1.1.7	Nachsorge-Leitlinien kurativ operierter Lynch-Syndrom-Patienten.....	12
1.2	Chirurgische Therapie des kolorektalen Karzinoms bei Lynch-Syndrom-Patienten	14
1.2.1	Anatomie, Physiologie und Funktion von Kolon/Rektum	14
1.2.2	Allgemein chirurgische Standards	15
1.2.3	Postoperative Funktionsstörungen	17
1.2.4	Segmentale Kolonresektion (SR)	18
1.2.5	Erweiterte sub-/totale Kolonresektion (ER).....	19
1.2.6	Proktokolektomie.....	20
1.2.7	Zusammenfassende Bewertung der Resektionsverfahren	21
1.3	Lebensqualitätsforschung in der Medizin	24
1.3.1	Definition von Lebensqualität.....	24
1.3.2	Bedeutung der Erfassung von Lebensqualität	25
1.3.3	Gütekriterien zur Erfassung von Lebensqualität.....	26
1.3.4	Methoden und Instrumente zur Bestimmung der Lebensqualität	26
1.3.5	Geschichte des EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-CR38.....	28
2.	Fragestellung/Ziel der Studie.....	30
3.	Material und Methodik	31
3.1	Einleitung	31
3.2	Allgemeine Datenerhebung	31
3.3	Patientenkollektiv/Einschlusskriterien	32
3.4	Aufbau des EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0)	33
3.5	Aufbau des EORTC-QLQ-CR38 und der Zusatzfrage	35
3.6	Statistische Auswertung/Methodik.....	36
4.	Ergebnisse	39
4.1	Patientenkollektiv	39
4.2	Verteilung der Operationstechniken.....	42
4.3	Geschlecht und Alter	44
4.5	Überprüfung von Korrelationen in der HNPCC-QoL-Studie.....	46

4.5.1	Korrelationen zwischen dem Resektionsverfahren und den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30	46
4.5.2	Korrelationen zwischen dem Resektionsverfahren und den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30	47
4.5.3	Korrelationen zwischen dem Resektionsverfahren und den freien Items des EORTC-QLQ-C30	50
4.5.4	Korrelationen zwischen dem Resektionsverfahren und den Funktions-/Symptomskalen des EORTC-QLQ-CR38.....	50
4.5.5	Korrelationen zwischen dem Resektionsverfahren und der Zusatzfrage.....	51
4.6	Fehlende Daten.....	52
5.	Diskussion.....	53
5.1	SR vs. ER: Alter der Studienkohorten.....	55
5.2	SR vs. ER: Die funktionellen Einschränkungen als Einflussfaktor auf die Lebensqualität.....	55
5.3	SR vs. ER: Die physische Dimension als Einflussfaktor auf die Lebensqualität	57
5.4	SR vs. ER: Die psycho-soziale Dimension als Einflussfaktor auf die Lebensqualität.....	58
5.5	SR vs. ER: Der Einfluss der Vorsorgeuntersuchung auf die Lebensqualität..	60
5.6	Limitationen der Studie	63
5.6.1.	Stichprobenumfang	63
5.6.2	Studienmodell	63
5.6.3	Repräsentativität der Stichprobe	64
5.6.4	Methodik der Studie.....	65
5.6.5	Alters- und Geschlechtsverteilung in den Studienkohorten	67
5.7	Schlussfolgerungen und Konsequenzen für den Klinikalltag	67
5.7.1	Vorteile einer erweiterten, prophylaktischen Kolonresektion.....	67
5.7.2	Implikationen für den Klinikalltag/Leitlinien	69
5.7.3	Schlussfolgerung.....	70
5.7.4	Forderungen	71
	Literaturverzeichnis.....	73

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Risikofaktoren für das CRC in relativen Häufigkeiten	2
Abb. 2: Amsterdam-II-Kriterien	6
Abb. 3: Revidierte Bethesda-Kriterien	7
Abb. 4: Diagnostischer Algorithmus beim Lynch-Syndrom	8
Abb. 5: TNM-Schema des Kolonkarzinoms	9
Abb. 6: 5-JÜR in Korrelation zur Stadieneinteilung (Quelle: Meyerhardt et al. 2005)	10
Abb. 7: Multimodales Behandlungskonzept des Kolonkarzinoms	11
Abb. 8: Schematische Darstellung des GI Trakt (Quelle: Gervaz P. et al. 2009).....	14
Abb. 9: Skizzierter Kolon mit nummeriertem Bereich der Standardresektionen 1-5	18
Abb. 10: Totale Kolektomie, (Quelle: Gervaz P. et al. 2009).....	20
Abb. 11: Proktokolektomie (Quelle: Gervaz P. et al. 2009).....	20
Abb. 12: Formeln für <i>RawScore</i> und lineare Transformation	37
Abb. 13: Flussdiagramm zur Datenerhebung in der HNPCC-QoL-Studie	39
Abb. 14: Verteilung der operativen Verfahren der HNPCC-QoL-Studie	43
Abb. 15: Häufigkeitsverteilung der segmentalen Resektionen der HNPCC-QoL-Studie	43
Abb. 16: Verteilung der Resektionsverfahren in den internationalen Zentren.....	44
Abb. 17: Geschlechtsverteilung in der HNPCC-QoL-Studie.....	45
Abb. 18: Altersverteilung in Jahren zum Zeitpunkt der OP.....	46
Abb. 19: Antworten der Frage 29 in prozentualer Häufigkeitsverteilung.....	48
Abb. 20: Antworten der Frage 30 in prozentualer Häufigkeitsverteilung.....	49
Abb. 21: Antworten der Frage 69 in prozentualer Häufigkeitsverteilung.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der unterschiedlichen Resektionsverfahren beim Lynch-Syndrom	24
Tabelle 2: Testtheoretische Gütekriterien der empirischen Forschung (Quelle: Bortz 2006).	26
Tabelle 3: Psychomotorische Gütekriterien in der Lebensqualitätsmessung	26
Tabelle 4: Aufbau des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens	33
Tabelle 5: Rangskalierte Antworten in der Likert-Skala	34
Tabelle 6: Rangskalierte Antworten	34
Tabelle 7: Aufbau des EORTC-QLQ-CR38 Fragebogens	35
Tabelle 8: Rangskalierte Antworten	36
Tabelle 9: Patientenkollektiv der HNPCC-QoL-Studie	41
Tabelle 10: Resektionsverfahren bei primärem Kolonkarzinom in der HNPCC-QoL-Studie..	42
Tabelle 11: Geschlechtsverteilung der HNPCC-QoL-Studie	44
Tabelle 12: Altersverteilung der HNPCC-QoL-Studie	45
Tabelle 13: Analyse der Funktionsskalen (EORTC-QLQ-C30)	47
Tabelle 14: Analyse der Symptomskalen (EORTC-QLQ-C30).....	48
Tabelle 15: Analyse der Skala „Globaler Gesundheitsstatus“ (EORTC-QLQ-C30)	49
Tabelle 16: Analyse der freien Items (EORTC-QLQ-C30)	49
Tabelle 17: Analyse der Funktions-/Symptomskalen (EORTC-QLQ-CR38 + 1).....	51

1. Einleitung

1.1 Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer-/Lynch-Syndrome

Das kolorektale Karzinom (CRC) ist mit einer weltweiten Inzidenz von rund 1 Million Neuerkrankungen pro Jahr ein signifikantes Problem unserer heutigen Gesellschaft. In Deutschland erkranken durchschnittlich 60.000–70.000 Patienten pro Jahr am CRC [Möslein, 2003; Hendriks, 2006]. Das Robert-Koch-Institut prognostiziert für das Jahr 2012 bei den Männern 38.300 und bei den Frauen 31.100 Neuerkrankungen. Mit 16% stellt es die zweithäufigste Krebserkrankung und mit 12% bis 14% auch die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland dar. An erster Stelle stehen in Deutschland das Prostatakarzinom bei den Männern und das Mammakarzinom bei den Frauen [Robert Koch Institut (RKI), 2012]. Ein Großteil der Kolonkarzinome entsteht auf dem Boden einer epithelialen Dysplasie. Man spricht aufgrund der Pathogenese von einer Adenom-(Dysplasie-) Karzinom-Sequenz. Die Tumorentstehung unterliegt zu ca. 75% einem exogenen, sporadischen Einfluss. Zu den beeinflussbaren, gesicherten Risikofaktoren gehören der Konsum von Alkohol und Tabak. Des Weiteren spielt ätiologisch eine fettreiche, ballaststoffarme Ernährung eine wichtige Rolle. Mangelnde körperliche Aktivität und Übergewicht sind ebenfalls als ein Risiko für die Entstehung von Kolonkarzinomen anzusehen [Lynch 2006; Meyerhardt, 2011]. Ebenso zeigt sich ein gehäuftes Vorkommen von CRC bei primären Tumoren des Endometriums oder der Ovarien, *post-radiatio* bei Prostatakarzinomen, sowie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II. Dem gegenüber stehen die protektiven Einflussfaktoren: Vitamin D-Substitution, postmenopausale Östrogeneinnahme, Aspirin und andere NSAR [Meyerhardt, 2011]. Etwa 15% des CRC sind endogen bedingt, z. B. durch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) und ca. 5-10% entfallen auf die hereditären Karzinomprädispositionssyndrome [Siehe: Abb. 1] [Lynch, 2006].

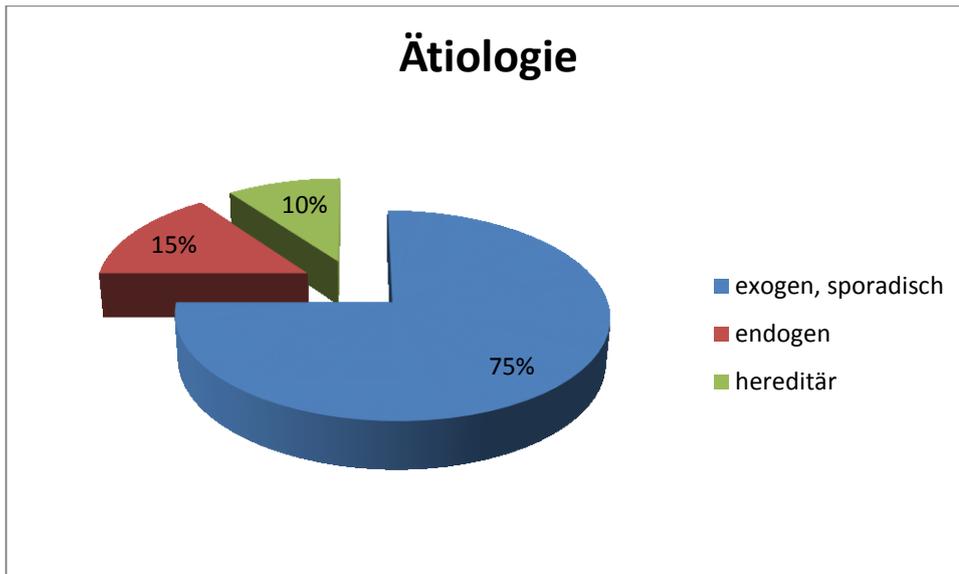


Abb. 1: Risikofaktoren für das CRC in relativen Häufigkeiten

Zu den am häufigsten vorkommenden Karzinomprädispositionssyndromen gehört das „*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer-/Lynch-Syndrome*“ (HNPCC) [Lynch, 2006; Vasen, 2007].

Ebenso genannt werden muss die obligate Präkanzerose FAP (Familiäre adenomatöse Polyposis), welche charakterisiert ist durch die Entwicklung von hunderten bis tausenden adenomatösen Polypen auf dem Boden einer Mutation im APC-Gen [Grodin, 1991; Möslein, 2003; Hendriks, 2006]. Ferner gibt es noch seltener auftretende Karzinomsyndrome, wie das Peutz-Jeghers-Syndrom und die Familiäre juvenile Polyposis [Hendriks, 2006].

1.1.1 Definition des Lynch-Syndroms

Bei einem HNPCC-/Lynch-Syndrom handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbliche Prädisposition u. a. für das kolorektale Karzinom mit einer Penetranz von 70-80% [Möslein, 2003; Lynch, 2006]. Auf molekularbiologischer Ebene ist das Syndrom durch einen heterogenen Defekt im DNA-Reparationsystem, den „*Mismatch-Repair-Genen*“ (MMR-Gene), gekennzeichnet.

Die unterschiedlich-benutzte Terminologie schließt sich aus der Art der Diagnostik. Patienten, die den unten dargestellten „Amsterdam-Kriterien“ entsprechen, werden dem HNCC-Syndrom zugeordnet. Beim Mutationsnachweis einer der sieben zurzeit bekannten DNA-*Mismatch-Reparatur-Gene*, wobei überwiegend die Gene hMSH2

und hMLH1 betroffen sind (50-90% aller „Amsterdam-Familien“), spricht man von einem Lynch-Syndrom [Lynch, 2009]. Eine Strukturveränderung in den Genen hPMS1, hPMS2, hMSH6, hMLH3 und TGFBR2 wird seltener identifiziert [Möslein, 1996; Syngal, 1998; Järvinen, 2000; Lynch, 2009].

Jahrelang wurden die Begriffe HNPCC- und Lynch-Syndrom synonym verwendet [Umar, 2004]. Jedoch wird seit dem Treffen in Bethesda im Jahre 2004 explizit auf die Multilokalität der Karzinome (Endometrium, Nierenbecken/Ureter etc.) im Rahmen des Syndroms hingewiesen und von Mecklin et al. wird schon im Jahre 1986 das Auftreten von Polypen bei HNPCC-Patienten beschrieben, so dass verstärkt auf den bevorzugten Gebrauch des Lynch-Syndrom verwiesen wird (nach Henry T. Lynch, geb. 1928, amerikanischer Chirurg) [Vasen, 2007; Schneider, 2012].

1.1.2 Epidemiologie

Ungefähr 1-5% aller kolorektalen Karzinome sind durch das Lynch-Syndrom bedingt. In Deutschland liegt die Inzidenz bei 2.000-3.000/Jahr, weltweit werden etwa 30.000 Neuerkrankungen beschrieben [Lynch, 2009]. Die genetische Mutation betrifft Männer und Frauen in etwa gleichen Anteilen, wobei die klinische Penetranz der einzelnen Karzinome geschlechtsabhängig stark variiert. [Lynch, 2006; Vasen, 2007].

1.1.3 Genetik und phänotypische Ausprägung

Das Lynch-Syndrom zeichnet sich durch einen Defekt im DNA-Reparationsystem aus. Dieser Reparaturmechanismus sorgt dafür, dass bei Fehlpaarungen von Nukleinbasen die falsche Base aus dem nicht-methylierten Tochterstrang ausgeschnitten und ersetzt wird. Kommt es in diesem System zu einem Fehler, häufen sich defekte, kurze repetitive Nukleotidsequenzen, sogenannte „Mikrosatelliten“. Daraus resultiert eine Instabilität der DNA (MSI=*microsatellite instability*), welche wiederum Folgemutationen, vor allem in Onkogenen und Tumorsuppressor-Genen, bedingt [Aarnio, 1999; Hampel, 2005; Lynch, 2006; Vasen, 2007]. In der Literatur wird das Vorliegen von zurzeit sieben bekannten DNA-*Mismatch*-Reparatur-Genen beschrieben. Diese genetische Heterogenität hat einen wichtigen Einfluss auf die Ausprägung des Phänotyps. Man spricht von einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Diese betrifft sowohl das

Erkrankungsalter, als auch die Tumorlokalität. Die Entstehung eines Kolonkarzinoms im Rahmen eines Lynch-Syndroms wird durchschnittlich im 40.-45. Lj. beobachtet. Bei Mutationsträgern des hMSH6-Gens zeigt sich eine zeitliche Verschiebung um ca. 10-15 Jahre nach hinten [Mecklin, 1986; Hendriks, 2006; Meyerhardt, 2011].

Das theoretische Lebensrisiko (*lifetime risk*) für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms bei Mutationsträgern beträgt 50% und 100%. Bis zum 70. Lj. variiert die Penetranz des CRC zwischen 22% und 97% [Aarnio, 1995 und 1999; Piñol, 2005]. Das geschätzte Risiko mit 60 Jahren an einem CRC im Rahmen eines Lynch-Syndroms, trotz *Screening*-Untersuchungen, zu erkranken liegt bei Frauen bei 22% und bei Männern bei 35% [Mecklin, 2007].

Kennzeichnend für das Lynch-Syndrom ist außerdem die Multilokalität der Karzinome. Neben dem Befall des proximalen Kolons (Histologie: schlecht differenziertes muzinöses Adenokarzinom oder Siegelzell-Karzinom) kommt es u. a. zu synchronen oder metachronen GI-Karzinomen des Kolorektums, des Magens, des Dünndarms, der Gallengänge oder des Pankreas. Auch werden extra-gastrointestinale Tumore beobachtet. Bei ca. 40-60% der weiblichen Lynch-Syndrom-Patientinnen treten zusätzlich Endometrium-Karzinome auf [Hendriks, 2006; Robert Koch Institut, 2012]. Ebenfalls zeigen Mitglieder einer Lynch-Syndrom-Familie ein gehäuftes Auftreten von Ovarialtumoren, Urothelkarzinomen oder Glioblastomen, im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung [Dunlop, 1997; Rodriguez-Bigas, 1998; Sijmons, 1998; Hampel, 2005]. Das Muir-Torre-Syndrom ist eine Variante des Lynch-Syndroms und ist charakterisiert durch das gemeinsame Auftreten von Keratoakanthomen der Haut und multiple benigne und maligne Talgdrüsentumore (Sebaceous Adenom/-Karzinom) [Lynch, 2006].

1.1.4 Klinik und Diagnostik

Die Diagnose eines symptomatischen Kolonkarzinoms erfolgt primär anhand der klinischen, meist unspezifischen Befunde wie den klassischen B-Symptomen (Appetit- und Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß, eingeschränkte, körperliche Leistungsfähigkeit, Schwäche/Müdigkeit) oder im Rahmen einer Anämie-Diagnostik aufgrund von okkultem (verborgenem) Blutverlust. Ggf. können auftretende

Obstruktionen begleitet von paradoxen Diarrhoen (Überlaufstuhl) mit ausgeprägtem Meteorismus die ersten Anzeichen bei Patienten mit einem Kolonkarzinom sein.

Zu den spezifischeren Symptomen zählen die Hämatochezie (Frischblutauflagerungen des Stuhls) bei Tumorblutungen im distalen Kolonabschnitt oder ggf. die Meläna (Teerstuhl) bei einer Tumorlokalisation im proximalen Kolon [Henne-Bruns, 2007].

Im fortgeschrittenen Stadium ist evtl. eine palpable, abdominale Masse zu tasten. Es kann zu postprandialen Schmerzen kommen, welche ggf. einen kolikartigen Charakter aufzeigen. Nicht selten zeigt, sich als eine Komplikation des Kolonkarzinoms, ein Obstruktionsileus (bei ca. 5-10% der Patienten) [Henne-Bruns, 2007].

Neben den anamnestisch eruierten Symptomen erfolgt eine ausführliche Familienanamnese, um Hinweise auf eine familiäre Prädisposition zu erhalten („Amsterdam-II-Kriterien“, „Revidierte Bethesda Kriterien“). In der anschließenden klinischen Untersuchung ist die digital-rektale Untersuchung obligat. Daneben sollte ein allgemein körperlicher Status erhoben werden, um ggf. vorhandene Metastasen (z. B. Lungenfiliae mit malignem Pleuraerguss, neurologische Ausfallerscheinungen bei Hirnmetastasen etc.) oder Tumorkomplikationen (mechanischer Ileus mit Hyperperistaltik, akutes Abdomen bei Darmperforation etc.) zu erfassen.

Bei der apparativen Diagnostik nimmt die Ileokoloskopie den höchsten Stellenwert ein. Hierbei ist es zunehmend durch die Weiterentwicklung der technischen Verfahren möglich, minimale, inzipiente neoplastische Veränderungen zu erkennen und zu entfernen, um eine histologische Aufarbeitung zu veranlassen. Komplementäre Verfahren sind neben der virtuellen Kolographie auch die Kapselendoskopie des Dickdarmes, wobei allen Verfahren, außer der Endoskopie, die Möglichkeit einer zeitgleichen Entfernung von Läsionen vorenthalten ist. Bei Diagnose eines Kolon- oder Rektumkarzinoms ist das sogenannte *Tumorstaging* obligat, um ein Zweitkarzinom oder eine Metastasierung präoperativ zu diagnostizieren. Gegebenenfalls würden diese die Behandlungsstrategie beeinflussen. Zum *Tumorstaging* beim Rektumkarzinom gehört die Endosonographie und falls erforderlich das MRT-Becken [Siehe: 1.1.6 Stadieneinteilung/*Staging*] obligat dazu. Erst bei Verdacht auf Vorliegen einer genetischen Tumorerkrankung werden molekularbiologische und humangenetische Untersuchungen zur sicheren Klärung der Diagnose veranlasst [Siehe: Abb. 4].

Übliche Praxis in Deutschland ist es heute noch, dass eine genetische Veranlagung unterschätzt und oft präoperativ keine Berücksichtigung erfährt. Die Ergebnisse dieser Studie sollen mit zu einer Verbesserung der präoperativen Beachtung einer erhöhten genetischen Disposition beitragen.

1.1.4.1 Amsterdam-Kriterien

Die erstmals 1991 von der ICG-HNPCC („*International Collaborative Group on HNPCC*“) formulierten „Amsterdam-Kriterien“ definieren fünf Einschlusskriterien für die klinisch-basierte Diagnose. 1999 wurden diese noch einmal von der ICG-HNPCC überarbeitet, um den extra-kolischen Manifestationen des Lynch-Syndroms Rechnung zu tragen [Vasen, 1991, 1999 und 2007] [Siehe: Abb. 2]. Familien, die diesen Kriterien genügen, bezeichnet man als „Amsterdam-Familien“.

<p>Amsterdam-II-Kriterien (1999) <u>Alle</u> Kriterien müssen erfüllt sein.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. mindestens drei Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Nierenbecken/Ureter) 2. einer davon Verwandter ersten Grades der beiden Anderen 3. Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen 4. mindestens ein Patient mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr 5. Ausschluss einer FAP (Familiäre adenomatöse Polyposis)
--

Abb. 2: Amsterdam-II-Kriterien

1.1.4.2 Bethesda Kriterien

In den Jahren 1997/2004 wurden in Ergänzung zu den „Amsterdam-Kriterien“ die sogenannten „Bethesda-Kriterien“ formuliert [Umar, 2004; Piñol, 2005].

Diese definieren Patienten, die nicht in allen Punkten den „Amsterdam-Kriterien“ entsprechen, aber dennoch das Risiko eines Karzinoms auf der Basis eines *Mismatch*-Reparatur-Defektes aufweisen [Siehe: Abb. 3].

Revidierte Bethesda-Kriterien (2004)

Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein.

1. Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
2. Patienten mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren [siehe oben], unabhängig vom Alter
3. Patienten mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H Histologie vor dem 60. Lebensjahr
4. Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten 1. Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat
5. Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCC-assoziiertes Tumor diagnostiziert wurde

Abb. 3: Revidierte Bethesda-Kriterien

Beim Erfüllen einer dieser „Bethesda-Kriterien“ sollten die Patienten auf das Vorliegen einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) im Tumorgewebe (Kolonkarzinom oder extrakolischem Karzinom) untersucht werden. Dabei kann sowohl das PCR-basierte Untersuchungsverfahren angewendet werden (Spezifität 100%), oder auch die einfachere und kostengünstigere Immunhistochemie (ICH) [Warrier, 2011]. Wenn bei Patienten, die den „Revidierten Bethesda-Kriterien“ genügen, im Tumorgewebe der Nachweis einer MSI erfolgt, dann wird vom Vorliegen eines Defektes in einem der MMR-Genen ausgegangen und die molekulargenetische Mutationssuche empfohlen. Dieses Verfahren basiert auf der Sequenzierung einzelner Gene (hMLH1, hMSH2 usw.) durch molekulargenetische Blut-/Keimbahnanalyse. Dieses schrittweise Vorgehen gilt als Goldstandard in der genetischen Diagnostik des Lynch-Syndroms [Lynch, 2006].

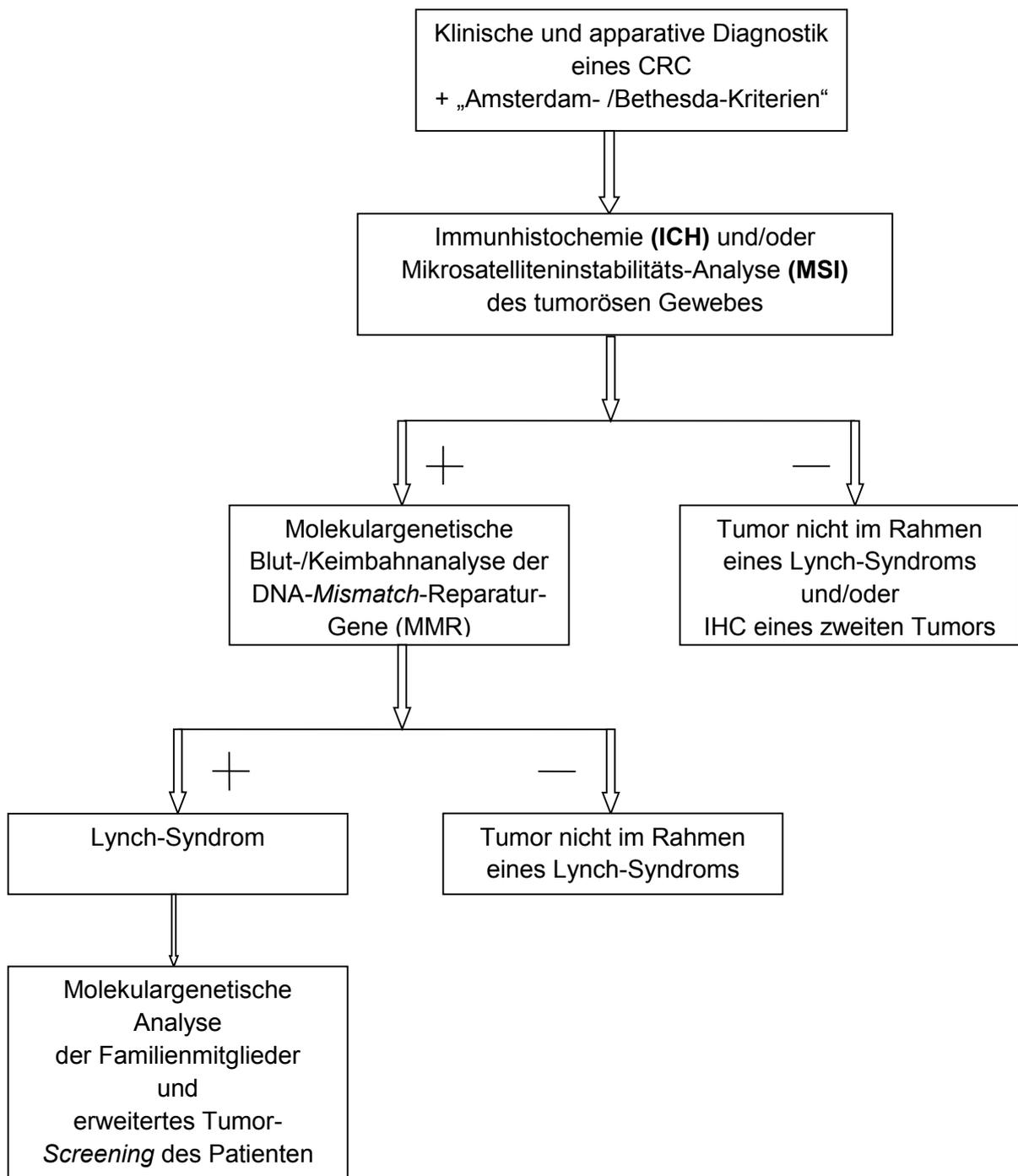


Abb. 4: Diagnostischer Algorithmus beim Lynch-Syndrom

1.1.5 Stadieneinteilung/Staging

Ist die Diagnose eines Kolonkarzinoms im Rahmen eines Lynch-Syndroms gesichert, müssen nach den 2008 festgelegten S3-Leitlinien für das Tumor-*Staging* und für die

spätere Nachsorgephase folgende Untersuchungen ergänzt werden [Schmiegel, 2008]:

- Röntgen-Thoraxaufnahmen in 2 Ebenen, evtl. CT-Thorax
- Oberbauchsonographie (ggf. mit KM), evtl. CT-Abdomen

zusätzlich:

- Endosonographie des Rektums und starre Rektoskopie beim Rektumkarzinom
- CEA, ggf. Ca 19-9 aus prognostischen Gründen, Verlaufparameter
- evtl. MRT-Becken zum operativen Planen beim Rektumkarzinom
- ggf. Skelettszintigraphie bei entsprechender Klinik

Das *Staging* dient der genauen Beschreibung der Tumorausbreitung und ermöglicht zusätzlich eine Aussage über die Prognose des Patienten. Die TNM-Klassifizierung erfolgt nach dem Schema der UICC („*International Union Against Cancer*“) und dient der Tumoreinteilung in die Stadien I-IV [Siehe: Abb. 5] [American Joint Committee on Cancer, 2009].

