

**Aus der Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie
(Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. C.F. Hess)
im Zentrum Radiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

Höhergradige Akutreaktionen als prognostischer Marker bei der
primären Radiochemotherapie von Analkarzinomen

Eine retrospektive Analyse

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Ismene Raven, geb. Raus
aus
Berlin

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Christiansen

II. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. A. Müller-Dornieden

III. Berichterstatter/in: -

Tag der mündlichen Prüfung: 07. Mai 2012

Inhaltsverzeichnis		Seite
1	Einleitung	1
1.1	Inzidenz, Pathologie und Risikofaktoren des Analkarzinoms.....	1
1.2	TNM-Klassifikation und Grading	2
1.3	Symptome und Diagnostik	2
1.4	Therapie	3
1.4.1	Die Rolle der Strahlentherapie im Rahmen der kurativen Therapie	3
1.4.2	Durchführung, Prognose und prognostische Faktoren der primären Radiochemotherapie von Analkarzinomen	4
1.5	Nebenwirkungen einer Radiotherapie im Beckenbereich	6
1.6	Ziel der Arbeit und Arbeitsprogramm	9
2	Patienten und Methoden	11
2.1	Patientenkollektiv/Einschlusskriterien	11
2.2	Untersuchungen vor Behandlungsbeginn	11
2.3	Radiochemotherapie	12
2.4	Dokumentation der Toxizität.....	12
2.5	Dokumentation des Therapieerfolges und Follow-up	13
2.6	Statistik	13
3	Ergebnisse.....	15
3.1	Remission, Nachbeobachtungszeit, Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben.....	15
3.2	Loko-regionäre Kontrolle, Auftreten von Fernmetastasen, metastasenfreies Überleben und krankheitsfreies Überleben	15
3.3	Stomafreies Überleben	16
3.4	Toxizität.....	16
3.5	Einfluss höhergradiger akuter Organtoxizität auf die Prognose.....	17
3.6	Analyse von anderen möglichen prognostischen Faktoren	18
3.6.1	Analyse für das Gesamtüberleben	18
3.6.2	Analyse für das krankheitsspezifische Überleben	18
3.6.3	Analyse für die loko-regionäre Kontrolle.....	19
3.6.4	Analyse für das metastasenfreie Überleben.....	20
3.6.5	Analyse für das krankheitsfreie Überleben	20
3.6.6	Analyse für das stomafreie Überleben	20

4	Diskussion	22
4.1	Auftreten höhergradiger akuter Organtoxizität als prognostisch günstiger Faktor ..	22
4.2	Analyse anderer möglicher prognostischer Faktoren	27
4.3	Therapieergebnisse der primären Radiochemotherapie von Analkarzinomen	29
4.4	Ausblick.....	30
5	Zusammenfassung	31
6	Anhang	33
6.1	Tabellen	33
6.2	Abbildungen	54
7	Literaturverzeichnis	72

Verzeichnis der Abbildungen

	Seite
Abbildung 1: Gesamtüberleben	54
Abbildung 2: Krankheitsspezifisches Überleben	54
Abbildung 3: Loko-regionäre Kontrolle	55
Abbildung 4: Metastasenfreies Überleben	55
Abbildung 5: Krankheitsfreies Überleben	56
Abbildung 6: Stomafreies Überleben	56
Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein)	57
Abbildung 8: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein).....	57
Abbildung 9: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein).....	58
Abbildung 10: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein).....	58
Abbildung 11: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein).....	59
Abbildung 12: Stomafreies Überleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein).....	59
Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Hautreaktionen während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)	60
Abbildung 14: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von Hautreaktionen während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)	60
Abbildung 15: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von Hautreaktionen während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)	61
Abbildung 16: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von Hautreaktionen während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)	61
Abbildung 17: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von Hautreaktionen während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)	62
Abbildung 18: Stomafreies Überleben in Abhängigkeit von Hautreaktionen während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)	62
Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem gemessenen T-Stadium (1 – 4) ..	63

Abbildung 20: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen T-Stadium (1 – 4)	63
Abbildung 21: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von dem gemessenen T-Stadium (1 – 4).....	64
Abbildung 22: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen T-Stadium (1 – 4)	64
Abbildung 23: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen T-Stadium (1 – 4)	65
Abbildung 24: Stomafreies Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen T-Stadium (1 – 4).....	65
Abbildung 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem gemessenen N-Stadium (0 – 3)..	66
Abbildung 26: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen N-Stadium (0 – 3)	66
Abbildung 27: Stomafreies Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen N-Stadium (0 – 3).....	67
Abbildung 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem gemessenen UICC-Stadium (1, 2, 3A, 3B)	67
Abbildung 29: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen UICC-Stadium (1, 2, 3A, 3B).....	68
Abbildung 30: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von dem gemessenen UICC-Stadium (1, 2, 3A, 3B).....	68
Abbildung 31: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen UICC-Stadium (1, 2, 3A, 3B).....	69
Abbildung 32: Stomafreies Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen UICC-Stadium (1, 2, 3A, 3B).....	69
Abbildung 33: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von Anämie während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)	70
Abbildung 34: Stomafreies Überleben in Abhängigkeit von Anämie während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)	70
Abbildung 35: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit vom Geschlecht (männlich/weiblich).....	71
Abbildung 36: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht (männlich/weiblich).....	71

Verzeichnis der Tabellen

	Seite
Tabelle 1: TNM-Klassifikation der Tumoren des Analkanals (UICC).....	33
Tabelle 2: Stadieneinteilung der Tumoren des Analkanals (UICC).....	34
Tabelle 3: Histopathologisches Grading.....	34
Tabelle 4: Schweregradeinteilung der Dysurie nach CTC.....	34
Tabelle 5: Schweregradeinteilung der Diarrhö nach CTC.....	35
Tabelle 6: Schweregradeinteilung der Proktitis nach CTC.....	35
Tabelle 7: Schweregradeinteilung der Hautreaktion nach CTC.....	35
Tabelle 8: Schweregradeinteilung der Hämatoxizität nach CTC.....	36
Tabelle 9: Patientencharakteristika.....	36
Tabelle 10: Zusammenfassung der akuten und chronischen Toxizitäten unter bzw. nach Radiochemotherapie nach CTC bzw. LENT-SOMA.....	37
Tabelle 11: Übersicht über das Gesamtüberleben, abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren.....	37
Tabelle 12: Übersicht über das krankheitsspezifische Überleben, abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren.....	40
Tabelle 13: Übersicht über die loko-regionäre Kontrolle, abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren.....	42
Tabelle 14: Übersicht über das metastasenfreie Überleben, abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren.....	45
Tabelle 15: Übersicht über das krankheitsfreie Überleben, abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren.....	47
Tabelle 16: Übersicht über das stomafreie Überleben, abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren.....	50
Tabelle 17: Übersicht über die Therapieergebnisse der primären Radiochemotherapie von Analkarzinomen.....	53

Verzeichnis der Abkürzungen

AJCC:	American Joint Committee on Cancer
APR:	abdominoperineale Rektumresektion
bspw.:	beispielsweise
bzw.:	beziehungsweise
CT:	Computertomographie
CTC:	Common Toxicity Criteria
d.h.:	das heißt
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR:	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
EKG:	Elektrokardiogramm
5-FU:	5-Fluorouracil
ggf.:	gegebenenfalls
Gy:	Einheitszeichen für Gray
HIF-1 α :	Hypoxie-induzierter Faktor-1 α
HIV:	Humanes Immundefizienz-Virus
HP-Virus:	Humanes Papillomavirus
ICRU:	International Commission on Radiological Units and Measurements
i.v.:	intravenös
5-JÜR:	5-Jahresüberlebensrate
KFÜ:	Krankheitsfreies Überleben
KSÜ:	Krankheitsspezifisches Überleben
LENT:	Late Effects of Normal Tissue
LRK:	Loko-regionäre Kontrolle
MFÜ:	Metastasenfreies Überleben
MMC:	Mitomycin C
MRT:	Magnetresonanztomographie
p53:	Protein 53
Pat.:	Patient/en
RTOG:	Radiation Therapy Oncology Group
SFÜ:	Stomafreies Überleben
SOMA:	Subjective, Objective, Management, Analytic
s.o.:	siehe oben

s.u.:	siehe unten
TBSA:	Total Body Surface Area
Tis:	Tumor in situ
TNM:	Tumor/Node/Metastasis
UICC:	Union International Contre le Cancer
UKCCCR:	United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research
z.B.:	zum Beispiel
Z.n.:	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Inzidenz, Pathologie und Risikofaktoren des Analkarzinoms

Das Analkarzinom ist ein verhältnismäßig seltener bösartiger Tumor mit relativ guter Prognose und einer geschätzten Inzidenz von 15-16 Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner in den Vereinigten Staaten im Jahre 2006 (Jemal et al. 2006). In Deutschland liegt die Inzidenz bei 4-15 Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner und Jahr (Gnant 2008) und weltweit bei 5-10 Erkrankungen auf eine Million Einwohner bei Frauen und 3-8 Erkrankungen auf eine Million Einwohner bei Männern (Frisch 2002). Sein Anteil an den kolorektalen Karzinomen liegt unter 5% (Jakate and Saclarides 1993; Nigro et al. 1983). Die Häufigkeit des Tumors nimmt jedoch innerhalb der letzten Jahre in den westlichen Industriestaaten stetig zu (Johnson et al. 2004; Maggard et al. 2003; Melbye et al. 1994b). Dabei erkranken zunehmend jüngere Männer und ältere Frauen (Jakate and Saclarides 1993; Johnson et al. 2004). Der Altersgipfel des Analkarzinoms liegt bei ca. 65 Jahren (Göke and Beglinger 2007). Generell sind Frauen häufiger betroffen als Männer (Melbye et al. 1994a). 85% der Analkarzinome sind im Analkanal lokalisiert (Khalil et al. 2010). Der Analkanal reicht von 2 cm oberhalb der Linea dentata bis zur perianalen Haut (intersphinkterische Furche). Es schließt sich der Analrand bis 5 cm um den After an (Lohr and Wenz 2007). Das häufigste Analkanalkarzinom ist mit etwa 80% das Plattenepithelkarzinom (Trog and Wendt 1998). An der Grenze zur äußeren Haut liegen mit 15% die so genannten Analrandtumoren als Plattenepithelkarzinome oder Basalzellkarzinome (Khalil et al. 2010). Die Unterscheidung zwischen Analkanaltumoren und Analrandtumoren ist von klinischer Relevanz, da es verschiedene Behandlungsstrategien gibt und auch die jeweilige Prognose unterschiedlich ist (Maggard et al. 2003; Nigro et al. 1983).

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines Analkarzinoms gehört unter anderem eine vorangegangene HP-Virus-Infektion (Daling et al. 1982; Hoots et al. 2009). Außerdem ist das Risiko, ein Analkarzinom zu entwickeln, insbesondere bei Patienten mit Immunschwäche erhöht. Hierzu zählen bspw. Patienten nach Organtransplantationen, insbesondere Nierentransplantationen (Sillman et al. 1997) sowie solche mit einer HIV-Infektion, wobei die Rolle des chronischen Immundefektes im Rahmen einer HIV-Infektion für das Entstehen eines Analkarzinoms nicht vollständig geklärt ist, da häufig gleichzeitig eine HP-Virus-Infektion vorliegt (Frisch et al. 2000; Lorenz et al. 1991; Melbye et al. 1994b). Auch maligne

hämatologische Systemerkrankungen und Nikotinabusus können zu einem erhöhten Risiko für eine maligne Erkrankung im Analsbereich führen (Daling et al. 1992; Frisch et al. 1994a). Häufig kommt es überdies in Verbindung mit benignen Erkrankungen wie Abszessen, Condylomen, Hämorrhoiden, Fissuren und Fisteln zur Diagnose maligner Neubildungen im Analsbereich. Diese Krankheitsbilder sind allerdings nicht unbedingt prädisponierend für Analkarzinome. Vielmehr wird in einigen Fällen ein bis dahin unbekanntes Karzinom im Rahmen der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen diagnostiziert (Byars et al. 2001; Frisch et al. 1994b).

1.2 TNM-Klassifikation und Grading

Die Einteilung von Primärtumor, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen erfolgt nach der TNM-Klassifikation, die von Pierre Denoix entwickelt wurde und seit 1950 von der Union International Contre le Cancer (UICC) weitergeführt wird. Sie dient zur Klassifizierung und Prognose maligner Tumoren (Sobin et al. 2002). Das histopathologische Grading teilt die Tumoren in histologische Differenzierungsgrade ein (Wittekind et al. 2003). Die Tabellen 1-3 fassen die TNM-Klassifikation (englisch für: T = Tumor, N = Node und M = Metastasis), die UICC-Stadien (Wittekind et al. 2003) sowie die Klassifikation des histologischen Gradings (Wittekind et al. 2003) zusammen.

1.3 Symptome und Diagnostik

Für das Analkarzinom gibt es keine spezifischen Symptome. Als erste unspezifische Symptome sind am häufigsten hellrote perianale Blutungen. Außerdem kann es initial zu lokal begrenzten Schmerzen, Pruritus, schleimig eitriger Exkretion und selten auch zu veränderten Stuhlgewohnheiten kommen (Grabenbauer et al. 1989; Hager and Hermanek 1986). Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren, die die Sphinktermuskulatur bereits infiltrieren, können auch partielle Inkontinenz und rektovaginale Fisteln beobachtet werden (Grabenbauer 2004).

Oft kommt es erst spät zur Diagnose, da irrtümlich benigne Erkrankungen, wie Hämorrhoiden, Fissuren oder Perianalabszesse diagnostiziert werden (Grabenbauer and Köhne 2003). Neben der Symptomerfragung bilden die Inspektion und eine digitale Palpation der Perianalregion, des Analrandes, des Analkanals und der Rektumampulle die Basis der

Analkarzinomdiagnostik. Hinzugezogen werden anschließend die Proktoskopie und eine Probeexzision bzw. Biopsie (Schneider et al. 1993).

Bei pathohistologisch gesichertem Malignom folgen zur genauen Stadienfestlegung und zur Ausbreitungsdiagnostik eine klinische Untersuchung, eine endorektale Sonographie, eine Computertomographie des Beckens und Abdomens sowie ein Röntgenthorax (Grabenbauer and Köhne 2003).

1.4 Therapie

1.4.1 Die Rolle der Strahlentherapie im Rahmen der kurativen Therapie

Als kurative Behandlungsmöglichkeiten für das Analkarzinom kommen prinzipiell eine primäre Radiochemotherapie oder eine Operation in Frage (Das et al. 2007a). Früher wurden die Tumoren zumeist radikal operiert, was aufgrund der Tumorumlage mit einem Verlust des Sphinkters und der Notwendigkeit einer Anus-*praeter*-Anlage einherging (Pintor et al. 1989). Nigro et al. (1974) entwickelten vorerst interdisziplinäre Therapiekonzepte mit einer Kombinationstherapie aus externer Radiatio und einer Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin C (MMC), zunächst nur als neoadjuvante Therapie vor der Radikalchirurgie. Im Jahre 1983 allerdings zeigten Nigro et al. (1983) zum ersten Mal, dass auch eine alleinige primäre Radiochemotherapie eine alternative, sphinktererhaltende Therapiemöglichkeit an Stelle von abdomino-perinealen Resektionen sein könnte. Diese ermöglicht durch den Sphinktererhalt bei mindestens gleich bleibend guten onkologischen Ergebnissen sogar eine Verbesserung der posttherapeutischen Lebensqualität. Nach mehreren darauf aufbauenden randomisierten Studien wird dieser Ansatz mit Radiotherapie und begleitender 5-FU und MMC-Chemotherapie aktuell als Goldstandard für das Plattenepithelkarzinom des Anus angenommen (Bartelink et al. 1997; Flam et al. 1996; UKCCCR 1996).

Die Operation dient heute hauptsächlich als Folgetherapie, wenn die primäre Radiochemotherapie nicht zu einer kompletten Tumorremission führt (Chao et al. 2000). Zu den operativen Möglichkeiten gehören die lokale Exzision, welche die Analfunktion erhält und die abdominoperineale Rektumresektion (APR). Die lokale Exzision kommt allerdings nur in Frage, wenn die Tumorumgröße unter zwei Zentimetern liegt und die Columnae anales frei von Tumorgewebe sind. Zudem darf kein Befall der Leistenlymphknoten vorliegen und es muss sich um differenzierte Karzinome handeln oder ein Carcinoma in situ vorliegen (Eby and Sullivan 1969; Marti 1992; Nigro et al. 1983). Auf Grund dieser Ausschlusskriterien

werden mit dieser Therapieform hauptsächlich Analrandtumoren behandelt (Greenall et al. 1985).

Bei der APR wird das Rektum amputiert und aufgrund des Kontinenzverlustes ein Anus praeter-naturalis angelegt. Ergänzend hierzu kann eine Ausräumung der inguinalen Lymphknoten durchgeführt werden. Beim synchronen und metachronen Lymphknotenbefall liefert die Radiochemotherapie allerdings bessere Ergebnisse (Fuchshuber et al. 1997). Eine Indikation für eine Lymphadenektomie ist also nur bei Therapieversagen nach Radiochemotherapie gegeben. Eine APR wird hauptsächlich bei trotz Radiochemotherapie persistierenden Tumoren und als Salvage-Therapie bei loko-regionären Rezidiven angewandt (Cummings 1997; Nilsson et al. 2002). Durch die Erfolge der second-line Radiochemotherapie unter Hinzuziehung von Cisplatin wurde die Rolle der APR bei Rezidiven nach Radiochemotherapie indes erneut in Frage gestellt (Flam et al. 1996). Allerdings kann eine APR auch nach erfolgreicher Radiochemotherapie zur Verbesserung der Lebensqualität erforderlich werden, insbesondere bei den typischen Komplikationen einer Radiochemotherapie wie Proktitis, Nekrosen, rektoanale Fistelbildung und Sphinktersklerose (Schmoll et al. 1992). Im Fall einer APR als Salvage-Therapie nach nicht erfolgreicher Radiochemotherapie hängt der Erfolg der Operation von Tumorgröße, synchronem Befall inguinaler Lymphknoten, Fixation an der Beckenwand und Tumorausdehnung in das perirektale Fettgewebe ab (Ellenhorn et al. 1994). Der Vorteil einer APR gegenüber der lokalen Exzision sind bessere Rezidivfreiheitsraten von 78% vs. 58% (Clark J et al. 1986; Greenall et al. 1985). Ihre Nachteile sind vor allem der Verlust der analen Sphinkterfunktion und damit eine Einschränkung der Lebensqualität, das Operationsrisiko mit einer Letalität von bis zu 8% sowie Impotenz bei 50% der männlichen Patienten (Salmon et al. 1984).