<p>T-Stadien</p> <p>T1: Infiltration der <i>Submucosa</i></p> <p>T2: Infiltration der <i>Musculares propria</i></p> <p>T3: Infiltration der <i>Subserosa</i> oder nicht peritonealisiertes, perikolisches oder perirektales Gewebe</p> <p>T4: Infiltration des viszeralen Peritoneums oder in andere Organe/Strukturen</p> <p>N-Stadien</p> <p>N0: Keine Lymphknotenmetastasen</p> <p>N1: Metastasen in ein bis drei regionären Lymphknoten</p> <p>N2: Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten</p> <p>M-Stadien</p> <p>Mx: Das Vorliegen von Fernmetastasen ist nicht beurteilbar</p> <p>M0: Keine Fernmetastasen</p> <p>M1: Fernmetastasen (Leber, Peritoneum, Lunge, Gehirn)</p> <p><i>T=Tumor; N=Nodus; M=Metastasen</i></p>

Abb. 5: TNM-Schema des Kolonkarzinoms

Ebenso kann ein Einbruch in die Lymph- (L+) und in die Blutgefäße (V+) dokumentiert werden. Die alte Tumorklassifikation nach Dukes (von 1932) in die Stadien A-C2 wird heute als obsolet angesehen [Ruf, 2005].

Die klinische Klassifikation nach dem TNM-Schema ermöglicht eine stadiengerechte, multimodale Therapieplanung. Postoperativ wird diese, mit zusätzlichen Informationen, zu einer pathologischen TNM-Klassifikation (pTNM) umformuliert.

Anhand dieser Einteilung wird die individuelle Prognose des Patienten eingeschätzt und ggf. eine weitere postoperative Therapieplanung vorgenommen. Die prognostisch wichtigsten Parameter sind das Ausmaß der Tumordinfiltration und der regionale Lymphknotenbefall. Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) eines sporadischen CRC lässt sich mit Hilfe der Stadieneinteilung abschätzen [Siehe: Abb. 6].

Stage	TNM Classification	Five-Year Survival
		%
I	T1-2, N0, M0	>90
IIA	T3, N0, M0	} 60-85
IIB	T4, N0, M0	
IIIA	T1-2, N1, M0	} 25-65
IIIB	T3-4, N1, M0	
IIIC	T (any), N2, M0	
IV	T (any), N (any), M1	5-7

T=Tumor: N=Nodus: M=Metastasen

Abb. 6: 5-JÜR in Korrelation zur Stadieneinteilung (Quelle: Meyerhardt et al. 2005)

So leben bei einem Tumorstadium/*Stage* I, etwa fünf Jahre nach Diagnosestellung eines Kolonkarzinoms, noch 80-98% der Patienten. Im Stadium III beträgt die 5-JÜR im Durchschnitt nur noch 40%, beim Stadium IV liegt diese zwischen 5-7% [de Vos tot Nederveen Cappel, 2003; Meyerhardt, 2005].

Studien zeigten bei Lynch-Syndrom-Patienten mit einem primären Kolonkarzinom eine höhere Überlebensrate als Patienten mit einem sporadisch auftretenden CRC. Grund dafür ist die geringere Rate an Fernmetastasen bei Diagnose [Lynch, 2009]. Dennoch ist bei Patienten mit einem Lynch-Syndrom zusätzlich für die Prognose das Auftreten eines extra-kolorektalen Karzinoms von Bedeutung.

1.1.6 Allgemeine Therapieprinzipien

Das Therapiekonzept des Lynch-Syndroms richtet sich nach dem jeweiligen Tumorstadium des kolorektalen Karzinoms und/oder der extra-kolorektalen Manifestation [Siehe: Abb. 7]. Sie wird individuell auf den Patienten abgestimmt. In die Behandlung werden verschiedene Disziplinen wie u. a. die Viszeralchirurgie, die Koloproktologie, die Hämatologie und Onkologie/Innere Medizin, die Radioonkologie und ggf. die onkologische Gynäkologie mit einbezogen. Man bezeichnet das Konzept als „interdisziplinär“ und „multimodal“ [Church, 2003].

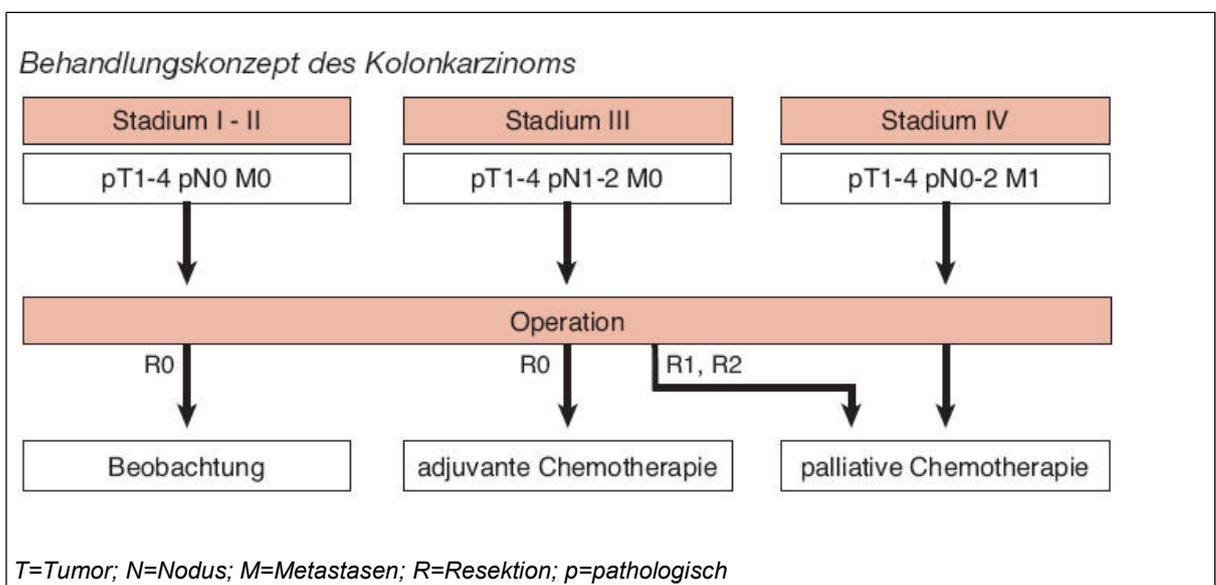


Abb. 7: Multimodales Behandlungskonzept des Kolonkarzinoms

Unterschieden wird zwischen dem kurativen und dem palliativen Ansatz einer Therapie. Als kurativer Ansatz, mit dem Ziel der definitiven Heilung, wird primär die operative Tumorresektion angesehen [Siehe: 1.2 Operative Therapie des kolo-rektalen Karzinoms bei Lynch-Syndrom-Patienten]. Der operative Eingriff bei einer R0-Resektion (Entfernung des Primärtumors im Gesunden) kann mit einer postoperativen Radio-Chemotherapie (adjuvantes Verfahren) kombiniert werden. Ein etabliertes adjuvantes Standardregime, auch bei Kolonkarzinomen im Rahmen eines Lynch-Syndroms, besteht aus der Kombination von Folinsäure, 5-Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin (abgekürzt: FOLFOX) [Carethers, 1999; Liang, 2002; Meyerhardt, 2005; Vasen, 2007]. Die Gabe von 5-FU und Irinotecan (Topoisomerase I Inhibitor), als FOLFIRI-Schema bezeichnet, zeigt eine bessere Ansprechrate des MSI-positiven-Tumorgewebes als bei Patienten mit MSS-Tumoren [Fallik, 2003].

Die Chemotherapie bei metastasierten Kolonkarzinomen wird seit einigen Jahren mit einer Immuntherapie aus nicht modifizierten Antikörpern kombiniert. Therapeutisch erwähnenswert ist hier z. B. Cetuximab (Erbix®). Dies wirkt als monoklonaler Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR). Die Studie von Heinemann et al. aus dem Jahre 2009 zeigte eine Mutation des K-ras-Gens im Tumorgewebe als prädiktiven Faktor für die Resistenz gegenüber dem monoklonalen Antikörper. Dies ist bei etwa 40% aller LS-Patienten der Fall. Eine Therapie sollte demnach nur bei metastasierten Kolonkarzinomen mit einem K-ras-Wildtyp erfolgen [Heinemann, 2009]. Des Weiteren möglich ist die Kombination der konventionellen Chemotherapie mit Bevacizumab (Avastatin®), einem Antiangiogenese-Inhibitor [Henne-Bruns, 2007].

Zum Zeitpunkt der Diagnose besteht bei 30-40% der Patienten mit einem sporadisch auftretenden Kolonkarzinom eine hämatogene Metastasierung. Die Rate ist bei Lynch-Syndrom-Patienten mit einem primären Kolonkarzinom, wie oben bereits erwähnt, etwas geringer. Bei inoperabler Metastasierung oder einer R1/R2-Resektion (Tumoranteile im Resektionsrand mikroskopisch+/-makroskopisch nachweisbar) kommt es zu einem palliativen Ansatz der Therapie (ohne das Ziel der Heilung). Eine palliativ-operative Reduktion der Tumormasse kann typische Tumorkomplikationen wie Blutungen, Ileus oder Tumorschmerzen vermindern [Schlag, 2002, Henne-Bruns, 2007]. Der *Anus praeter naturalis* (Stoma) ist sowohl indiziert als temporäre, protektive Variante mit sekundärer Rekonstruktion, als auch bei Inoperabilität des Tumors und/oder einer Peritonealkarzinose.

1.1.7 Nachsorge-Leitlinien kurativ operierter Lynch-Syndrom-Patienten

Das Ziel der Nachsorgeuntersuchungen ist die Früherkennung von lokalen Tumorrezidiven, von metachronen Malignomen (im Kolon und in anderen Organen) und von Fernmetastasen in einem noch asymptomatischen Stadium. Ergänzend fordern Donald Buie et al.:

“Early detection should lead to more effective treatment and a more favorable prognosis.” [W. Donald Buie et al., 2005]

Lynch-Syndrom-Patienten bedürfen einer lebenslangen regelmäßigen Nachkontrolle. Nach den S3-Leitlinien von Schmiegel et al. gehören zum regelmäßigen „*Follow-Up*“ neben der klinischen Untersuchung und den Laborkontrollen (Blutbild, BSG, CRP, Tumormarker: CEA, Ca 19-9) auch die Abdomen-Sonographie, der Röntgen-Thorax in 2 Ebenen und die jährliche Kolo-/Sigmoidoskopie. Ggf. erfolgt interventionell eine Polyp-/Adenomektomie und deren histologische Aufarbeitung [Vasen, 2007; Schmiegel, 2008].

Jeder invasive Eingriff weist eine gewisse Komplikationsrate auf. Bei den endoskopischen Verfahren sind diese meist gering und davon abhängig, ob es aufgrund von pathologischen Befunden zu weiteren invasiven Maßnahmen (Biopsieentnahme, Polypektomie etc.) kommt. Zu bedenken ist allerdings die erhöhte Perforationsgefahr bei voroperierten Patienten.

Mögliche Komplikationen [Jakobs, 2009; Ko, 2010]:

- Bakteriämie
- Blutungen
- Perforationen
- Vasovagale Probleme
- Sauerstoffabfall
- Epileptischer Anfall
- *Angina pectoris*
- Prolongierter Schmerz

Neuere Studien zeigen einen evtl. vorliegenden Vorteil der Chromoendoskopie oder des „*Narrow Band Imaging*“ beim Detektieren von Adenomen [Lynch, 2009]. Etabliert haben sich diese Verfahren im klinischen Alltag noch nicht.

Lynch et al. fordern noch weitere, komplementäre *Screening*-Untersuchungen. Zu diesen gehören u. a. die transvaginale Sonographie der Ovarien und des Uterus mit Aspirationszytologie des Endometriumgewebes, die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie [Lynch, 2009]. Diese wurden ebenfalls in den S3-Leitlinien mit einem Empfehlungsgrad C und einer Evidenzstärke von 4 verankert [Schmiegel, 2008].

Zur Analyse der Überlebenszeiten bezüglich des Nachsorgeregimes und der Aufführung des Kosten-Nutzen-Effektes bedarf es noch ergänzende, umfassendere Studien [Buie, 2005].

1.2 Chirurgische Therapie des kolorektalen Karzinoms bei Lynch-Syndrom-Patienten

1.2.1 Anatomie, Physiologie und Funktion von Kolon/Rektum

Der Dickdarm (Kolon) hat eine Länge von 1,5 bis 2 Meter. Er umspannt als Rahmen den Peritonealraum und geht im Bereich der peritonealen Umschlagfalte in das Rektum über [Henne-Bruns, 2007].

Man unterscheidet folgende Kolonabschnitte: *Caecum* mit *Appendix vermiformis*, *Colon ascendens*, *-transversum*, *-descendens*, *Colon sigmoideum* und Rektum [Siehe: Abb. 8].

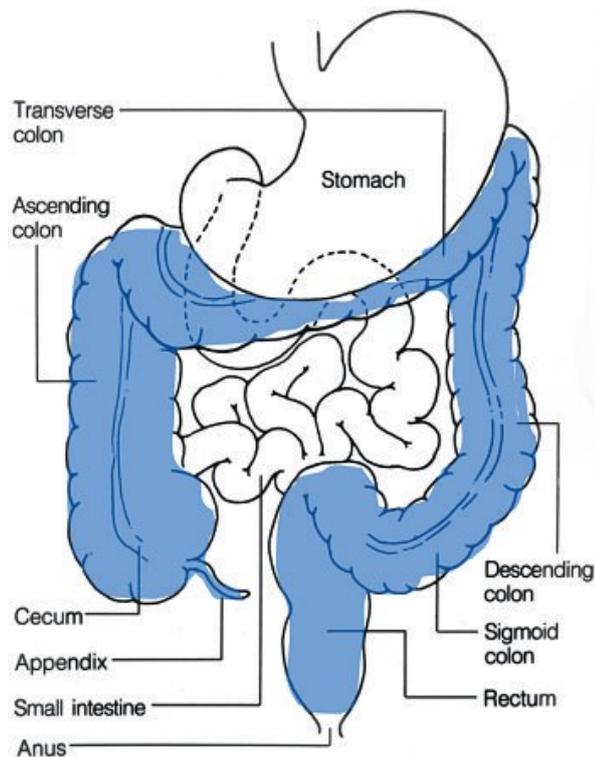


Abb. 8: Schematische Darstellung des GI Trakt (Quelle: Gervaz P. et al. 2009)

Die Blutversorgung des Kolon stammt aus den *Arteriae mesentericae superior* und *-inferior*. Diese sind unpaarige Äste der Aorta und geben weitere Äste ab. Die venöse Drainage des Kolons erfolgt im Wesentlichen entlang der Arterien über die *Venae mesentericae superior* und *-inferior* in die *Vena portae*. Das Rektum wird zusätzlich über die paarigen Abgänge der *A. iliaca interna* versorgt (*Aa. rectalis media* und *inferior*) und über die *V. iliaca interna* drainiert [Henne-Bruns, 2007].

Entsprechend der Gefäßversorgung findet der Lymphabfluss statt. Die Lymphgefäße des Kolons erreichen zuerst die regionären Lymphknoten in der Darmwand und laufen dann parallel zu den Blutgefäßen in die peripheren Lymphknotenstationen [Henne-Bruns, 2007].

Die vegetative Innervation des Darmes erfolgt durch sympathische und parasympathische Anteile des autonomen Nervensystems. Ebenso haben Hormone, wie Aldosteron und Hydrokortison, und lokale Mediatoren wie z. B. die Gallensäuren eine regulatorische Wirkung auf die Darmtätigkeit.

Zu den Funktionen des Kolons gehören die Volumenregulation des Stuhls durch die Resorption und die Sekretion von Wasser (täglich ca. 1,5l) [Henne-Bruns, 2007]. Postoperativ findet sich bei Patienten mit einem terminalen Ileostoma ein täglicher Flüssigkeitsverlust von etwa einem Liter, während durch ein distales Kolostoma fast kein Wasserverlust entsteht [Gervaz, 2009]. Zusätzlich übernimmt das Kolon die Resorption von wichtigen Elektrolyten, wie Natrium, Chlorid, Kalium und Bikarbonat. Des Weiteren kommt es mittels Kolibakterien zum fermentativen Abbau und zur Aufnahme unverdauter Kohlenhydrate im Kolonbereich. Das Rektum dient als Volumenreservoir. Es ermöglicht durch seine Dehnbarkeit, die Stuhlentleerung hinaus zu zögern [Henne-Bruns, 2007]. Nach einer Rektumresektion mit Verlust der Reservoirfunktion kommt es häufig zum imperativen Stuhldrang (Unfähigkeit, die Entleerung länger als einige Minuten hinauszuschieben). Ebenso wird eine fraktionierte Stuhlentleerung (unvollständig und mehrfach) bis hin zur Stuhlinkontinenz beschrieben [Gervaz, 2009].

1.2.2 Allgemein chirurgische Standards

Das allgemein-operative Vorgehen beim kolorektalen Karzinom folgt dem chirurgisch-onkologischen Prinzip der kompletten Resektion des Primärtumors mit seinem Lymphabflussgebiet. Diese therapeutische Intervention mit kurativer Intention entspricht einer R0-Situation [Henne-Bruns, 2007; Schmiegel, 2008]. Der Umfang der Kolonresektion ist dabei abhängig von der Tumorausdehnung, der Tumorbiologie, der Anatomie des Patienten und den tumorbedingten Veränderungen der anatomischen Strukturen im Abdominalraum. Auch das Können und die Erfahrung des Chirurgen spielt eine entscheidende Rolle.

Die *En-bloc*-Entfernung beinhaltet die zentral-radikuläre Absetzung des Gefäßstiels mit dem devaskularisiertem Darmabschnitt, die Resektion der regionalen Lymphknoten und bei Befall die Teil-/Komplettresektion der Nachbarorgane, wie z. B. Ileum, Ovarien, Uterus und Blase. Ein Sicherheitsabstand zum Tumorrand von 1-2cm wird empfohlen. Abschließend erfolgt die Anastomose oder die Anlage eines Ileo-/Kolostomas [Schmiegel, 2008].

Bei Lynch-Syndrom-Patienten mit einem primären Kolonkarzinom bedient man sich ebenfalls diesem onkologisch-chirurgischen Standard. Die Operationsletalität bei elektiven Eingriffen beträgt je nach Ausmaß der Kolonresektion zwischen 0,5-3% [de Vos tot Nederveen Cappel, 2003; Ruf, 2005]. Hier ist erwähnenswert, dass sich in einer Studie von You et al. aus dem Jahre 2008, die Operationsletalität zwischen einer segmentalen und einer sub-/totalen Kolonresektion keinen signifikanten Unterschied aufzeigten. In der Studiengruppe der SR betrug die Mortalitätsrate (30 Tage postoperativ) 0,6% und in der Gruppe der ER um die 1%. Das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht ($p > 0,05$). Ebenso erfolgte in der Studie ein Vergleich der intraoperativen Komplikationsrate. Hierzu zählten You et al. unter anderem: Milzverletzungen jeglichen Grades bis hin zur Splenektomie, intraoperative Blutungen, Enterotomie, Verletzung der ableitenden Harnwege und der Blase. Hier zeigte sich ein leicht signifikanter Unterschied zwischen der SR und der subtotalen Kolonresektion ($p = 0,044$). In der Zusammenfassung der intra- und postoperativen Komplikationsrate (Wundheilungsstörung, postoperative Blutungen, Sub-/Ileus, Anastomoseninsuffizienz etc.) spiegelt sich diese signifikante Differenz nicht wieder [You, 2008]. Eine vergleichbare Mortalitäts- und Komplikationsrate zeigte sich ebenfalls in der 1995 durchgeführten Studie der „SCOTIA Study Group“.

Bei Kolonkarzinomen im Rahmen eines Lynch-Syndroms wird unter Berücksichtigung dieser Daten und das Wissen um die hohe Inzidenz eines metachronen, kolorektalen Malignoms eine prophylaktische sub-/totale Kolonresektion oder eine Proktokolektomie in Erwägung gezogen [Möslein, 2003; de Vos tot Nederveen Cappel 2003]. Im Verlauf wird ausführlicher auf das Risiko eines metachronen Kolontumors im Rahmen eines Lynch-Syndroms eingegangen.

Abschließend zum Thema der allgemein, chirurgischen Intervention sollte nicht unerwähnt bleiben, dass präoperativ, zum Ausschluss eines synchronen, kolorektalen Karzinoms, immer eine komplette Ileokoloskopie erfolgen sollte [Schlag, 2002].

1.2.3 Postoperative Funktionsstörungen

Im Allgemeinen werden relativ kleine operative Eingriffe am Kolon, wie die segmentale Kolonresektion (SR), gut vertragen und es sind keine weiteren Behandlungen oder diätetischen Maßnahmen notwendig.

Manche Patienten beschreiben postoperativ neu aufgetretene funktionelle Symptome, wie vermehrten Meteorismus und Blähungen oder die Unverträglichkeit von speziellen Lebensmitteln. Gelegentlich werden auch weiche Stühle oder Diarrhoen zwei- bis dreimal pro Tag beschrieben, welche jedoch für den Großteil der Patienten nicht weiter einschränkend sind. Mit Hilfe von ballaststoffreicher Kost oder Loperamid sind diese Probleme meist gut zu kontrollieren [Gervaz, 2009]. Bakterielle Überwucherungen, z. B. durch den Verlust der Bauhin'schen Klappe bei der Hemikolektomie rechts, können ebenfalls zu Durchfällen führen, welche mit Probiotika gut zu behandeln sind. Bedingt durch eine erweiterte Kolonresektion (ER) berichten Patienten über vermehrten wässrigen Stuhlgang am Tag (3-4/Tag) und in der Nacht. Auch kommt es zu imperativem Stuhldrang mit Schmerzen einhergehend bis hin zur Stuhlinkontinenz. In diesen Fällen kann die Einnahme von Loperamid und ggf. Serotonin-3-Antagonisten versucht werden [Henne-Bruns, 2007].

Die resultierenden funktionellen Einschränkungen, bedingt durch eine Proktokolektomie sind gravierend. Die Resektion des kompletten Kolons verhindert die Volumenregulation des Stuhls durch die fehlende Resorption von Wasser, weshalb Patienten täglich über etwa 1,5l halbflüssigen Stuhl berichten. Die operative Entfernung des Rektums bedingt den Ersatz des Volumenreservoirs der Ampulle durch ein Rekonstruktionsverfahren (z. B. *Ileumpouch*) [Gervaz, 2009].

Die einzelnen Funktionsstörungen sind unter den jeweiligen Resektionsverfahren noch einmal genau benannt.

1.2.4 Segmentale Kolonresektion (SR)

Aufgrund der Gefäßversorgung des Kolons resultieren folgende segmentale/partielle Kolon-Standardresektionen [Siehe: Abb. 9]: [Ruf, 2005; Hahn, 2006; Gervaz, 2009]

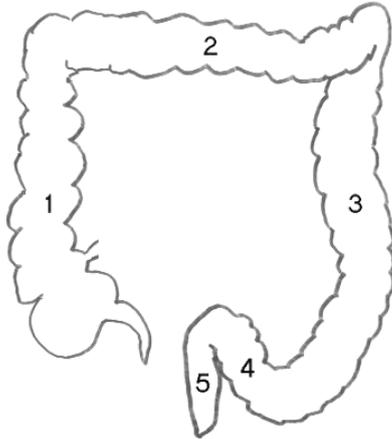


Abb. 9: Skizzierter Kolon mit nummeriertem Bereich der Standardresektionen 1-5

Hemikolektomie rechts (1):

- Resektion von *Caecum* mit *Appendix vermiformis* und *Colon ascendens*
- Versorgungsgebiet der *A. ileocolica* und *A. colica dextra*
- Ileotransversostomie (Anastomose zw. Ileum und *Colon transversum*)
- Funktionsstörung: Diarrhoen durch den Verlust der Bauhin'schen Klappe

Erweiterte Hemikolektomie rechts:

- Resektion von *Caecum*, *Colon ascendens*, rechter Flexur plus *Omentum majus*
- Versorgungsgebiet der *A. ileocolica*, *A. colica dextra* und *A. colica media*
- Ileotransversostomie (Anastomose zw. Ileum und *Colon transversum*)
- Funktionsstörung: Diarrhoen durch den Verlust der Bauhin'schen Klappe

Kolon transversum Resektion (2):

- Resektion von *Colon transversum* plus *Omentum majus*
- Situationsabhängig plus Resektion der Flexuren
- Versorgungsgebiet der *A. colica media*
- Kolokolische Anastomose zw. *Colon ascendens* und *Colon descendens*
- Funktionsstörung: Vorübergehend lose oder weiche Stühle

Hemikolektomie links (3):

- Resektion von *Colon descendens* und proximalem *Colon sigmoideum*
- Versorgungsgebiet der *A. colica sinistra*
- Transversosigmoideostomie (Anastomose zw. *Colon transversum* und *Sigmoideum*)
- Funktionsstörung: Vorübergehend lose oder weiche Stühle

Erweiterte Hemikolektomie links:

- Resektion von linker Flexur, *Colon descendens*, proximalem *Colon sigmoideum*
- Versorgungsgebiet der *A. colica media* und *A. colica sinistra*
- Transversosigmoideostomie (Anastomose zw. *Colon transversum* und *Sigmoideum*)
- Funktionsstörung: Vorübergehend lose oder weiche Stühle

Sigmaresektion (4):

- Resektion von *Colon sigmoideum*
- Versorgungsgebiet der *A. mesenterica inferior*
- Deszendorektostomie (Anastomose zw. *Colon descendens* und Rektum)
- Funktionsstörung: Vorübergehend lose oder weiche Stühle

1.2.5 Erweiterte sub-/totale Kolonresektion (ER)

Bei der subtotalen Kolektomie handelt es sich um ein operativ-prophylaktisches Verfahren im Rahmen eines primären CRC. Voraussetzung ist die präoperative Identifikation des Lynch-Syndroms mit Hilfe der molekularbiologischen und human-genetischen Diagnostik. Neben der Tumorsektion kommt es zur zusätzlichen chirurgischen Entfernung von gesunden Kolonanteilen, um ein metachrones Kolonkarzinom zu verhindern [Siehe: Abb. 10] [Rodriguez-Bigas, 1997; Pistorius, 2000; de Vos tot Nederveen Cappel, 2003].

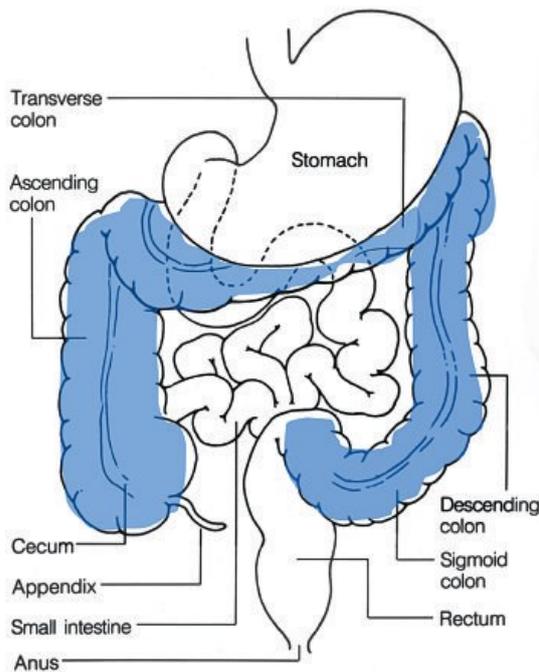


Abb. 10: Totale Kolektomie, (Quelle: Gervaz P. et al. 2009)

1.2.6 Proktokolektomie

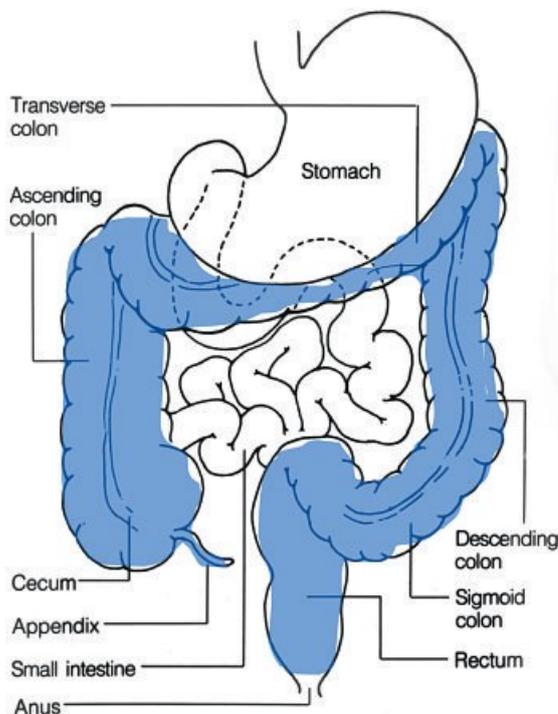


Abb. 11: Proktokolektomie (Quelle: Gervaz P. et al. 2009)

Dieses Verfahren beinhaltet die fast vollständige/subtotale oder die totale Dickdarmexstirpation mit anschließender Kontinenz-erhaltender Ileosigmoidostomie/ Ileorektostomie [Syngal, 1998; You, 2008]. Funktionsstörungen postoperativ sind unter Anderem gehäufte Stuhlgänge mit drei bis vier Stuhlentleerungen tagsüber und nachts [Gervaz, 2009].

Unter einer Proktokolektomie versteht man die komplette operative Resektion von Kolon und Rektum ggf. mit mesorektaler Exzision (PME/TME) [Siehe: Abb. 11]. Als rekonstruktives Verfahren kommt z. B. die Ileostomie mit Erhaltung des inneren und äußeren Schließmuskels zum Einsatz. Diese wird kombiniert mit der zusätzlichen Anlage eines ileoanal J-Pouchs. Bei einer Länge von ca. 8-12 cm kann das J-förmige Reservoir 200 bis 250 ml fassen. Ziel ist es die Reduktion der Stuhlgänge mit Entleerungen auf max. fünf pro Tag und die

Vermeidung von nächtlichen Stuhlentleerungen. Ebenso kommt auch ein Ileostoma, als diskontinuierliches Verfahren nach einer Proktokolektomie in Frage [Pistorius, 2000; Lindor, 2006; Gervaz, 2009]. Anwendung findet diese radikal-prophylaktische Intervention vorwiegend bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa oder dem FAP-Syndrom. Aber auch bei LS-Patienten mit einem primären Karzinom im Bereich des unteren Rektums stellt die Proktokolektomie eine erweiterte prophylaktische Therapiemöglichkeit dar [Pistorius, 2000; Gervaz, 2009].

In einer Studie von Temple et al. werden die häufigsten funktionellen Symptome nach Sphinkter-erhaltender Rektumresektion im Rahmen eines Rektumkarzinoms genannt [Temple, 2005]:

- Gehäufte Stuhlentleerungen (im Mittel 3,5/Tag)
- Inkomplette Stuhlentleerung
- Nahrungsabhängige Stuhlfrequenz
- Ungeformte Stühle
- Unwillkürliche Abgang von Gasen
- Verklumpung des Stuhls

Patienten beschreiben außerdem postoperativ gehäuft das Auftreten von Blasenentleerungsstörungen oder Störungen der Sexualfunktion.

“The impairment of bowel function affects patient quality of life.” [Temple, 2005].

Aufgrund der oben aufgezählten, zum Teil gravierenden, funktionellen Störungen und der auch damit einhergehenden schlechteren Lebensqualität des Patienten, zählt die Proktokolektomie im Rahmen eines Rektumkarzinoms bei LS-Patienten in unserer QoL-Studie zu einem der Selektionskriterien.

1.2.7 Zusammenfassende Bewertung der Resektionsverfahren

Bis zum heutigen Tag gibt es in der Therapie des Lynch-Syndroms keine international gültige Standardresektion. Für eine zusammenfassende Bewertung der unterschiedlichen Resektionsverfahren bei LS-Patienten mit einem primären Kolonkarzinom ist es wichtig, verschiedene Aspekte zu betrachten.

Das zeitlich versetzte Auftreten eines Zweitumors im Kolonbereich postoperativ, der in der Literatur umstrittene Lebenszeitgewinn oder die Nachsorgeuntersuchungen [Siehe Tabelle 1].

Die perioperative Komplikations- und Mortalitätsrate der beiden Resektionsverfahren zeigen im Vergleich zu einander, wie bereits oben erwähnt, keinen signifikanten Unterschied, so dass dieser Punkt als ein Entscheidungskriterium entfällt.

Da etwa 20% der MMR-Genträger im Laufe ihres Lebens kein Kolonkarzinom bekommen werden, besteht die Indikation einer rein prophylaktischen, erweiterten Kolektomie nicht. Erst bei Vorliegen eines kolorektalen Karzinoms kommt die Tumorresektion in Kombination mit der prophylaktischen sub-/totalen Kolonresektion in Frage [Möslein, 2003; Meyerhardt, 2011].

Internationale Studien stellten einen Vergleich zwischen den beiden operativen Verfahren (SR vs. ER) in Bezug zur Tumorrezidiv-freien Zeit und der allgemeinen Überlebenszeit auf.

“The 10-year cumulative risk of developing colorectal cancer was... 15.7% after partial colectomy, and 3.4% after subtotal colectomy.” [Cappel et al., 2002]

“...increased incidence of metachronous colorectal cancer and increased abdominal surgeries among controls warrant the recommendation of subtotal colectomy in patients with Lynch syndrome.” [Natarajan et al., 2010]

“For those who had segmental resections, incidence was statistically higher than for those who had extensive surgery ($p < 0.001$). Cumulative risk of metachronous CRC was 16% at 10 years, 41% at 20 years and 62% at 30 years after segmental colectomy.” [Parry et al., 2011]

Von entscheidender Bedeutung zeigt sich die Abschätzung des Risikos eines metachronen Karzinoms im Kolonbereich im Rahmen eines Lynch-Syndroms bei der therapeutischen Entscheidungsfindung. In einem Zeitraum von 10 Jahren liegt das Risiko eines Zweittumors nach einer segmentalen Kolektomie bei ungefähr 16% und mehr [de Vos tot Nederveen Cappel, 2002; Natarjan, 2010; Parry 2011].

Bei Patienten nach einer erweiterten Kolektomie sinkt das entsprechende Risiko auf etwa 0-4%. Die Lokalisation des Zweittumors nach ER beschränkt sich dabei auf das verbleibende Rektum. Die Proktokolektomie hat den Vorteil, dass durch die komplette Kolon- und Rektumresektion dieses Rezidivrisiko auf null gesenkt werden kann [Rodriguez-Bigas, 1997; de Vos tot Nederveen Cappel, 2003]. Nur durch die evtl. Kolonisierung der ileoanalen Mukosa der *Pouch*-Anlage muss mit einem geringen Tumorrisiko gerechnet werden.

Der zusätzliche Gewinn an Lebenszeit bei Lynch-Syndrom-Patienten wird ebenfalls als Entscheidungskriterium für das operative Verfahren diskutiert. So zeigt sich ein Zugewinn an Lebensjahren in Abhängigkeit vom Umfang des operativen Eingriffs, des Tumorstadiums und vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die Studie von Cappel et al. belegt, dass junge Patienten (≤ 27 Jahre) signifikant von einer subtotalen Kolektomie oder einer Proktokolektomie profitieren [de Vos tot Nederveen Cappel, 2003]. Durchschnittlich findet sich ein Lebenszeitgewinn bei diesen Patienten von ungefähr zwei bis drei Jahren im Vergleich zur segmentalen Kolektomie. Dies beruht auf das hohe Rezidivrisiko des CRC, den damit verbundenen allgemeinen Tumorkomplikationen und den Komplikationen und Nebenwirkungen einer zweiten Therapie (Nachresektion des Kolons, Chemotherapie etc.) [Syngal, 1998; de Vos tot Nederveen Cappel, 2003; Vasen 2005]. Bei Patienten im Alter von 47 Jahren und älter zeigte sich kein bedeutender Unterschied zwischen dem operativen Verfahren und dem damit zu erwartenden Lebenszeitgewinn. Einschränkend muss erwähnt werden, dass in einer Studie von Natarajan et al. aus dem Jahre 2010 keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit nach erweiterter Kolonresektion bei jungen Patienten bestätigt werden konnte [Natarajan, 2010].

Zur therapeutischen Entscheidungsfindung ebenfalls mit einbezogen werden sollten die Nachsorgeuntersuchungen nach den S3-Leitlinien in Form von Koloskopie, Sigmoidoskopie oder Rektoskopie. Den Patienten nach einer segmentalen Kolonresektion wird eine jährliche Koloskopie des Restkolons und Rektums mit Abtragung von Polypen empfohlen. Die jährliche Sigmoidoskopie/Rektoskopie findet Anwendung bei Patienten nach einer sub-/totalen Kolektomie. In diesem Punkt hat die Proktokolektomie mit *Pouch*-Anlage den Vorteil, dass bei diesen Patienten postoperativ lediglich eine starre Endoskopie des *Pouchs* durchgeführt werden muss [de Vos tot Nederveen Cappel, 2003; Vasen, 2005]. Weitere Ausführungen zur endoskopischen *Screening*-Untersuchung finden sich im Diskussionsteil [Siehe: 5.5]. In der Übersichtstabelle 1 werden die jeweiligen Kriterien zur therapeutischen Entscheidungsfindung aufgezeigt.

Als ein weiteres Kriterium zur Auswahl des operativen Verfahrens muss die Lebensqualität des Patienten nach dem operativen Eingriff genannt werden. Sie trägt neben den oben genannten klinischen Aspekten/*Outcome* einen wesentlichen Anteil zur Therapiewahl bei.

Resektionsverfahren beim HNPCC-/Lynch-Syndrom	Rezidivrisiko eines metachronen CRC innerhalb von 10 Jahren in %	Lebenszeit-zugewinn in Jahren bei ≤ 27 Jährigen nach Cappel et al.	Art der postoperativen Nachsorgeuntersuchung
Segmentale Kolonresektion (SR)	<16	0	Jährliche Koloskopie
Sub-/totale Kolonresektion (ER)	4-10	2,3	Jährliche Sigmoidoskopie/ Rektoskopie
Proktokolektomie mit <i>Pouch</i> -Anlage	0/ggf. Kolonisierung der ileoanalen Mukosa	3,2	Endoskopie des <i>Pouchs</i>

Tabelle 1: Vergleich der unterschiedlichen Resektionsverfahren beim Lynch-Syndrom

1.3 Lebensqualitätsforschung in der Medizin

Neben dem körperlich-klinischen Status des Menschen geht es in der Medizin zunehmend darum, aus der subjektiven Sicht der Patienten die Lebensqualität mit zur *Evaluation* des Therapieerfolges (*Outcome*) heran zu ziehen.

So hat sich in den letzten 20 Jahren der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als ein wichtiges Zielkriterium in der onkologisch-chirurgischen Therapie etabliert [Bullinger, 2006; Renneberg, 2006].

1.3.1 Definition von Lebensqualität

Eine Definition von Lebensqualität ist nach Meinung führender Wissenschaftler aufgrund der Vielzahl ihr zugrunde liegender Komponenten sehr komplex.

Lebensqualität nach der „*World Health Organisation*“ (WHO): „...die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen. ...“ [WHO, 1997]

Die Lebensqualität des Patienten stellt ein multidimensionales Konstrukt dar. Sie kann nicht direkt erfasst werden, sondern wird nur in ihren Teilbereichen mit Hilfe von Indikatoren/Dimensionen abgebildet. Zu diesen zählen die körperliche Verfassung, das psychische Befinden und die sozialen Beziehungen. Die Funktionsfähigkeit im Alltag ist in den meisten Definitionen ebenfalls mit enthalten [Bullinger, 1991 und 2005; Renneberg, 2006]. Ebenso beeinflusst die ökologische Situation eines Menschen sein

subjektives Wohlbefinden. Daneben sollte auch die spirituelle/religiöse Komponente mit berücksichtigt werden [Bullinger, 2006].

Alle genannten Bereiche werden jeweils in Beziehung zur Krankheit und zur Behandlung gesetzt. Die Bedeutung (Bewertung) einzelner Aspekte der Lebensqualität ist individuell höchst unterschiedlich. Ebenso ergeben sich große Unterschiede bei der Beurteilung des Schweregrads von Symptomen, wenn die Bewertung aus unterschiedlicher Sicht (Ärzte, Pflegepersonal, Angehörige, Patienten) erfolgt.

1.3.2 Bedeutung der Erfassung von Lebensqualität

Der Begriff Lebensqualität beinhaltet bereits den Kern der Forschungsbemühungen: Ziel ist nicht die quantitative Überlebenszeit nach einer spezifischen Diagnose und dessen Therapie (in 5-Jahres-Überlebensraten angegeben), sondern die Erfassung "wie lebenswert" oder "wie beschwerdearm" diese Zeit empfunden wird.

In randomisierten klinischen Studien werden Messinstrumente zur Lebensqualitätsbestimmung meist zur Evaluation von neuen Zytostatika/Chemotherapie-Protokollen, Strahlentherapien, Operationstechniken, endokrinen Therapieansätzen und neuerdings im Rahmen von Immuntherapien eingesetzt. In der onkologischen Chirurgie verfolgt die Erfassung der Lebensqualität das Ziel, einzelne Behandlungsstrategien und Therapiealternativen hinsichtlich ihrer Auswirkung auf das individuelle Wohlbefinden und den Gesundheitszustand des Patienten zu bewerten [Bullinger, 2006]. Die daraus resultierenden Vorteile sind die gezielte psychoonkologische Betreuung des Patienten und dessen Angehörigen als Teil des Therapieprozesses.

In einem zweiten Schritt werden diese dann für ein spezielles Patientenkollektiv zu einem therapeutischen Standard/einer Leitlinie zusammengefasst. Dadurch besteht im Vorfeld der Therapie ein bewussterer Umgang mit der jeweils zu erwartenden postoperativen Lebensqualität. Dies kann und muss in das Arzt-Patienten-Gespräch mit einfließen und sollte einen wichtigen Stellenwert in der Behandlungsstrategie/-wahl haben. Erwähnt werden sollte, dass dies nicht als Gegenpol zu den klinisch erhobenen Daten dient, sondern vielmehr als relevante Ergänzung zu Verfügung steht [Bernhard, 1996; Herschbach, 2003, Bullinger, 2006].

1.3.3 Gütekriterien zur Erfassung von Lebensqualität

In der empirischen Forschung wird das Ziel der Datenvergleichbarkeit verfolgt, um so eine statistische Auswertung bezüglich der Abhängigkeiten, Gemeinsamkeiten, Unterschiede etc. zu ermöglichen. Testtheoretische Kriterien, die zur Beurteilung von empirischen Messverfahren dienen, werden evaluiert nach: Objektivität, Reliabilität und Validität [Siehe: Tabelle 2] [Ware, 1987; Bortz, 2006; Rabung, 2007].

Testtheoretische Gütekriterien	Definition
Objektivität	Unabhängige Untersucher sollen in derselben Stichprobe zu gleichen Ergebnissen kommen (Anwenderunabhängigkeit)
Reliabilität	Interne Konsistenz/Zuverlässigkeit: Gibt den Grad der Genauigkeit einer Messung an (Cronbach-alpha: 0-1; ideal $\geq 0,70$)
Validität	Gültigkeit: Gibt an, dass der Test wirklich das misst, was er messen soll. In der Praxis werden z.B. neue mit alten Tests anhand einer identischen Stichprobe verglichen

Tabelle 2: Testtheoretische Gütekriterien der empirischen Forschung (Quelle: Bortz 2006)

Speziell für die Lebensqualitätsmessung kommen folgende, in der Tabelle 3 dargestellte, psychometrische Gütekriterien hinzu [Ware, 1987; Bullinger, 2006].

Psychometrische Gütekriterien	Definition/Erklärung
Multidimensionalität	Enthält multiple Komponenten der Lebensqualität
Patientenfreundlich	Einfach, verständlich strukturiert, praktikabel/ökonomisch
<i>Self-Assessment</i> oder Fremdbeurteilung	Reflektion subjektiver Erfahrung aus Sicht des Patienten oder des Arztes, dem Pflegepersonal, den Angehörigen etc.
Sensitivität	Objektive therapieinduzierte Veränderungen werden abgebildet
Konzeptionell fundiert	Messmodell als adäquater Datenzugang beschrieben
Klinische Interpretierbarkeit	Bedeutung der statistischen Auswertung für best. Population

Tabelle 3: Psychomotorische Gütekriterien in der Lebensqualitätsmessung

Weitere Aspekte kommen bei der Auswahl des idealen Messverfahrens in Betracht. Dazu zählen die freie Verfügbarkeit, die Modularisierung und die Anpassbarkeit, im Sinne von Ergänzungen oder Kürzungen.

1.3.4 Methoden und Instrumente zur Bestimmung der Lebensqualität

Es existiert mittlerweile eine große Anzahl von validierten und zuverlässigen Instrumenten zur Messung der Lebensqualität. Jedoch fehlt der „Goldstandard“.

International und national lassen sich eine Reihe krankheitsübergreifender unspezifischer Testverfahren zur Erfassung der individuellen Lebensqualität finden. Sie ermöglichen Quervergleiche mit anderen Krankheitsgruppen oder mit der Normalbevölkerung und sind nicht an ein Alter oder eine Therapie gebunden. Zu erwähnen sind hier der „SF-36 *Health Survey*“ (Ware, 1992) und das „*Nottingham Health Profile*“ (Hunt, 1981). Des Weiteren genannt werden sollte der „*WHO Quality of Life-Fragebogen*“ („WHO-QOL“ von Szabo, 1996).

Krankheitsspezifische Verfahren erlauben eine größere Nähe zum subjektiven Erleben der Zielpatienten und erheben eine größere Differenziertheit der Informationen. Zu den tumorspezifischen internationalen Verfahren zur Bestimmung der Lebensqualität von Patienten zählen u. a. die „*Functional Assessment of Cancer Therapy-Skalen*“ („FACT-*Scale*“ von Cella, 1993). Dieser Fragebogen gliedert sich in einen allgemein-onkologischen Fragenanteil mit 29 Items („FACT-G“) und kann mit einem speziell auf die Erkrankung abgestimmten Zusatzfragebogen ergänzt werden (z.B. Kolonkarzinom: „FACT-C“).

Bei den „*Quality of Life Cancer Scale*“ („QOLCA“ von Padilla, 1996) liegen ebenfalls eine krebsübergreifende und eine zusätzliche populationsspezifische Version vor. Sie bedienen sich visuellen Analogskalen (LASA-Skalen) und zeigen eine hohe Reliabilität und Validität bei Krebspatienten. Für den deutschen Sprachraum wurde 1985 der „Fragebogen zur Belastung von Krebskranken“ („FBK“) entwickelt und seitdem mehrfach modifiziert. „FBK-R23“ (revidierte Version von 2003) erfasst die subjektiven psychologischen, sozialen und somatischen Belastungen der Krebspatienten aller Diagnosen [Herschbach, 2003].

Der „*Functional Living Index Cancer*“ („FLIC“ von Clinch, 1996) wurde zur Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten nach der Chemotherapie entwickelt und findet heute vorwiegend in Kanada und in den USA Anwendung. Er dient als Standardverfahren beim Vergleich mit anderen Messinstrumenten [King, 1996, Bullinger, 2006]. Ein nahezu ideales Konzept für unsere Studie ist der QoL-Fragebogen der „*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*“ (EORTC-QLQ-C30). Es ist ein international anerkanntes, modulares und standardisiertes Verfahren zur Bestimmung der Lebensqualität von Patienten im Fachgebiet der Onkologie [Aaronson, 1993; Bullinger, 2006].

1.3.5 Geschichte des EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-CR38

Im Jahre 1980 gründete die „*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*“ eine internationale Arbeitsgruppe („*Quality of Life Group*“, QLG) bestehend aus Onkologen, Chirurgen, Radiologen, Psychiatern etc. Sie setzte sich als Ziel, ein Verfahren zur Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten zu entwickeln. Von Beginn an sollte es aus zwei Komponenten bestehen: Einem Kerninstrument (*Core*), welches bei allen Krebspatienten angewendet werden soll und einem Zusatzmodul (*Supplement*), das jeweils die spezifischen Probleme der bestimmten Krebserkrankungen reflektiert [Bullinger, 2006].

Die erste Version des „*Quality of Life Questionnaire-Core 36*“ (QLQ-C36, 1987) bestand aus 36 Items. Dieser wurde im Rahmen einer internationalen multizentrischen Studie von Aaronson et al. an Lungenkrebspatienten vor und während der Therapie überprüft und modifiziert [Aaronson, 1993]. Der modifizierte EORTC-QLQ-C30 Fragebogen beinhaltet funktionale Skalen, Symptomskalen sowie Einzelitems. Bei einem internationalen Feldtest in einer Gruppe von Lungen- und Ovarialkarzinompatienten bestätigten sich die psychomotorischen Ergebnisse des QoL-Fragebogens [Aaronson, 1993; Hahn, 2006]. Heute gilt der EORTC-QLQ-C30 Fragebogen (Version 3,0) als international anerkannt. Er wurde durch aufwendige Übersetzungsverfahren in zahlreiche Sprachen übersetzt und so auch in den nicht-englisch-sprachigen Ländern verfügbar gemacht. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde das Testverfahren in mehr als 3.000 internationalen klinischen Studien eingesetzt (<http://www.eortc.be>).

Zusätzlich zum *Core*-Instrument (C30) begann die Entwicklung von diagnose- und behandlungsspezifischen Modulen. Zu diesen zählen u. a. der QLQ-BR23 für Brustkrebs-Patientinnen, der QLQ-LC13 für Patienten mit einem Lungenkarzinom und weitere „*Supplements*“ erfassen Erkrankungen wie Melanome, Gehirntumore usw. [Bullinger, 2006; Tsunoda, 2008].

Der QLQ-CR38 Zusatzfragebogen (*Quality of Life Questionnaire-Colorectal Cancer module*) wurde speziell für Patienten mit einem kolorektalen Karzinom entwickelt und in einer niederländischen Studie von Sprangers et al. im Jahre 1999 auf seine psychometrischen Gütekriterien getestet. Ebenso erfolgte im Jahre 2007 die Kontrolle dieses Zusatzinstrumentes auf seine Validität und Reliabilität an 109 japanischen

Patienten mit einem Kolonkarzinom [Tsunoda, 2008]. Es liegt eine deutsche, englische und französische Übersetzung vor.

Das Ausfüllen des EORTC-QLQ-C30-Kernfragebogens und dem Zusatzmodul QLQ-CR38 erfolgt selbstständig durch den Patienten. Dies geschieht entweder während einer stationären oder ambulanten Behandlung, wird als E-Mail-Anhang verschickt oder per Post mit einem Rücksendeumschlag zugestellt. Teilweise kann auch eine telefonische Befragung erfolgen. In Studien zeigte sich, dass die Methode der Umfrage (Interview, Brief etc.) keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hat [Aaronson, 1993]. Die Patienten benötigen für die Bearbeitung der beiden Fragebögen etwa 10-15 Minuten.

Der modulare Aufbau des EORTC-Core-Instruments (QLQ-C30) und des Zusatzmoduls (QLQ-CR38) wird im Material und Methodenteil dieser Arbeit ausführlicher beschrieben [Siehe: 3.4 Aufbau EORTC-QLQ-C30 und 3.5 Aufbau EORTC-QOL-CR38].

2. Fragestellung/Ziel der Studie

„Welchen Einfluss hat das operative Verfahren (segmentale vs. erweiterte sub-/totale Kolonresektion) bei HNPCC-/Lynch-Syndrom-Patienten mit einem primären Kolonkarzinom auf die postoperative Lebensqualität?“

Die Intention dieser internationalen QoL-Studie ist, die Lebensqualität der Patienten mit einem primären Kolonkarzinom im Rahmen eines Lynch-Syndroms postoperativ zu erfassen, zu analysieren und einen Vergleich zwischen den beiden klinisch-relevanten Kolon-Resektionsverfahren zu erstellen. Nationale und internationale *Guidelines* führen zum aktuellen Zeitpunkt zu keinem einheitlichen Konsens - weder für eine eindeutige Vorsorge der verschiedenen Organe, noch für prophylaktische Vorgehensweisen einschließlich einer Chemoprävention, noch für das chirurgische Ausmaß eines operativen Eingriffs zum Zeitpunkt eines Kolon- oder Rektumkarzinoms bei Lynch-Syndrom-Patienten. Auf der einen Seite stehen die segmental-onkologischen Resektionsverfahren (SR), zu denen die Hemikolektomie rechts und links gehören, genauso wie die Kolon transversum Resektion und die Sigmaresektion. Diese chirurgisch-onkologische Therapie ist international, im Rahmen eines sporadischen Kolonkarzinoms, etabliert und in Leitlinien verankert [Schmiegel, 2008]. Dem gegenüber steht die erweiterte, sub- oder totale Kolonresektion (ER).