Insgesamt ist die Radiochemotherapie den operativen Methoden durch bessere Therapieergebnisse überlegen (Bilimoria et al. 2009). Auch gegenüber der alleinigen Radiotherapie zeigt die kombinierte Radiochemotherapie eine signifikant bessere loko-regionäre Kontrolle (70% vs. 52%, $p=0,02$) sowie stomafreie Überlebenszeit (72% vs. 40%, $p=0,002$) (Bartelink et al. 1997).

1.4.2 Durchführung, Prognose und prognostische Faktoren der primären Radiochemotherapie von Analkarzinomen

Analkarzinome werden in der Regel mit einer primären, simultanen Radiochemotherapie behandelt (s.o.). Bei dieser werden neben der Primärtumorregion auch die Lymphknoten in

der Beckenregion sowie beider Leisten bestrahlt (Cummings et al. 1984). Standard ist dabei eine normofraktionierte Bestrahlung, die an 5 Tagen pro Woche mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy pro Fraktion bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy (insgesamt 28 Fraktionen) gegeben wird. Bei größeren Tumoren (> 4 cm) erfolgt eine lokale Dosisaufsättigung um weitere 5,4 bis 9 Gy (Grabenbauer and Köhne 2003).

Die Wichtigkeit einer Chemotherapie ergänzend zur Radiotherapie wird in mehreren Studien dargestellt (Bartelink et al. 1997; UKCCCR 1996). Die britische Studie des UKCCCR (United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research) zeigte z.B. eine sinkende Quote an lokal persistierenden Tumoren und Rezidiven von 59% bei alleiniger Radiotherapie auf 36% bei kombinierter Radiochemotherapie ($p < 0,0001$) (UKCCCR 1996). In der RTOG/ECOG-Intergroup-Studie wurde nachgewiesen, dass eine Chemotherapie mit 5-FU und zusätzlich MMC einer alleinigen 5-FU-Chemotherapie überlegen ist. Sowohl das krankheitsfreie Überleben (73% vs. 51%, $p = 0,0003$) als auch die stomafreie Überlebenszeit (71% vs. 59%, $p = 0,014$) konnten durch die zusätzliche Gabe von MMC signifikant verbessert werden (Flam et al. 1996). Leider kam es durch die Anwendung von 5-FU in Kombination mit MMC und Radiatio zu einem deutlichen Anstieg von Grad-4/5-Toxizität (23% vs. 7%, $p < 0,001$) verglichen mit der alleinigen Gabe von 5-FU zur Radiotherapie (Flam et al. 1996). Inzwischen gibt es auch Studien, die untersuchen, ob das MMC durch Cisplatin ersetzt werden könnte. Die erzielten Ergebnisse für das Gesamtüberleben mit 84% bis 86% und für das stomafreie Überleben mit 71% bis 73% waren allerdings der Radiochemotherapie mit 5-FU und MMC nicht überlegen (Gerard et al. 1998; Roed et al. 1996). Somit wird die zusätzliche Chemotherapie heutzutage mit den Wirkstoffen 5-FU (5-Fluorouracil) und Mitomycin C durchgeführt (Grabenbauer et al. 1993). Dabei werden 1 g 5-FU pro m^2 und Tag an den Tagen 1 bis 4 sowie 29 bis 32 der Radiotherapie in einer kontinuierlichen i.v. Infusion und 10 mg Mitomycin C pro m^2 an den Tagen 1 und 29 der Radiotherapie gegeben (Flam et al. 1996).

Zusammenfassend werden in der Literatur stadienabhängig für die kombinierte Radiochemotherapie 5-Jahres-Überlebensraten von 64% bis 84% angegeben. Es zeigten sich außerdem krankheitsspezifische Überlebensraten von 72% bis 90%, loko-regionäre Kontrollraten von 64% bis 90%, krankheitsfreie Überlebensraten von 61% bis 76% und stomafreie Überlebensraten von 66% bis 86% nach 5 Jahren (Allal et al. 1993; Cummings et al. 1991; Dunst et al. 1987; Gerard et al. 1998; Grabenbauer et al. 1993; Grabenbauer et al. 1994; Grabenbauer et al. 1998; Papillon 1990; Peiffert et al. 2001; Sischy 1985; Wagner et al. 1994).

Als unabhängige prognostische Faktoren gelten das T- und N-Stadium des Tumors (Bartelink et al. 1997; Peiffert et al. 1997; Wong CS et al. 1999), die Histologie (Wong CS et al. 1999), der Remissionsstatus nach acht Wochen (Gerard et al. 1998), die p53-Expression (Wong CS et al. 1999), die Ulzeration der perianalen Haut (Bartelink et al. 1997) sowie das Geschlecht (Bartelink et al. 1997) und das Alter des Patienten (Weber et al. 2001).

1.5 Nebenwirkungen einer Radiotherapie im Beckenbereich

Die Nebenwirkungen, die unter einer Radiotherapie auftreten, können in akute Nebenwirkungen, die während bzw. bis zu 90 Tage nach Therapie erscheinen und Langzeit-/Spät-Nebenwirkungen, die mehr als 90 Tage nach Therapie erscheinen eingeteilt werden (Dörr et al. 2000).

Zu den häufig auftretenden akuten Nebenwirkungen einer Radiotherapie im Bereich des Beckens zählen radiogen induzierte Zystitiden, Diarrhöen, Proktitiden sowie Hautreaktionen (Cummings 1997; Cummings et al. 1984; Salmon et al. 1984). Zudem kommt es, insbesondere bei der Gabe einer begleitenden Chemotherapie, zu Blutbildveränderungen (Nigro et al. 1983).

Nach Common-Toxity-Criteria(CTC)-Kriterien werden diese Akutreaktionen in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt (Sinn et al. 2003; Trotti et al. 2003). Bei CTC-Kriterien handelt es sich um eine systematische Erfassung der Nebenwirkungen. Sie werden im Allgemeinen in die Schweregrade 0 bis 5 eingeteilt. Grad 0 beschreibt hierbei einen nebenwirkungsfreien Verlauf, bei Grad 1 kommt es zu milden unerwünschten Wirkungen, bei Grad 2 zu moderaten unerwünschten Wirkungen, bei Grad 3 zu schweren Nebenwirkungen, bei Grad 4 zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen und bei Grad 5 zu tödlich verlaufenden Nebenwirkungen.

Die Dysurie beschränkt sich auf drei Schweregrade. Dabei ist Grad 1 charakterisiert durch geringe Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen. Es ist keine Therapie nötig. Bei Grad 2 kommt es zu mäßigen Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen. Diese sind allerdings medikamentös kontrollierbar. Bei einer Dysurie Grad 3 kommt es schließlich zu starken Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen, welche durch Medikamente nicht mehr kontrollierbar sind (Tabelle 4).

Bei der Diarrhö sind die fünf Schweregrade wie folgt definiert. Bei Grad 0 kommt es zu keinen Abweichungen von der Norm. Bei Grad 1 treten gering vermehrt Stühle auf (2-3 Stühle/Tag). Bei Grad 2 treten mäßig vermehrt Stühle (4-6 Stühle/Tag), nächtliche Stühle

und/oder mäßige Krämpfe auf. Charakteristisch für Grad 3 sind stark vermehrt auftretende Stühle (7-9 Stühle/Tag), Inkontinenz und/oder schwere Krämpfe. Bei Grad 4 kommt es zu einer bedrohlich vermehrten Stuhlanzahl (> 10 Stühle/Tag) und/oder zu blutiger Diarrhö (Tabelle 5).

Die Proktitis wird ebenfalls in fünf Schweregrade eingeteilt, wobei Grad 0 keine Proktitis bedeutet. Grad 1 beschreibt einen erhöhten Stuhldrang, gelegentlich blutdurchsetzten Stuhl und/oder rektale Beschwerden eingeschlossen Hämorrhoiden, wobei noch keine medikamentöse Therapie notwendig ist. Grad 2 umschreibt einen erhöhten Stuhldrang mit Blut im Stuhl und Schleimauflagerung und/oder rektale Beschwerden, die einer medikamentösen Therapie bedürfen. In diesem Stadium kann es auch zu Analfissuren kommen. Bei einer Proktitis Grad 3 kommt es zu einem erhöhten Stuhldrang und Durchfällen, die eine parenterale Ernährung notwendig machen, rektalen Blutungen, die einer Transfusionstherapie bedürfen und/oder permanenten Schleimausscheidungen, die mit Tamponaden gestillt werden müssen. Grad 4 beinhaltet Perforationen, Blutungen, Nekrosen und/oder andere lebensbedrohliche Komplikationen, die einer operativen Therapie, wie z.B. einer Kolostomie, bedürfen (Tabelle 6).

Bei der Radiodermatitis unterscheidet man die in Tabelle 7 dargestellten Schweregrade. Bei Grad 0 kommt es nicht zu Veränderungen. Bei Grad 1 kommt es zu einem geringen Erythem, einer Epilation, trockener Desquamation und/oder einer reduzierten Schweißsekretion. Grad 2 definiert das erste Auftreten von feuchten Epitheliolysen ($< 50\%$) mit einem mäßigen Ödem und einem mäßigen Erythem. Hier ist bereits eine lokale Therapie induziert. Grad 3 ist charakterisiert durch ein ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epitheliolysen ($> 50\%$) mit einem starken Ödem, welche eine intensive lokale Therapie notwendig machen, während bei Grad 4 aufgrund von tiefen Ulzera und Hämorrhagie oder Nekrosen sogar chirurgisch interveniert werden muss.

Neben den Organtoxizitäten kann es durch die Bestrahlung von blutbildendem Knochenmark auch zu akuten Veränderungen des Blutbildes kommen, die ebenfalls nach CTC-Kriterien eingestuft werden (Tabelle 8).

Im Gegensatz zu den akuten Nebenwirkungen werden die Langzeit-/Spät-Nebenwirkungen nach den LENT (= "Late Effects on Normal Tissues")-SOMA (= "Subjective, Objective, Management, Analytic")-Kriterien in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt (Rubin et al. 1995). Das LENT-SOMA-System beschreibt ebenfalls fünf Schweregrade, die von Grad 0 (= keine Toxizität) bis Grad 4 (= „Tod“ oder totaler Verlust der Organstruktur/-funktion) reichen. Bei einigen Nebenwirkungen, wie z.B. der Fibrose oder dem Lymphödem, werden

allerdings nur zwei oder drei Schweregrade beschrieben. Die Ansprüche an das LENT-SOMA-System sind Präzision, einfache Anwendung, leichte Verständlichkeit, Reproduzierbarkeit und die Beschreibung der Schwere der Nebenwirkungen in aufsteigender Reihenfolge. Unter dem Begriff `Subjective` wird die subjektive Beschreibung des Patienten über seine Schmerzsymptomatik zusammengefasst. Sie ist gegliedert in „gelegentlich“, „intermittierend“, „persistierend“ und „refraktär“. Unter dem Begriff `Objective` werden die objektiv erfassten Parameter, wie z.B. Gewichtsverlust oder Ödeme, durch körperliche Untersuchungen, Laborergebnisse und/oder Bildgebung beschrieben. Unter dem Begriff `Management` werden Reversibilität und Behandlungsmöglichkeiten aufgezeigt. Mit dem Begriff `Analytic` wird ein Anspruch an differenziertere und genauere Bildgebung mittels CT und MRT gestellt, welche mit oder anstelle von speziellen Labortests leicht quantifizierbar sind. In der `Summary` können alle Faktoren kurz zusammengefasst werden und damit einen endgültigen Grad der Spättoxizität beschreiben (Rubin et al. 1995). Das Auftreten von Zweitumoren wird mit den LENT-SOMA-Kriterien nicht erfasst (Seegenschmiedt et al. 2000).

Zu den Langzeit-/Spät-Nebenwirkungen einer primären Radiotherapie im Bereich des Beckens gehören die chronische Dysurie, chronische proktitische Beschwerden, Fibrosierung, das Auftreten eines Lymphödems sowie selten auch Fistelbildungen.

Eine chronische Dysurie Grad 1 manifestiert sich durch gelegentliche, minimale Schmerzen beim Wasserlassen, die keiner Medikation bedürfen. Bei Grad 2 handelt es sich um intermittierende, aber erträgliche Schmerzen beim Wasserlassen, die meist keiner Medikation bedürfen. Wogegen bei Grad 3 mit persistierenden, heftigen Schmerzen eine regelmäßige Schmerzmedikation notwendig ist. Bei Grad 4 handelt es sich um refraktär bestehende quälende Schmerzen, die eine chirurgische Intervention nötig machen.

Chronische proktitische Beschwerden werden in folgende Schweregrade eingeteilt. Grad 1 beschreibt einen gelegentlichen Stuhldrang mit einer Stuhlfrequenz von 2 bis 4 Stühlen pro Tag und okkulten Blutungen, die eine gelegentliche Medikation notwendig machen. Bei Grad 2 kommt es zu intermittierendem Stuhldrang mit einer Stuhlfrequenz von 4 bis 8 Stühlen pro Tag und gelegentlichen Blutungen (> 2 Mal pro Woche), die eine regelmäßige medikamentöse Therapie nötig machen. Bei Grad 3 kommen persistierender Stuhldrang mit über 8 Stühlen pro Tag und täglichen Blutungen vor, was eine hohe antidiarrhoische sowie Schmerz-Therapie und häufige Transfusionen nach sich zieht. Grad 4 beschreibt refraktären Stuhldrang mit unkontrollierter Diarrhö und starken Blutungen, die einen chirurgischen Eingriff mit Anlage eines permanenten Kolostomas erforderlich machen.

Sowohl bei der Fibrose als auch beim Lymphödem wird nur zwischen partiell und komplett unterschieden. Eine partielle Fibrose, bzw. Lymphödem werden als Grad 3 definiert und eine komplette Fibrose, bzw. Lymphödem als Grad 4.

Das Vorhandensein einer Fistel, die in der Regel aus einem Ulcus entsteht, ist als Grad 4 definiert und macht eine chirurgische Intervention nötig.

1.6 Ziel der Arbeit und Arbeitsprogramm

Hinsichtlich ihrer Strahlensensibilität unterscheiden sich maligne Tumoren. Dies zeigt sich unter anderem bei der primär kurativen Radiochemotherapie von Analkarzinomen. So kommt es bei einigen Patienten zu einer raschen Tumorregression mit lang anhaltender kompletter Remission und Heilung der Erkrankung nach abgeschlossener Therapie. Im Gegensatz dazu kommt es bei anderen Patienten zu einem frühen loko-regionären Rezidiv oder einer nur partiellen Remission nach Radiochemotherapie, so dass eine Salvage-Chirurgie unter Kontinenzverlust notwendig wird. In seltenen Fällen kommt es sogar schon unter der Behandlung zu einem Tumorprogress, da der Tumor gar nicht auf eine Radiochemotherapie anspricht. Auch im Hinblick auf die Strahlenempfindlichkeit ihres gesunden Gewebes ist zwischen den Patienten ein Unterschied feststellbar. So zeigen einige Patienten starke Akutreaktionen unter der Therapie, während andere nur leichte bzw. gar keine Akutreaktionen aufweisen.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob eine vermehrte Strahlensensitivität des gesunden Gewebes einzelner Patienten mit der Strahlensensitivität des Tumorgewebes dieser Patienten korreliert. Ob also der Patient mit vermehrt auftretenden Akutreaktionen unter Radiotherapie im Vergleich zu Patienten ohne diese Akutreaktionen ein besseres Tumoransprechen und infolgedessen eine bessere Prognose hat. Bisher existieren zu dieser klinisch relevanten Fragestellung nur wenige Studien, wobei für einige Tumorentitäten (Mammakarzinom, Rektumkarzinom, Kopf-Hals-Tumoren) bereits eine Korrelation zwischen akuter Toxizität unter einer Radio(chemo)therapie und dem Tumoransprechen bzw. der Prognose der Patienten gezeigt werden konnte (Kuhnt et al. 1998; Wolff et al. 2010a; Wolff et al. 2010b; Wolff et al. 2011).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, zu untersuchen, ob eine solche Beziehung zwischen höhergradigen akuten Nebenwirkungen während der primären Radiochemotherapie und den Behandlungsergebnissen auch bei Patienten, die wegen eines Analkarzinoms in der Universitätsmedizin Göttingen kurativ mittels primärer Radiochemotherapie behandelt

wurden, festgestellt werden kann. Höhergradige Nebenwirkungen sind dabei als CTC \geq Grad 3 definiert. Die Behandlungsergebnisse beziehen sich auf das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben, die loko-regionäre Kontrolle, das metastasenfremde Überleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das stomafremde Überleben. Dafür wird ein Patientenkollektiv von insgesamt 72 Patienten aus den Jahren 1992 bis 2009 retrospektiv analysiert. Alle Patienten wurden aufgrund eines Analkarzinoms ohne Fernmetastasen mit kurativer Intention in der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen einer primären Radiochemotherapie unterzogen.

Zuerst wurden alle zugrunde liegenden Behandlungsparameter wie Tumorstadien, Tumorlokalisationen, Nebendiagnosen, histopathologische Analysen, Behandlungsmodalität, Art der Radiotherapie, begleitende Chemotherapie, Akut- und Spätreaktionen der Radiotherapie sowie das Follow-up retrospektiv für jeden Patienten gesammelt. Unter dem Follow-up sind das Auftreten loko-regionärer Rezidive, das Auftreten von Fernmetastasen, die Anlage eines Anus-*praeter* im Verlauf, die Nachbeobachtungszeit und ggf. Todeszeitpunkt/-ursache zusammengefasst. Anschließend wurden in der statistischen Analyse das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben, die loko-regionäre Kontrolle, das metastasenfremde Überleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das stomafremde Überleben für das Patientenkollektiv berechnet und potentielle prognostische Faktoren sowohl uni- als auch multivariat auf ihre Bedeutung im untersuchten Patientengut geprüft. Zu diesen potentiellen prognostischen Faktoren gehören höhergradige akute Organtoxizität sowie Hämatotoxizität unter Radiochemotherapie, Geschlecht, Alter, T- und N-Stadium, UICC-Stadium und histologisches Grading. Dabei wurde insbesondere analysiert, ob in dem untersuchten Patientenkollektiv das Auftreten höhergradiger akuter Nebenwirkungen unter Radiochemotherapie statistisch unabhängig von anderen Faktoren mit der Prognose korreliert werden kann.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv/Einschlusskriterien

Das Patientenkollektiv bestand aus 72 Patienten, welche von April 1992 bis Juni 2009, aufgrund eines Analkarzinoms (Primärtumor oder Z.n. R2-Resektion) mit einer primären Radio(chemo)therapie in kurativer Absicht in der Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden. Einschlusskriterien in die vorliegende Analyse waren dementsprechend Patienten mit einem Analkarzinom als Primärtumor oder nach R2-Resektion ohne Fernmetastasen, die aufgrund des Allgemeinzustandes vor Therapie einer primären Radio(chemo)therapie in kurativer Intention zugänglich waren.

Von den Patienten waren 22 männlich und 50 weiblich. Die Altersverteilung lag zwischen 29,5 und 90,9 Jahren. Der Median des Alters lag bei 66,5 Jahren.

In der Ausdehnung des Primärtumors wiesen 13 Patienten einen T1-, 33 Patienten einen T2-, 21 Patienten einen T3- und 5 Patienten einen T4-Tumor auf. Insgesamt wurden bei 22 Patienten Metastasen in den Lymphknoten festgestellt. Dabei wiesen 11 Patienten den Status N1, 9 Patienten N2 und 2 Patienten N3 auf. Im Voraus konnten alle Tumoren histologisch als Plattenepithelkarzinome identifiziert werden. Dabei wurden 15 Tumoren histologisch als Grad 1, 46 Tumoren als Grad 2 und 11 Tumoren als Grad 3 eingestuft.

Das Tumorstadium wurde nach den Kriterien der Union Internationale Contre le Cancer bzw. American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) eingestuft (Sobin et al. 2002). Zu Beginn der Behandlung wiesen 10 Patienten das Tumorstadium I, 28 das Stadium II, 11 das Stadium IIIA und 13 Patienten das Stadium IIIB auf. Tabelle 10 fasst die Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs zusammen.

2.2 Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

Vor der Behandlung wurde eine ausführliche Anamnese erhoben sowie eine starre Rektoskopie mit Biopsie des Primärtumors und eine klinische Untersuchung einschließlich kompletten Blutbildes, einer biochemischen Analyse inklusive Leber- und Nierenparameter und eines EKGs durchgeführt. Außerdem wurden folgende bildgebende Verfahren durchgeführt: Ein Röntgen-Thorax und eine sonographische Abdominaluntersuchung zum

Ausschluss von Fernmetastasen und eine Computertomographie (CT) der Beckenregion mit Kontrastmittel zur Untersuchung der loko-regionären Tumorausbreitung.

2.3 Radiochemotherapie

Auf der Basis einer CT-basierten, 3-D-konformalen Bestrahlungsplanung wurde bei allen Patienten eine normofraktionierte Bestrahlung (5 Tage pro Woche, Dosis pro Fraktion: 1,8 Gy) der Primärtumorregion sowie des iliakalen und inguinalen Lymphabflussgebietes mit Sicherheitsabstand bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy durchgeführt. Die Bestrahlung wurde mit einem Varian Clinac 2300 C/D Beschleuniger mit 20 MV Energie (Varian, Palo Alto, Kalifornien, USA) appliziert. Somit wurde die Gesamtdosis von 50,4 Gy in 28 Fraktionen gegeben, wie es auch in vergleichbaren Studien üblich ist (Nahas et al. 2007). Die Dosisverschreibung erfolgte nach dem Report der International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU) (Chavaudra 1998).

Die begleitende Chemotherapie bestand aus einer kontinuierlichen i.v. Infusion von 5-FU (1000 mg/m²/TBSA/Tag an den Tagen 1 bis 4 sowie 29 bis 32 der Radiotherapie) und Mitomycin C (10 mg/m²/TBSA an den Tagen 1 und 29 der Radiotherapie).

Aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes oder internistischer Begleiterkrankungen erhielten sieben der insgesamt 72 behandelten Patienten eine alleinige Radiotherapie ohne Chemotherapie.

2.4 Dokumentation der Toxizität

Die Akutnebenwirkungen wurden unter Radiochemotherapie wöchentlich und nach Abschluss der Behandlung alle zwei Wochen bis zum Abklingen der Akutreaktionen nach den CTC-Kriterien (Cox JD et al. 1995; Trotti et al. 2000; Trotti et al. 2003) erfasst und in den Krankenakten dokumentiert.

Für die folgenden statistischen Analysen zu einer möglichen Korrelation des Grads der Akutnebenwirkungen mit der Prognose der untersuchten Patienten, wurden Organtoxizitäten (Hautreaktion und/oder Proktitis/Enteritis und/oder Zystitis) \geq Grad 3 als höhergradige Akuttoxizität eingestuft. Akute Nebenwirkungen \geq Grad 3 wurden dabei vor Beginn der statistischen Analysen als „cut off value“ ausgewählt, da ab einer Organtoxizität diesen Grades mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität für die Patienten gerechnet werden muss.

2.5 Dokumentation des Therapieerfolges und Follow-up

Acht Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie wurde die Remission durch eine Schnittbildgebung des Beckens (CT oder MRT) sowie eine Rektoskopie inklusive einer Probenentnahme aus dem ehemaligen Tumorgebiet überprüft und dokumentiert. Eine Komplettremission wurde als Zurückbildung aller makroskopischen und mikroskopischen Tumormanifestationen definiert. Bei nur partieller Remission erfolgte eine Salvage-Chirurgie. Im Anschluss erfolgten zunächst für mindestens zwei Jahre weiterhin mindestens vierteljährliche Nachsorgeuntersuchungen mit einer klinischen Untersuchung inklusive Rektoskopie sowie bei Verdacht auf ein loko-regionäres Rezidiv zusätzlich einer Schnittbildgebung (CT oder MRT) des Beckens sowie bei Verdacht auf Fernmetastasen mit entsprechenden bildgebenden Maßnahmen. Bei suspekten Befunden wurde eine Biopsie zur histologischen Untersuchung entnommen. Sofern sich zwei Jahre nach Radiochemotherapie kein Anhalt für ein Rezidiv oder eine Metastasierung ergeben hatte, wurden die Nachsorgeintervalle verlängert (zunächst halbjährliche, schließlich jährliche Nachsorgeuntersuchungen). Im Rahmen der Nachsorge erfolgte auch eine Dokumentation der radiogenen Spätreaktionen nach LENT-SOMA (Hendry et al. 2006; Rubin et al. 1995).

2.6 Statistik

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde vom Tag der histopathologischen Diagnose an berechnet.

Mittels der Kaplan-Meier Methode (Kaplan and Meier 1958) wurden das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben, die loko-regionäre Kontrolle, das metastasenfreie Überleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das stomafreie Überleben berechnet.

Das krankheitsspezifische Überleben berücksichtigt dabei nur Patienten, die tumorbedingt verstorben sind. Patienten, die interkurrent verstorben sind, werden nicht einbezogen. Die loko-regionäre Kontrolle beschreibt das Ausbleiben eines lokalen und/oder regionären Rezidivs. Das metastasenfreie Überleben berücksichtigt das Überleben ohne Fernmetastasen. Das krankheitsfreie Überleben beschreibt das Überleben ohne loko-regionäres Rezidiv und/oder Fernmetastasen. Das stomafreie Überleben stellt das Überleben ohne Stoma dar, wobei die Anlage eines Stomas entweder aufgrund einer Salvage-OP bei Rezidiv oder aufgrund chronischer gastrointestinaler Nebenwirkungen der Radiochemotherapie auch ohne das Vorliegen eines Tumorrezidivs erfolgt sein kann.

Mögliche prognostische Faktoren wurden univariat und multivariat mit Hilfe einer Cox-Regression (Cox D 1972) bezüglich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben, die loko-regionäre Kontrolle, das metastasenfrem Überleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das stomafreie Überleben geprüft. Zu diesen möglichen prognostischen Faktoren gehören höhergradige akute Organtoxizität sowie Hämatotoxizität unter Radiochemotherapie, Geschlecht, Alter, T- und N-Stadium, UICC-Stadium und das histologische Grading.

Jeder statistische Test wurde mit einem Signifikanzlevel von $\alpha = 5\%$ durchgeführt. Die Berechnung der Kaplan-Meier Kurven erfolgte mittels des Programms `Statistica` (Statsoft Europe GmbH, Hamburg). Die weiteren statistischen Analysen wurden mit der freien Software R (Version 2.8, www.r-project.org) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Remission, Nachbeobachtungszeit, Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben

Eine histopathologische Vollremission nach primärer Radiochemotherapie konnte bei 62 von 72 Patienten erreicht werden, das entspricht 86%. Bei 7 Patienten wurde eine partielle Remission festgestellt, bei 3 Patienten zeigte sich nach Radiochemotherapie ein *stable disease*. Die 10 Patienten, bei denen durch die Radiochemotherapie keine Komplettremission erreicht werden konnte, wurden einer Operation in kurativer Intention mit Anlage eines permanenten Ileostomas unterzogen. Am Ende der Studie lebten noch 39 Patienten, was 54% entspricht. 33 Patienten, also insgesamt 46%, verstarben, wovon 14 tumorbedingt verstarben und 19 interkurrent auf Grund anderer Ursachen wie Komorbidität und Alter.

Insgesamt betrugen die 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten 71% und 66% (Abbildung 1). Das krankheitsspezifische Überleben betrug 78% nach drei Jahren und 76% nach fünf Jahren (Abbildung 2).

3.2 Loko-regionäre Kontrolle, Auftreten von Fernmetastasen, metastasenfrees Überleben und krankheitsfreies Überleben

Zu loko-regionären Rezidiven, d.h. dem Auftreten von Tumormanifestationen loko-regionär bei kompletter Remission nach Radiochemotherapie oder Tumorpersistenz nach Radiochemotherapie, kam es bei insgesamt 15 Patienten. Der Medianwert bis zu einem solchen Rezidiv betrug 41,9 Monate (2,4 bis 169,5 Monate). Zusammenfassend betrug die loko-regionäre Kontrolle nach drei Jahren sowie nach fünf Jahren 77% (Abbildung 3).

Bei 13 Patienten war ein Rezidiv alleinig lokal im Bereich der ehemaligen Primärtumorregion zu finden. Bei diesen Patienten erfolgte eine Salvage-Chirurgie in kurativer Intention unter Anlage eines permanenten Ileostomas. Bei 2 Patienten trat ein loko-regionäres Rezidiv mit einer Fernmetastasierung auf, wobei es sich jeweils um ossäre Metastasen handelte. Fernmetastasen traten im Verlauf insgesamt bei 8 Patienten auf. Dabei kamen bei einem Patienten pulmonale und hepatische Metastasen, bei 5 Patienten hepatische Metastasen und bei 2 Patienten ossäre Metastasen zusammen mit einem loko-regionären Rezidiv (s.o.) vor. Diese beiden Patienten erhielten im weiteren Verlauf eine palliative Behandlung, die folgende Komponenten einschloss: eine palliative Chemotherapie, eine palliative Strahlentherapie bei

schmerzhaften und/oder stabilitätsgefährdenden Knochenmetastasen und eine lokale OP unter Kontinenserhalt bei loko-regionärem Rezidiv unter palliativem Aspekt. Diese Patienten verstarben während der Nachbeobachtung aufgrund der progressiven Tumorerkrankung. Insgesamt betrug das metastasenfremie Überleben nach drei Jahren sowie nach fünf Jahren 87% (Abbildung 4). Das krankheitsfreie Überleben betrug nach drei und nach fünf Jahren 69% (Abbildung 5).

3.3 Stomafreies Überleben

Während der Nachbeobachtung erhielten insgesamt 15 Patienten ein permanentes Ileostoma. 2 Patienten erhielten dieses auf Grund höhergradiger später Nebenwirkungen, wie Fistelbildung (s.u.) nach Radiochemotherapie, 13 Patienten erhielten das Ileostoma auf Grund von lokalen Rezidiven (s.o.). Das stomafreie Überleben betrug sowohl nach drei Jahren als auch nach fünf Jahren 80% (Abbildung 6).

3.4 Toxizität

Insgesamt wurde die Therapie gut toleriert, weshalb toxizitätsbedingte Modifikationen des Therapieschemas nur selten notwendig waren. 63 von den 72 Patienten, das entspricht 87,5%, erhielten die geplante Gesamtdosis der Radiotherapie. Aufgrund höhergradiger akuter Nebenwirkungen (CTC \geq Grad 3) musste die Radiotherapie bei 9 Patienten reduziert werden. Bei 7 Patienten musste die Therapie um eine Fraktion reduziert werden, bei einem Patienten um 3 Fraktionen und bei einem anderen Patienten um 7 Fraktionen. 65 Patienten des Kollektivs wurden mit einer simultanen Chemotherapie behandelt. Aufgrund akuter Toxizität konnte diese bei sechs Patienten nur dosisreduziert appliziert werden.

Zu einer akuten Organtoxizität kam es wie folgt: Eine Hautreaktion konnte bei 71 Patienten festgestellt werden. Bei 4 Patienten wurde eine Hautreaktion Grad 1 festgestellt, bei 36 Patienten Grad 2 und bei 31 Patienten Grad 3. Des Weiteren entwickelten 24 von 72 Patienten eine Zystitis während der Radiochemotherapie. Davon entwickelten 13 Patienten eine Zystitis Grad 1, 8 Patienten Grad 2 und 3 Patienten Grad 3. Eine Proktitis trat bei insgesamt 48 Patienten auf. Grad 1 trat bei 29 Patienten auf, Grad 2 bei 16 Patienten und Grad 3 bei 3 Patienten. Bei 41 Patienten entwickelte sich eine Enteritis. 24 Patienten entwickelten eine Enteritis Grad 1, 12 Patienten Grad 2 und 5 Patienten Grad 3.

Hämatologische Toxizität während der Radiochemotherapie zeigte sich wie folgt: Bei 17 Patienten wurde eine Anämie Grad 1 beobachtet, bei 9 Patienten Grad 2 und bei 2 Patienten Grad 3. Eine Leukopenie Grad 1 wurde bei 15 Patienten festgehalten, Grad 2 bei 25 Patienten und Grad 3 bei 9 Patienten. Außerdem trat bei 8 Patienten eine Thrombopenie Grad 1 auf, Grad 2 bei 2 Patienten, Grad 3 bei einem Patienten und Grad 4 ebenfalls bei einem Patienten. In Bezug auf späte Toxizität während der Nachuntersuchung entwickelte sich bei 10 Patienten eine chronische Dysurie, wobei 8 Patienten Grad 1 und 2 Patienten Grad 2 eingestuft wurden. Des Weiteren bildeten 13 Patienten eine chronische Proktitis Grad 1 aus. Klinisch feststellbare subkutane Fibrosen wurden bei 4 Patienten beobachtet. 13 Patienten waren wegen eines Lymphödems in Behandlung. Bei 8 Patienten trat eine Fistel auf. Von diesen verliefen 5 vom Analkanal zur Harnblase und 3 vom Analkanal zur Vagina, welche letztlich eine operative Rekonstruktion erforderlich machten. Bei 2 Patienten mit einer Fistel vom Analkanal zur Blase wurde eine vollständige Exstirpation des Rektums notwendig. Eine Übersicht über die beobachteten Akut- und Spättoxizitäten liefert Tabelle 10.

3.5 Einfluss höhergradiger akuter Organtoxizität auf die Prognose

Patienten mit höhergradiger akuter Organtoxizität ($CTC \geq 3$) in Form von radiogener Hautreaktion und/oder Zystitis und/oder Proktitis und/oder Enteritis hatten ein besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben (97% vs. 30%, $p < 0,01$), krankheitsspezifisches Überleben (97% vs. 56%, $p < 0,01$), loko-regionäre Kontrolle (97% vs. 48%, $p < 0,01$), metastasenfreies Überleben (100% vs. 67%, $p < 0,01$), krankheitsfreies Überleben (97% vs. 31%, $p < 0,01$) sowie stomafreies Überleben (95% vs. 59%, $p < 0,01$) als Patienten ohne höhergradige Nebenwirkungen (Tabellen 11-16, Abbildungen 7-12).

Durch multivariate Analysen konnte gezeigt werden, dass die statistisch signifikante Korrelation zwischen höhergradiger akuter Organtoxizität und Gesamtüberleben im untersuchten Kollektiv statistisch unabhängig von den anderen untersuchten potentiellen prognostischen Faktoren (Geschlecht, Alter, T- und N-Stadium, UICC-Stadium, histologisches Grading, Hämatotoxizität) war ($p < 0,01$). Dies konnte außerdem für die loko-regionäre Kontrolle ($p = 0,03$), das krankheitsfreie Überleben ($p < 0,01$) und das stomafreie Überleben ($p = 0,05$) gezeigt werden. Für das krankheitsspezifische Überleben ($p = 0,06$) und das metastasenfreie Überleben ($p = 1,00$) hingegen konnte in der multivariaten Analyse diesbezüglich nur ein Trend festgestellt werden. Des Weiteren zeigten detailliertere Analysen, dass der Einflussfaktor „Hautreaktion“ innerhalb der höhergradig akuten Organtoxizitäten die

stärkste Korrelation mit dem Behandlungsergebnis aufweist (Tabellen 11-16, Abbildungen 13-18).

3.6 Analyse von anderen möglichen prognostischen Faktoren

Um die prognostische Aussagekraft von anderen potentiellen prognostischen Faktoren außer höhergradiger akuter Organtoxizität einzuschätzen, wurden weitere Subgruppen-Analysen durchgeführt. In der Subgruppen-Analyse wurden die Parameter Geschlecht, Patientenalter, T- und N-Stadium, UICC-Tumorstadium, histologisches Grading und die hämatologische Toxizität in Bezug auf ihre prognostische Aussagekraft im Hinblick auf das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben, die loko-regionäre Kontrolle, das metastasenfreie Überleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das stomafreie Überleben uni- und multivariat geprüft.

3.6.1 Analyse für das Gesamtüberleben

Bezogen auf das Gesamtüberleben zeigte die univariate Analyse einen Einfluss von T-, N- und UICC-Stadium, während in der multivariaten Analyse hier keine signifikanten p-Werte erreicht werden konnten.

Die Patienten mit T-Stadium 1 und 2 hatten mit 74% und 77% ein signifikant besseres 5-Jahresüberleben als Patienten mit den höheren T-Stadien T3 mit 56% und T4 mit 20% (univariat: $p < 0,05$; multivariat: $p = 0,77$). Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung hatten mit 76% ein signifikant besseres 5-Jahresüberleben als Patienten mit den Stadien N1 mit 42%, N2 mit 44% und N3 mit 50% (univariat: $p = 0,03$; multivariat: $p = 0,68$). Für das UICC-Stadium verhielt es sich ähnlich. Hier hatten Patienten mit UICC-Stadium 1 mit 88% ein signifikant besseres 5-Jahresüberleben als Patienten mit den Stadien 2 mit 75%, 3A mit 52% und 3B mit 39% (univariat: $p = 0,01$; multivariat: $p = 0,82$). Dies ist in Tabelle 11 und den Abbildungen 19-21 dargestellt.