Das kolorektale Karzinom stellt das häufigste Karzinom im Rahmen eines bestehenden Lynch-Syndroms dar. Wegen der sehr hohen Rate an metachronen Kolonkarzinomen, stellt sich vor allem bei Erstdiagnose eines Kolonkarzinoms die Frage nach den Effekten einer primär erweiterten Chirurgie des Kolons zu diesem Zeitpunkt. Neben den funktionellen Einbußen, die zu erwarten sind, muss der Einfluss auf die allgemeine Lebensqualität postoperativ untersucht werden.

Die erfassten und analysierten Daten beider Studienkohorten (SR und ER) werden in den unterschiedlichen Dimensionen der Lebensqualität (physisch/funktionelle, psychische und soziale Dimension) gegenüber gestellt und zueinander in Korrelation gesetzt. Unser Bestreben ist sowohl dem Patienten, als auch den Ärzten und Onkologen einen weiteren Baustein für die therapeutische Entscheidungsfindung, bei einer präoperativen Identifikation von Hochrisikopatienten, an die Hand zu geben und im Laufe der Zeit eine Empfehlung/Leitlinie daraus abzuleiten.

3. Material und Methodik

3.1 Einleitung

Bei dieser QoL-Studie mit der Fragestellung:

„Welchen Einfluss hat das operative Verfahren (segmentale vs. erweiterte sub-/totale Kolonresektion) bei HNPCC-/Lynch-Syndrom-Patienten mit einem primären Kolonkarzinom auf die postoperative Lebensqualität?“ erfassten wir aus internationalen Datenbanken Patienteninformationen, selektierten anhand dieser die Studienteilnehmer und führten eine einmalige, retrospektive Befragung mittels einem modularen Konzept der EORTC durch. Die vorliegende Verbundprojekt-Studie läuft unter dem Aktenzeichen 115/09, welches von der Ethikkommission der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung vergeben wurde.

3.2 Allgemeine Datenerhebung

Die Umfrage erfolgte mit Hilfe eines multidimensionalen Kernfragebogens (EORTC-QLQ-C30, Version 3.0, 1999) bestehend aus 30 Items und dem Zusatzmodul der EORTC (QLQ-CR38), welches insgesamt 38 Items und ein Zusatzitem beinhaltet. Der Fragenkatalog zeichnet sich durch seine verständlich formulierten Items aus. Er ist durch einfaches Ankreuzen selbstständig von dem Studienteilnehmer zu beantworten. Dem zusammengesetzten Fragebogen wurde ein offizielles Anschreiben mit Vorstellung der Studie und Erläuterungen zur Teilnahme (Bedingungen, Anonymität etc.) voran gestellt. Zudem erfolgte eine Anleitung für die Beantwortung der Fragebögen. Zur Erhebung ggf. studienrelevanter Daten verfassten wir noch einen zusätzlichen Fragebogen, der u. a. soziodemographische Daten (z. B. Familienstand, Berufs-tätigkeit etc.) und Komorbiditäten erfragt. Die Anonymisierung der Fragebögen erfolgte über die Patienten-IDs, welche dem entsprechenden Darmkrebszentrum zugeordnet waren und nur durch diese mit dem entsprechenden Patientennamen und der Anschrift in Verbindung gebracht werden konnte. Die zurück gesendeten Fragebögen enthielten neben der Patienten-ID, auf freiwilliger Basis, die Initialen des

Patienten, dessen Geburtsdatum und das Datum der Studienteilnahme. Weitere wichtige Daten über das Alter des Patienten bei Tumormanifestation, über die Tumorlokalisation (Kolon vs. Rektum), über das chirurgische Resektionsverfahren (ICPM-Text/-Code) und das Datum der Operation bezogen wir aus der bereits vorhandenen Datenbank der einzelnen Zentren.

Im Frühjahr 2010 wurden die Fragebögen mit einem frankierten Rückumschlag an die jeweiligen nationalen und internationalen Zentren verschickt. Hier erfolgte dann die dezentrale Weiterverteilung an die jeweiligen Zentrums-Patienten. Die Studienteilnehmer mussten mit einem Zeitaufwand für das Durchlesen des Anschreibens und für die Bearbeitung der beiden Fragebögen von insgesamt etwa 30-45 Minuten rechnen. Hinzu kam eine weitere zeitliche Belastung durch das Zurückschicken des vorfrankierten und adressierten Briefes. Bis Herbst 2010 warteten wir auf den Rücklauf der Fragebögen und begannen dann mittels Microsoft Excel mit der Übertragung der Daten in unsere Datenbank, die anschließend, einer kompetenten statistischen Analyse zugeführt wurden.

3.3 Patientenkollektiv/Einschlusskriterien

Die internationale Studienkohorte, bestehend aus 1579 Patienten, wurde aus drei Datenbanken, dem deutschen Verbundprojekt „Familiärer Darmkrebs“ der Deutschen Krebshilfe, dem „*New Zealand Familial Gastrointestinal Cancer Registry*“ in Auckland und Christchurch und dem Register des „*Hôpital Saint Antoine*“ (APHP) in Paris/Frankreich rekrutiert. Das aus Deutschland gewonnene Patientenkollektiv stammt aus sechs Darmkrebszentren: Bochum, Bonn, Dresden, Düsseldorf, Heidelberg und München (Ludwig-Maximilians-Universität). Insgesamt konnten in Deutschland 1372 Patienten identifiziert werden, die die Eingangskriterien erfüllten. In Neuseeland wurden 173 Patienten entsprechend identifiziert und angeschrieben, und in Paris insgesamt 34 Patienten.

Zu den Einschlusskriterien unserer Studie zählten:

- Nachweis eines Lynch-Syndroms nach den „Amsterdam-II-Kriterien“ (1999) und/oder das Vorliegen eines *Mismatch-repair*-defizienten Tumors
- Kolonresektion (segmental oder sub-/total) aufgrund eines primären Kolonkarzinom/kein Rektumkarzinom

- Kein Vorhandensein eines Stomas
- Zurückliegen der Operation mehr als sechs Monate zum Zeitpunkt der Studie
- Alter zum Zeitpunkt der Operation ≤ 60 Jahre

3.4 Aufbau des EORTC-QLQ-C30 (Version 3.0)

Der multidimensionale EORTC-QLQ-C30 Kernfragebogen (Version 3.0, 1999) besteht aus 30 geschlossenen Fragen, auch Items genannt. Diese gliedern sich in fünf Funktionsskalen (*functional scales*). In den Skalen werden Aspekte des körperlichen, emotionalen und sozialen Befindens aufgegriffen, sowie die kognitive Leistungsfähigkeit und das Leistungsvermögen in Arbeit/Haushalt thematisiert. Insgesamt gibt es drei Skalen für die Symptome Schmerz, Übelkeit/Erbrechen und Müdigkeit, die mit 11 Items berücksichtigt werden [Bullinger, 2006].

Außerdem misst eine Skala die subjektive Einschätzung des „Globalen Gesundheitsstatus“ und der allgemeinen Lebensqualität (QoL). Die verbleibenden sechs freien Items beschäftigen sich mit Beschwerden wie Atemproblemen oder Appetitverlust [Siehe: Tabelle 4] [Aaronson, 1993; King, 1996; Hahn 2006].

Subskalen	Dimension der Lebensqualität	Item	Itemanzahl von 30
Funktionsskalen	<i>Physical functioning</i> – Körperliches Befinden (PF2)	1-5	5
	<i>Role functioning</i> – Rollenfunktion (RF2)	6-7	2
	<i>Emotional functioning</i> – Emotionales Befinden (EF)	21-24	4
	<i>Cognitive functioning</i> – Kognitive Leistung (CF)	20, 25	2
	<i>Social functioning</i> – Soziales Befinden (SF)	26-27	2
Symptomskalen	<i>Fatigue</i> – Mattigkeit (FA)	10, 12, 18	3
	<i>Pain</i> – Schmerz (PA)	9, 19	2
	<i>Nausea/Vomiting</i> – Übelkeit/Erbrechen (NV)	14-15	2
Freie Items	<i>Dyspnoe</i> – Atemprobleme (DY)	8	1
	<i>Insomnia</i> – Schlaflosigkeit (SL)	11	1
	<i>Appetite loss</i> – Appetitverlust (AP)	13	1
	<i>Constipation</i> – Verstopfung (CO)	16	1
	<i>Diarrhoea</i> – Durchfall (DI)	17	1
	<i>Financial difficulties</i> - Finanzielle Auswirkungen der Erkrankung (FI)	28	1
Globaler Gesundheitsstatus	<i>Global health status</i> - Globaler Gesundheitsstatus (QL2)	29-30	2

Tabelle 4: Aufbau des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens

Die Beantwortung der Items erfolgt mit Hilfe zweier unterschiedlicher Ordinalskalen, die zur Erfassung von psychologischen Fragestellungen dienen [Yau, 2009]. Der EORTC-QLQ-C30 Fragebogen (Version 3.0) bedient sich bei 28 der 30 Fragen den Likert-Skalen (nach Rensis Likert, 1932). Dabei werden alle Items als strikt positive oder negative Aussagen formuliert. Die Testperson lehnt eine Aussage umso mehr ab, je weiter ihre Einstellung von der Formulierung des Items abweicht [Glattacker, 2007]. Die Antwortmöglichkeiten der Items 1-28 sind in der Likert-Skala aufsteigend angeordnet und ihnen werden natürliche Zahlen zu geordnet [Siehe Tabelle 5].

Antwortmöglichkeit	Natürliche Zahl
„überhaupt nicht“	1
„wenig“	2
„mäßig“	3
„sehr“	4

Tabelle 5: Rangskalierte Antworten in der Likert-Skala

Eine Aussage und die auf der Antwortskala gewählte Zahl stellen somit einen Indikator für die persönliche Einstellung der Testperson zu der jeweiligen Frage dar. Ziel ist es, eine konsistente und trennscharfe Item-Menge zu bilden, mit der ein möglichst valides (gültiges) Ergebnis zur untersuchten Fragestellung erzielt werden kann. Beim EORTC-QLQ-C30 Core-Instrument (Version 3.0) wird eine gerade Anzahl an Antwortmöglichkeiten vorgegeben (4), um eine mittlere Ausprägung („neutral“ bzw. „weder-noch“) zu vermeiden und eine Entscheidung in die „positive“ oder „negative“ Richtung zu „erzwingen“.

Die beiden verbleibenden Fragen, Item 29 und 30, zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes und zur Lebensqualität werden mit Hilfe einer aufsteigenden Skalierung von sehr schlecht bis ausgezeichnet beantwortet und ebenfalls rangskaliert [Siehe: Tabelle 6].

Antwortmöglichkeit	„sehr schlecht“						„ausgezeichnet“
Natürliche Zahl	1	2	3	4	5	6	7

Tabelle 6: Rangskalierte Antworten

Die zeitliche Rückorientierung der Items verweist bei dem Großteil der Fragen (21 Items) auf den Zustand während der letzten Woche. Die Fragen zum körperlichen Status beziehen sich auf keinen festen Zeitraum.

3.5 Aufbau des EORTC-QLQ-CR38 und der Zusatzfrage

Das Zusatzmodul (QLQ-CR38) reflektiert spezifische Symptome und Auswirkungen der operativen und medikamentösen Therapie, sowie der Strahlentherapie bei Patienten mit einem kolorektalen Tumor. So werden zum Beispiel die Zufriedenheit mit dem eigenen Körper und die Zukunftsaussichten hinterfragt. Aber auch das Thema Sexualität spielt in diesem Zusatzmodul eine Rolle. Die aktuelle Version besteht aus insgesamt 38 Items. Von diesen sind 19 Fragen von allen Patienten zu beantworten, die verbleibenden Fragen nur von Untergruppen (Mann/Frau; mit/ohne Stoma-Anlage). Das Modul (EORTC-QLQ-CR38) gliedert sich in vier Funktionsskalen und acht Symptomskalen [Siehe: Tabelle 7] [Sprangers, 1999].

Da sich für die unterschiedlichen operativen Verfahren in unserer Studie (SR und ER) verschiedene Nachsorgekonzepte (Koloskopie vs. Sigmoidoskopie/Rektoskopie) ergeben, wurde eine spezielle Frage (Item 69) hinzugefügt:

- Item 69: Wie sehr fühlen Sie sich durch Ihre Vorsorgeuntersuchungen belastet?

Subskalen	Dimension der Lebensqualität	Item	Itemanzahl von 39
Funktionsskalen	<i>Body image</i> – Körperbild (BI)	43-45	3
	<i>Future perspective</i> – Zukunftsaussichten (FU)	46	1
	<i>Sexual functioning</i> – Sexuelle Funktionalität (SX)	47-48	2
	<i>Sexual enjoyment</i> – Sexuelle Befriedigung (SE)	49	1
Symptomskalen	<i>Micturition problems</i> – Miktionsstörungen (MI)	31-33	3
	<i>Symptoms in area of the gastrointestinal tract</i> – Gastrointestinale Beschwerden (GI)	34-38	5
	<i>Chemotherapy side effects</i> – Nebenwirkungen einer Chemotherapie (CT)	40-42	3
	<i>Male sexual problems</i> – Männliche sexuelle Funktionsstörungen (MSX)	50-51	2
	<i>Female sexual problems</i> – Weibliche sexuelle Funktionsstörungen (FSX)	52-53	2
	<i>Defecation problems</i> – Defäkationsprobleme (DF)	55-61	7
	<i>Stoma-related problems</i> – Stoma assoziierte Probleme (STO)	62-68	7
	<i>Weight loss</i> – Gewichtsverlust	39	1
Zusatzitem	Screening stress – Belastung durch die Vorsorgeuntersuchung	69	1

Tabelle 7: Aufbau des EORTC-QLQ-CR38 Fragebogens

Die Beantwortung der Items 31-53 und 55-68 erfolgt mit Hilfe der Likert-Skalen analog dem Skalierungsverfahren beim EORTC-QLQ-C30 Fragebogen (Version 3.0) [Yau, 2009]. Auch hier stehen die Antwortkategorien „überhaupt nicht – wenig – mäßig – sehr“ zur Auswahl.

Die Frage nach der Existenz eines Stomas (Item 54) bedient sich einem dichotomen Antwortformat und muss mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden. Bei positiver Beantwortung dieser Frage wird die Testperson auf einen Fragenkomplex (Item 62-68), der nur für Stoma-Patienten bestimmt ist, verwiesen. Nicht-Stoma-Patienten werden gebeten die Items 55-61 zu bearbeiten.

Die speziell für unsere QoL-Studie hinzu gefügte Frage 69 ist mit Hilfe einer absteigenden Ordinalskalierung von „sehr“ bis „überhaupt nicht“ zu beantworten und wird mit den Zahlen 1-7 rangskaliert [Siehe: Tabelle 8].

Antwortmöglichkeit	„sehr“					„überhaupt nicht“	
Natürliche Zahl	1	2	3	4	5	6	7

Tabelle 8: Rangskalierte Antworten

Die zeitliche Orientierung der Items 31-46 und 55-68 bezieht sich auf den Zeitraum innerhalb der letzten Woche. Die Fragen zur sexuellen Funktionalität und Befriedigung umfassen die letzten vier Wochen. Frei von jeglichem Zeitfenster ist die Zusatzfrage 69.

3.6 Statistische Auswertung/Methodik

Die statistische Auswertung erfolgte analog dem „*Scoring-Manual*“ der „*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*“ (EORTC QLQ-C30 *Scoring Manual* von Fayers et al., 2001). Speziell für das EORTC Modul QLQ-CR38 bezogen wir uns auf die Hinweise der *EORTC Study Group on Quality of Life*, welche wir auf Anfrage direkt von der Koordinatorin Linda Dewolf erhalten haben.

Die statistische Berechnung der Daten erfolgte mittels dem Statistikprogramm SPSS für Windows (*Statistical Package for the Social Sciences*). Bei allen Testverfahren wurden konventionsgemäß Ergebnisse mit $p < 0,05$ als signifikant erachtet, wobei Werte unter 0,001 ein hoch signifikantes Ergebnis aufzeigten. Die Signifikanztests wurden bei gerichteten Hypothesen einseitig, bei ungerichteten Hypothesen zweiseitig durchgeführt.

Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) werden als $M \pm SD$ berichtet. Die Häufigkeitsverteilung der Geschlechter wurde bei vorliegender Normalverteilung mit dem Pearson Chi-Square Test (χ^2) analysiert [Zöfel, 2002]. Ebenso wurde die Überprüfung von Zusammenhängen mit dem Pearson Chi-Square Test vorgenommen. Die Mittelwertsvergleiche (Alter zum Zeitpunkt der OP/Studie, Skalen-Scores etc.) wurden aufgrund der nicht vorliegenden Normalverteilung der Daten -starke Varianz des Stichprobenumfangs zwischen den Studiengruppen, SR: 503 vs. ER: 84 - mit Hilfe eines *non*-parametrischen Tests (Mann-Whitney U-Test) berechnet.

Dieses Testverfahren gilt für zwei unabhängige Stichproben (SR/ER) und überprüft den vorliegenden signifikanten Unterschied (p) nach Rangsummation der Werte [Zöfel, 2002]. Sowohl dem Basisfragebogen als auch dem Zusatzmodul gemeinsam ist die Einteilung in Einzelitems, Funktions- und Symptomskalen. Die Analyse eines EORTC-Fragebogens erfolgte nach folgendem Schema. Alle Skalen- und Einzelitems wurden durch die Bildung eines Rohwertes (*RawScore*, RS) und der anschließenden linearen Transformation bewertet [Siehe: Abb. 12].

<u>RawScore:</u>	
RS = (I1 + I2 + ... In) / n	
<u>Lineare Transformation (Score = 0-100):</u>	
Funktionsskala:	S = {1 - (RS- 1)/range} x 100
Gesundheitszustand/QoL:	S = {(RS- 1)/range} x 100
Symptomskala/Item:	S = {(RS- 1)/range} x 100
<i>Range:</i> Ergibt sich aus der Differenz zwischen der maximalen und der minimalen Antwortmöglichkeit eines Items.	
Symptomskala (Skalierung 1-4): <i>range</i> = 3	
Gesundheitsstatus (Skalierung 1-7): <i>range</i> = 6	
Symptomskala (Skalierung 1-4): <i>range</i> = 3	
I = Item; n = Anzahl der Items einer Skala; RS = <i>raw score</i> ; S = <i>score</i>	

Abb. 12: Formeln für RawScore und lineare Transformation

Der erhaltende *Score* umfasst Werte zwischen min. 0 und max. 100 [Fayers, 2001]. Die Bedeutung der errechneten Punktzahl muss in Bezug zur Skala oder zum Item betrachtet werden. Eine hohe Punktzahl in den Funktionsskalen geht mit einem hohen/guten Gesundheitszustand oder Funktionalität einher. Ebenso korreliert ein hoher Zahlenwert in der Skala des allgemeinen Gesundheitszustandes bzw.

Lebensqualität (QoL) mit einem hohen Level dieser. Andererseits bedeutet ein hoher Wert in den Symptomskalen bzw. Einzelitems ein häufiges Auftreten von Symptomen oder Problemen [Fayers, 2001]. Dies gilt sowohl für den Kernfragebogen als auch für das Zusatzmodul der EORTC.

Nach linearer Transformation aller Ordinalskalen/Items erfolgte die Bestimmung des arithmetischen Mittels (M) und des jeweiligen Median-Wertes aus den Scores des gesamten Patientenkollektives. Mittelwerts-Unterschiede zwischen den beiden Studienkohorten (SR vs. ER) wurden, wie oben beschrieben, mit dem Mann-Whitney U-Test auf Signifikanz hin analysiert. Aufgrund des multiplen Testens unserer Hypothese (signifikanter Unterschied zwischen SR und ER) musste eine Korrektur der Signifikanz (p -korrigiert) erfolgen, um eine Alphafehler-Kumulierung zu vermeiden. Zwei Möglichkeiten ergeben sich, um diesen Fehler zu umgehen. Erstens die Herabstufung des Signifikanzniveaus ($0,05/\text{Anzahl der durchgeführten Tests}$) oder die Multiplikation der errechneten Signifikanz (p) mit der Anzahl der durchgeführten Tests (27). In unserer Auswertung verwendeten wir die zweite Methode ($p \times 27$).

Um valide Aussagen zu erhalten, erfolgte die Auswertung der Daten sowohl analog der bestehenden Symptom- und Funktionsskalen, als auch der Einzelitems. Hierbei ist es wichtig, dass alle Items eine gleiche Gewichtung aufzeigen, also keine Frage von größerer Relevanz ist als eine Andere. Der zweite Punkt ist, dass alle Items einer Skala die gleiche Ordinalskalierung haben [Fayers, 2001].

Die Summation der gesamten linear, transformierten Scores zu einem Wert, der die allgemeine Lebensqualität präsentiert, würde eine Verfälschung der Ergebnisse bedeuten. Die EORTC verweist zur Erfassung der allgemeinen QoL auf die Fragen 29 und 30 des QLQ-C30 [Fayers, 2001].

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die internationale Studienkohorte bestand primär aus insgesamt 1579 Patienten, welche in drei internationalen Datenbanken identifiziert wurden. Allen gemeinsam war als primäres Eingangskriterium der postoperative Zustand nach einem primären Kolonkarzinom bei Vorliegen einer familiären Darmkrebsbelastung im Rahmen eines Lynch-Syndroms, welches anhand der „Amsterdam-II-Kriterien“ und/oder dem Nachweis eines *Mismatch-repair*-defizienten Tumors diagnostiziert wurde.

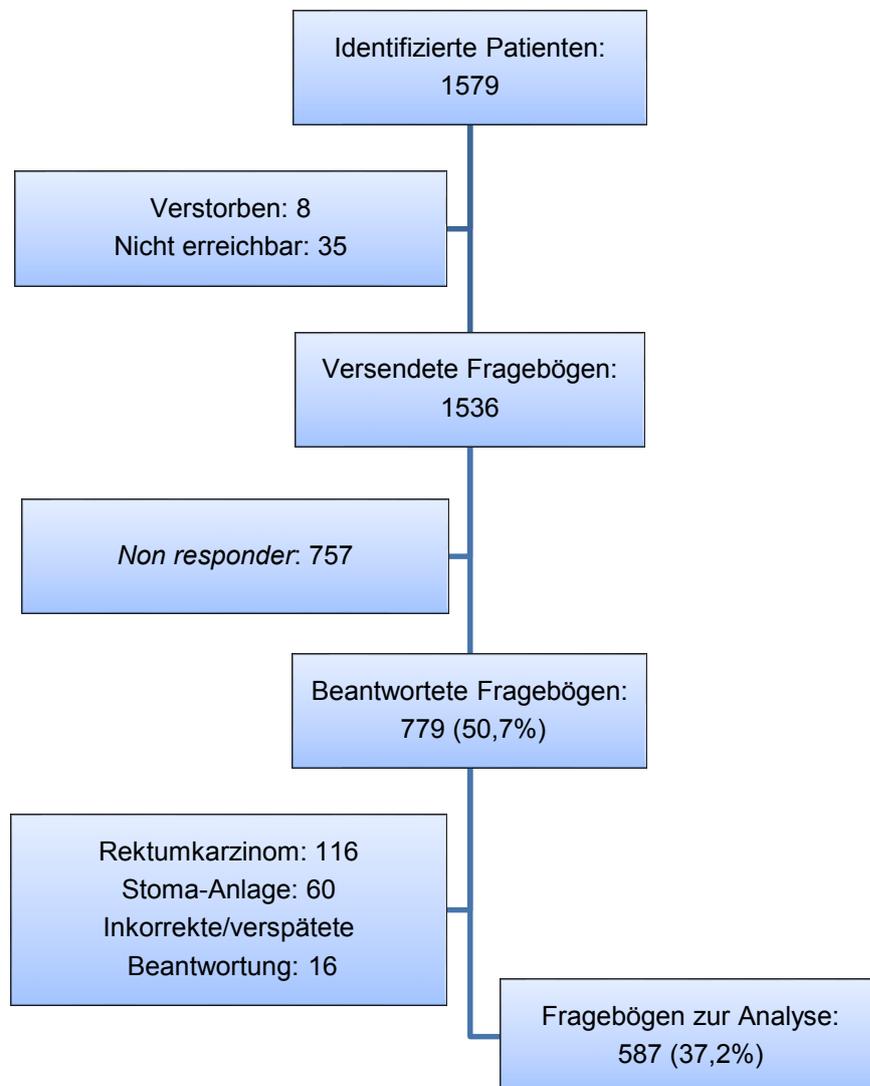


Abb. 13: Flussdiagramm zur Datenerhebung in der HNPCC-QoL-Studie

Aus unserer Betrachtung fielen 43 Patienten heraus, da sie entweder seit der Registrierung in einem der Krebsregister verstorben oder aus einem anderen Grund nicht mehr zu erreichen waren (Umzug etc.).

Von den 1536 rekrutierten Patienten erhielten wir 779 beantwortete Fragebögen (50,7%) zurück, die anderen 757 blieben von Seiten der Patienten ohne Rückantwort („*non responder*“). Unter den rückläufigen Bögen erfolgte eine weitere Selektion anhand der bereits oben genannten Einschlusskriterien. 116 Patienten konnten wir aufgrund eines primären Rektumkarzinoms in unserer Auswertung nicht mit einfließen lassen. Hier wäre, unter Berücksichtigung der Tumorlokalisierung, das operative Alternativverfahren eine Proktokolektomie. Dies würde jedoch, wie bereits oben erwähnt, schlechtere funktionelle Ergebnisse und daraus resultierend eine negative Beeinflussung der Lebensqualität mit sich bringen [Siehe: 1.2.6 Proktokolektomie]. Ebenso können die sozialen Aktivitäten, wie auch das emotionale Befinden der Patienten beeinflusst werden. Um einen validen Vergleich zwischen den operativen Verfahren treffen zu können, müsste man hier eine weitere Einteilung der Studienkohorte vornehmen: Rektumresektion vs. Proktokolektomie. Dies ist jedoch nicht Teil unserer Fragestellung.

Bei 60 weiteren Studienteilnehmern erfolgte eine intraoperative Stoma-Anlage, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht revidiert wurde. Diese Patienten wurden ebenfalls in unserer Auswertung nicht berücksichtigt. Grund ist das in der Literatur zwiespältig beschriebene *Outcome* in Bezug zur allgemeinen Lebensqualität. Von Engel et al. wird beschrieben, dass besonders im Bereich der allgemeinen Lebensqualität, des Körperbildes, der männlichen Sexualität und der Rollenfunktion bei Patienten mit Stoma-Anlage ein signifikant-schlechteres Ergebnis zu erwarten ist [Engel, 2003]. Dem gegenüber steht die Übersichtsarbeit von Pachler et al. aus dem Jahre 2009. In der Auswertung wurden 46 Studien zum Thema Rektumresektion mit oder ohne Stoma-Anlage erfasst. Schlussfolgernd sahen die Autoren keinen relevanten Unterschied im Bereich der Lebensqualität zwischen diesen beiden Verfahren. In einer Studie von Yau et al. wird ebenfalls ein vergleichbares *Outcome* der Patienten in Bezug zur allgemeinen Lebensqualität beschrieben.

Im Bereich des funktionellen *Outcomes* zeigt die Studie bei Stoma-Patienten jedoch ein schlechteres Ergebnis [Yau, 2009]. Um Verzerrung der Studienresultate in welcher Richtung auch immer zu vermeiden, fand hier ebenfalls eine Selektion der Patienten statt.