3.6.2 Analyse für das krankheitsspezifische Überleben

In Bezug auf das krankheitsspezifische Überleben konnte in der univariaten Analyse ebenfalls ein signifikanter Einfluss von T-, N- und UICC-Stadium abgeleitet werden, während in der multivariaten Analyse auch hier keine Signifikanz festgestellt werden konnte. Außerdem

zeigte sich für das Auftreten einer Anämie unter Radiochemotherapie ebenso ein statistisch signifikanter Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben, allerdings nur im eindimensionalen Modell.

Konkret hatten Patienten mit einem niedrigen T-Stadium 1 oder 2 mit 83%, bzw. 93% ein signifikant besseres krankheitsspezifisches Überleben als Patienten mit den T-Stadien 3 oder 4 mit 71%, bzw. 40% (univariat: $p = 0,01$; multivariat: $p = 0,53$). Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung hatten mit 90% ein signifikant besseres krankheitsspezifisches Überleben als Patienten mit den N-Stadien 1 mit 70% und 2 mit 44%. Lediglich Patienten mit N-Stadium 3 hatten mit 100% ein besseres krankheitsspezifisches Überleben, was allerdings auch auf die kleine Subgruppe von zwei Patienten zurückgeführt werden kann und somit eine statistische Auswertung schwierig gestaltet (univariat: $p < 0,01$; multivariat: $p = 0,89$). Patienten mit UICC-Stadium 1 hatten mit 100% ein signifikant besseres krankheitsspezifisches Überleben als Patienten mit den Stadien 2 mit 90%, 3A mit 66% und 3B mit 50% (univariat: $p < 0,01$; multivariat: $p = 0,60$).

Trat unter der Therapie keine Anämie auf, hatten die Patienten mit 87% ein signifikant besseres krankheitsspezifisches Überleben als Patienten mit einer Anämie Grad 1 mit 75%, 2 mit 67% oder 3 mit 0% (univariat: $p = 0,03$; multivariat: $p = 0,22$). Dies ist in Tabelle 12 und den Abbildungen 22-25 dargestellt.

3.6.3 Analyse für die loko-regionäre Kontrolle

Bezüglich der loko-regionären Kontrolle konnte ein Einfluss von Geschlecht, T- und UICC-Stadium gezeigt werden. Als statistisch unabhängiger prognostischer Faktor im multidimensionalen Regressionsmodell konnte allerdings nur das UICC-Stadium verifiziert werden.

Weibliche Patienten hatten mit 87% eine signifikant bessere loko-regionäre Kontrolle als männliche Patienten mit 53% (univariat: $p = 0,01$; multivariat: $p = 0,06$). Patienten mit T-Stadium 1 hatten mit 92% eine signifikant bessere loko-regionäre Kontrolle als Patienten mit den Stadien T2 mit 83%, T3 mit 57% und T4 mit 80% (univariat: $p = 0,04$; multivariat: $p = 0,26$). Patienten mit dem UICC-Stadium 1 hatten mit 100% eine signifikant bessere loko-regionäre Kontrolle als Patienten mit den Stadien 2 mit 80%, 3A mit 61% und 3B mit 57% (univariat: $p = 0,03$; multivariat: $p = 0,03$). Dies ist in Tabelle 13 und den Abbildungen 26-28 dargestellt.

3.6.4 Analyse für das metastasenfrie Überleben

Bezogen auf das metastasenfrie Überleben konnte ein signifikanter Einfluss des T-Stadiums sowohl im eindimensionalen als auch im multidimensionalen Regressionsmodell gezeigt werden.

Patienten mit den T-Stadien 1 und 2 hatten mit 92% und 95% ein besseres metastasenfries Überleben als Patienten mit den Stadien T3 mit 72% und T4 mit 80% (univariat: $p = 0,04$; multivariat: $p < 0,04$). Dies ist in Tabelle 14 und der Abbildung 29 dargestellt.

3.6.5 Analyse für das krankheitsfreie Überleben

In Bezug auf das krankheitsfreie Überleben zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Geschlecht, T- und UICC-Stadium. Allein für das T-Stadium konnte dieser Einfluss auch in der multivariaten Analyse bestätigt werden.

Weibliche Patienten hatten mit 80% ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben als Männer mit 45% (univariat: $p < 0,01$; multivariat: $p = 0,26$). Patienten mit dem T-Stadium 1 hatten mit 84% ein besseres krankheitsfreies Überleben als Patienten mit den Stadien 2 mit 79%, 3 mit 47% und 4 mit 60% (univariat: $p < 0,01$; multivariat: $p = 0,02$). Patienten mit dem UICC-Stadium 1 hatten mit 100% ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben als Patienten mit den Stadien 2 mit 47%, 3A mit 43% und 3B mit 48% (univariat: $p < 0,01$; multivariat: $p = 0,34$). Dies ist in Tabelle 15 und den Abbildungen 30-32 dargestellt.

3.6.6 Analyse für das stomafreie Überleben

Bezüglich des stomafreien Überlebens konnte ein Einfluss von T-, N- und UICC-Stadium sowie von Anämie unter der Therapie festgestellt werden, wobei für das T-Stadium und die Anämie auch im multidimensionalen Modell ein signifikanter Einfluss gezeigt werden konnte.

Patienten mit dem T-Stadium 1 hatten mit 92% ein besseres stomafreies Überleben als Patienten mit den Stadien T2 mit 90%, T3 mit 71% und T4 mit 20% (univariat: $p < 0,01$; multivariat: $p < 0,04$). Bei Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung konnte mit 89% ein signifikant besseres stomafreies Überleben festgestellt werden als bei Patienten mit den Stadien N1 mit 64%, N2 mit 56% und N3 mit 50% (univariat: $p < 0,01$; multivariat: $p = 0,60$). Patienten mit dem UICC-Stadium 1 hatten mit 100% gegenüber den Patienten mit den

Stadien 2, 3A und 3B mit 89%, 68% und 46% ein besseres stomafreies Überleben (univariat: $p < 0,01$; multivariat: $p = 0,71$). Patienten bei denen während der Radiochemotherapie keine Anämie auftrat hatten mit 88% ein signifikant besseres stomafreies Überleben als Patienten mit einer Anämie Grad 1 mit 77%, 2 mit 56% oder 3 mit 50% (univariat: $p < 0,01$; multivariat: $p < 0,01$). Dies ist in Tabelle 16 und den Abbildungen 33-36 dargestellt.

Im Gegensatz dazu konnten alle anderen Subgruppenanalysen den statistischen Signifikanzwert nicht erreichen. Abgeleitet aus diesen Ergebnissen kann also ein Einfluss der genannten Faktoren auf die Prognose in unserer Patienten-Population verneint werden. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass ein statistisch signifikantes Ergebnis in einigen Subgruppen eventuell auf Grund der kleinen Stichprobengröße nicht möglich war.

Eine Übersicht über die Analyse des Einflusses potentieller prognostischer Faktoren auf das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben, die loko-regionäre Kontrolle, das metastasenfrem Überleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das stomafreie Überleben zeigen die Tabellen 11-16.

4 Diskussion

4.1 Auftreten höhergradiger akuter Organtoxizität als prognostisch günstiger Faktor

Die Ergebnisse dieser Arbeit untermauern die Hypothese, dass eine höhergradige Organtoxizität unter Radio(chemo)therapie als positiver prognostischer Marker zu werten ist. Sie zeigen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer höhergradigen akuten Organtoxizität unter primärer Radiochemotherapie eines Analkarzinoms und der Prognose. In der Gruppe von Patienten mit höhergradigen Nebenwirkungen betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 97% verglichen mit 30% bei Patienten ohne höhergradige Nebenwirkungen. Das krankheitsspezifische Überleben lag bei Patienten mit höhergradigen Nebenwirkungen bei 97% und bei Patienten ohne diese Nebenwirkungen bei 56%. Die loko-regionäre Kontrolle betrug bei Patienten mit höhergradigen Nebenwirkungen 97%, wobei sie bei Patienten ohne diese Nebenwirkungen bei 48% lag. Das metastasenfremde Überleben war mit 100% vs. 67% ebenfalls bei den Patienten mit höhergradiger Organtoxizität höher als in der Vergleichsgruppe. Eine krankheitsfreie Überlebenszeit von 97% wurde für die Patienten mit höhergradigen Nebenwirkungen festgestellt, während die Patienten ohne höhergradige Nebenwirkungen eine krankheitsfreie Überlebenszeit von 31% aufwiesen. Das stomafremde Überleben ergab für die Patienten mit höhergradigen Nebenwirkungen 95% und für die Patienten ohne starke Nebenwirkungen 59%.

Multivariate Analysen haben gezeigt, dass dieser Effekt zumindest im untersuchten Kollektiv statistisch unabhängig von möglichen Einflüssen anderer Faktoren wie Geschlecht, Alter, T- oder N-Stadium, UICC-Stadium oder histologischem Grading ist. In einer retrospektiven Analyse kann jedoch ein statistischer Bias nicht ausgeschlossen werden, so dass trotz der Signifikanz in der multivariaten Analyse ein Einfluss anderer Faktoren nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Dafür könnte insbesondere sprechen, dass mehr als die Hälfte der verstorbenen Patienten nicht tumorbedingt verstorben sind. Dass jedoch im untersuchten Patientenkollektiv auch ein statistisch signifikanter Einfluss der höhergradigen akuten Organtoxizität auf das krankheitsspezifische Überleben gezeigt werden konnte (hierbei sind die Patienten ausgeschlossen, die nicht tumorbedingt verstorben sind), ist ein wichtiger Hinweis darauf, dass höhergradige akute Organtoxizität in der Tat als unabhängiger prognostischer Marker, bezogen auf die Prognose nach kurativer Radiochemotherapie eines Analkarzinoms im untersuchten Kollektiv, gewertet werden kann.

Diese Hypothese wird auch von anderen Studien gestützt. Dahl et al. (1994) beschreiben eine Korrelation zwischen dem Verhalten normalen Darmgewebes und der Strahlenempfindlichkeit eines Tumors aus demselben Gewebe. In dieser Studie erhielten Patienten mit vermutlich operablem rektalem Adenokarzinom eine präoperative Radiotherapie und wurden in zwei Gruppen eingeteilt, je nachdem ob sie Medikamente für die Behandlung von Diarrhö benötigten oder nicht. Die Patienten, die an schweren Nebenwirkungen litten und medikamentös behandelt werden mussten, hatten zum Zeitpunkt der Operation signifikant kleinere Tumoren als Patienten ohne diese schweren Nebenwirkungen. Außerdem hatten diese Patienten weniger Rezidive und bessere krankheitsspezifische Überlebensraten als Patienten ohne höhergradige Nebenwirkungen.

Kuhnt et al. (1998) beschrieben bei 194 Patienten, welche von 1984 bis 1991 nach einer Mastektomie wegen eines Mammakarzinoms in der Abteilung Strahlentherapie der Martin-Luther-Universitätsklinik Halle-Wittenberg postoperativ mit Strahlentherapie behandelt wurden, einen Trend zu besseren lokalen Rezidivfreiheitsraten, immer wenn schwere akute Nebenwirkungen wie Hauterytheme, Dysphagie oder Pneumonitis während der Therapie und der kurzfristigen Nachsorge dokumentiert wurden. Die Patientinnen wurden wöchentlich untersucht, wobei unter anderem auch ein Differentialblutbild erstellt wurde. Die strahleninduzierte Hauttoxizität wurde dabei in milde, moderate und schwere Erytheme eingeteilt. Wenn es zu einer Pneumonitis und/oder einer Dysphagie kam, wurden diese in klinisch symptomatisch oder asymptomatisch bzw. bildgebend sichtbar (bei der Pneumonitis) eingeteilt. Von den 194 Patientinnen bekamen 98 (58%) ein mildes, 53 (27%) ein moderates und 43 (22%) ein schweres Erythem. Bei 13 Patientinnen (7%) kam es zu einer asymptomatischen Pneumonitis während es bei 26 (13%) zu einer symptomatischen Pneumonitis kam. Hierbei ergaben sich 5-Jahres-Rezidivraten von 0% bei Patienten mit schweren Nebenwirkungen gegenüber 7% bei Patienten ohne diese Nebenwirkungen ($p = 0,055$).

In einer Studie von Wolff et al. (2010b) wurden 120 Patienten auf eine Korrelation zwischen höhergradig akuten Nebenwirkungen unter der präoperativen Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome und histopathologisch nachgewiesener kompletter Tumorregression nach totaler mesorektaler Exzision untersucht. 39 Patienten waren an einem Karzinom des Rektums im UICC-Stadium II erkrankt und 81 an einem Karzinom des Rektums im UICC-Stadium III. Die Patienten erhielten eine normofraktionierte Bestrahlung bis zu 50,4 Gy und eine begleitende Chemotherapie von entweder zwei Zyklen 5-FU oder zwei Zyklen 5-FU in Kombination mit Oxaliplatin. Akute Nebenwirkungen (Enteritis

und/oder Proktitis und/oder Zystitis) CTC-Grad ≥ 2 wurden dabei als höhergradig gewertet. Bei 35 Patienten kam es zu einer akuten Organtoxizität ≥ 2 nach CTC. Davon erreichten 26% der Patienten eine komplette Tumorregression vs. 9% in der Gruppe ohne akute Nebenwirkungen ≥ 2 ($p = 0,04$).

In einer weiteren Studie von Wolff et al. (2010a) wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen einer höhergradigen akuten Organtoxizität aufgrund einer primären Radio(chemo)therapie von inoperablen HNO-Karzinomen und eines höheren Gesamtüberlebens sowie einer besseren loko-regionären Tumorkontrolle gibt. Das Kollektiv bestand aus 216 Patienten, von welchen 69 an einem Karzinom der Mundhöhle, 90 an einem Karzinom des Oropharynx, 36 an einem Karzinom des Hypopharynx und 21 an einem Larynxkarzinom erkrankt waren. Davon befanden sich 25 Patienten im UICC-Stadium III und 191 im UICC-Stadium IVA/B. Alle Patienten wurden mit einer normofraktionierten Bestrahlung therapiert. Die Gesamtdosis betrug 70 Gy. Bei 111 Patienten wurde eine begleitende Chemotherapie in Form von zwei Zyklen 5-FU und Mitomycin C gegeben, 40 Patienten erhielten eine Cisplatin-basierte Chemotherapie. Die während der Therapie aufgetretene akute Organtoxizität (Hautreaktion und/oder Mukositis und/oder Dysphagie) wurde wöchentlich erfasst und ab einem CTC ≥ 3 als hochgradig eingestuft. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer höhergradigen Organtoxizität auch eine höhere 5-Jahresüberlebensrate und loko-regionäre Kontrolle hatten. Bei Patienten mit einer höhergradigen Organtoxizität lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 44%, bei den Patienten ohne eine höhergradige Organtoxizität während der Therapie lag sie lediglich bei 9% ($p < 0,0001$). Die loko-regionäre Kontrolle lag ebenfalls bei 74% bei den Patienten mit einer höhergradigen Organtoxizität und bei 59% in der Gruppe der Patienten ohne eine höhergradige Organtoxizität während der Therapie ($p = 0,03$).

Diese Ergebnisse werden auch in folgender Studie von Wolff et al. (2011) bestätigt. Es wurden 294 Patienten mit lokal fortgeschrittenen HNO-Tumoren ohne Fernmetastasen untersucht. Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die nach einer ersten kurativen Operation keinen Resttumor mehr aufwiesen. 188 Patienten erhielten eine normofraktionierte Bestrahlung bis zu einer Maximaldosis von 60 Gy. 106 Patienten erhielten eine normofraktionierte Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 64 Gy. 91 Patienten erhielten zusätzlich eine Cisplatin-basierte Chemotherapie. Die Nebenwirkungen der Therapie (Mukositis und/oder Dysphagie und/oder Hautreaktion) wurden wöchentlich nach den CTC-Kriterien beurteilt und ab CTC ≥ 3 als höhergradig eingestuft. Patienten mit höhergradiger

Organtoxizität hatten sowohl ein besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 90% vs. 24% als auch eine bessere loko-regionäre Kontrolle mit 97% vs. 74% ($p < 0,01$).

Die Daten deuten darauf hin, dass sich gesundes Gewebe und Tumorgewebe bezüglich des Behandlungserfolges ähnlich verhalten. Diese Tatsache könnte zum einen mit interindividuellen Schwankungen in der genetisch bestimmten intrinsischen Strahlenempfindlichkeit erklärt sein. Zum anderen können auch lokale Faktoren involviert sein, wie z.B. die Induktion einer Zytokin-Kaskade auf Grund der akuten Reaktionen in gesundem Gewebe genau wie in Tumorgewebe.

Ein möglicher zytogenetischer Ansatz zur Erklärung einer Korrelation zwischen der Radiosensibilität gesunden Gewebes und Tumorgewebes könnte ein Unterschied in der Reparaturfähigkeit von Doppelstrangbrüchen verschiedener Individuen sein. Diese Hypothese wurde von Strasser et al. (2007) analysiert. In dieser Studie wurde die Radiosensibilität von lymphoblastoiden Zelllinien, Fibroblasten und Leukozyten *in vitro* untersucht. Das Spenderkollektiv beinhaltete gesunde Probanden, Krebspatienten mit und ohne Spättoxizität Grad 3-4 (RTOG) sowie Patienten mit Strahlenempfindlichkeitssyndromen, wie Ataxia teleangiectatica und Nijmegen-Breakage-Syndrom mit heterozygotem oder homozygotem Genotyp. Die Zellen wurden *in vitro* mit einer Einzeldosis zwischen 0 Gy und 150 Gy bestrahlt. Mit einer Gelelektrophorese wurden Initialschaden und Restschaden nach einer Reparaturzeit von 8 Stunden bzw. 24 Stunden gemessen. Verglichen mit den Patienten mit bekanntem Strahlenempfindlichkeitssyndrom zeigten die Krebspatienten mit strahleninduzierten höhergradig akuten Nebenwirkungen eine normale Doppelstrangbruch-Reparaturfähigkeit. Eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit von Krebspatienten mit höhergradigen akuten Nebenwirkungen konnte also nicht mit einer Doppelstrang-Reparaturschwäche erklärt werden.

Borgmann et al. (2008) untersuchten, ob die chromosomale Strahlenempfindlichkeit von Lymphozyten bei *in vitro* Bestrahlung als Prädiktor für die Entwicklung strahleninduzierter höhergradig akuter Nebenwirkungen angesehen werden kann. Es wurden zwei Studien durchgeführt. Studie A schloss 51 Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen ein, die mit einer kurativen Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 55 Gy (40 – 65) ± Boost von 11 Gy (6 – 31) behandelt wurden, während Studie B Patienten mit Brustkrebs einschloss, die mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy ± Boost von 10 Gy behandelt wurden. Die individuelle Strahlenempfindlichkeit wurde bestimmt, indem Lymphozyten *in vitro* mit einer Dosis von 3 Gy oder 6 Gy bestrahlt wurden und anschließend die Nummer chromosomaler Deletionen vermerkt wurde. Die Akutnebenwirkungen wurden anhand des RTOG-Scores bewertet. Die

Patienten beider Studien wurden in zwei Gruppen eingeteilt, eine mit Nebenwirkungen Grad 0-1 und eine mit Nebenwirkungen Grad 2-3. Die höhergradigen akuten Nebenwirkungen korrelierten mit der Radiosensitivität, die an den mit 6 Gy bestrahlten Zellen gemessen wurde (Studie A: $p = 0,238$, Studie B: $p = 0,023$). Für die mit 3 Gy bestrahlten Zellen konnte keine eindeutige Korrelation gefunden werden.

Bonner et al. (2005) zeigten an Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen, die mit Strahlentherapie in Kombination mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab behandelt wurden, dass akute Nebenwirkungen, wie in diesem Fall Ausschlag und Hauttoxizität, eine Tumorremission vorhersagen konnten. In dieser randomisierten Studie wurde die alleinige Radiotherapie der kombinierten Radiotherapie mit Cetuximab gegenübergestellt. Zwischen April 1999 und März 2002 wurden insgesamt 424 Patienten in die Studie einbezogen, von denen 211 eine kombinierte Radiotherapie mit Cetuximab erhielten (208 Patienten waren schließlich evaluierbar). Die Patienten wurden entsprechend ihrer akuten Nebenwirkungen während der Therapie in zwei Gruppen eingeteilt. Eine „nicht toxische“ Gruppe für alle Patienten mit einer Hauttoxizität von Grad 0-1 (dieser Gruppe gehörten 76 Patienten an) und eine „toxische“ Gruppe für alle Patienten mit einer Hauttoxizität von Grad 2-4 (dieser Gruppe gehörten 132 Patienten an). Die Patienten mit höhergradigen Hautreaktionen zeigten nach drei Jahren eine signifikant bessere Gesamtüberlebenszeit von 64,9% (mediane Überlebensrate 56,7%) im Vergleich zu 42,4% (mediane Überlebensrate 24,4%) in der nicht toxischen Gruppe ($p = 0.02$).

In einer anderen Studie von Cuzick et al. (2008) wurden Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom untersucht, die zusätzlich mit Tamoxifen oder Anastozol behandelt wurden. Hier wurden Patientinnen mit vasomotorischen Störungen oder Gelenkbeschwerden in einer doppelblinden klinischen Studie während der ersten Folgeuntersuchung mit Frauen verglichen, die keine dieser Symptome aufwiesen. Das Patientenkollektiv umfasste 9366 Patientinnen, welche postmenopausal an einem histologisch gesicherten Mammakarzinom erkrankt waren. Davon bekamen 3125 Patientinnen eine tägliche Dosis von 1 mg Anastozol, 3116 eine tägliche Dosis von 20 mg Tamoxifen und 3125 eine Kombination der beiden Pharmaka. Unter den vasomotorischen Störungen wurden Hitzewallungen, Nachtschweiß und Kaltschweißigkeit zusammengefasst und als Gelenkbeschwerden wurden Gelenkschmerzen, Arthritiden, Arthrose und Störungen der Gelenkfunktion definiert. Die Symptome traten meist zeitnah nach Therapiebeginn auf. Alle Symptome, welche in den Zeitraum zwischen Therapiebeginn und Wiedervorstellung (drei Monate) fielen, wurden erfasst. Symptome, welche zu einem späteren Zeitpunkt auftraten,

wurden nicht in die Studie aufgenommen. Weitere Ausschlusskriterien aus der Studie waren das Vorliegen eines hormonrezeptor-negativen Mammakarzinoms oder schon vorbestehende vasomotorische Störungen bzw. Gelenkbeschwerden. 34,4% der Patientinnen mit Anastozol-Behandlung entwickelten vasomotorische Störungen und 33,8% Gelenkbeschwerden. 40,1% der Patientinnen mit Tamoxifen-Behandlung entwickelten vasomotorische Störungen und 29,0% Gelenkbeschwerden. Insgesamt entwickelten 55% des Gesamtkollektivs Nebenwirkungen (unter Tamoxifen vermehrt vasomotorische Störungen und unter Anastozol vermehrt Gelenkbeschwerden). Ergebnis dieser Studie war eine signifikant niedrigere Prozentzahl an Rezidiven in der Patientengruppe mit gravierenden Symptomen. In der Patientengruppe, in welcher sowohl vasomotorische Störungen als auch Gelenkbeschwerden auftraten, war die Rezidivrate nach neun Jahren um 8%, bei den Patienten, welche nur Gelenkbeschwerden hatten um 10% und in der Gruppe mit lediglich vasomotorischen Störungen um 6% geringer als in der Patientengruppe ohne Nebenwirkungen. Als Fazit dieser Ergebnisse empfehlen die Autoren dieser Studie eine größere Resonanz für eine endokrine Behandlung, in der Nebenwirkungen als nützlicher Biomarker für das Risiko eines Rezidivs gelten.

4.2 Analyse anderer möglicher prognostischer Faktoren

Patienten mit frühen Tumorstadien (T- und N-Stadium, woraus ein niedrigeres UICC-Tumorstadium resultiert) erreichten im Vergleich zu Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien in der vorliegenden Studie statistisch signifikant bessere Resultate für folgende Parameter. Für die Gesamtüberlebenszeit sowie für das krankheitsspezifische Überleben wurde in der univariaten Analyse ein Einfluss von T-, N- und UICC-Stadium nachgewiesen. Die loko-regionäre Rezidivfreiheit wurde im eindimensionalen Modell von T- und UICC-Stadium beeinflusst, während der Einfluss des UICC-Stadiums auch multidimensional bewiesen werden konnte. Für das metastasenfreie Überleben wurde sowohl uni- als auch multivariat ein Einfluss durch das T-Stadium belegt. Das krankheitsfreie Überleben wurde univariat von T- und UICC-Stadium beeinflusst, während für das T-Stadium hier auch multivariat ein Einfluss sichtbar wurde. Für die stomafreie Überlebenszeit ergab sich univariat ein Einfluss von T-, N- und UICC-Stadium, während auch hier das T-Stadium ebenso multidimensional signifikant bessere Werte aufwies. Diese Ergebnisse finden Zustimmung in der Literatur. Verschiedene Metaanalysen und randomisierte Studien haben bereits eine Korrelation zwischen Krankheitsausbreitung und Behandlungsergebnis gezeigt. So zeigten

Nguyen et al. (2004) an 51 Patienten, dass das N-Stadium als prognostisch unabhängiger Faktor bezogen auf die Mortalität zu werten ist (univariat: $p < 0,01$; multivariat: $p = 0,02$). Grabenbauer et al. (2005) untersuchten 101 Patienten und fanden heraus, dass das T-Stadium in der univariaten Analyse einen Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,04$) und das stomafreie Überleben ($p = 0,003$) hat. Ein Einfluss des N-Stadiums konnte univariat für das Gesamtüberleben nachgewiesen werden ($p = 0,02$). In einer weiteren 167 Patienten umfassenden Studie zeigten Das et al. (2007b) einen Einfluss des T-Stadiums auf das Gesamtüberleben (univariat: $p = 0,014$) und die loko-regionäre Kontrolle (univariat: $p = 0,021$; multivariat: $p = 0,023$). Für das N-Stadium konnte ebenfalls ein Einfluss auf das Gesamtüberleben (univariat: $p = 0,004$; multivariat: $p = 0,001$), die loko-regionäre Kontrolle (univariat: $p < 0,001$; multivariat: $p = 0,030$) und außerdem auf das metastasenfremie Überleben (univariat: $p = 0,008$; multivariat: $p < 0,001$) nachgewiesen werden. Roohipour et al. (2008) beschrieben in ihrer 131 Patienten einschließenden Studie einen Einfluss des T-Stadiums auf das krankheitsfreie Überleben der Patienten ($p = 0,0019$).

Wie in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit außerdem deutlich wurde, könnte es sein, dass sich das Geschlecht positiv auf die Prognose auswirkt. So erreichten weibliche Patienten nach der primären Radiochemotherapie bessere loko-regionäre Rezidivfreiheitsraten und ein besseres krankheitsfreies Überleben als die männlichen Patienten. Vergleichbare Ergebnisse wurden bereits in einer 19199 Patienten umfassenden Metaanalyse veröffentlicht. Hier hatte das weibliche Geschlecht ebenfalls einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten ($p < 0,0001$) (Bilimoria et al. 2009).

Zudem zeigte das Auftreten einer Anämie während der Radiochemotherapie in der vorliegenden Arbeit eine negative Auswirkung auf das krankheitsspezifische Überleben (univariat) und das stomafreie Überleben (uni- und multivariat) der untersuchten Patienten. Das entspricht der bekannten Tatsache, dass sich eine Anämie vor und/oder nach der Strahlentherapie negativ auf die Prognose auswirkt. Dieser negative Einfluss niedriger Hämoglobinwerte auf die Prognose wurde auch schon für die Radiochemotherapie bei Kopf- und Hals-Tumoren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen sowie Cervixkarzinomen gezeigt. In einer Studie von Fein et al. (1995) wurden 109 Patienten mit T1-2 N0 Plattenepithelkarzinomen des Larynx untersucht, die mit Radiotherapie behandelt waren. Ein Hämoglobinwert von $\leq 13\text{g/dl}$ wurde als Anämie definiert. In den Ergebnissen der Studie zeigte sich ein Einfluss von Anämie vor Beginn der Radiotherapie auf das 2-Jahresgesamtüberleben ($p < 0,001$) und auf die loko-regionäre Kontrolle nach zwei Jahren ($p = 0,0018$). Grant et al. (1999) beschreiben in ihrer Studie an 117 Patienten mit

Plattenepithelkarzinomen des Larynx, welche eine Strahlentherapie erhalten haben, einen Einfluss von Anämie vor Behandlungsbeginn auf das 2-Jahresüberleben ($p = 0,02$) und das krankheitsfreie Überleben nach zwei Jahren ($p = 0,002$). Dietz et al. (2000) untersuchten 125 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, welche eine Radiochemotherapie erhalten hatten und fanden heraus, dass auch hier eine Anämie vor Therapiebeginn einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,0003$) und die loko-regionäre Kontrolle ($p = 0,0008$) hatte. In der Studie von Daly et al. (2003) wurden 350 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses untersucht, die als Therapie eine Radiatio erhielten. Es stellte sich ein Einfluss von Anämie vor der Therapie auf das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben, die loko-regionäre Kontrolle und das krankheitsfreie Überleben heraus. 76 Patienten mit primär inoperablen Hals- und Kopftumoren, die eine Radiochemotherapie erhielten wurden in einer Studie von Christiansen et al. (2004) untersucht. Es wurde ein signifikanter Einfluss von prätherapeutischer Anämie auf die loko-regionäre Kontrolle festgestellt ($p = 0,03$), während sich für das Gesamtüberleben nur ein Trend ergab ($p = 0,07$). In einer weiteren Studie wurden 345 Patienten, die eine Radiotherapie bei Kopf- und Halstumoren im Stadium III/IV erhielten, analysiert. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Anämie ($Hb < 12 \text{ g/dl}$) auf das Gesamtüberleben ($p = 0,003$) und die loko-regionäre Kontrolle ($p = 0,001$) (Rades et al. 2008). Für 56 Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen, die mit Radiochemotherapie behandelt wurden, ergab sich in der Studie von Pradier et al. (2005) ein Einfluss von prätherapeutischer Anämie auf das Gesamtüberleben der Patienten ($p = 0,0076$). Dellas et al. (2008) untersuchten in ihrer Studie 44 Patientinnen, die eine Radiotherapie bei Cervixkarzinom erhielten. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Anämie vor Therapiebeginn auf das Gesamtüberleben ($p = 0,01$) und die HIF-1 α Expression ($p = 0,04$). In einer Studie von Haydaroglu et al. (2002) wurden 113 Patienten analysiert, die eine Radiotherapie erhalten hatten, 38 Patienten mit Kopf- und Halskarzinomen, 43 mit Cervixkarzinomen und 32 mit Lungenkarzinomen. Während bei den Patienten mit Lungenkarzinomen nur ein Trend festgestellt werden konnte ($p = 0,059$), konnte für die Patienten mit Kopf-, Hals- und Cervixkarzinomen ein signifikanter Einfluss von Anämie ($Hb < 11 \text{ g/dl}$) auf das Tumoransprechen gezeigt werden.

4.3 Therapieergebnisse der primären Radiochemotherapie von Analkarzinomen

Nach langfristigen Nachsorgeuntersuchungen von im Mittel 92,5 Monaten zeigten die Daten insgesamt gute 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 71% und 66%, krankheitsspezifische

Überlebensraten von 78% nach drei Jahren und 76% nach fünf Jahren, loko-regionäre Rezidivfreiheitsraten von 77%, metastasenfremie Überlebensraten von 87%, krankheitsfreie Überlebensraten von 69% und stomafremie Überlebensraten von 80%.

Diese Ergebnisse bestätigen außerdem, dass das Analkarzinom mit Radiochemotherapie als Primäransatz heilbar ist. Dies ist vergleichbar mit weiteren Studien, welche die Behandlungsergebnisse von primärer Radiochemotherapie bei Patienten mit Analkarzinom bereits analysiert haben (Clark MA et al. 2004; Gervaz et al. 2008; Nigro et al. 1983). Wong S et al. (2004) beschreiben in ihrer 55 Patienten umfassenden Studie 5-Jahresüberlebensraten von 63%, eine loko-regionäre Kontrolle von 67% und eine stomafremie Überlebenszeit von 69%. Die Patienten erhielten, wie in der vorliegenden Arbeit eine Strahlentherapie bis zu einer Dosis von 50,4 Gy in 28 Fraktionen und begleitend 5-FU und MMC. Das et al. (2007b) untersuchten in ihrer Studie 167 Patienten. 117 Patienten erhielten eine Radiochemotherapie mit 5-FU und Cisplatin, 24 Patienten erhielten eine Radiochemotherapie mit 5-FU und MMC und 26 Patienten erhielten andere Schemata. Das Ergebnis der Studie ergab eine 5-Jahresüberlebensrate von 69%, eine loko-regionäre Kontrolle von 80%, eine krankheitsfreie Überlebensrate von 55%, eine metastasenfremie Überlebensrate von 81% und eine stomafremie Überlebenszeit von 86%. Die Therapieergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

4.4 Ausblick

Die im Rahmen dieser Arbeit gefundene Korrelation zwischen höhergradiger Organtoxizität unter Radiochemotherapie und Prognose der Patienten kann eventuell zukünftig dazu genutzt werden, die Therapie solcher Patienten individueller zu gestalten. So wäre es denkbar, dass Patienten ohne Toxizität eine zusätzliche Dosiserhöhung der Radiochemotherapie erhalten. Umgekehrt reicht bei Patienten, die bereits früh eine höhergradige Toxizität entwickeln, vielleicht auch eine geringere Strahlendosis schon zur Eliminierung des Tumors aus. Vor Einbringen solcher individuell adaptierter Therapieschemata in die Klinik muss der Zusammenhang zwischen höhergradiger Organtoxizität unter Radiochemotherapie und Prognose der Patienten allerdings zunächst in prospektiven Studien bewiesen werden. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse können nur ein Hinweis sein und sollen dazu anregen, auf diesem Gebiet – auch im Bereich anderer Tumorentitäten – klinisch und experimentell weiter zu forschen.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde ein Kollektiv von 72 Patienten retrospektiv untersucht, welche von April 1992 bis Juni 2009 in der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen aufgrund eines Analkarzinoms kurativ mittels primärer Radiochemotherapie behandelt wurden. Es wurde analysiert, ob es eine Korrelation zwischen höhergradiger akuter Organtoxizität (Hautreaktion und/oder Proktitis/Enteritis und/oder Zystitis \geq CTC-Grad 3) unter Radiochemotherapie und der Prognose der Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben, das krankheitsspezifische Überleben, die loko-regionäre Kontrolle, das metastasenfreie Überleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das stomafreie Überleben gibt.

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit höhergradigen Akutreaktionen 97% im Vergleich zu 30% bei Patienten ohne höhergradige Organnebenwirkungen. Das krankheitsspezifische Überleben lag bei Patienten mit höhergradigen Nebenwirkungen bei 97% und bei Patienten ohne diese Nebenwirkungen bei 56%. Auch die loko-regionäre Rezidivfreiheitsrate und das metastasenfreie Überleben waren mit 97% vs. 48% für die loko-regionäre Rezidivfreiheitsrate und 100% vs. 67% für das metastasenfreie Überleben in der Subgruppe mit höhergradiger Organtoxizität höher als in der Vergleichsgruppe. Das krankheitsfreie Überleben ergab für die Patienten mit höhergradigen Nebenwirkungen 97% und für die Patienten ohne höhergradige Nebenwirkungen 31%. Das stomafreie Überleben lag bei Patienten mit höhergradigen Nebenwirkungen bei 95% und bei Patienten ohne diese Nebenwirkungen bei 59%.

Multivariate Analysen zeigten, dass im untersuchten Kollektiv der Zusammenhang zwischen höhergradiger Organtoxizität und der Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben statistisch unabhängig von anderen im Rahmen dieser Arbeit analysierten möglichen prognostischen Faktoren, wie Geschlecht, Patientenalter, T- und N-Status, UICC-Tumorstadium, histologisches Grading und hämatologische Toxizität war. Dieses zeigt, dass (zumindest im untersuchten Kollektiv) eine höhergradige akute Organtoxizität bei primärer Radiochemotherapie bei Patienten mit Analkarzinom als positiver prognostischer Faktor zu werten ist. Die Daten legen die Vermutung nahe, dass gesundes Gewebe und Tumorgewebe sich in Bezug auf das Ansprechen auf eine Radiochemotherapie ähnlich verhalten.

Die Analysen zeigen außerdem, dass sich das Geschlecht und ein frühes Tumorstadium positiv, bzw. eine Anämie negativ auf die Prognose auswirken.

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt, kann ein möglicher Einfluss von Co-Faktoren bezüglich des Zusammenhanges zwischen höhergradiger Organtoxizität und der Prognose nicht definitiv ausgeschlossen werden, obwohl multivariable Analysen zeigten, dass höhergradige akute Toxizität ein unabhängiger Prognosefaktor war. Ein deutlicher kausaler Zusammenhang zwischen höhergradiger Organtoxizität unter Radiochemotherapie und Prognose der Patienten muss daher in prospektiven Studien bewiesen werden.