Aufgrund von fehlerhaften Daten oder verspätetem Rücklauf des Fragebogens wurden weitere 16 Studienteilnehmer zensiert [Siehe: Abb. 13]. Zur statistischen Analyse standen am Ende noch 587 Fragebögen zur Verfügung.

Die Tabelle 9 (Patientenkollektiv) stellt die internationale Verteilung der jeweiligen rekrutierten Zentrums-Patienten anschaulich dar.

Zentrum	Patientenkollektiv (Anzahl)	Nach Rücklauf und Selektion (Anzahl)	Nach Rücklauf und Selektion (in %)
Deutschland	1372	498	36,3%
Neuseeland	173	83	48,0%
Frankreich	34	6	17,6%
Insgesamt	1579	587	37,2%

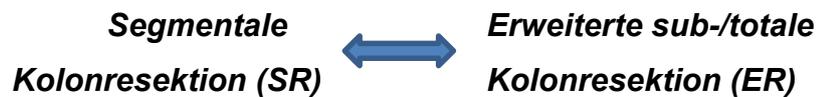
Tabelle 9: Patientenkollektiv der HNPCC-QoL-Studie

4.2 Verteilung der Operationstechniken

Um unsere Fragestellung:

„Welchen Einfluss hat das operative Verfahren (segmentale vs. erweiterte sub-/totale Kolonresektion) bei HNPCC-/Lynch-Syndrom-Patienten mit einem primären Kolonkarzinom auf die postoperative Lebensqualität?“

adäquat beantworten zu können, erfolgte die Einteilung in zwei sich gegenüberstehende Studiengruppen:



Auf der einen Seite befinden sich die segmentalen (partiellen) Resektionsverfahren (SR), zu denen die Hemikolektomie rechts und links gehören, beide auch in erweiterter Form. Ebenso fallen unter diese Kategorie die Kolon transversum-, die Sigmaresektion und die unklassifizierte SR. Dem gegenüber steht die erweiterte, sub- oder totale Kolonresektion (ER) [Siehe: Tabelle 10].

Resektionsverfahren	Anzahl	%
Hemikolektomie rechts	282	48,0%
Kolon transversum Resektion	41	7,0%
Hemikolektomie links	82	14,0%
Sigmaresektion	69	11,8%
Unklassifizierte SR	29	4,9%
Erweiterte, sub- oder totale Kolonresektion	84	14,3%
Total	587	100%

Tabelle 10: Resektionsverfahren bei primärem Kolonkarzinom in der HNPCC-QoL-Studie
(SR=segmentale Resektion, ER=erweiterte, sub- oder totale Kolonresektion)

Es zeigte sich bei den Studienteilnehmern eine Verteilung zu Gunsten des segmentalen Operationsverfahrens (503 Patienten; 85,7% des Studienkollektivs).

Bei 84 Tumorpatienten (14,3%) wurde eine erweiterte Kolonresektion durchgeführt [Siehe: Abb. 14].

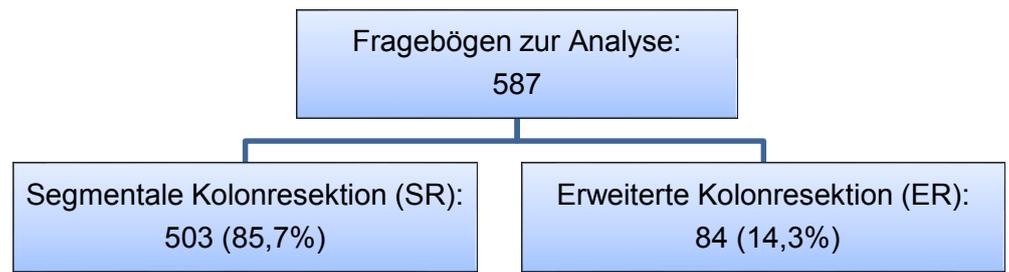


Abb. 14: Verteilung der operativen Verfahren der HNPCC-QoL-Studie

Zur besseren Veranschaulichung der jeweiligen relativen Häufigkeiten der einzelnen segmentalen Resektionsverfahren folgt folgende Darstellung [Siehe: Abb. 15].

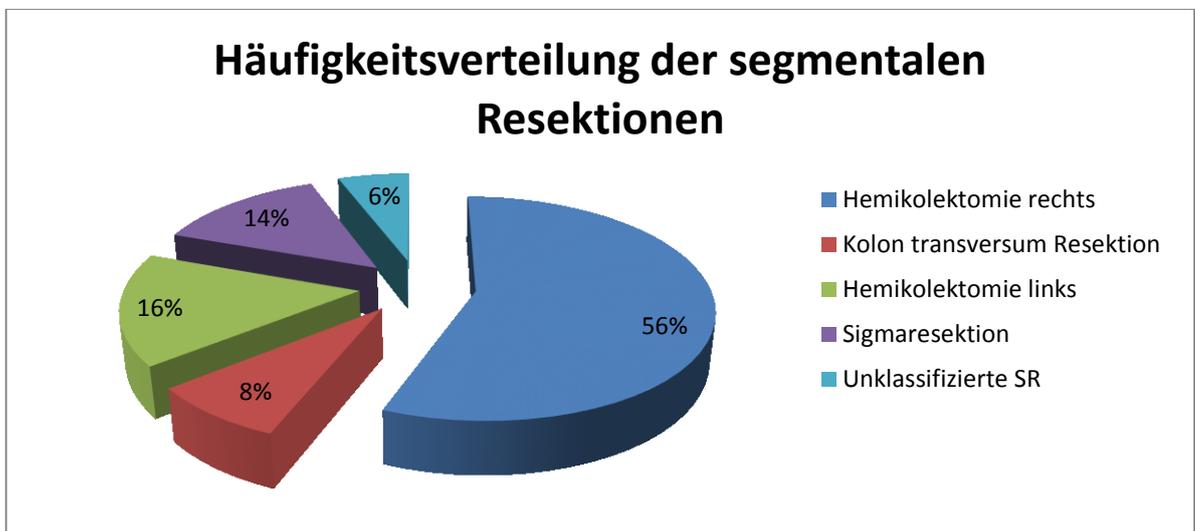


Abb. 15: Häufigkeitsverteilung der segmentalen Resektionen der HNPCC-QoL-Studie
(SR=segmentale Resektion)

In der Abbildung 16 wird veranschaulicht, wie sich in den einzelnen Zentren, in Deutschland, Neuseeland und Frankreich, die prozentuale Verteilung der beiden Studiengruppen/Resektionsverfahren verhält.

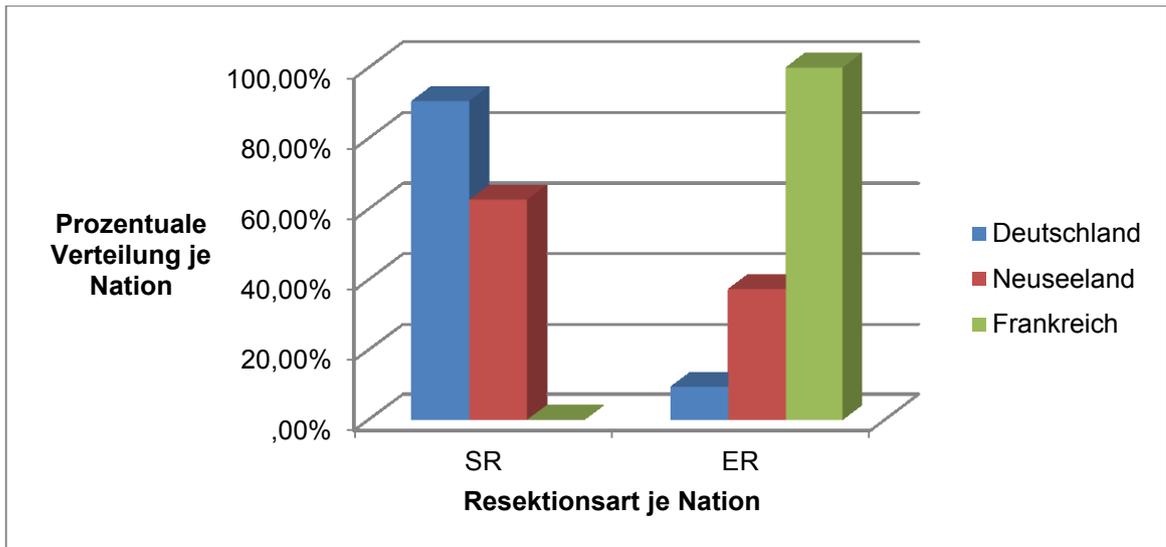


Abb. 16: Verteilung der Resektionsverfahren in den internationalen Zentren der HNPCC-QoL-Studie
(SR=segmentale Resektion; ER=erweiterte Resektion)

In Deutschland wurde bei 90,6% der Studienteilnehmer (n=451) die segmentale Kolonresektion vorgenommen. Bei 47 Patienten (9,4%) erfolgte eine erweiterte, totale Darmresektion. Im Rahmen unserer QoL-Studie fielen in Neuseeland fast 2/3 aller Operationen auf die segmentale Resektion (SR: 62,7% vs. ER: 37,3%).

Dem gegenüber steht Paris. Unter den rückläufigen Frageböden (ca. 18%) befanden sich nur jene, die von Patienten mit erweiterter sub-/totaler Kolonresektion beantwortet wurden.

4.3 Geschlecht und Alter

Die Studienkohorte (587 Patienten) setzte sich zusammen aus 296 Männern (50,4%) und 291 Frauen (49,6%) [Siehe: Tabelle 11 und Abb. 17].

Geschlechtsverteilung	SR	ER	Insgesamt	<i>p</i>
Mann/Frau	251/252	45/39	296/291	0,530

Tabelle 11: Geschlechtsverteilung der HNPCC-QoL-Studie
(SR=segmentale Resektion; ER=erweiterte Resektion; *p*=Wahrscheinlichkeit)

Im Vergleich der beiden Resektionsverfahren (SR vs. ER) im Bezug zur Geschlechtsverteilung wurde die Häufigkeitsverteilung bei vorliegender Normalverteilung mit dem mit 2x2 χ^2 -Test (Pearson Chi-Square Test) analysiert. Hier ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der operativen Methode nachweisen ($\chi^2=0,388$, $p=0,53$, zweiseitig getestet).

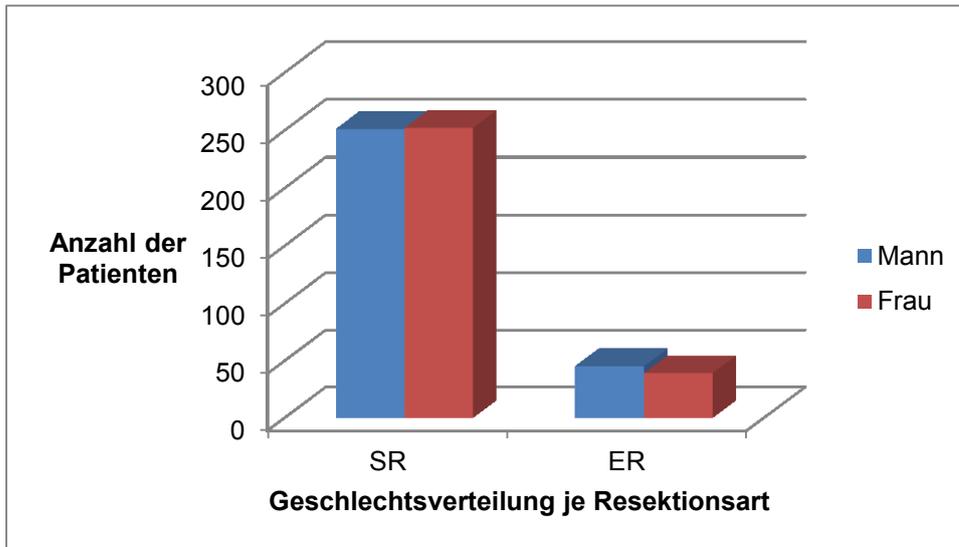


Abb. 17: Geschlechtsverteilung in der HNPCC-QoL-Studie
(SR=segmentale Resektion; ER=erweiterte Resektion)

Die Tabelle 12 stellt die Altersverteilung bezüglich dem operativen Verfahren dar.

Altersverteilung	SR	ER	Insgesamt	<i>p</i>
Alter zum Zeitpunkt der Studie (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	56,0±12,0	58,0±13,0	56±12,0	0,230
Alter zum Zeitpunkt der Operation (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	44,8±10,9	49,9±13,0	45,6±11,3	0,002

Tabelle 12: Altersverteilung der HNPCC-QoL-Studie

(*M*=Mittelwert; *SD*=Standartabweichung; SR=segmentale Resektion; ER=erweiterte Resektion; *p*=Wahrscheinlichkeit)

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Studie betrug im Mittel 56±12,0 Jahre. Nach Aufsplitterung der Altersangaben in die beiden Studiengruppen (SR: 56±12,0 Jahre, ER: 58±13,0 Jahre) zeigte sich kein wesentlicher Unterschied der Durchschnittswerte bei der Berechnung nach Mann-Whitney ($U=19399,00$, $z=-1,20$, $p=0,24$, zweiseitig getestet).

Zum Zeitpunkt der Operation lag das Durchschnittsalter bei 45,6±11,3 Jahren. Vergleicht man dies Alter nach Separierung der Gruppen miteinander, so waren die Patienten in der Gruppe der segmentalen Kolonreaktion ($M=44,8±10,9$ Jahre) signifikant jünger als die Teilnehmer in der Gruppe mit der erweiterten Kolonresektion ($M=49,9±13,0$ Jahre). Ergebnisse: $U=16399,50$, $z=-3,07$, $p=0,002$, zweiseitig getestet. Im nachfolgenden Box Plot [Siehe: Abb. 18] werden die Altersverteilungen je Resektionsart zum Zeitpunkt der Operation dargestellt. Veranschaulicht werden der Median-Wert, erstes und drittes Quartil, Minimum und Maximum, sowie Extremwerte in den Altersangaben.

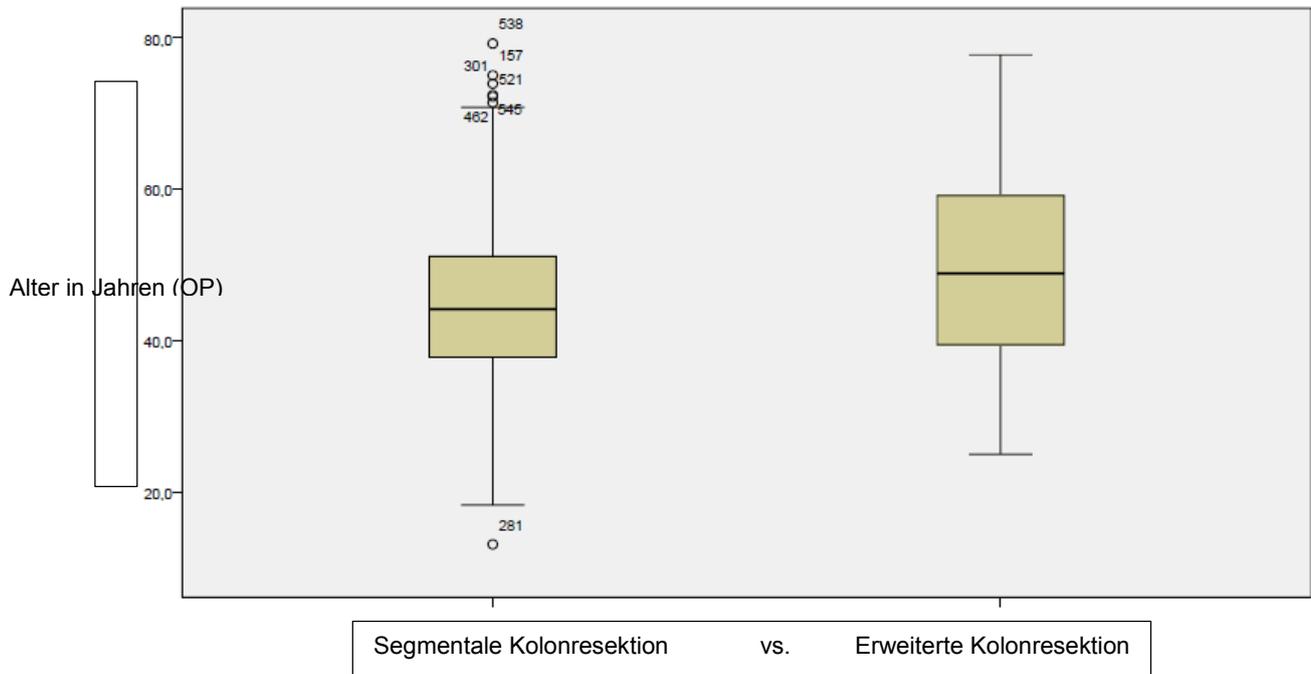


Abb. 18: Altersverteilung in Jahren zum Zeitpunkt der OP in Abhängigkeit vom Resektionsverfahren in der HNPCC-QoL-Studie

4.5 Überprüfung von Korrelationen in der HNPCC-QoL-Studie

4.5.1 Korrelationen zwischen dem Resektionsverfahren und den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30

Der Kernfragebogen (EORTC-QLQ-C30) gliedert sich, wie bereits zuvor im Methodenteil erwähnt, in fünf Funktionsskalen (*functional scales*), drei Symptomskalen (*symptom scales*), sechs freien Items und den Fragen nach dem „Globalen Gesundheitsstatus“ und der Lebensqualität.

In der Tabelle 13 sind die Ergebnisse aller Funktionsskalen des Basismoduls (QLQ-C30) zusammenfassend dargestellt. Die Mittel- und Median-Werte der einzelnen Scores wurden nach der linearen Transformation bestimmt und im Einzelnen tabellarisch nach dem jeweiligen Resektionsverfahren aufgeschlüsselt.

Des Weiteren verweist die Tabelle zur Bestätigung oder Verwerfung unserer Hypothese auf die, nach dem Mann-Whitney U-Test berechneten, p -Werte. In der letzten Tabellenspalte befinden sich die korrigierten p -Werte. Zum Verständnis der Tabelle und ihrer Messwerte sei noch einmal erwähnt, dass eine hohe Punktzahl in

den Funktionsskalen mit einem guten Befinden und/oder einer akzeptablen Leistungsfähigkeit einhergeht.

Funktionsskalen	Segmentale Resektion		Erweiterte Resektion		<i>p</i> -Wert	<i>p</i> -Wert korrigiert
	Score-Mittelwert	Median	Score-Mittelwert	Median		
Körperliches Befinden (PF2)	85,7	93,3	90,1	93,3	0,077	1,000
Rollenfunktion (RF2)	77,2	100,0	84,1	100,0	0,035	0,840
Emotionales Befinden (EF)	68,4	75,0	73,3	75,0	0,134	1,000
Kognitive Leistung (CF)	79,5	83,3	80,3	83,3	0,914	1,000
Soziales Befinden (SF)	74,4	83,3	80,7	100,0	0,076	1,000

Tabelle 13: Analyse der Funktionsskalen (EORTC-QLQ-C30) in der HNPCC-QoL-Studie
(*p*=Wahrscheinlichkeit)

Es zeigte sich anhand der *Scores* in der deskriptiven Auswertung der Funktionsskalen, dass in den Bereichen des körperlichen, emotionalen und sozialen Befindens, sowie im Gebiet der kognitiven Leistungsfähigkeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen (SR vs. ER) vorhanden sind. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wird in keinen dieser Skalen erreicht. In der Kategorie der Rollenfunktion schien ein repräsentativer Unterschied zwischen den Resektionsverfahren (M -SR=77,2; M -ER=84,1), zum Vorteil der erweiterten Kolonresektion nachweisbar ($U=17702,00$, $z=-2,10$, $p=0,035$). Jedoch zeigte sich nach Korrektur der Signifikanz (korrigierter *p*-Wert=0,840) ein besseres *Outcome* für die Patienten mit der erweiterten Resektion als statistisch nicht haltbar.

4.5.2 Korrelationen zwischen dem Resektionsverfahren und den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30

Folgend wird der Unterschied zwischen den beiden Studienkohorten (SR vs. ER) anhand der drei einzelnen Symptomkomplexe des Kernfragebogens (QLQ-C30) überprüft [Siehe: Tabelle 14]. Auch hier sei zum Verständnis erwähnt, dass ein hoher *Score*-Mittelwert ein häufiges Auftreten von Symptomen oder Problemen widerspiegelt (Gegenläufig zu den Funktionsskalen).

Symptomskalen	Segmentale Resektion		Erweiterte Resektion		p-Wert	p-Wert korrigiert
	Score-Mittelwert	Median	Score-Mittelwert	Median		
Mattigkeit (FA)	31,3	22,2	23,8	22,2	0,027	0,675
Übelkeit/Erbrechen (NV)	4,8	0	6,2	0	0,354	1,000
Schmerz (PA)	21,2	0	15,8	0	0,108	1,000

Tabelle 14: Analyse der Symptomskalen (EORTC-QLQ-C30) in der HNPCC-QoL-Studie
(p =Wahrscheinlichkeit)

Der Mann-Whitney U-Test bewies einen signifikanten Unterschied zwischen den operativen Methoden (M -SR=31,3; M -ER=23,8) bezüglich dem Symptomkomplex Mattigkeit/*Fatigue* ($U=17404,00$, $z=-2,205$, $p=0,027$, zweiseitig getestet). Nach Korrektur des alpha-Fehlers war der p -Wert=0,675 und erreichte somit das Signifikanzniveau nicht. In der Analyse der beiden weiteren Symptomkomplexe (Übelkeit/Erbrechen und Schmerz) hinsichtlich des Resektionsverfahrens ließ sich bereits vor der Korrektur des alpha-Fehlers kein signifikanter Unterschied aufweisen. Im Basismodul wurde der Patient zudem nach seinem „Globalen Gesundheitsstatus“ und seiner Lebensqualität (QoL) gefragt (Item 29/30). In den folgenden Abbildungen [Abb. 19 und Abb. 20] werden die skalierten Antwortmöglichkeiten (1=„sehr schlecht“, 7=„ausgezeichnet“) dieser beiden Fragen in prozentualen Häufigkeiten veranschaulicht.

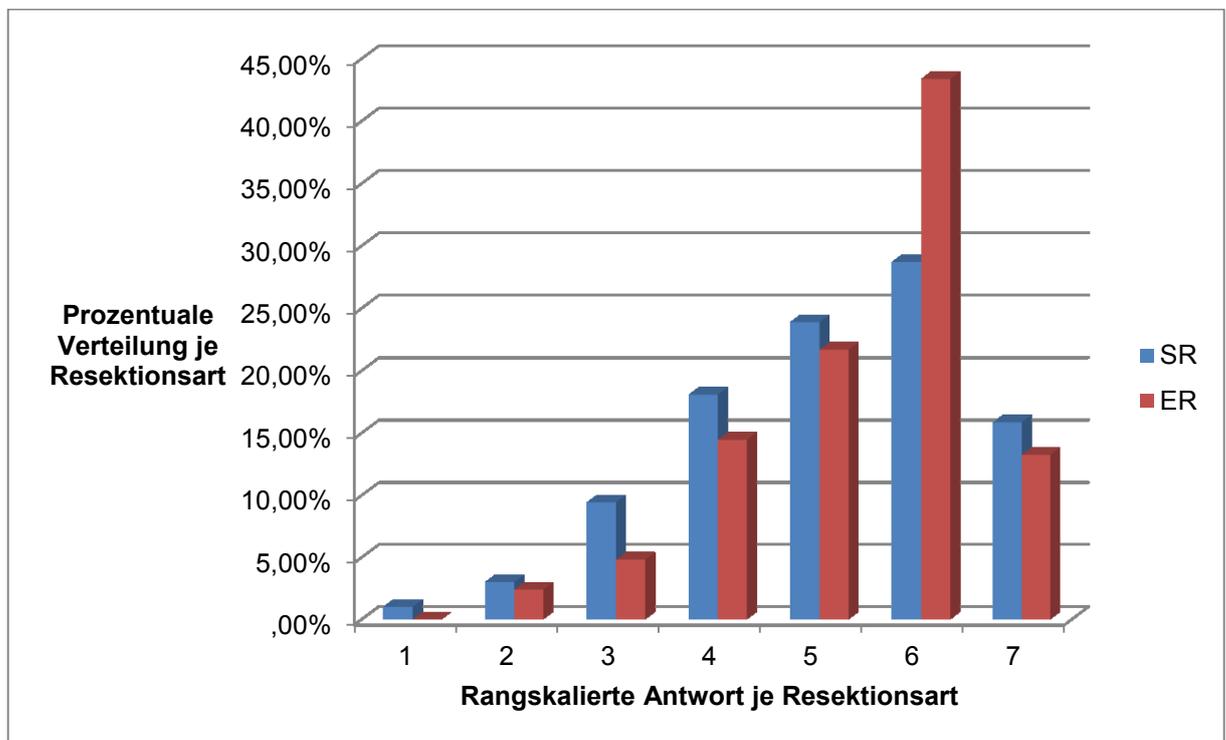


Abb. 19: Antworten der Frage 29 in prozentualer Häufigkeitsverteilung in der HNPCC-QoL-Studie
(SR=segmentale Resektion; ER=erweiterte Resektion)

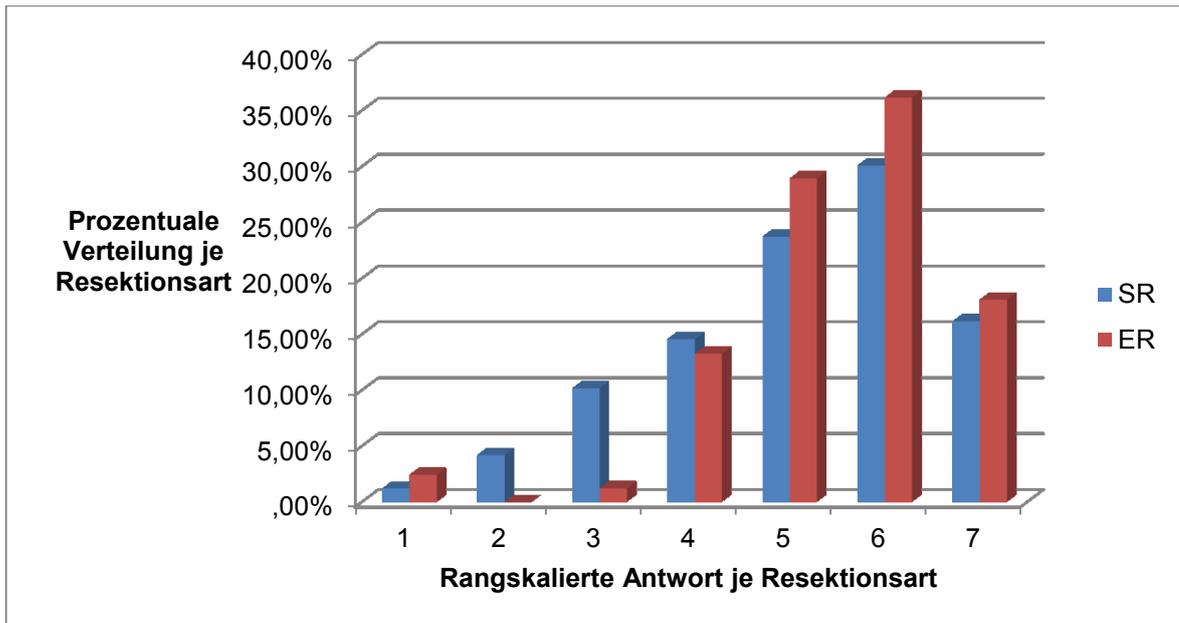


Abb. 20: Antworten der Frage 30 in prozentualer Häufigkeitsverteilung in der HNPCC-QoL-Studie (SR=segmentale Resektion; ER=erweiterte Resektion)

In der Tabelle 15 erfolgt die Darstellung der Score-Mittelwerte nach linearer Transformation.

Funktionsskala	Segmentale Resektion		Erweiterte Resektion		p-Wert	p-Wert korrigiert
	Score-Mittelwert	Median	Score-Mittelwert	Median		
Globaler Gesundheitsstatus (Item 29 und 30)	68,4	66,7	73,7	75	0,075	1,000

Tabelle 15: Analyse der Skala „Globaler Gesundheitsstatus“ (EORTC-QLQ-C30) in der HNPCC-QoL-Studie (p =Wahrscheinlichkeit)

Eine hohe Punktzahl bedeutete ein gutes, eine kleine Punktzahl ein in der Studienkohorte generalisiert-schlechtes *Outcome*. Die Mittelwerts-Differenzen zwischen der segmentalen ($M=68,4$) und der erweiterten Kolonresektion ($M=73,7$) wurden ebenfalls mittels dem nicht-parametrischem Testverfahren (Mann-Whitney U-Test) ermittelt. Bei einem zweiseitig-berechnetem p -Wert von 0,075 wurde das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt ($U=17945,00$, $z=-1,78$). Theoretisch wäre bei einer gerichteten Hypothese eine einseitige Testung möglich ($p=0,0375$, einseitig getestet). Bei diesem Fragenkomplex vermuteten wir ein signifikant-besseres *Outcome* in der Gruppe der SR. Die deskriptive Analyse präsentierte jedoch einen höheren Score-Mittelwert bei der Studienkohorte mit der erweiterten Kolonresektion, so dass eine einseitige Testung mit Anpassung der Signifikanz nicht möglich war.

4.5.3 Korrelationen zwischen dem Resektionsverfahren und den freien Items des EORTC-QLQ-C30

Die Score-Mittelwerte der verbliebenen sechs freien Items aus dem Basisfragebogen (C30) wurden ebenfalls mittels dem Mann-Whitney U-Test auf Signifikanz hin getestet. Anschließend erfolgte die Korrektur der Signifikanz im Rahmen eines multiplen Testverfahrens. In der Tabelle 16 werden die Ergebnisse aufgelistet.

Freie Items	Segmentale Resektion		Erweiterte Resektion		p-Wert	p-Wert korrigiert
	Score-Mittelwert	Median	Score-Mittelwert	Median		
Atemprobleme (DY)	19,6	0	13,9	0	0,194	1,000
Schlaflosigkeit (SL)	32,9	33,3	27,8	33,3	0,229	1,000
Appetitverlust (AP)	7,8	0	6,8	0	0,429	1,000
Verstopfung (CO)	11,5	0	4,4	0	0,007	0,182
Durchfall (DI)	33,7	33,3	33,3	33,3	0,843	1,000
Finanzielle Auswirkungen der Erkrankung (FI)	20,9	0	18,3	0	0,274	1,000

Tabelle 16: Analyse der freien Items (EORTC-QLQ-C30) in der HNPCC-QoL-Studie (p =Wahrscheinlichkeit)

Das Signifikanzniveau wurde nur in der Frage 16: „Hatten Sie Verstopfungen?“ erreicht ($U=17860,50$, $z=-2,70$, p -Wert=0,007, zweiseitig getestet). Nach Korrektur der Signifikanz (korrigierter p -Wert=0,182) wurde auch in dieser Frage ein statistisch-belegbarer Unterschied zwischen den Studienkohorten widerlegt.

4.5.4 Korrelationen zwischen dem Resektionsverfahren und den Funktions-/Symptomskalen des EORTC-QLQ-CR38

Das kolorektale Modul (CR38) gliedert sich in vier Funktions- und acht Symptomskalen. Es erfolgte analog dem Kernfragebogen die statistische Auswertung. Nach Berechnung der Mittelwerte der einzelnen Skalen-Scores überprüften wir das Verhalten der Resektionsverfahren (SR/ER) zueinander in den jeweiligen Kategorien. Die bestimmten p -Werte (zweiseitig getestet) wiesen keine statistisch-nachweisbaren Unterschiede zwischen dem segmentalen und dem erweiterten Resektionsverfahren auf. Das Signifikanzniveau wurde in keiner der Skalen erreicht. Die Ergebnisse sind graphisch in der Tabelle 17 dargestellt.

Funktions-/Symptomskalen	Segmentale Resektion		Erweiterte Resektion		p-Wert	p-Wert korrigiert
	Score-Mittelwert	Median	Score-Mittelwert	Median		
Körperbild (BI)	78,2	88,9	81,3	88,9	0,549	1,000
Zukunftsaussichten (FU)	52,4	66,7	59,1	66,7	0,091	1,000
Sexuelle Funktionalität (SX)	43,6	50,0	43,6	33,3	0,973	0,973
Sexuelle Befriedigung (SE)	72,3	66,7	75,5	66,7	0,562	1,000
Miktionsstörungen (MI)	23,9	22,2	22,6	22,2	0,621	1,000
Nebenwirkungen einer Chemotherapie (CT)	14,1	11,1	12,4	11,1	0,722	1,000
Gastrointestinale Beschwerden (GI)	25,7	20,0	25,4	20,0	0,949	1,000
Männliche sexuelle Funktionsstör. (MSX)	24,8	16,7	24,0	16,7	0,924	1,000
Weibliche sexuelle Funktionsstör. (FSX)	28,9	16,7	17,8	16,7	0,235	1,000
Defäkationsprobleme (DF)	17,5	14,3	19,2	14,3	0,662	1,000
Gewichtsverlust (WL)	7,5	0,0	8,8	0,0	0,930	1,000

Tabelle 17: Analyse der Funktions-/Symptomskalen (EORTC-QLQ-CR38 + 1) in der HNPCC-QoL-Studie
(p=Wahrscheinlichkeit)

4.5.5 Korrelationen zwischen dem Resektionsverfahren und der Zusatzfrage

Nachfolgend werden die Ergebnisse der statistischen Analyse der Zusatzfrage 69 graphisch und tabellarisch dargestellt. Insgesamt wurde diese Frage von 516 Patienten bearbeitet. In einer absteigenden Skalierung von „sehr“ bis „überhaupt nicht“ (1-7) war diese Frage zu beantworten. Die Abbildung 21 präsentiert die prozentuale Häufigkeitsverteilung der einzelnen Antworten.

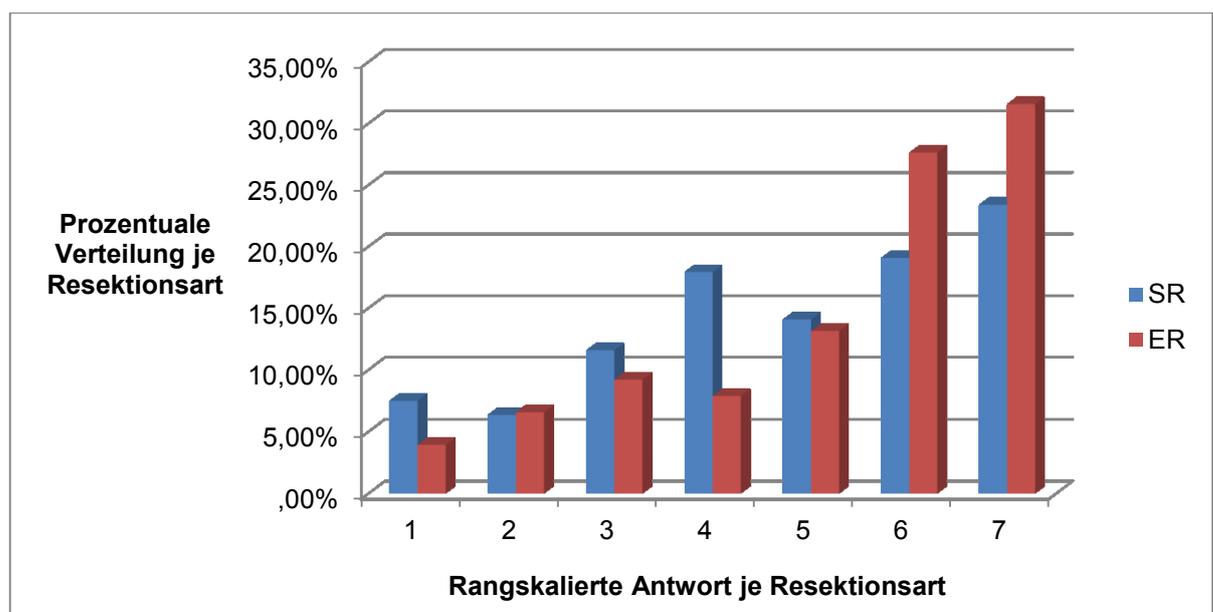


Abb. 21: Antworten der Frage 69 in prozentualer Häufigkeitsverteilung in der HNPCC-QoL-Studie
(SR=segmentale Resektion; ER=erweiterte Resektion)

Wie die Grafik zeigt, wurden sowohl in der Gruppe der erweiterten als auch in der Gruppe der segmentalen Kolonresektion keine oder nur geringe Belastungen durch ein regelmäßiges Nachsorge-Screening (Sigmoidoskopie/Proktoskopie, Koloskopie) angegeben. Zur Überprüfung eines Zusammenhanges zwischen dem Operationsverfahren und dem *Outcome* verwendeten wir den Pearson Chi-Square Test. Dieser zeigte bei zweiseitiger Testung eine nicht-signifikante Korrelation ($\chi^2=9,61$, $p=0,142$). Selbst bei gerichteter Hypothese (besseres *Outcome* in der Gruppe der ER) und einseitiger Testung ($p=0,071$) wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht.

4.6 Fehlende Daten

Im „*Scoring-Manual*“ der „*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*“ wird das nicht korrekte Ankreuzen von Items, z. B. durch mehrfaches Ankreuzen oder Überspringen einer Frage, als „*missing data*“ beschrieben [Fayers, 2001; Glattacker, 2007]. Vorläuferstudien wiesen darauf, dass durchschnittlich weniger als 2% der Daten zu einer speziellen Frage/Item bezogen auf das gesamte Studienkollektiv fehlen [Tsunoda, 2005; Glattacker, 2007].

In Bezug zur vorliegenden Studie präsentierte sich im Bereich der allgemeinen Funktions- und Symptomskalen, sowohl beim multidimensionalen Kernfragebogen (EORTC-QLQ-C30) als auch beim Zusatzmodul (QLQ-CR38) ein vergleichbares Resultat. Die inkorrekte oder fehlende Beantwortung einzelner Fragen variierte zwischen 0,2% (Item 13: Appetitverlust) und 2,9% (Item 45: Körperbild).

Bei speziellen Fragestellungen z. B. zum Thema sexuelle Funktionalität und Befriedigung lag die Anzahl der beantworteten Fragen unterhalb des allgemeinen Durchschnittes (fehlende Daten zwischen 9,7%-20%). Hier unterschied sich die geschlechts-spezifische Resonanz voneinander. Im Mittel beantworteten 86% der Männer die Fragen zu den Themen Erektion und Ejakulation (Items: 50/51). Bei den speziell für Frauen ausgearbeiteten Inhalten (Items: 52/53) lag die Antwortrate bei 53,6%. Das zusätzliche Item (Frage 69) wurde von 11,6% der Studienteilnehmer nicht beantwortet.

Fayers und Machin (2000) beschreiben in „*Quality of Life: Assessment, Analysis and Interpretation.*“ die Möglichkeit der Datenanalyse von „*Multi-Item-Skalen*“ trotz fehlender Daten und zeigen Methoden auf, diese ggf. zu ersetzen.

Als eine Voraussetzung gilt das Vorhandensein von mind. 50% der Antworten innerhalb einer Skala eines Fragebogens. In Folge dessen wird dann bei den fehlenden Items von einer äquivalenten Beantwortung der Fragen ausgegangen. Der *RawScore* berechnet sich in diesem Fall nur aus den Antworten der vorhandenen Items geteilt durch dessen Anzahl. Erläuternd folgendes Beispiel: Die Funktionsskala „Körperliches Befinden (PF2)“ besteht aus fünf Items, davon müssen mind. drei Items beantwortet sein, um einen *RawScore* zu bestimmen.

Wird diese Bedingung nicht erfüllt, so wird die gesamte Skala als „*missing data*“ gesetzt und fließt in die Auswertung nicht mit ein. Für Einzelitems gibt es keine Methode, diese zu ersetzen. Die Frage wird folgernd ebenfalls als „*missing data*“ codiert.

5. Diskussion

“For most people with cancer, living with the disease is the biggest challenge they have ever faced. The disease changes your routines, roles and relationships. It can cause money and work problems. The treatment can change the way you feel and look.” [U. S. National Cancer Institute]

In unserer retrospektiven Kohortenstudie werfen wir die Frage nach der postoperativen Lebensqualität von Patienten mit einem primären Kolonkarzinom im Rahmen eines HNPCC-Syndroms auf. Dabei werden die beiden internationalen Standard-Resektionsverfahren (SR und ER) mit einander verglichen.

Aus der subjektiven Sicht des Patienten ermittelten wir dessen Lebensqualität postoperativ, als ein Kriterium des Therapieerfolges (*Outcome*). Zur Messung der Lebensqualität bedienten wir uns einem international etablierten Instrument, dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen. Ein entscheidender Vorteil des anerkannten EORTC-Kernfragebogens gegenüber anderen Messmethoden ist die weite Auffächerung der Fragen in die unterschiedlichen Dimensionen der Lebensqualität. Sowohl die physischen, psychischen als auch sozialen Komponenten werden erfasst. Ergänzend bieten zwei Fragen, zum allgemeinen Gesundheitszustand und zur Lebensqualität, dem Patienten die Gelegenheit, sich selbst und seine Situation zu reflektieren [Aaronson, 1993; King, 1996; Hahn, 2006]. Zusätzlich zu diesem Kernfragebogen gibt es die Möglichkeit, ein auf die Erkrankung abgestimmtes Zusatzmodul hinzuzufügen.

Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom bietet sich das EORTC-QLQ-CR38-Modul an [Sprangers, 1999; Tsunoda, 2008]. Ebenfalls gegliedert in einzelne, spezifische Symptom- und Funktionsskalen werden u. a. gastrointestinale Beschwerden, Defäkations- oder Inkontinenzprobleme erfragt. Eine für die Tumornachsorge entscheidende Frage fügten wir für unsere Studie dem Kernfragebogen und Zusatzmodul bei:

Item 69: *Wie sehr fühlen Sie sich durch Ihre Vorsorgeuntersuchungen belastet?*

Somit repräsentiert der EORTC-QLQ-Fragenkatalog die funktionelle Einschränkungen und die psychische Befindlichkeit der Patienten gleichermaßen und im Vergleich detaillierter als andere internationale Messinstrumente, wie z. B. die modularen FACT-Skalen von Cella aus dem Jahre 1993. Des Weiteren weist der EORTC-QLQ-C30 + CR38-Fragebogen ausgezeichnete psychometrische Gütekriterien, u. a. Validität und Reliabilität, auf [Aaronson, 1993; Hahn, 2006].

In internationalen und nationalen Studien, an Gesunden und Tumorpatienten, wurde der Fragebogen auf Objektivität und Sensitivität hin überprüft [Aaronson, 1993; Bullinger, 2006].

Während des jährlichen Treffens im Rahmen der „Mallorca Group“ (<http://mallorca-group.eu>), des Europäischen Zweigs der InSiGHT („*International Society of Gastrointestinal Hereditary Tumors*“), welche sich um die genetischen Tumorprädispositionssyndrome, im speziellen um die familiären Kolonkarzinom-Syndrome (FAP, HNPCC etc.) bemüht, wurde nach konstruktiver Diskussion die Wahl der Messmethode in unserer Studie festgelegt. Es wird beschrieben, dass die Auswahl des jeweiligen Messinstruments sowohl einen entscheidenden Einfluss auf das Resultat, als auch auf die Schlussfolgerungen der Testergebnisse haben kann [King, 1996]. Hinsichtlich der aufgestellten Hypothese in unserer QoL-Umfrage mit einem erwarteten Unterschied im Bereich der funktionellen Einschränkungen und der psychischen Symptome, zeigt der EORTC-Fragebogen, wie bereits oben erwähnt, mehrere Vorteile gegenüber anderen Instrumenten. Aktuell steht für Patienten mit einem Kolonkarzinom ein neu überarbeiteter, validierter und ins Deutsch übersetzter Fragebogen (EORTC-QLQ-CR29) zur Verfügung. Zum Zeitpunkt der Konzeptausarbeitung für unsere QoL-Studie lag keine anerkannte Übersetzung vor, so dass wir auf das ältere Zusatzmodul CR38 zurückgegriffen haben. Im Folgenden werden die statistischen Ergebnisse unserer QoL-Studie einzeln dargelegt, interpretiert und in Bezug zu wissenschaftlichen Studien/Präsentationen gesetzt.

5.1 SR vs. ER: Alter der Studienkohorten

Bei der Analyse der Altersangaben zeigte sich, dass sich die Daten zum Alter am Tag der operativen Intervention bezüglich der Resektionsverfahren signifikant unterschieden. Hier fand sich in der Kohorte der segmentalen Kolonresektion (SR) ein im Durchschnitt um drei Jahre jüngeres Alter, als in der Gruppe der erweiterten Resektionsverfahren (ER). Vergleichbar waren jedoch die Altersangaben zum Zeitpunkt der Studie (Frühjahr-Herbst 2010). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lagen die operativen Eingriffe der SR-Gruppe im Mittel 11 Jahre zurück, die der ER-Kohorte nur durchschnittlich acht Jahre. Es lässt sich mutmaßen, dass einerseits das internationale Bewusstsein dem Lynch-Syndrom gegenüber im Fachgebiet der Chirurgie in den letzten Jahren gestiegen ist. So wurde in den vergangenen Jahren, bei eindeutiger Diagnose eines primären Kolonkarzinoms im Rahmen eines Lynch-Syndroms, vermehrt eine erweiterte sub-/totale Kolonresektion vorgenommen.

5.2 SR vs. ER: Die funktionellen Einschränkungen als Einflussfaktor auf die Lebensqualität

Vor unserer internationalen QoL-Studie war zu vermuten, dass Patienten nach einer erweiterten Kolonresektion (ER) eine höhere Rate an operationsspezifischen Symptomen aufweisen (lose oder weiche Stühle bis hin zu Diarrhoen, häufige Stuhlgänge mit drei bis vier Stuhlentleerungen tagsüber und ggf. nachts etc.). Diese Symptome haben einen im Allgemeinen messbaren negativen Einfluss auf das funktionelle *Outcome* der Patienten. In den Symptomskalen zum Thema gastrointestinale Beschwerden, Defäkationsproblemen oder Inkontinenz hätten sich diese widerspiegeln müssen.

Es gibt kaum aussagekräftige Studien, die zu dem Themengebiet der allgemeinen Lebensqualität und der funktionellen Einschränkungen nach Kolonresektion Stellung beziehen und als valide gelten. Im Dezember 1995 wurde in „*The British Journal of Surgery*“ von der „*SCOTIA Study Group*“ eine prospektive, randomisierte Studie veröffentlicht. In dieser wurde das funktionelle *Outcome* der Patienten analysiert, bei denen aufgrund einer Stenosierung im *Colon descendens* eine segmentale oder eine erweiterte, sub-/totale Kolonresektion mit primärer Anastomosenanlage vorgenommen

wurde. Vier Monate postoperativ präsentierten die Umfragen mit Hilfe des „*Nottingham Health Profile*“ in der Studiengruppe mit der erweiterten Kolonresektion (ER) eine erhöhte Rate an Stuhlentleerungen tagsüber (drei oder mehr Stühle/Tag). Dieser Unterschied wurde im Vergleich zu den Patienten mit einer segmentalen Resektion (SR) als signifikant angegeben ($p=0,01$). Auch fanden in der Gruppe der ER vermehrt Arztbesuche aufgrund von Stuhlproblemen postoperativ statt, welche jedoch nicht weiter differenziert wurden ($p=0,004$).

Die Forderung der „*SCOTIA-Study Group*“ war es eine bevorzugte segmentale Kolonresektion bei unifokalen Läsionen (Stenosen, Tumoren, Ileus etc.) vorzunehmen. Dem gegenüber stehen die Indikationen für eine erweiterte Kolonresektion: Kolonperforation und synchron-auftretende Metaplasien des Kolons, wobei auf die familiären Kolonkarzinom-Syndrome (FAP, HNPCC etc.) nicht eingegangen wird.

Eine aktuellere Studie von You et al. aus dem Jahre 2008 analysierte mit Hilfe zweier unterschiedlicher Messinstrumente (IBS-QoL und einem nicht-validierten QoL-Fragebogen) das *Outcome* von Patienten nach einer segmentalen und nach einer erweiterten Kolonresektion, wobei hier noch einmal eine Unterteilung in die subtotale und totale Koloektomie vorgenommen wurde. Als eine Hauptindikation für die ER galt das Vorliegen von multiplen, multilokalen Kolonpolypen mit oder ohne vorliegendem familiärem Syndrom. Etwa 22% der ER wurden aufgrund einer singulären Läsion durchgeführt. Der Großteil der Patienten mit einer unifokalen benignen oder malignen Kolonläsion unterlag einer segmentalen Resektion. You et al. schlussfolgerten in ihrer Analyse, dass es einen nachweisbaren Unterschied im funktionellen *Outcome* der Patienten gibt. Die Studienkohorte mit der subtotalen Kolonresektion zeigte eine erhöhte Stuhlfrequenz (im Durchschnitt vier Stühle/Tag) auf. Diese war unabhängig von diätetischen Maßnahmen. Nach einer totalen Kolonresektion mit Anlage einer ileorektalen Anastomose gaben die Patienten im Mittel eine Stuhlentleerung von fünf pro Tag an. Dem gegenüber standen die Patienten nach einer segmentalen Koloektomie mit im Durchschnitt zwei Stuhlgängen pro Tag.

Weitere Punkte, wie soziale Aktivitäten und die allgemeine Lebensqualität, zeigten in der statistischen Auswertung von You et al. ebenfalls auffällige Unterschiede zum Vorteil für die Gruppe der SR. Jedoch wurde in dieser Studie keine Bonferroni-Korrektur oder ähnliche Verfahren zur Anpassung des α -Fehlers durchgeführt. Rückblickend können diese Resultate somit auch als zufällig gemessen gelten und sind deshalb nicht als valide anzusehen.

In unserer Studie ließ sich dieser Effekt ebenso bemerken. In der Frage 16: „Hatten Sie Verstopfungen?“ wurde ein signifikanter p -Wert von 0,007 ermittelt. Nach Korrektur des Alphafehlers wurde diese Signifikanz widerlegt (korrigierter p -Wert=0,182).

Die Symptomskala der gastrointestinalen Beschwerden umfasst im Zusatzmodul (EORTC-QLQ-CR38) fünf Items. Hier werden u. a. Fragen nach Blähungen, Bauchschmerzen oder Schmerzen im Gesäß gestellt.

In unserer Umfrage ließ sich im Vergleich der beiden Studienkohorten zueinander in diesem Bereich das Signifikanzniveau ($p < 0,05$) nicht erreichen. Ebenso zeigte sich im Fragenkomplex zu den Defäkationsproblemen (sieben Items) kein bedeutsamer Unterschied.

Zusammenfassend wird in diesen Kategorien unsere Hypothese für das Vorliegen eines relevanten Einflusses des operativen Verfahrens auf die postoperative Funktionalität des Patienten nicht bestätigt

5.3 SR vs. ER: Die physische Dimension als Einflussfaktor auf die Lebensqualität

Jede Krankheit bringt, zumindest vorübergehend, eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit sich. Bei onkologischen Patienten gehört zu den begrenzenden Faktoren die Müdigkeit/*Fatigue*, der Gewichtsverlust und speziell Tumor-assoziierte Symptome, wie Schmerzen, Diarrhoen etc. [Vogel, 2006].

Allgemein bekannt sind zudem die operativen Nebenwirkungen, z. B. die körperliche Schwäche, der post-operative Schmerz und der daraus resultierenden, eingeschränkten Beweglich- und Belastbarkeit. Außerdem werden Kreislaufprobleme mit Schwindel, Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Diese können durch den intraoperativen Blutverlust und die Nebenwirkungen der Narkotika bedingt sein [Yoo, 2005]. Diese beschriebenen Faktoren senken ebenfalls die körperliche Aktivität/Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität des Patienten.

Ein Einschlusskriterium für die Teilnahme an unserer QoL-Studie war ein postoperatives Intervall von mindestens sechs Monaten. Prinzipiell dürften so diese aufgezählten operativen Effekte auf das körperliche Befinden keinen Einfluss mehr haben [Yoo, 2005]. Ebenso ist anzunehmen, dass sich innerhalb dieses zeitlichen

Intervalls eine Regulierung der Stuhlentleerung eingestellt hat und eine adäquate Belastbarkeit der Narbe gewährleistet ist.

Die Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der daraus resultierenden Relevanz für die allgemeine Lebensqualität erfolgte anhand von fünf Items im EORTC-QLQ-C30 Score (Item 1-5). In diesen Fragen werden Alltagsaktivitäten wie das Waschen und das Anziehen aufgegriffen, es wird aber auch nach der körperlichen Belastbarkeit gefragt. In der statistischen Auswertung unserer beiden Studienkohorten (SR vs. ER) hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit präsentierte sich, wie erwartet, kein bedeutsamer Unterschied ($p=0.077$).

Eine Ursache dafür könnte sein, dass die beiden operativen Verfahren zwar in ihrem Ausmaß der Darmresektion nicht identisch, aber in den Punkten der perioperativen Mortalität und Komplikationsrate vergleichbar sind und nach sechs Monaten von einem stabilen funktionellen Ergebnis in beiden Studienkohorten auszugehen ist [Yoo, 2005; You, 2008].

Zu bedenken ist darüber hinaus, dass eine ganz individuelle Bewältigungsstrategie und ein auf den Patienten bezogener Umgang mit dem eigenem Körper vorliegen. Aber auch verschiedene körperliche Voraussetzungen (Alter, BMI, Komorbiditäten etc.) sind vorhanden, die einen Effekt auf die Beantwortung dieser Fragen haben können. So kann beobachtet werden, dass Patienten nach der gleichen therapeutischen Intervention und vergleichbaren Komplikationen einen durchaus signifikanten Unterschied bezüglich der physischen Verfassung aufzeigen [King, 2000]. Ebenso können Patienten nach zwei unterschiedlichen operativen Verfahren ihre Situation und ihre körperliche Aktivität gleich einschätzen. Dies könnte ebenfalls ein weiterer Grund für dieses Ergebnis sein.