Sollte sich der Zusammenhang zwischen höhergradiger akuter Organtoxizität unter Radiochemotherapie und der Prognose der Patienten auch in prospektiven klinischen Studien bestätigen lassen, wäre das Auftreten von Toxizität zukünftig eventuell eine Möglichkeit, die Therapie in ihrer Intensität individuell anzupassen.

6 Anhang

6.1 Tabellen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der Tumoren des Analkanals (UICC)

TNM-Stadium	Definition
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in seiner größten Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber kleiner als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration benachbarter Organe z. B. Vagina, Urethra, Harnblase (direkte Infiltration der Rektumwand, der perirektalen Haut oder Subkutis oder allein der Sphinktermuskulatur wird nicht als T4 klassifiziert.)
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in perirektalen Lymphknoten
N2	Metastase(n) in inguinalen Lymphknoten einer Seite und/oder in Lymphknoten an der Arteria iliaca interna einer Seite
N3	Metastasen in perirektalen und inguinalen Lymphknoten und/oder in Lymphknoten an der Arteria iliaca beiderseits und/oder in bilateralen Leistenlymphknoten
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

(Wittekind et al. 2003, S. 71-72)

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Tumoren des Analkanals (UICC)

Stadium	Definition
0	Tumor ist auf die äußeren Hautschichten des Anus beschränkt (Tis, N0, M0)
I	Tumor erreicht tiefere Schichten, ist kleiner als 2 cm und erreicht nicht den Schließmuskel (T1, N0, M0)
II	Tumor erreicht tiefere Schichten, ist größer als 2 cm, erreicht nicht die umliegenden Organe oder Lymphknoten (T2/3, N0, M0)
IIIa	Tumor hat sich entweder auf die Lymphknoten in Rektumnähe oder auf die umliegenden Organe ausgebreitet (T4, N0, M0/T1 - 3, N1, M0)
IIIb	Tumor hat sich auf die Lymphknoten im Bauchraum oder der Leiste oder in der Nähe des Rektums liegende Organe und die dortigen Lymphknoten ausgebreitet (T4, N1, M0/T1 - 4, N2/3, M0)
IV	Befall entfernt liegender Lymphknoten im Bauchraum oder Organe in anderen Körperregionen (T1 - 4, N0 - 3, M1)

(Wittekind et al. 2003, S. 73)

Tabelle 3: Histopathologisches Grading

Grad	Definition
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

(Wittekind et al. 2003, S. 11-12)

Tabelle 4: Schweregradeinteilung der Dysurie nach CTC

Grad	Definition
Grad 0	Keine Schmerzen oder Brennen
Grad 1	Geringe Schmerzen oder Brennen; keine Therapie
Grad 2	Mäßige Schmerzen oder Brennen; durch Medikamente kontrollierbar
Grad 3	Starke Schmerzen oder Brennen; durch Medikamente nicht kontrollierbar

(Sinn et al. 2003, S. E22)

Tabelle 5: Schweregradeinteilung der Diarrhö nach CTC

Grad	Definition
Grad 0	Keine Diarrhö
Grad 1	Gering vermehrt im Vergleich zu sonst (2-3 Stühle/Tag)
Grad 2	Mäßig vermehrt (4-6 Stühle/Tag) oder nächtliche Stühle oder mäßige Krämpfe
Grad 3	Stark vermehrt (7-9 Stühle/Tag) oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe
Grad 4	Bedrohlich (> 10 Stühle/Tag) oder blutige Diarrhö

(DCTD et al. 1998, S. 11)

Tabelle 6: Schweregradeinteilung der Proktitis nach CTC

Grad	Definition
Grad 0	Keine Proktitis
Grad 1	Erhöhter Stuhldrang, gelegentlich blutdurchsetzter Stuhl oder rektale Beschwerden (eingeschlossen Hämorrhoiden), keine medikamentöse Therapie nötig
Grad 2	Erhöhter Stuhldrang, Blutungen, Schleimausscheidung oder rektale Beschwerden, medikamentöse Therapie nötig; Analfissuren
Grad 3	Erhöhter Stuhldrang/Diarrhö mit nötiger parenteraler Ernährung, rektale Blutungen mit nötiger Transfusionstherapie oder permanente Schleimausscheidungen mit nötiger Tamponade
Grad 4	Perforation, Blutung, Nekrose oder andere lebensbedrohliche Komplikationen mit nötiger chirurgischer Therapie (z.B. Kolostomie)

(DCTD et al. 1998, S. 13)

Tabelle 7: Schweregradeinteilung der Hautreaktion nach CTC

Grad	Definition
Grad 0	Keine Hautreaktion
Grad 1	geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierte Schweißsekretion
Grad 2	Mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolyse (< 50%), mäßiges Ödem; lokale Therapie nötig
Grad 3	Ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epitheliolyse (> 50%), starkes Ödem; intensive lokale Therapie nötig
Grad 4	Tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose; operative Therapie nötig

(DCTD et al. 1998, S. 9)

Tabelle 8: Schweregradeinteilung der Hämatotoxizität nach CTC

	gering/leicht	mäßig/deutlich	stark/ausgeprägt	lebensbedrohlich
Hämoglobin (g/100ml)	9,5-10,9	8-9,4	6,5-7,9	Unter 6,5
Leukozyten (x 10 hoch 9 /l)	3-3,9	2-2,9	1-1,9	Unter 1
Thrombozyten (x 10 hoch 9 /l)	75-99,9	50-74	25-49,9	Unter 25

(Sinn et al. 2003, S. E31-32)

Tabelle 9: Patientencharakteristika

Charakteristika	Anzahl	Prozent
Geschlecht		
männlich	22	30,6
weiblich	50	69,4
UICC-Stadium		
I	10	13,9
II	28	38,8
IIIa	11	15,2
IIIb	13	18,1
T-Status		
1	13	18,0
2	33	45,9
3	21	29,1
4	5	7,0
N-Status		
0	50	69,4
1	11	15,3
2	9	12,5
3	2	2,8
Grading		
1	15	20,8
2	46	63,8
3	11	15,4

Hämoglobin Level vor Therapiebeginn		
≥13.5	40	55,6
<13.5	32	44,4

Tabelle 10: Zusammenfassung der akuten und chronischen Toxizitäten unter bzw. nach Radiochemotherapie nach CTC bzw. LENT-SOMA

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Zystitis (CTC)	48	13	8	3	-
Hautreaktion (CTC)	1	4	36	31	-
Enteritis (CTC)	31	24	12	5	-
Proktitis (CTC)	24	29	16	3	-
Hämoglobin (CTC)	44	17	9	2	-
Leukozyten (CTC)	23	15	25	9	-
Thrombozyten (CTC)	60	8	2	1	1
Chronische Dysurie (LENT-SOMA)	62	8	2	-	-
Chronische Proktitis (LENT-SOMA)	59	13	-	-	-
Fibrose (LENT-SOMA)	68	-	-	-	4
Lymphödem (LENT-SOMA)	59	-	-	-	13
Fistel (LENT-SOMA)	64	-	-	-	8

Tabelle 11: Übersicht über das Gesamtüberleben, abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren

Parameter	n	5-Jahres-Überlebens- wahrscheinlichkeit (%)	p univariat (p multivariat)
Akute Organtoxizität ≥ CTC Grad 3 bezogen auf einen Nebenwirkungstyp (Zystitis, Proktitis, Enteritis oder Hautreaktion)			
Ja	39	97	< 0.01
Nein	33	30	(< 0.01)

Hautreaktion (CTC Grad)			
0	1	0	< 0.01
1	4	75	(< 0.01)
2	36	39	
3	31	100	
Zystitis (CTC Grad)			
0	48	70	0.96
1	13	54	
2	8	50	
3	3	100	
Proktitis (CTC Grad)			
0	24	67	0.37
1	29	52	
2	16	88	
3	3	100	
Enteritis (CTC Grad)			
0	31	62	0.65
1	24	68	
2	12	58	
3	5	100	
Geschlecht			
Männlich	22	48	0.1
Weiblich	50	74	
Alter	72	-	0.17
T-Stadium			
1	13	74	< 0.05
2	33	77	(0.77)
3	21	56	
4	5	20	

N-Stadium			
0	50	76	0.03
1	11	42	(0.68)
2	9	44	
3	2	50	
UICC-Stadium			
1	10	88	0.01
2	38	75	(0.82)
3A	11	52	
3B	13	39	
Histopathologisches Grading			
1	15	62	0.48
2	46	68	
3	11	64	
Anämie (CTC Grad)			
0	44	72	0.23
1	17	56	
2	9	67	
3	2	0	
Leukopenie (CTC Grad)			
0	23	80	0.75
1	15	72	
2	25	74	
3	9	88	
Thrombopenie (CTC Grad)			
0	60	73	0.24
1	8	88	
2	2	100	
3	1	100	
4	1	100	

Tabelle 12: Übersicht über das krankheitsspezifische Überleben, abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren

Parameter	n	Krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebens- wahrscheinlichkeit (%)	p univariat (p multivariat)
Akute Organtoxizität \geq CTC Grad 3 bezogen auf einen Nebenwirkungstyp (Zystitis, Proktitis, Enteritis oder Hautreaktion)			
Ja	39	97	< 0.01
Nein	33	56	(0.06)
Hautreaktion (CTC Grad)			
0	1	100	0.04
1	4	100	(0.90)
2	36	59	
3	31	91	
Zystitis (CTC Grad)			
0	48	82	0.8
1	13	64	
2	8	87	
3	3	100	
Proktitis (CTC Grad)			
0	24	81	0.45
1	29	71	
2	16	93	
3	3	100	

Enteritis (CTC Grad)			
0	31	80	0.52
1	24	84	
2	12	63	
3	5	100	
Geschlecht			
Männlich	22	66	0.22
Weiblich	50	87	
Alter	72	-	0.48
T-Stadium			
1	13	83	0.01
2	33	93	(0.53)
3	21	71	
4	5	40	
N-Stadium			
0	50	90	< 0.01
1	11	70	(0.89)
2	9	44	
3	2	100	
UICC-Stadium			
1	10	100	< 0.01
2	38	90	(0.60)
3A	11	66	
3B	13	50	
Histopathologisches Grading			
1	15	90	0.32
2	46	80	
3	11	72	

Anämie (CTC Grad)			
0	44	87	0.03 (0.22)
1	17	75	
2	9	67	
3	2	0	
Leukopenie (CTC Grad)			
0	23	65	0.08
1	15	92	
2	25	87	
3	9	88	
Thrombopenie (CTC Grad)			
0	60	76	0.22
1	8	100	
2	2	100	
3	1	100	
4	1	100	

Tabelle 13: Übersicht über die loko-regionäre Kontrolle, abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren

Parameter	n	5-Jahres- Wahrscheinlichkeit loko-regionärer Rezidivfreiheit (%)	p univariat (p multivariat)
Akute Organtoxizität \geq CTC Grad 3 bezogen auf einen Nebenwirkungstyp (Zystitis, Proktitis, Enteritis oder Hautreaktion)			
Ja	39	97	< 0.01 (0.03)
Nein	33	48	

Hautreaktion (CTC Grad)			
0	1	0	< 0.01
1	4	100	(< 0.01)
2	36	56	
3	31	97	
Zystitis (CTC Grad)			
0	48	76	0.21
1	13	56	
2	8	100	
3	3	100	
Proktitis (CTC Grad)			
0	24	74	0.09
1	29	64	
2	16	100	
3	3	100	
Enteritis (CTC Grad)			
0	31	75	0.49
1	24	76	
2	12	71	
3	5	100	
Geschlecht			
Männlich	22	53	0.01
Weiblich	50	87	(0.06)
Alter	72		0.64
T-Stadium			
1	13	92	0.04
2	33	83	(0.26)
3	21	57	
4	5	80	

N-Stadium			
0	50	83	0.07
1	11	68	
2	9	50	
3	2	50	
UICC-Stadium			
1	10	100	0.03
2	38	80	(0.03)
3A	11	61	
3B	13	57	
Histopathologisches Grading			
1	15	71	0.46
2	46	78	
3	11	81	
Anämie (CTC Grad)			
0	44	81	0.53
1	17	64	
2	9	86	
3	2	50	
Leukopenie (CTC Grad)			
0	23	80	0.75
1	15	72	
2	25	74	
3	9	88	
Thrombopenie (CTC Grad)			
0	60	73	0.24
1	8	88	
2	2	100	
3	1	100	
4	1	100	

Tabelle 14: Übersicht über das metastasenfremie Überleben, abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren

Parameter	n	Metastasenfremie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	p univariat (p multivariat)
Akute Organtoxizität ≥ CTC Grad 3 bezogen auf einen Nebenwirkungstyp (Zystitis, Proktitis, Enteritis oder Hautreaktion)			
Ja	39	100	< 0.01 (1.00)
Nein	33	67	
Hautreaktion (CTC Grad)			
0	1	0	< 0.01 (0.58)
1	4	100	
2	36	74	
3	31	100	
Zystitis (CTC Grad)			
0	48	87	0.91
1	13	84	
2	8	83	
3	3	100	
Proktitis (CTC Grad)			
0	24	87	0.25
1	29	78	
2	16	100	
3	3	100	

Enteritis (CTC Grad)			
0	31	92	0.73
1	24	80	
2	12	80	
3	5	100	
Geschlecht			
Männlich	22	81	0.20
Weiblich	50	90	
Alter	72	-	0.81
T-Stadium			
1	13	92	0.04
2	33	95	(< 0.04)
3	21	72	
4	5	80	
N-Stadium			
0	50	92	0.10
1	11	59	
2	9	100	
3	2	50	
UICC-Stadium			
1	10	100	0.06
2	38	90	
3A	11	71	
3B	13	84	
Histopathologisches Grading			
1	15	88	0.82
2	46	86	
3	11	88	

Anämie (CTC Grad)			
0	44	87	0.59
1	17	76	
2	9	100	
3	2	100	
Leukopenie (CTC Grad)			
0	23	74	0.06
1	15	84	
2	25	100	
3	9	85	
Thrombopenie (CTC Grad)			
0	60	86	0.49
1	8	87	
2	2	100	
3	1	100	
4	1	100	

Tabelle 15: Übersicht über das krankheitsfreie Überleben, abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren

Parameter	n	Krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	p univariat (p multivariat)
Akute Organtoxizität ≥ CTC Grad 3 bezogen auf einen Nebenwirkungstyp (Zystitis, Proktitis, Enteritis oder Hautreaktion)			
Ja	39	97	< 0.01
Nein	33	31	< 0.01

Hautreaktion (CTC Grad)			
0	1	0	< 0.01
1	4	100	(0.27)
2	36	40	
3	31	96	
Zystitis (CTC Grad)			
0	48	70	0.45
1	13	42	
2	8	83	
3	3	100	
Proktitis (CTC Grad)			
0	24	69	0.07
1	29	50	
2	16	100	
3	3	100	
Enteritis (CTC Grad)			
0	31	71	0.48
1	24	58	
2	12	71	
3	5	100	
Geschlecht			
Männlich	22	45	< 0.01
Weiblich	50	80	(0.26)
Alter	72	-	0.56
T-Stadium			
1	13	84	< 0.01
2	33	79	(0.02)
3	21	47	
4	5	60	

N-Stadium			
0	50	78	0.06
1	11	39	
2	9	50	
3	2	50	
UICC-Stadium			
1	10	100	< 0.01
2	38	47	(0.34)
3A	11	43	
3B	13	48	
Histopathologisches Grading			
1	15	61	0.57
2	46	71	
3	11	70	
Anämie (CTC Grad)			
0	44	73	0.66
1	17	49	
2	9	87	
3	2	50	
Leukopenie (CTC Grad)			
0	23	65	0.34
1	15	64	
2	25	74	
3	9	76	
Thrombopenie (CTC Grad)			
0	60	66	0.21
1	8	75	
2	2	100	
3	1	100	
4	1	100	

Tabelle 16: Übersicht über das stomafreie Überleben, abhängig von verschiedenen potentiellen prognostischen Faktoren

Parameter	n	Stomafreie 5-Jahres- Überlebens- wahrscheinlichkeit (%)	p univariat (p multivariat)
Akute Organtoxizität ≥ CTC Grad 3 bezogen auf einen Nebenwirkungstyp (Zystitis, Proktitis, Enteritis oder Hautreaktion)			
Ja	39	95	< 0.01
Nein	33	59	(0.05)
Hautreaktion (CTC Grad)			
0	1	0	< 0.01
1	4	100	(< 0.01)
2	36	64	
3	31	97	
Zystitis (CTC Grad)			
0	48	80	0.65
1	13	67	
2	8	88	
3	3	100	
Proktitis (CTC Grad)			
0	24	71	0.06
1	29	76	
2	16	94	
3	3	100	

Enteritis (CTC Grad)			
0	31	76	0.51
1	24	82	
2	12	75	
3	5	100	
Geschlecht			
Männlich	22	65	0.11
Weiblich	50	86	
Alter	72		0.94
T-Stadium			
1	13	92	< 0.01
2	33	90	(< 0.04)
3	21	71	
4	5	20	
N-Stadium			
0	50	89	< 0.01
1	11	64	(0.60)
2	9	56	
3	2	50	
UICC-Stadium			
1	10	100	< 0.01
2	38	89	(0.71)
3A	11	68	
3B	13	46	
Histopathologisches Grading			
1	15	76	0.57
2	46	77	
3	11	90	

Anämie (CTC Grad)			
0	44	88	< 0.01 (< 0.01)
1	17	77	
2	9	56	
3	2	50	
Leukopenie (CTC Grad)			
0	23	65	0.06
1	15	93	
2	25	83	
3	9	88	
Thrombopenie (CTC Grad)			
0	60	75	0.24
1	8	100	
2	2	100	
3	1	100	
4	1	100	

Tabelle 17: Übersicht über die Therapieergebnisse der primären Radiochemotherapie von Analkarzinomen

Autor	Therapie	Pat.- zahl	5-JÜR	KSÜ	LRK	KFÜ	MFÜ	SFÜ
Nigro et al. (1983)	30 Gy/15; 5-FU, MMC	28						
Clark MA et al. (2004)			70%- 80%					
Wong S et al. (2004)	50,4 Gy/28; 5-FU, MMC	50	63%		67%			69%
Das et al. (2007b)	Ø 55 Gy; 5-FU, Cisplatin oder 5-FU, MMC	167	69%		80%	55%	81%	86%
Gervaz et al. (2008)					60%- 70%			
Vorliegende Arbeit	50,4 Gy/28; 5-FU, MMC	72	66%	76%	77%	87%	69%	80%