5.4 SR vs. ER: Die psycho-soziale Dimension als Einflussfaktor auf die Lebensqualität

“For most people with cancer, living with the disease is the biggest challenge they have ever faced...” [U. S. National Cancer Institute]

Einige Studien zeigen, dass Tumor-assoziiertes Stress in Form von Sorge, Angst bis hin zur Depression einen relevanten Anteil der Patienten (12-37%) nach onkologisch-therapeutischen Maßnahmen (Operation, Chemotherapie, Radio-Chemotherapie etc.)

betrifft [Zabora, 2001; Deimling, 2006; Lynch, 2008]. Ferner beeinflusst die regelmäßige postoperative Nachsorgeuntersuchung die Lebensqualität des Tumorpatienten (Siehe: 5.5). Methoden zur Identifikation und Behandlung dieser psychischen Probleme können das *Outcome* der onkologischen Therapie beeinträchtigen, die Lebensqualität der Patienten erhöhen und Behandlungskosten senken. Wissenschaftler fordern deshalb den Einsatz von etablierten, standardisierten *Screening-Verfahren* (z. B. der „18-Item Brief Symptom Inventory“ (BSI-18), „*Psycho-Oncology Screening Tool*“ (POST) etc.) und die engmaschige Betreuung von Tumorpatienten durch geschultes Fachpersonal [Zabora, 2001; Kilbourn, 2011]. Bei Lynch-Syndrom-Patienten kommt das Wissen um die hohe Inzidenz eines metachronen Malignoms, bevorzugt im Kolonbereich, postoperativ beeinflussend dazu. Wie bereits erwähnt liegt im Allgemeinen das Risiko eines metachronen Kolonkarzinoms nach einer segmentalen Kolektomie bei ungefähr 16 und mehr Prozent, bei Patienten nach einer erweiterten Kolektomie sinkt das entsprechende Risiko auf etwa 0-4% in einem Zeitraum von 10 Jahren. Durch eine komplette Kolon- und Rektumresektion im Rahmen eines Rektumkarzinoms bei LS-Patienten kann das Rezidivrisiko auf fast null gesenkt werden [Rodriguez-Bigas, 1997; de Vos tot Nederveen Cappel, 2003; Natarjan, 2010; Parry 2011]. Evtl. muss bei *Pouch*-Anlage mit einer Kolonisierung der ileoanalen Mukosa gerechnet werden.

Diese Daten belegen, dass eine prophylaktische sub-/totale Kolonresektion (ER) oder eine Proktokolektomie auf der einen Seite das Risiko eines metachronen Kolonkarzinoms signifikant senken und zum anderen, so vermuteten wir, eine verbesserte Lebensqualität im Bereich der psycho-sozialen Dimension aufzeigen würden.

In der Literatur wird beschrieben, dass bei Patientinnen nach einer prophylaktischen Mastektomie bei nachgewiesenem familiären Mammakarzinom (BRCA1/2) eine signifikante Reduktion der Tumor-assoziierten Stressfaktoren nachgewiesen werden konnte [Möslein, 2001; van Oostrom, 2003; Metcalfe, 2004]. Das Bewusstsein über eine belegte Reduktion der Zweittumor-Rate und der damit korrelierenden, erhöhten Überlebensrate nach erweiterter Resektion (ER) müsste ein besseres *Outcome* der Patienten aufzeigen.

In speziellen Fragestellungen im EORTC-QLQ-Fragenkatalog, z. B. nach der Zukunftsperspektive und dem emotionalen Befinden, erwarteten wir einen signifikanten Unterschied innerhalb der Studienkohorten (SR vs. ER).

Jedoch wurde in der statistischen Auswertung weder in den Symptomskalen zum emotionalen und noch zum sozialen Befinden (EORTC-QLQ-C30, Item 21-24, 26-27) eine bedeutsame Differenz zwischen den beiden Studiengruppen sichtbar ($p > 0,05$, Hypothese abgelehnt). Ebenfalls unbeeinflusst von der Wahl des operativen Verfahrens bleibt die Frage nach der eigenen Zukunftsperspektive (EORTC-QLQ-CR38, Item 46). Dieses Resultat ist überraschend, da wie oben beschrieben, Studien zufolge ein Unterschied zu erwarten gewesen wäre. Eine Begründung könnte die fehlende Information/Aufklärung der Patienten über das postoperative Risiko eines Zweittumors im Kolonbereich sein. Vielleicht verbinden die Patienten durch eine erweiterte Kolonresektion nicht die Möglichkeit der Risikoreduktion. Auf der anderen Seite könnte das Wissen um das Auftreten eines zweizeitigen Karzinoms in anderen Bereichen des Gastrointestinaltraktes, u. a. im Magen, im Dünndarm, in den Gallengängen oder extra-gastrointestinal (Endometriumkarzinom bei 40-60% der weiblichen LS-Patientinnen) Einfluss auf das psychische Befinden nehmen. Somit würde dies den ausbleibenden, positiven Effekt auf die psychische Dimension der Lebensqualität in der Studienkohorte der erweiterten Kolonresektion erklären.

Im Allgemeinen wurde in unserer Studie eine mittlere bis gute Einschätzung des eigenen emotionalen Befindens angegeben (SR: 68,4/100 vs. ER: 73,3/100), welche aufgrund der schwerwiegenden Erkrankung nicht unbedingt zu erwarten war. Generell bekannt ist, dass akut Erkrankte eine schlechtere, psychische Befindlichkeit haben als Gesunde. Dem gegenüber steht, dass sich die Lebensqualität bei chronisch Kranken nach einiger Zeit "erholt"- *Coping*-Strategie [Sellschopp, 1988; King 2000]. Bei dem Patientenkollektiv unserer Studie handelt es sich um Menschen, die mind. sechs Monate oder länger mit ihrer Krankheit leben und somit als nicht akut erkrankt eingestuft werden.

5.5 SR vs. ER: Der Einfluss der Vorsorgeuntersuchung auf die Lebensqualität

In der „*Mallorca-Group*“ wurde beim Design der Studie lange über den Einfluss der regelmäßigen *Screening*-Untersuchungen auf die Lebensqualität (physisch/psychisch) diskutiert. Experten zufolge ist dies ein, für den Patienten, relevanter Punkt und wurde

so als zusätzliches Item (Item 69) in den Fragenkatalog unserer Studie mit aufgenommen.

- *Wie sehr fühlen Sie sich durch Ihre Vorsorgeuntersuchungen belastet?*

Im Allgemeinen sind die Auswirkungen der jährlichen, onkologischen Nachsorgeuntersuchungen auf die psychische Befindlichkeit der Patienten, wie zu erwarten, zweigeteilt. In Veröffentlichungen wird auf der einen Seite eine generelle Angst vor der Entdeckung eines Rezidivs beschrieben. Ebenso eine Häufung psychischer Probleme und ein Gefühl von Unsicherheit. Dem gegenüber steht das Gefühl von Sicherheit durch das regelmäßig durchgeführte „*Follow-Up*“ [Kiebert, 1993; Albert, 2002; Vogel, 2006]. In den Niederlanden untersuchten Kiebert et al. im Jahre 1993 in einer Studie die psychische und physische Verfassung von Patienten postoperativ nach Tumorresektion. Zum Studienkollektiv gehörten Patienten mit verschiedenen Karzinomerkrankungen, welche zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Nachsorgephase konsultiert und mittels QoL-Fragebögen befragt wurden. Es zeigte sich, dass die psychische Anspannung gegenüber dem körperlichem Stress, aufgrund der anstehenden Nachsorge oder dem noch zu erwartendem Resultat der Kontrolluntersuchung, überwog. Entscheidender ist jedoch das Befinden zu den jeweiligen Zeitpunkten. Wochen und Tage vor der Nachsorgeuntersuchung zeigte sich eine signifikant höhere psychische Belastung der Patienten, als nach dem „*Follow-Up*“ mit einem unauffälligen Nachsorgeergebnis. Generell lässt sich bei einem pathologisch-unauffälligen Nachsorge-*Screening* ein positiver Effekt bezüglich der psychischen Befindlichkeit nachweisen. Bezugnehmend zu unserer Studie ist bei allen Patienten der Bereich der psychischen Belastung durch das „*Follow-Up*“ ein relevantes Thema. Sowohl Patienten nach einer segmentalen als auch nach einer erweiterten Kolonresektion sollten nach den S3-Leitlinien regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen durchführen (SR: Koloskopie; ER: Sigmoidoskopie/ Rektoskopie) [Buie, 2005; Schmiegel, 2008].

Bei der Analyse der physischen Stressfaktoren im Rahmen einer endoskopischen Nachsorgeuntersuchung muss differenziert werden zwischen dem Grad der Belastung durch eine Koloskopie nach SR, einer reinen, flexiblen Sigmoidoskopie nach subtotaler Kolonresektion oder einer flexiblen oder starren Rektoskopie bei Patienten nach einer totalen Kolonresektion mit primär-ileorektaler Anastomose.

Bei Patienten nach erweiterter Kolonresektion ist zur Vorbereitung lediglich die Entleerung des Mastdarms erforderlich. Hierzu wird kurz vor der Untersuchung ein

Abführmittel (Klistier, Zäpfchen) verabreicht. Da eine Sedierung bei diesem Verfahren nicht obligat ist, muss eine Nahrungskarenz von 6-8 Stunden vor der Endoskopie nicht zwingend notwendig sein. Dem gegenüber steht die körperliche Belastung durch eine Koloskopie. Einige Tage zuvor sollte der Patient alle blähenden Nahrungsmittel, z. B. Hülsenfrüchte, fett- und ballaststoffreiche Kost meiden. Am Vortag erfolgt die Vorbereitung mit abführenden Maßnahmen (z. B. Moviprep, Prepacol® etc.) und ausreichender Flüssigkeitszufuhr. Hier sind die Belastung der Herz-Kreislauffunktion, sowie der möglichen Elektrolytverschiebung und Dehydratation nicht zu vernachlässigen. Ebenso wird von den Patienten oft die körperliche und psychische Belastung durch das forcierte Abführen beschrieben.

Des Weiteren besteht ggf. eine zusätzliche körperliche Beeinträchtigung, wie Atemdepression oder Hypotonie durch sedierende Medikamente (Benzodiazepine, kurzwirksame Analgetika etc.). Bei Patienten mit Komorbiditäten, u. a. einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus, einer bekannten Herz-/Niereninsuffizienz oder einer Gerinnungsstörung, sind noch gesondert Vorsichtsmaßnahmen mit evtl. stationärem Aufenthalt durchzuführen [Schepke, 2002]. Nicht zu vernachlässigen ist auch das erhöhte Risiko einer Darmperforation bei voroperierten Patienten.

Bei Lynch-Syndrom-Patienten wäre ein relevanter Unterschied zwischen den Studienkohorten (SR vs. ER) aufgrund der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchung zu erwarten gewesen.

Aufgrund der aufwändigeren Vorbereitung für die jährliche Koloskopie müsste bei den Patienten nach segmentaler Kolonresektion sich eine deutliche höhere Belastung (körperlich) in der Beantwortung der Frage 69 widerspiegeln. Jedoch zeigte sich in der Analyse dieser Frage keine signifikante Differenz ($p=0,142$) zwischen den beiden Studienkohorten. Ebenso wie im Bereich der funktionellen Einschränkung bestätigt sich unsere Hypothese für das Vorliegen eines Effektes auf das *Outcome* durch das operative Verfahren mit entsprechender Vorsorgeuntersuchung nicht.

Einerseits ist zu bedenken die allgemein schlechte Antwortquote der Frage 69 zum Thema der Vorsorgeuntersuchung. 11,6% der Studienteilnehmer beantworteten diese nicht. In unserem Studiendesign stand dieses Item, wie von der „*EORTC Study Group on Quality of Life*“ gefordert, an letzter Stelle des zusammengesetzten Fragebogens. Dies bedeutet, hinter den Fragen zur Stoma-Anlage. Möglicherweise wurde es deshalb von vielen Studienteilnehmern überlesen oder als nicht relevant erachtet.

Andererseits könnte auch die mangelnde Information des Patienten über das unterschiedliche Nachsorgeregime im Bezug zum operativen Verfahren eine Rolle spielen. Fraglich ist ob die Patienten nach einer SR sich dem geringeren Nachsorgeaufwand nach einer ER bewusst sind. Ebenso sollte auch hier noch einmal das Wissen oder Nicht-Wissen um die Risikoreduktion nach einer erweiterten Kolonresektion erwähnt werden.

5.6 Limitationen der Studie

5.6.1. Stichprobenumfang

Abgesehen von der hohen Anzahl der analysierten QoL-Fragebögen (779) und somit einem respektablen, großen Studienumfang, muss man erwähnen, dass nur 50,7% der primär rekrutierten Patienten (primär 1536) an unserer Studie teilnahmen. Von Seiten der Patienten blieben 757 der verschickten Bögen ohne Rückantwort. Dieses Problem wird unter anderem darauf zurückgeführt, dass in unserem Forschungsprojekt die Studienteilnehmer nicht persönlich, mittels Einladung zum Interview oder während einer Nachsorgeuntersuchung, befragt wurden. Wir verschickten die Fragebögen mit einem frankierten und adressierten Rückumschlag an die jeweiligen nationalen und internationalen Zentralen. Hier erfolgte dann die dezentrale Weiterverteilung an die entsprechenden Zentrums-Patienten.

5.6.2 Studienmodell

In der vorliegenden Studie zur Bestimmung der postoperativen Lebensqualität von Lynch-Syndrom-Patienten im Vergleich zum Resektionsverfahren handelt es sich um eine einmalige retrospektive Kohortenstudie. Diese ist sicherlich aus Kosten- und Zeitgründen, sowie evtl. aus ethischer Sicht gegenüber einer prospektiven, randomisierten Studie leichter durchführbar. Hinsichtlich der wissenschaftlichen Aspekte hat es jedoch bedeutende erkenntnistheoretische Nachteile und weist somit eine wichtige Limitation unserer Untersuchung auf. Ein Gesichtspunkt wäre z. B. die Richtung eines Kausalzusammenhanges, welcher retrospektiv manchmal nicht

endgültig geklärt werden kann. So kann die vermeintliche Kausalität zwischen Ursache und Ergebnis durch einen *Confounder* bedingt sein, ohne dass es sich, retrospektiv gesehen, erschließen lässt. Ebenso lassen sich rückblickend evtl. studienrelevante Daten nicht mehr zuverlässig erfassen. Dies kann durch fehlende Unterlagen oder durch eine Verzerrung der Erinnerung des Patienten (*recall bias*) bedingt sein [Breslow, 1980]. Gleiche Überlegungen gab es schon einige Jahre zuvor in Deutschland. Von Möslein et al. wurde im Jahre 2001 mittels einem prospektivem Studienkonzept bei HNPCC-Patienten versucht, vergleichend die Effektivität der segmentalen Resektion mit anschließender Nachsorgeuntersuchung gegenüber der erweiterten, prophylaktischen Resektion zu analysieren. Aufgrund der in Publikationen beschriebenen Unterschiede im Bereich der Lebensqualität, sollte diese ebenfalls in dieser Studie mit erfasst werden. Aus Gründen der geringen Teilnehmerzahl zum damaligen Zeitpunkt wurde das Forschungsprojekt jedoch frühzeitig eingestellt.

5.6.3 Repräsentativität der Stichprobe

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer für unsere QoL-Studie bei Lynch-Syndrom-Patienten erfolgte in einem internationalen Projekt. Zu den teilnehmenden Ländern zählten Deutschland, Frankreich und Neuseeland. Einschränkend muss man ergänzen, dass die in Frankreich rekrutierten Patienten aus nur einem Zentrum („*Hôpital Saint Antoine*“ in Paris) stammen und so nicht als national repräsentativ für Frankreich angesehen werden darf.

Anders ist es im Fall der in Deutschland identifizierten Patienten. Hier wurden mit Hilfe des deutschen Verbundprojektes „Familiärer Darmkrebs“ der Deutschen Krebshilfe die Daten aus sechs Zentren analysiert und mittels der oben genannten Einschlusskriterien insgesamt 1372 Patienten herausgefiltert. Das gewonnene Patientenkollektiv stammt aus folgenden Darmkrebszentren: Bochum, Bonn, Dresden, Düsseldorf, Heidelberg und München (Ludwig-Maximilians-Universität). Vergleichbar ist die Situation in Neuseeland. Hier besteht ein nationales, vom neuseeländischen Gesundheitsministerium gefördertes „*New Zealand Familial Gastrointestinal Cancer Registry*“, mit dessen Hilfe wir 173 Patienten entsprechend identifiziert und angeschrieben haben.

Um eine validierte Aussage für den internationalen Raum treffen zu können, muss man auf weitere großflächig angelegte Studien verweisen.

5.6.4 Methodik der Studie

Eine Stärke der vorliegenden Untersuchung ist die Verwendung eines standardisierten, international anerkannten Verfahrens von gesicherter Reliabilität und Validität [Aaronson, 1993]. Zusätzlich zum *Core*-Instrument (EORTC-QLQ-C30) gibt es seit einigen Jahren diagnose- und behandlungsspezifische Module, welche ebenfalls in zahlreichen Studien vor und während der Therapie überprüft und modifiziert wurden [Bullinger, 2006]. In unserer Studie verwendeten wir das QLQ-CR38-Zusatzmodul plus ein Zusatzitem, welches die Anzahl der zu beantwortenden Fragen auf 69 erhöht. Der relativ umfangreiche Fragenkatalog garantiert eine breite Erfassung von unterschiedlichen Aspekten/Dimensionen der Lebensqualität und generiert detaillierte Informationen. Auf der anderen Seite wird eine große Anzahl an Parameter erhoben, welche es zu analysieren und in Korrelation zu einander zu setzen gilt.

Aaronson et al. analysierten in einem internationalen Forschungsprojekt aus dem Jahre 1993 die testtheoretischen Gütekriterien des onkologischen Basisfragebogens der EORTC (QLQ-C30). Anhand dieser Studie sprachen sie dem *Core*-Fragebogen eine hohe Validität und Reliabilität zu. Studien, unter anderem von Rotonda et al., zeigten auf, dass im Zusatzmodul (QLQ-CR38) der Cronbach-alpha-Koeffizient (ideal $\geq 0,70$) nicht von allen Items und Symptomskalen erreicht wurde [Rotonda, 2008]. Dieser Koeffizient dient zur Bestimmung der Reliabilität und internen Konsistenz einer Messmethode. Bei den Fragen zu gastrointestinalen Beschwerden und zu den Nebenwirkungen einer Chemotherapie liegt der alpha-Koeffizient bei 0,47 und 0,63 und somit unterhalb des geforderten Niveaus [Sprangers, 1999; Rotonda, 2008]. Schlussfolgernd ist bis heute nur eine eingeschränkte Reliabilität des EORTC-Zusatzmoduls (QLQ-CR38) belegt worden.

Auf den ersten Blick als weitere Limitation anzusehen ist die Erfassung der psychischen Beeinflussung. Hier scheint insbesondere der Bereich der Depression unterrepräsentiert zu sein. Depressive Verstimmungen werden in vielen Forschungsprojekten als ein wichtiger Einflussfaktor auf die globale Lebensqualität

angesehen und in anderen Messmethoden, wie in den *HADS-Score* („*Hospital Anxiety and Depression Scale*“), kommt dieser Aspekt mehr zum Tragen [Möslein, 2001; van Oostrom, 2003; Tsunoda, 2005]. In unserer QoL-Studie zeigten sich bei der Analyse der Daten zum emotionalen Befinden keine bedeutsamen Unterschiede (SR vs. ER). Somit scheint eine differenzierte Betrachtung der Depression hier vernachlässigbar. Als einen weiteren Punkt aufzuzählen ist die hohe Anzahl der „*missing data*“ in der Kategorie der sexuellen Funktionalität und Befriedigung. Die Quote der fehlenden Daten lag zwischen 9,7-20% und somit deutlich über dem allgemeinen Niveau (0,2-2,9%). Dieses Phänomen wurde in vielen Vorläuferstudien, in denen das EORTC-QLQ-CR38-Zusatzmodul verwendet wurde, bereits erwähnt [Fayers, 2001; Rotonda, 2008]. Wobei in der niederländischen Studie von Sprangers et al. eine geringe Anzahl an fehlenden Daten beschrieben wurde (Männer: 3%, Frauen: 12%) [Sprangers, 1999]. Eine plausible Erklärung für dieses Phänomen wäre die Intimität der Fragen. Sie werden von den Patienten als zu „aufdringlich und persönlich“ beschrieben. Generell kann man sagen, dass, wann immer Themenbereiche angesprochen werden, die sich mit der Intimsphäre eines Menschen auseinandersetzen, diese von vielen Befragten bewusst unbeantwortet bleiben. Rückblickend lässt sich aber nicht mit Sicherheit sagen, welchen genauen Grund der Studienteilnehmer für die Nicht-Beantwortung dieser Fragen hatte.

Da neben tumorspezifischen Einflussgrößen die Komorbidität für das *Outcome* und die allgemeine Lebensqualität des Patienten ebenfalls entscheidend ist, sollte dies ursprünglich in unserer QoL-Studie mit erfasst werden. Zwei Möglichkeiten und damit verbundene Problempunkte zeigten sich hier. Zum einen die Datenerfassung von primär 1579 Patienten anhand der internationalen Datenbanken in einem retrospektiv-angelegten Projekt. Diesbezüglich ließen sich keine oder nur partielle Informationen rekrutieren. Zum anderen bestand die Option ein weiteres Fragemodul zur Erhebung von Zweit- und Dritterkrankungen einzusetzen. Dies sollte ebenfalls selbständig durch den Studienteilnehmer bearbeitet werden. Mit möglichst einfachen Mitteln versuchten wir einen Fragenkomplex dem zusammengesetzten EORTC-Fragebogen voran zu stellen. Retrospektiv gesehen wäre sicherlich ein validierter Fragebogen für die Erfassung und anschließende statistische Analyse sinnvoller gewesen. Erwähnenswert sind diesbezüglich z. B. der „*Self-administered Comorbidity Questionnaire*“ von Sangha et al. aus dem Jahre 2003 oder der „*KoMo-Score*“ (Ko-

/Multimorbidität), der von Glattacker auf seine psychometrischen Gütekriterien hin überprüft wurde [Sangha, 2003; Glattacker, 2007].

5.6.5 Alters- und Geschlechtsverteilung in den Studienkohorten

Die Altersangaben zum Zeitpunkt der Studie und die Geschlechterverteilung in den beiden Kohorten sind untereinander vergleichbar. Jedoch zeigt sich zum Zeitpunkt der Intervention, wie bereits oben erwähnt, ein signifikant geringerer Altersdurchschnitt in der Studiengruppe der segmentalen Resektion. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lagen die operativen Eingriffe der SR-Gruppe im Mittel 11 Jahre zurück, die der ER-Kohorte nur durchschnittlich acht Jahre. Die Nachsorgephase in der Gruppe der SR war somit im Mittel drei Jahre länger als die der Patienten nach der ER. Dies könnte einen wichtigen Effekt auf die Lebensqualität haben. Jedoch belegen Studien, dass sich die Lebensqualität nach durchschnittlich 6-12 Monaten post-interventionell auf ein Niveau eingependelt hat [Yoo, 2004]. Resultierend sind die unterschiedlichen Zeiträume (8 vs. 11 Jahre) seit dem Tag der Operation ohne relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der Studie.

5.7 Schlussfolgerungen und Konsequenzen für den Klinikalltag

Aus den vorliegenden Ergebnissen und aufgeführten Erklärungsansätzen können wesentliche Konsequenzen für das klinische Management, für die prä-interventionelle Diagnostik und für weitere Forschungsprojekte abgeleitet werden.

5.7.1 Vorteile einer erweiterten, prophylaktischen Kolonresektion

Die segmentale Kolonresektion etablierte sich als Standardverfahren bei sporadischen, nicht hereditären Tumorerkrankungen des Dickdarms: „Das Ausmaß der Darmresektion wird durch die Resektion der versorgenden Gefäße und das hierdurch definierte Lymphabflussgebiet vorgegeben... Unter dem Gesichtspunkt des intramuralen mikroskopischen Tumorwachstums ist ein Sicherheitsabstand von 2 cm ausreichend.“ [Schmiegel, 2008].

In Publikationen wird beschrieben, dass Patienten mit einem Lynch-Syndrom nach einer konventionellen, segmentalen Tumorentfernung, ohne erweiterte prophylaktische Kolonresektion, eine hohe Inzidenz eines metachronen Kolonkarzinoms haben. Das geschätzte Risiko nach 10 Jahren liegt, je nach Autor, bei 16% und mehr. Studien beweisen, dass eine erweiterte sub-/totale Kolonresektion (ER) oder eine Proktokolektomie das Risiko eines Zweitmalignoms im Kolonbereich signifikant reduzieren [de Vos tot Nederveen Cappel, 2002 und 2003; Natarjan, 2010; Parry, 2011]. Bei Auftreten eines erneuten Tumorereignisses im Bereich des Rest-Kolons muss mit einer erneuten Intervention gerechnet werden, welche wiederholt perioperative Risiken beinhaltet (subkutane Wundheilungsstörung, Anastomoseninsuffizienz, Nach-/Blutungen etc.) [You, 2008]. Andererseits ist wissenschaftlich belegt, dass die Mortalitäts- und die perioperative Komplikationsrate der beiden Resektionsverfahren im Vergleich zu einander (SR vs. ER) keinen signifikanten Unterschied aufzeigt ($p > 0,05$) [You, 2008]. Diese aufgeführten Aspekte implementieren eine erweiterte Kolonresektion zum Zeitpunkt der Erstmanifestation des Kolonkarzinoms im Rahmen eines LS.

Im Kapitel 5.5 wird „Der Einfluss der Vorsorgeuntersuchung auf die Lebensqualität“ bereits diskutiert, jedoch bleibt hier ergänzend zu erwähnen, dass jeder invasive Eingriff ein gewisses Komplikationsrisiko aufweist. Bei den endoskopischen Verfahren sind diese meist gering und von vielen Faktoren abhängig. Zu vergleichen ist die Koloskopie als Nachsorgeuntersuchung bei Patienten nach segmentaler Kolonresektion auf der einen Seite und die Sigmoidoskopie/Rektoskopie nach erweiterter Resektion auf der anderen Seite. Das vierfach erhöhte Risiko einer Kolonperforation durch eine Dickdarmspiegelung im Vergleich zu einer flexiblen Sigmoidoskopie ist zu berücksichtigen, welches sich bei voroperierten Patienten noch erhöht [Jakobs, 2009]. Genauso darf das vermehrte Blutungsereignis aufgrund einer Polypektomie nicht außer Acht gelassen werden. In Bezug auf die Herz-Kreislaufbelastung ist die kürzere und oft ohne Sedierung stattfindende Sigmoidoskopie der Koloskopie überlegen [Jakobs, 2009; Ko 2010].

Auch diese Argumente sprechen für eine prophylaktische, erweiterte Kolonresektion bei Lynch-Syndrom-Patienten mit der Erstdiagnose eines Kolonkarzinoms im Rahmen eines.

Einen weiteren, wesentlichen Aspekt zur Entscheidungsfindung zeigt unsere QoL-Studie bei LS-Patienten auf. In dieser internationalen Untersuchung ließ sich in keiner

der relevanten Dimensionen der Lebensqualität (funktionell/physisch, psychisch und sozial) ein relevanter Unterschied zwischen den beiden gegenüber gestellten Resektionsverfahren (SR vs. ER) darlegen. Erwartete Einschränkungen oder Beeinflussungen durch die jeweilige operative Methode blieben aus und ließen somit unsere Hypothese, eines signifikanten Unterschiedes der „*Quality of life*“, unbestätigt.