6.2 Abbildungen

Abbildung 1: Gesamtüberleben

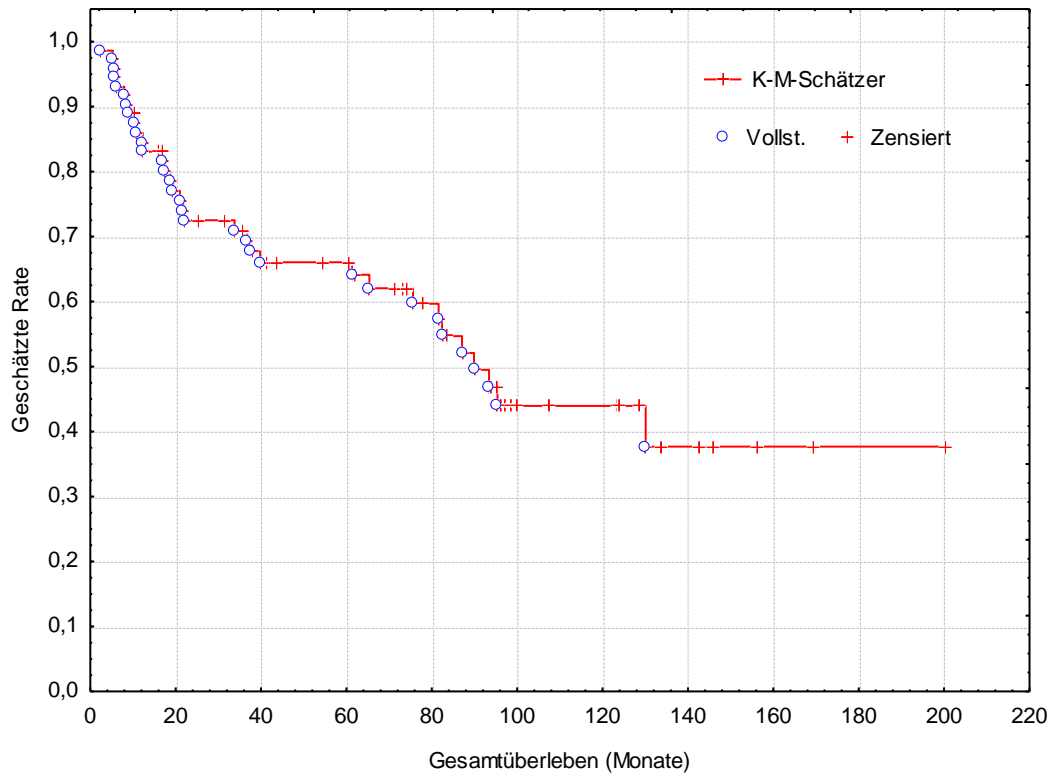


Abbildung 2: Krankheitsspezifisches Überleben

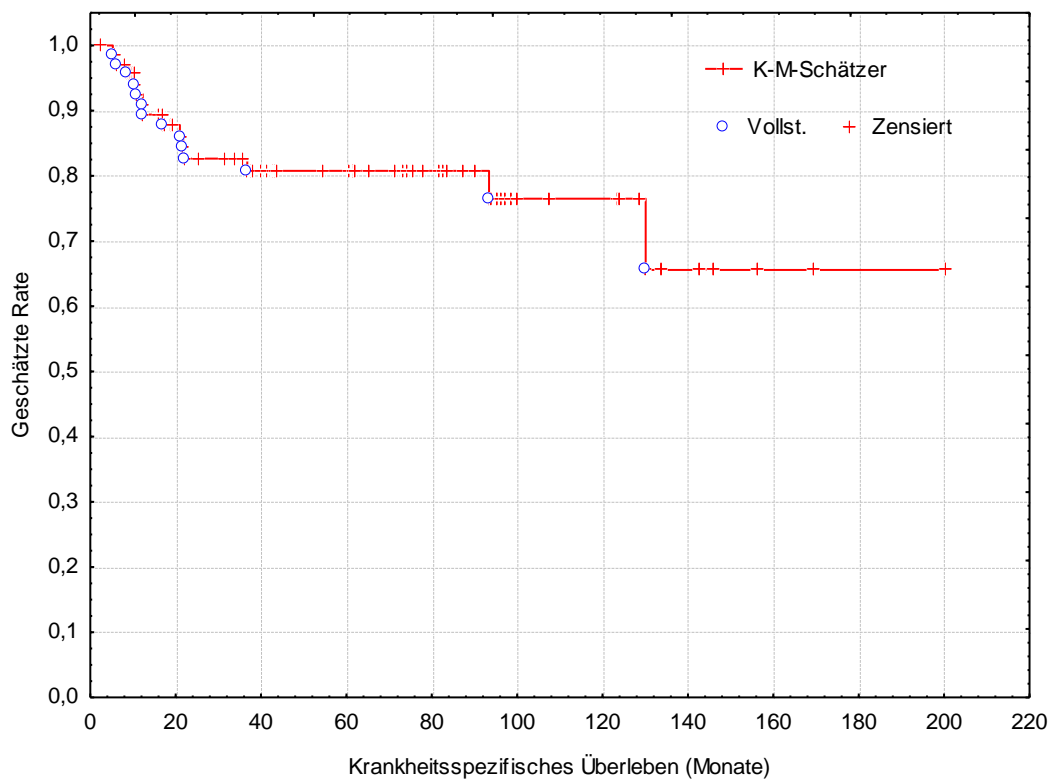


Abbildung 3: Loko-regionäre Kontrolle

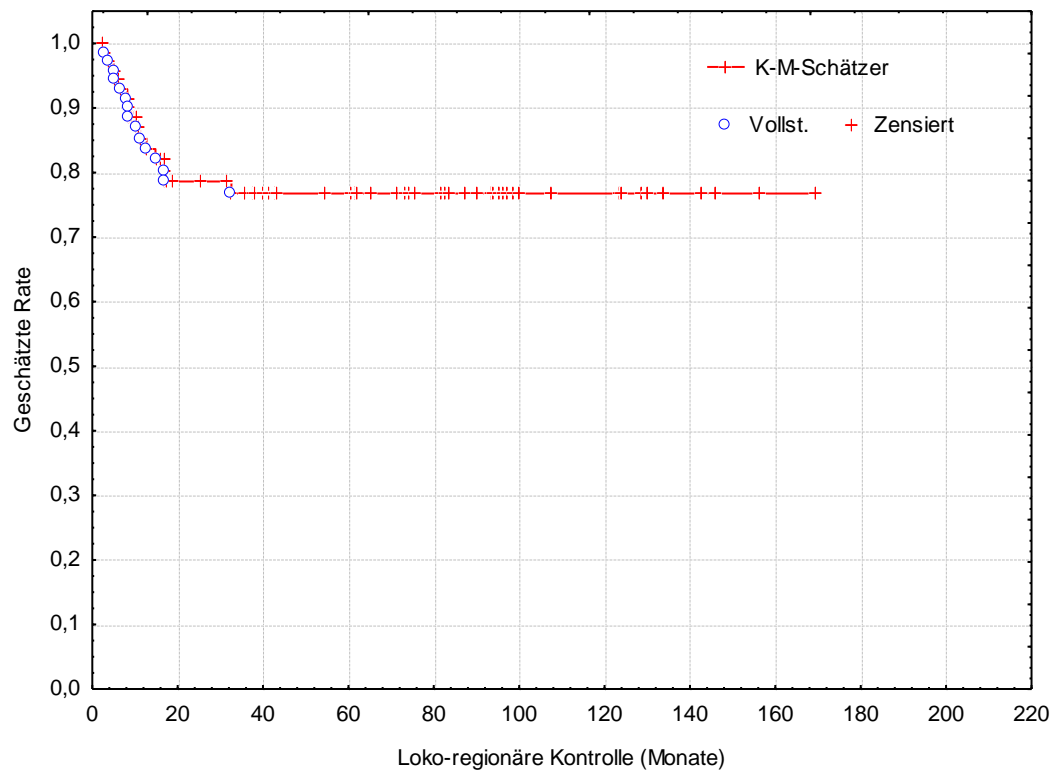


Abbildung 4: Metastasenfreies Überleben

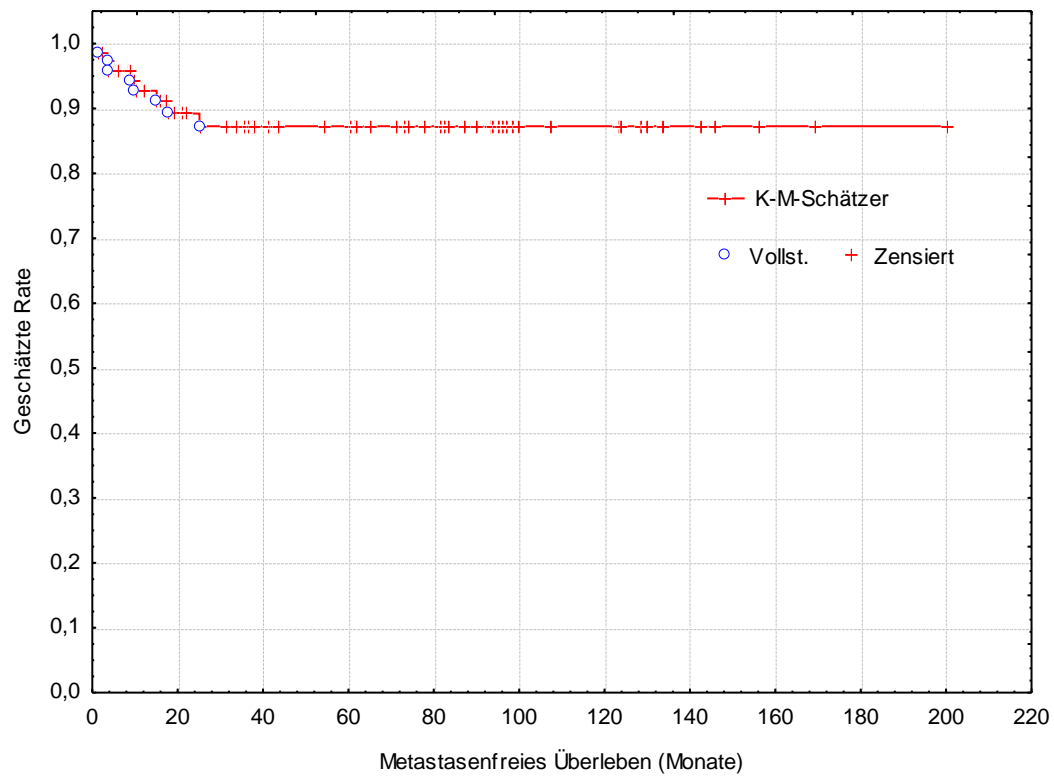


Abbildung 5: Krankheitsfreies Überleben

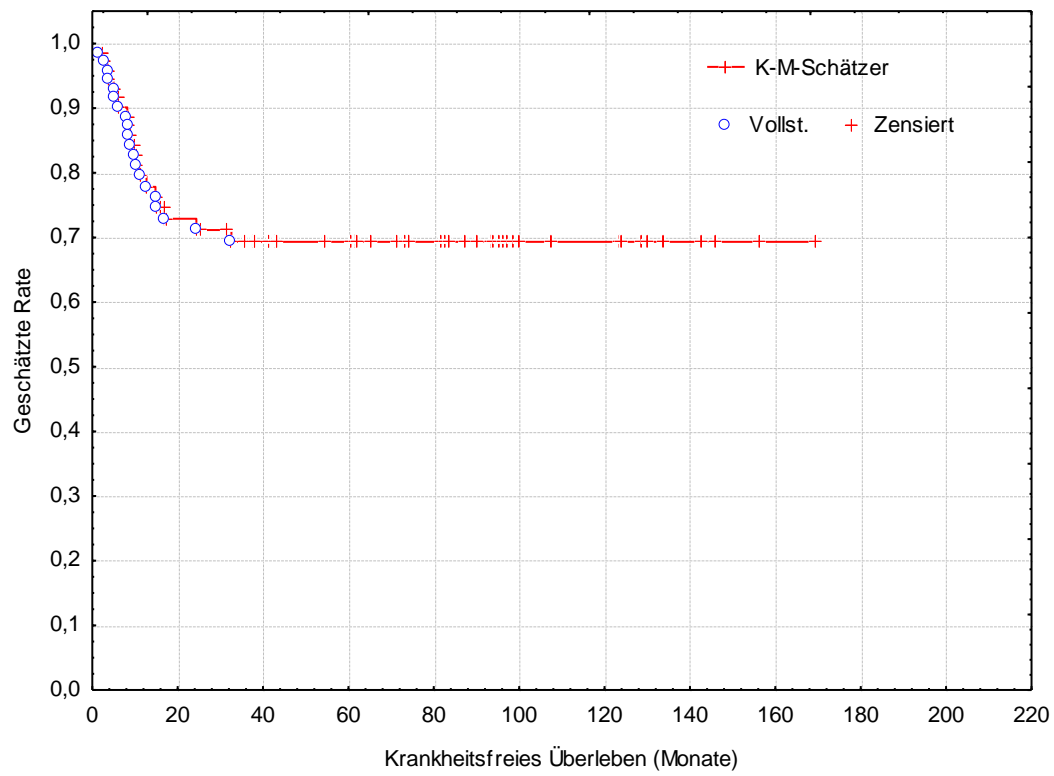


Abbildung 6: Stomafreies Überleben

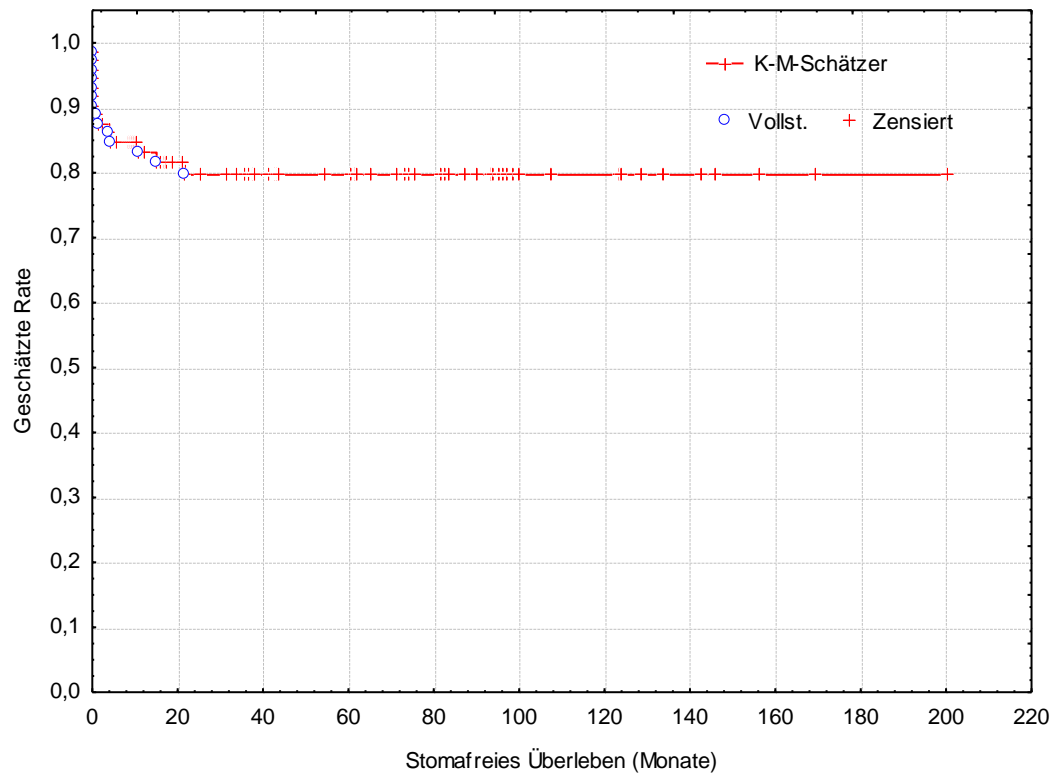


Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein)

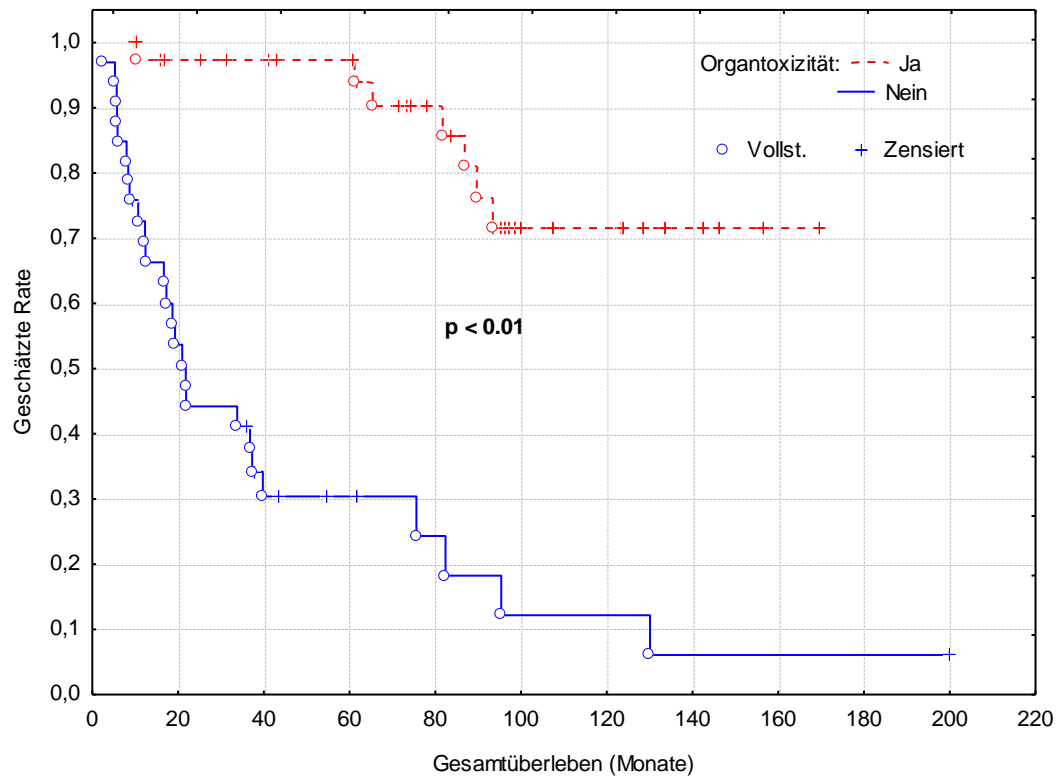


Abbildung 8: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein)