5.7.2 Implikationen für den Klinikalltag/Leitlinien

Gegenwärtig gibt es international keine anerkannte, standardisierte Leitlinie zur operativen Therapie von Patienten mit der Erstdiagnose eines Kolonkarzinoms im Rahmen eines HNPCC-/Lynch-Syndroms. Auf nationaler Ebene etablierte Verfahren verweisen auf Erfahrungen und Empfehlungen anerkannter Experten, wie Chirurgen und Onkologen, sind jedoch in ihrem Evidenzlevel fragwürdig [Sauer, 2004; Vasen, 2005; Schmiegel, 2008]. Unser Bestreben mit dieser vorliegenden QoL-Studie war es, sowohl dem Patienten, als auch den Ärzten und Onkologen einen Leitfaden für die Entscheidung bei einer präoperativen Identifikation von Hochrisikopatienten an die Hand zu geben und im Laufe der Zeit daraus eine Empfehlung/Leitlinie für den Klinikalltag abzuleiten.

Allseits bekannt dürfte sein, dass sich bei Patienten mit einer genetischen Disposition, bei einer Penetranz von 60-80%, ein Karzinom des proximalen Kolons als Erst-Manifestation zeigt. Andererseits ist nicht bei jeder Erstdiagnose eines Kolonkarzinoms, im Rahmen eines Lynch-Syndroms, das Vorliegen einer familiären Disposition bekannt. Standardisiert sollte eine ausführliche Familienanamnese erfolgen, um mögliche Hinweise für eine familiäre Prädisposition zu erhalten („Amsterdam-II-Kriterien“, „Revidierte Bethesda Kriterien“). Werden diese Kriterien erfüllt oder ist das Erkrankungsalter des Patienten sehr jung, ca. 20-25 Jahre früher als bei den sporadischen CRC, sollten molekularbiologische und humangenetische Untersuchungen zur sicheren Klärung präoperativ veranlasst werden [Warrier, 2011]. Nur wenn eine Identifikation eines Hochrisikopatienten präoperativ erfolgt ist, kann eine angemessene therapeutische Intervention (ER) erfolgen.

Auf der anderen Seite kann ein Ausschluss eines Lynch-Syndroms bei einem Patienten eine falsche Entscheidung bezüglich des operativen Verfahrens verhindern. Daraus herleitend sollte stets, bei Vermutung einer genetischen Prädisposition, vor

dem operativen Eingriff, eine ausführliche, einfühlsame und schrittweise Aufklärung des Patienten über die Verdachtsdiagnose erfolgen. Weiterführend sollte das Einverständnis von Seiten des Patienten zur präoperativen molekular-biologischen und/oder humangenetischen Untersuchungen eingeholt werden. Die Forderung, Patienten in die Therapieplanung mit einzubeziehen, muss umgesetzt werden, da sich dieses Vorgehen auch in verbesserter Krankheitsbewältigung und *Compliance* niederschlägt.

5.7.3 Schlussfolgerung

In der Analyse dieser internationalen QoL-Studie zeigte sich bei Lynch-Syndrom-Patienten, mindestens sechs Monate nach erfolgter operativer Therapie, kein statistisch relevanter Unterschied in der Lebensqualität zwischen einer prophylaktisch-erweiterten Kolonresektion und dem Standardverfahren (segmentale Kolonresektion). Berücksichtigt man zudem das hohe Risiko eines metachronen Kolonkarzinoms nach segmentaler Kolonresektion und die vergleichbare Mortalitäts- und die perioperative Komplikationsrate der beiden Resektionsverfahren, so lässt sich schlussfolgern, dass eine prophylaktisch-erweiterte sub-/totale Kolonresektion den Hochrisikopatienten mit der hereditären Disposition zum Zeitpunkt eines primären Kolonkarzinoms zu empfehlen ist. Des Weiteren sollten auch die möglichen Komplikationen bedingt durch das, nach S3-Leitlinien geforderte, Nachsorge-*Screening* (nach Jakobs, 2009 und Ko, 2010: Blutungen, Perforationen, Bakteriämie etc.) nicht unerwähnt bleiben.

Bislang stellt die Empfehlung einer prophylaktisch-erweiterten sub-/totalen Kolonresektion, aufgrund der fehlenden Studien mit einem hohen Evidenzlevel, immer noch eine individuell-informierte Patientenentscheidung dar.

Unsere QoL-Studie wird insofern zu der Entscheidungsfindung der Patienten beitragen, als dass jetzt sichergestellt ist, dass die Zustimmung zu einem erweiterten Koloneingriff keine Verschlechterung der allgemeinen Lebensqualität mit sich bringt. Ebenso führt dieses Ergebnis zu der obligaten Forderung präoperativ bereits Patienten mit einem erhöhten hereditären Risiko zu erfassen. Explizit muss das Erkennen aller Patienten anhand der „Amsterdam-II-Kriterien“ oder der „Revidierten Bethesda-Kriterien“ erfolgen. Bei diesen Patienten sollte bereits präoperativ, aus einer Tumorbiopsie, das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität untersucht werden.

Bei Vorliegen einer solchen sollte, neben der Mutationsanalyse, ebenso die Empfehlung zu einer prophylaktisch-erweiterten Kolonresektion ausgesprochen werden. Eine rein prophylaktische – oder wie in diesem *Setting* eine prophylaktisch-erweiterte Chirurgie muss strengen Qualitätsansprüchen in der Ausführung der Chirurgie entsprechen. Insbesondere sollte perspektivisch seitens involvierter Chirurgen darauf geachtet werden, dass im Falle einer erweiterten Kolonresektion, einer subtotalen Kolonresektion (unter Belassen des Sigmas und somit nicht bei einem primären Sigmakarzinom möglich) gegenüber einer totalen Kolonresektion mit einer ileorektalen Anastomose der Vorzug gegeben werden sollte. Prospektive Registerdaten werden zukünftig die Unterschiede der QoL in diesen beiden Kollektiven erneut evaluieren müssen.

Ähnlich wie eine prophylaktisch-erweiterte Chirurgie des Kolons sollte bei Frauen zum Zeitpunkt einer Malignitätsdiagnose im Abdomen die Möglichkeit (Empfehlung) einer prophylaktischen Hysterektomie und Salpingoophorektomie angesprochen werden.

5.7.4 Forderungen

In der Literatur wird eine regelmäßige Lebensqualitätserfassung post-interventionell bei Tumorpatienten gefordert [Tsunoda, 2005; Vogel, 2006; Kilbourn, 2011].

Diese dient nicht nur zur Ermittlung eines wichtigen *Outcome*-Kriteriums, sondern auch als diagnostisches Instrument. Ergänzend zum ärztlichen Gespräch kann so die persönliche Situation postoperativ mit validierten Methoden erhoben und rechtzeitig interventioniert werden.

Großflächig angelegte, klinische Studien in einem prospektiven Rahmen können speziell bei Lynch-Syndrom-Patienten aufzeigen in wie weit ein prophylaktisches Kolon-Resektionsverfahren das *Outcome* (Lebensqualität, Überlebenszeit etc.) verbessert. Daraus schlussfolgernd könnte sich eine internationale Empfehlung /Leitlinie etablieren. Diese dient nicht nur den Onkologen und Chirurgen als Orientierung, sondern bietet dem Hochrisikopatienten das Gefühl der Sicherheit und hilft in der Entscheidungsfindung.

Eine Forderung an zukünftige Forschungsprojekte wären weiterführende QoL-Studien bei LS-Patienten mit einem primären Rektumkarzinom, speziell mit dem Vergleich: Rektumresektion vs. Proktokolektomie.

Unter den in unserer Umfrage rekrutierten Studienteilnehmern befanden sich 116 Patienten mit einem primären Rektumkarzinom. Diese wurden aufgrund der festgelegten Selektionskriterien (Genauerer siehe oben) nicht in unsere statistische Auswertung mit einbezogen. Hier wäre ein Ansatz für weitere Projekte mit einer deutlich größeren Gruppenstärke denkbar.

Wünschenswert für den klinischen Alltag ist, wie bereits in zertifizierten Darmzentren zu finden, eine psychoonkologische Fachkraft, die im stationären wie auch im ambulanten Bereich als Ansprechpartner zur Verfügung steht. Bei Bedarf sollte diese eine kompetente psychische/psychologische Beratung und Unterstützung anbieten. Dieses Angebot wäre sowohl an den Patienten/Angehörige als auch an das Pflege- und Ärzteteam gerichtet. Gleiches sollte auch in der Phase der Diagnostik, speziell bei der humangenetischen Fragestellung, und in der therapeutischen Entscheidungsfindung als ein wichtiger Pfeiler der Betreuung angesehen werden. Diese Forderung ist allseits bekannt, wird aber dennoch mangelhaft im klinischen Alltag umgesetzt.

Literaturverzeichnis

Aarnio M, Mecklin J, Aaltonen L, Nystrom-Lahti M, Jarvinen H. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. Int J Cancer. **(1995)**; 64: 430-433

Aarnio M, Sankila R, Pukkala E et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer **(1999)**; 81: 214–18

Aaronson N K, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. J Natl Cancer Inst **(1993)**; 85: 365-376

Albert U S, Koller M, Schulz K D. Von der symptom- zur problemorientierten Tumornachsorge. Zielorientierung in der Versorgungskette Brustkrebs. Gynäkologie **(2002)**; 35 (11): 1105-1113

American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7th Edition. Springer Medizin Verlag **(2009)**: 143-164

Bernhard J, Hürrny D T, Coates A, Gelber R D. Applying quality of life principles in international cancer clinical trials. Spilker B (ed) Quality of life and pharmaeconomics in clinical trials. Lippincott-Raven, Philadelphia **(1996)**: 693–706

Bortz J. Forschungsmethoden und Evaluation. 4. Auflage. Springer Medizin Verlag **(2006)**: 193-206

Breslow N. E., Day N. E. Statistical methods in cancer research, volume 1 - the analysis of case-control studies. IARC Scientific Publications No. 32 **(1980)**: 17, 84-85

Buie et al. Follow-up recommendations for colon cancer. Clin colon rectal surg. **(2005)**; 18(3): 232–243

Bullinger M. Quality of life – definition, conceptualization and implications: A methodologists view. Theor Surg 6 (1991): 143–148

Bullinger M, Petersen C, Mehnert A. Erfassung der Lebensqualität in der Onkologie. Praxis der Viszeral-Chirurgie-Onkologische Chirurgie Heidelberg: Springer Medizin Verlag (2006): 323-332

Carethers J M, Chauhan D P, Fink D, Nebel S, Bresalier R S, Howell S B et al. Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. Gastroenterology (1999); 117: 123–31

Cella D, Tulsky D S, Gray G. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Scale: Development and validation of the general measure. J Clin Oncol (1993); 11: 572-579

Church J M, Gibbs P, Chao M W, Tjandra J J. Optimizing the outcome for patients with rectal cancer. Dis Colon Rectum (2003); 46: 389-402

Clinch J J. The Functional Living Index-Cancer: Ten years later. Spilker B (ed) Quality of life and pharmaeconomics in clinical trials. Lippincott-Raven, Philadelphia (1996): 215-226

De Vos tot Nederveen Cappel W H, Nagengast F M, Griffioen G et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. Dis Colon Rectum (2002); 45: 1588–1594

De Vos tot Nederveen Cappel W H, Buskens E, van Duijvendijk P, Cats A, Menko F H, Griffioen G et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. Gut. (2003); 52: 1752-1755

Deimling G T, Bowman K F, Sterns S, Wagner L J, Kahana B. Cancer related health worries and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors. Psycho-Oncology (2006); 15: 306-320

Dunlop M G, Farrington S M, Carothers A D, Wyllie A H, Sharp L, Burn J et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. Hum Mol Genet. **(1997)**; 6: 105–110

Engel J, Jerr J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, Hölzel D. Quality of life in rectal cancer patients. A four-year prospective study. Ann Surg **(2003)**; 238: 203–213.

Fallik D, Borrini F, Boige V et al. Microsatellite instability is a predictive factor of the tumor response to irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. Cancer Res **(2003)**; 63: 5738–5744

Fayers P M, Machin D. Quality of Life: Assessment, Analysis and Interpretation. J Wiley & Sons, Ltd, Chichester **(2000)**: 224-247

Fayers P M, Aaronson N K, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels **(2001)**: 1-14

Gervaz P, Morel P. Funktionsstörungen nach chirurgischen Eingriffen an Kolon und Rektum. Schweiz Med Forum **(2009)**; 9(20): 372

Glattacker M, Meixner K, Farin E, Jäckel W H. Development and psychometric testing of a rehabilitation specific comorbidity score. Phys Rehab Kur Med **(2007)**; 17(5): 260-270

Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell **(1991)**; 66: 589–600

Hahn S. Lebensqualität nach Rektumkarzinomchirurgie – Ein Vergleich zwischen anteriorer Resektion und Rektumexstirpation. Dis Rectum-CA-Chir., Saarbrücken **(2006)**: 20, 33-39

Hampel H, Stephens J, Pukkala E et al. Cancer risk in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Gastroenterology* (2005); 129: 415-421

Heinemann V, Stintzing S, Kirchner T, Boeck S. Clinical relevance of EGFR- and KRAS-status in colorectal cancer patients treated with monoclonal antibodies directed against the EGFR. *Cancer Treatment Reviews* (2009); 35: 262–271

Hendriks Y, de Jong A, Morreau H, Tops C, Vasen H et al. Diagnostic Approach and Management of Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma): A Guide for Clinicians CA. *Cancer J Clin* (2006); 56: 213-225

Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B. Duale Reihe Chirurgie, 3. korrigierte Auflage. Thieme Verlag (2007): 391-426

Herschbach P, Marten-Mittag B, Henrich G. Revision und psychometrische Prüfung des Fragebogen zur Belastung von Krebskranken (FBK-R23). *Z Med Psychol* (2003); 12: 69–76

Järvinen H J, Aarnio M, Mustonen H et al. Controlled 15-Year Trial on Screening for Colorectal Cancer in Families with Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology* (2000); 118: 829-834

Kiebert G M, Welvaart K, Kievit J. Psychological effects of routine follow up on cancer patients after surgery. *Eur J Surg*. (1993); 159 (11-12): 601-607

King M T, Dobson A J, Harnett P R. A Comparison of Two Quality-of-Life Questionnaires for Cancer Clinical Trials: The Functional Living Index-Cancer (FLIC) and the Quality of Life Questionnaire Core Module (QLQ-C30). *J Clin Epidemiol* Vol. 49, No. 1 (1996): 21-29

King M T, Kenny P, Shiell A, Hall J, Boyages J. Quality of life three months and one year after the first treatment for early breast cancer: Influence of treatment and patient characteristics. *Quality of life Res.* (2000); 9 (7): 789-800

Ko C W, Riffle S, Michaels L, Morris C, Holub J, Shapiro JA et al. Serious complications within 30 days of screening and surveillance colonoscopy are uncommon. Gastroenterol Hepatol. **(2010)**: 1100

Liang J T, Huang K C, Lai H S, Lee P H, Cheng Y M, Hsu H C et al. High-frequency microsatellite instability predicts better chemosensitivity to high-dose 5-fluorouracil plus leucovorin chemotherapy for stage IV sporadic colorectal cancer after palliative bowel resection. Int J Cancer **(2002)**; 101: 519–25

Likert R. A technique for the measurement of attitudes. Archives of Psychology. Vol. 22 No.140 **(1932)** 55

Lindor N M, Petersen G M, Hadley D W, Kinney A Y, Miesfeldt S, Lu KH et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. JAMA. **(2006)**; 296(12): 1507-17

Lynch H T, Boland C R, Gong G, Shaw T G, Lynch P M, Fodde R et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. Eur J Hum Genet. **(2006)**; 14: 390-402

Lynch B M, Steginga S K, Hawkes A L, Pakenham K I et al. Describing and predicting psychological distress after colorectal cancer. Cancer **(2008)**; 112(6): 1363-70

Lynch H T, Lynch P M, Lanspa S J, Snyder C L, Lynch J F, Boland C R. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. Clin Genet. **(2009)**; 76 (1): 1-18

Mecklin J P, Jarvinen H J. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. Dis Colon Rectum **(1986)**; 29: 160–4.

Mecklin J P, Aarnio M et al. Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. Gastroenterology **(2007)**; 133(4): 1093-8

Metcalfe K A. Prophylactic bilateral mastectomy for breast cancer prevention. J Womens Health (Larchmt). **(2004)**; 13(7): 822-9

Meyerhardt J A, Mayer J et al. Drug Therapy: Systemic therapy for Colorectal Cancer. N Engl J Med **(2005)**; 352: 476

Meyerhardt J A. Beyond standard adjuvant therapy for colon cancer: role of nonstandard interventions. Semin Oncol. **(2011)**; 38 (4): 533-41

Möslein G, Lindor N M, Honchel R, Cunningham J M, French A H, Halling KC, Schwab et al. Microsatellite instability and mutation analysis of hMSH2 and hMLH1 in patients with sporadic, familial and hereditary colorectal Cancer. Hum Mol Genet. **(1996)**; 5(9): 1245-1252

Möslein G, Albrecht J, Ohmann C et al. Preventive therapy of HNPCC-a study concept. Kongress bd Dtsch Ges Chir Kongr. **(2001)**; 118: 213-7

Möslein G, Pistorius S, Saeger H D, Schackert H K. Preventive surgery for colon cancer in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Langenbecks Arch Surg **(2003)**; 388: 9-16

Natarjan N, Watson P, Silva-Lopez E et al. Comparison of extended colectomy and limited resection in patients with Lynch syndrome. Dis Colon Rectum **(2010)**; 53: 77-82

Pachler J, Wille-Jørgensen P (The Cochrane Collaboration). Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. (Review). The Cochrane Library **(2009)**, Issue 2: 4-10

Padilla G V, Grant M M, Ferrell B R. Present CA Quality of life-cancer. Spilker B Quality of life and pharmaeconomics in clinical trials. Lippincott-Raven, Philadelphia **(1996)**: 301-308

Parry S, Win AK, Parry B et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. Gut. (2011); 60(7): 950-7

Piñol V, Castells A, Andreu M et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. JAMA (2005); 293: 1986–1994

Pistorius S, Schackert H K, Nagel M, Saeger H D. Surgery of hereditary colorectal carcinoma. Zbl Chir 125 (2000); 125 Suppl 1: 23-7

Rabung S, Harfst T, Kawski S, Koch U, Wittchen H U, Schulz H. "Hamburger Module zur Erfassung allgemeiner Aspekte psychosozialer Gesundheit für die therapeutische Praxis (HEALTH)". Phys Med Rehab Kuror (2007); 17: 133–140

Renneberg B, Lippke S. Lebensqualität. Gesundheitspsychologie Teil I. Springer Berlin Heidelberg Verlag (2006): 29-34

Robert Koch Institut (RKI) „Krebs in Deutschland“. Zentrum für Krebsregisterdaten (2012): 34-35

Rodriguez-Bigas M A, Vasen H F, Pekka-Mecklin J et al. Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. International Collaborative Group on HNPCC. Ann Surg (1997); 225: 202–7

Rodriguez-Bigas M A, Vasen H F, Lynch H T, Watson P, Myrhoj T, Jarvinen H J et al. Characteristics of small bowel carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. International Collaborative Group on HNPCC. Cancer (1998); 83: 240–244

Rotonda C, Conroy T, Mercier M et al. Validation of the French version of the colorectal-specific quality-of-life questionnaires EORTC QLQ-CR38 and FACT-C. Qual Life Res. (2008); 17: 437-45

Ruf G, Hopt U, Otto F, Deschler B et al. Kolorektales Karzinom: Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum Freiburg 4. Auflage (2005): 10-15

Schepke M., Pötsch B., Unkrig C., Sauerbruch T. Endoskopie bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko. DBVS (2002): 30-40

Schneider R, Schneider C, Kloor M, Fürst A, Möslein G. Lynch syndrome: clinical, pathological, and genetic insights. Langenbecks Arch Surg (2012) 397: 513–525

Sangha O, Stucki G, Liang M H, Fossel A H, Katz J N. The self-administered comorbidity questionnaire: A new method to assess comorbidity for clinical and health services research. Arthritis Care & Research, Volume 49, Issue 2 (2003): 156–163

Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med (2004); 351: 1731-40

Schlag P M, Kretschmar A, Koop H, Jacob R et al. Kolorektale Karzinome: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie; 2. überarbeitete Auflage. Schriftenreihe des Tumor Zentrum Berlin (2002): 9, 16-20

Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Fleig W, Fölsch U R, Frühmorgen P et al. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2004/2008. Z Gastroenterol (2008); 46: 1–73

Sellschopp A. Das Dilemma der Psycho-Onkologie. Vortragsmanuskript vom 19. Deutschen Krebskongress in Frankfurt (1988)

Sijmons R H, Kiemeneij L A, Witjes J A, Vasen H F. Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. J Urol (1998); 160: 466–470

Sprangers M A, te Velde A, Aaronson N K. The construction and testing of the EORTC colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38). European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer (1999); 35: 238-47

Syngal S, Weeks J C, Schrag D, Garber J E, Kuntz K M. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. Ann Intern Med. (1998); 129(10): 787-96

Szabo S (The WHOQOL Group) The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) Assessment Instrument. Spilker B (ed) Quality of life and pharmaeconomics in clinical trials. Lippincott-Raven, Philadelphia (1996): 355–362

Temple L K, Bacik J, Savatta S, Gottesman L, Paty P B et al. The Development of a Validated Instrument to Evaluate Bowel Function After Sphincter-Preserving Surgery for Rectal Cancer. Dis Colon Rectum (2005); 48: 1353–1365

The SCOTIA Study Group. Single-stage treatment for malignant leftsided colonic obstruction: a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. British Journal of Surgery (1995); 82: 1622-27

Tsunoda A, Natao K, Hiratsuka K, Yasuda N, Shihusawa M, Kusano M. Anxiety, depression and quality of life in colorectal cancer patients. Int J Clin Oncol (2005); 10: 411-17

Tsunoda A, Yasuda E, Nakao E K, Yokoyama E N, Marumori E T et al. Validation of the Japanese version of EORTC QLQ-CR38. Qual Life Res (2008); 17: 317–322

Umar A, Boland C R, Terdiman J P, Syngal S, de la Capelle A et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst. (2004); 96(4): 261-8

Van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder L N, Duivenvoorden H J, van Gool A R et al. Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: A 5-year follow-up study. J Clin Oncol. **(2003)**; 21(20): 3867-74

Vasen H F, Mecklin J P, Khan P M, Lynch H T. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum **(1991)**; 34: 424–425

Vasen H F, de Vos Tot Nederveen Cappel W H. An alternative to prophylactic colectomy for colon cancer prevention in HNPCC syndrome. Gut. **(2005)**; 54: 1501-1502

Vasen H F A, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). J. Med. Genet. **(2007)**; 44; 353-362

Vogel A. Lebensqualitätserhebung zur Bestimmung des Therapiebedarfs in der Brustkrebsnachsorge. Inaugural-Dissertation, Marburg **(2006)**; 19-24, 95-97

Ware J E. Standards for validating health measures. Definition and content. J Chron Dis **(1987)**; 40: 503–512

Ware J E, Sherbourne C D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): Conceptual framework and Item selection. Medical care Vol. 30 No. 6 **(1992)**: 473-481

Warrier S K, Trainer A H, Lynch A C et al. Preoperative Diagnosis of Lynch Syndrome With DNA Mismatch Repair Immunohistochemistry on a Diagnostic Biopsy. Dis Colon Rectum **(2011)**; 54: 1480-1487

Yau T, Watkins D, Cunningham D, Barbachano Y et al. Longitudinal assessment of Quality of Life in rectal cancer patients with or without stomas following primary resection. Dis Colon-Rectum **(2009)**; 52: 669-677

Yoo H J, Kim J C, Eremenco S, Han O S. Quality of Life in Colorectal Cancer Patients with Colectomy and the Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C), Version 4. *Journal of Pain and Symptom Management* Vol. 30 No. 1 **(2005)**: 24-32

You Y N, Chua H K, Nelson H, Hassan I, Barnes S A, Harrington J. Segmental vs. extended colectomy: measurable differences in morbidity, function, and quality of life. *Dis Colon Rectum* **(2008)**; 51(7): 1036-43

Zabora J, Brintzenhofesoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology*. **(2001)**; 10(1): 19-28

Zabora J, Brintzenhofesoc K, Jacobsen P, Curbow B, Piantadosi S, Hooker C et al. A new psychosocial screening instrument for use with cancer patients. *Psychosomatics*. **(2001)**; 42(3): 241-6

Zöfel P. Statistik verstehen. Begleitbuch zur computergestützten statistischen Anwendung. Addison-Wesley **(2002)**: 13-113

Danksagung

Ein sehr großes Dankeschön geht an die vielen internationalen Patienten aus Neuseeland, Frankreich und Deutschland, die sich die Zeit genommen haben den QoL-Fragebogen nach ihrem besten Ermessen zu beantworten. Sie ermöglichen es, dass in naher Zukunft viele Lynch-Syndrom-Patienten von ihren Erfahrungen profitieren können und dass sowohl dem Patienten, als auch den Ärzten und Onkologen ein weiterer, wichtiger Bestandteil für die therapeutische Entscheidungsfindung an die Hand geben werden kann.

Das Kontaktieren der internationalen Studienprobanden war uns nur möglich durch die sehr gute Zusammenarbeit und Koordinierung der einzelnen nationalen und internationalen Darmkrebszentren mit unserer studienbeauftragten Frau Schneider. Den Kollegen sein auf diesem Wege auch ein großes Dankeschön gesagt.

Wichtige Informationen bezüglich unserer QoL-Studie und der Wahl der Messmethode erhielten wir während des jährlichen Treffens im Rahmen der „*Mallorca Group*“ (<http://mallorca-group.eu>). Allen Mitwirkenden gilt ein großer Dank. Ebenso zu erwähnen, ist die gute Kooperation mit der „*EORTC Study Group on Quality of Life*“, insbesondere die freundliche Zusammenarbeit mit der Koordinatorin Linda Dewolf, welche sich in Fragen der statistischen Auswertung behilflich zeigte. In Fragen der Statistik stand uns des Weiteren Christoph Engel als Ratgeber zur Seite.

Die Idee, der Gedankenaustausch und die internationale Kooperation dieser Studie ist zwei Frauen zu verdanken. Zum einen der Professorin Dr. med. Gabriela Möslein, die durch ihr jahrelanges nationales und internationales Engagement im Bereich des familiären Darmkrebses es ermöglicht hat, unserer QoL-Studie einen internationalen Glanz zu verleihen. Sie ermöglichte den Zugriff auf studienrelevante Daten und war Rat gebend und Richtungsweisend ein wichtiger Anlaufpunkt.

Zum anderen gilt meine besondere Anerkennung Frau Claudia Schneider. Sie hat als meine Studienbetreuerin nicht nur die sonnigen Seiten auf Mallorca kennen gelernt, sondern auch in mühevoller Arbeit Fragebögen in unsere Datenbank eingegeben, die Zusammenarbeit der nationalen und internationalen Darmkrebszentren hervorragend voran gebracht und mir jeder Zeit auf Fragen und Problemstellungen die bestmögliche Antwort und Lösung gegeben.

Meine Danksagung gilt auch Lisa Mewes, Andrea Dettmann und Ranja Thom, die sich die Mühe gemacht haben, das Fachvokabular der Medizin etwas für sich zu gewinnen und mir dabei eine große Unterstützung waren.

Zum Ende möchte ich Allen danken, die in den letzten Jahren an mich geglaubt haben, mir in Zeiten der Zweifel stets Mut gemacht haben und mich in Momenten der Müßigkeit ermuntert haben weiter zu gehen.

Jens, Dir gilt mein größter Dank, für die technische Unterstützung, die aufmunternden Worte und Ratschläge und für Dein Dasein jederzeit.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Singapur, 14.12.2012

Anna Jörgens, geb. Mewes