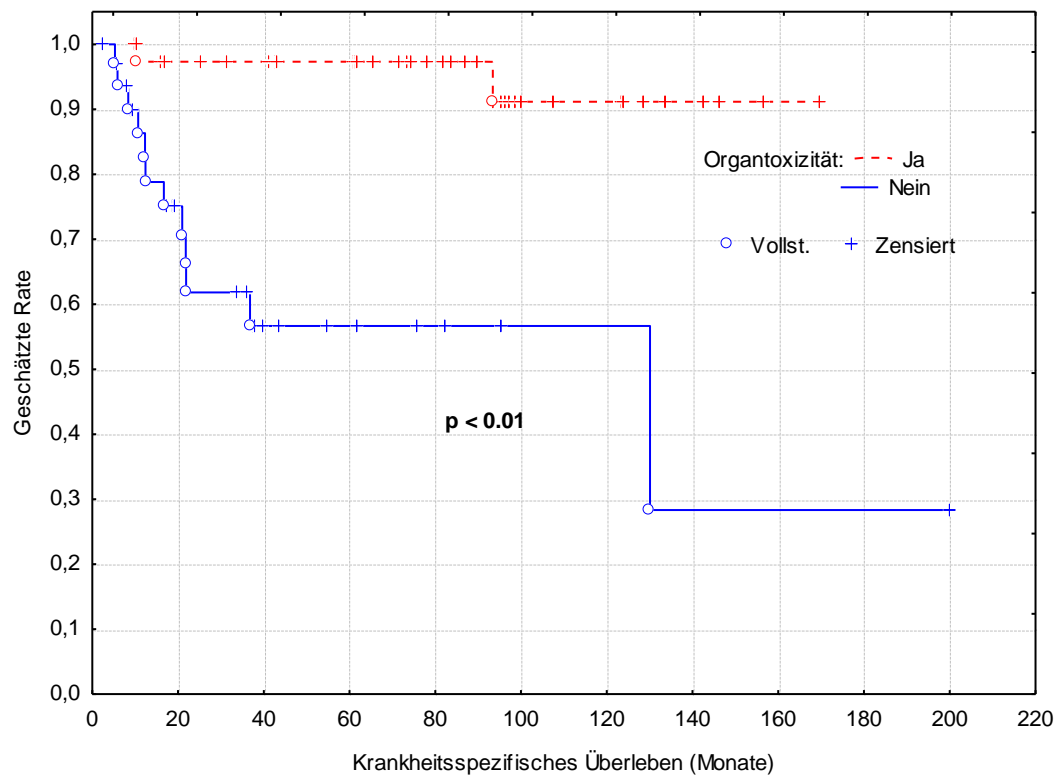


Abbildung 9: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein)

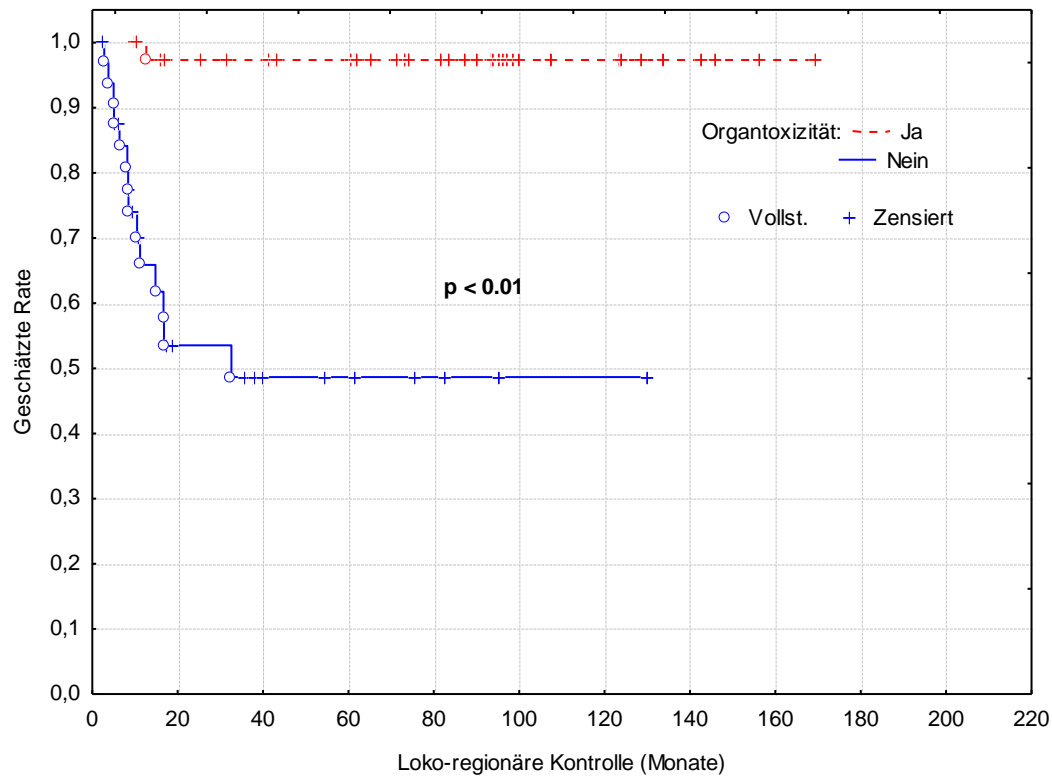


Abbildung 10: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein)

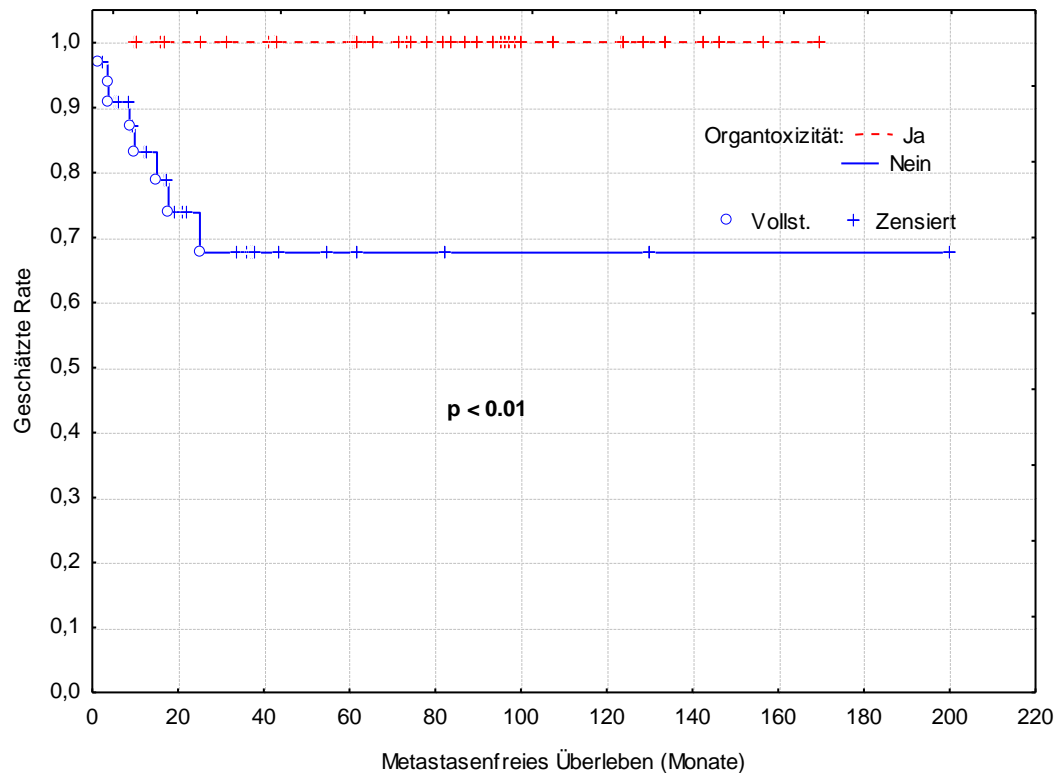


Abbildung 11: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein)

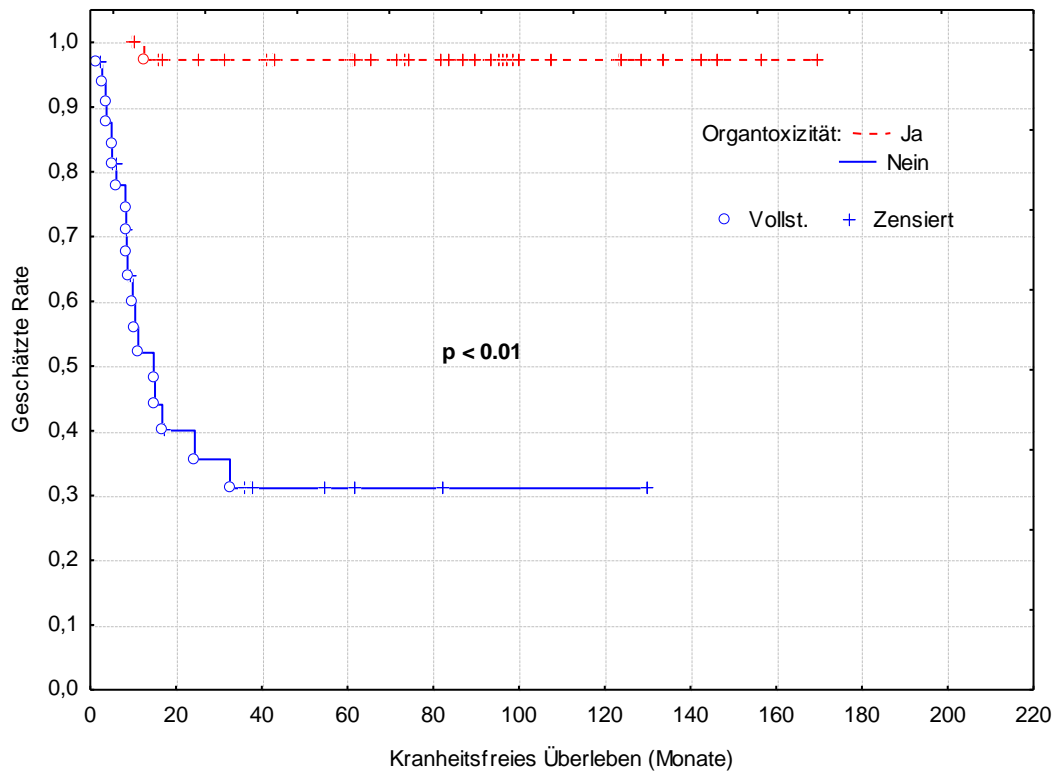


Abbildung 12: Stomafreies Überleben in Abhängigkeit von höhergradiger Organtoxizität während der Radiochemotherapie (\geq CTC Grad 3 ja/nein)

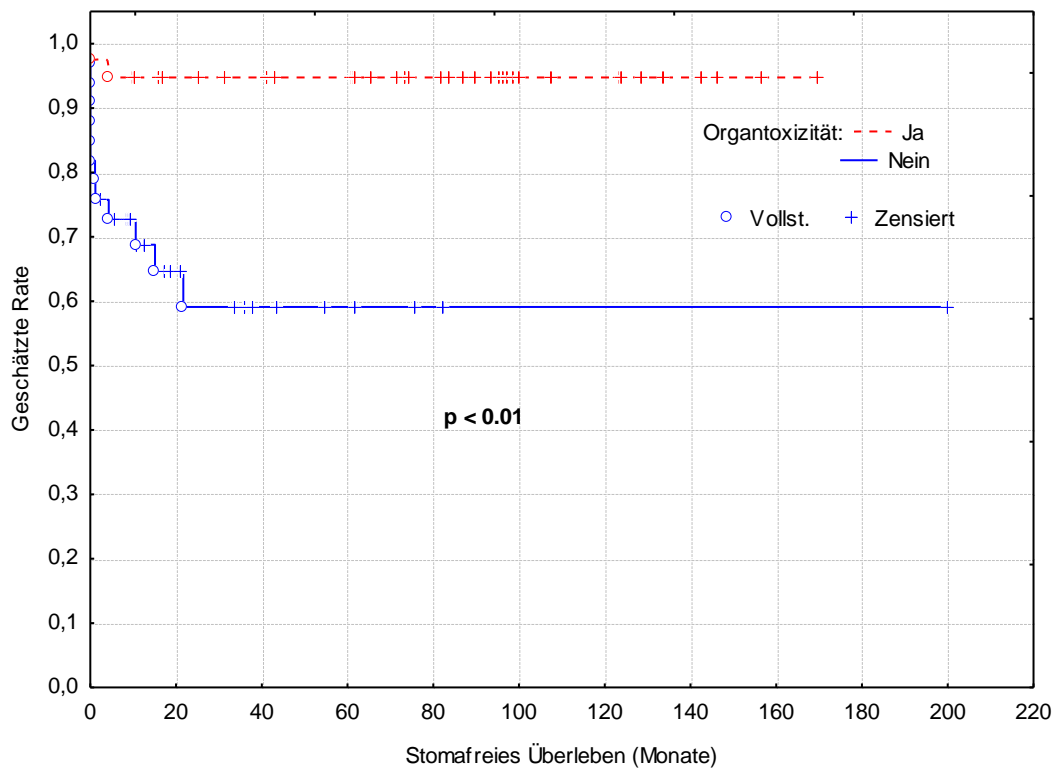


Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Hautreaktionen während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)

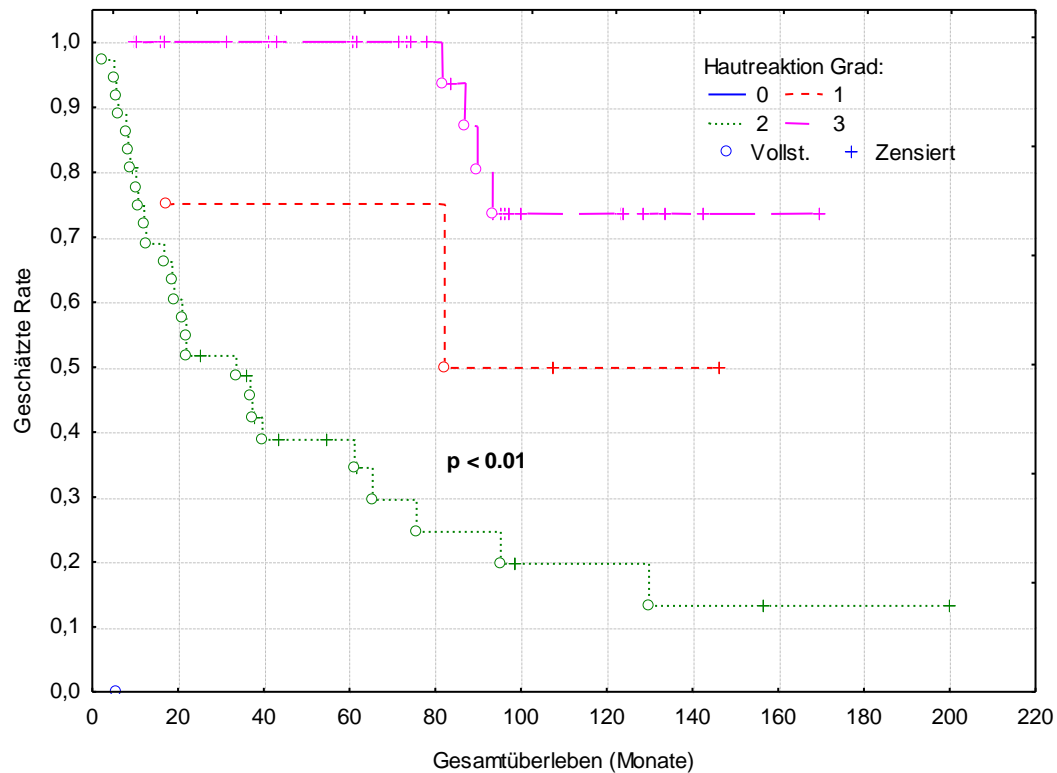


Abbildung 14: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von Hautreaktionen während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)

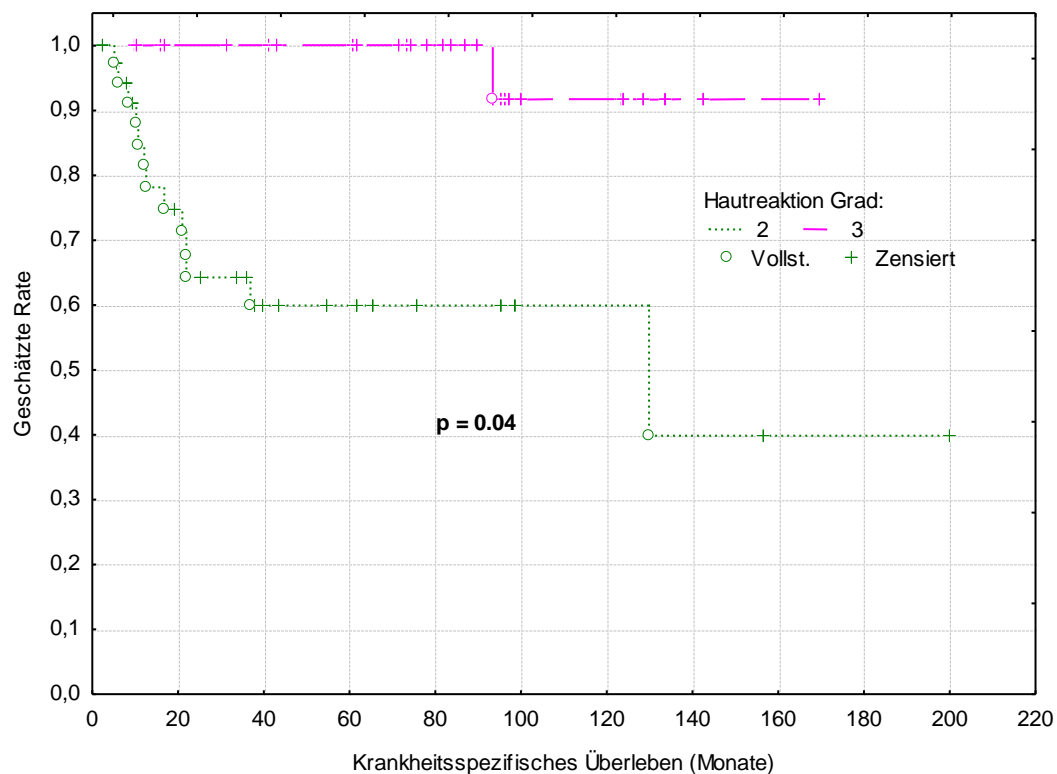


Abbildung 15: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von Hautreaktionen während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)

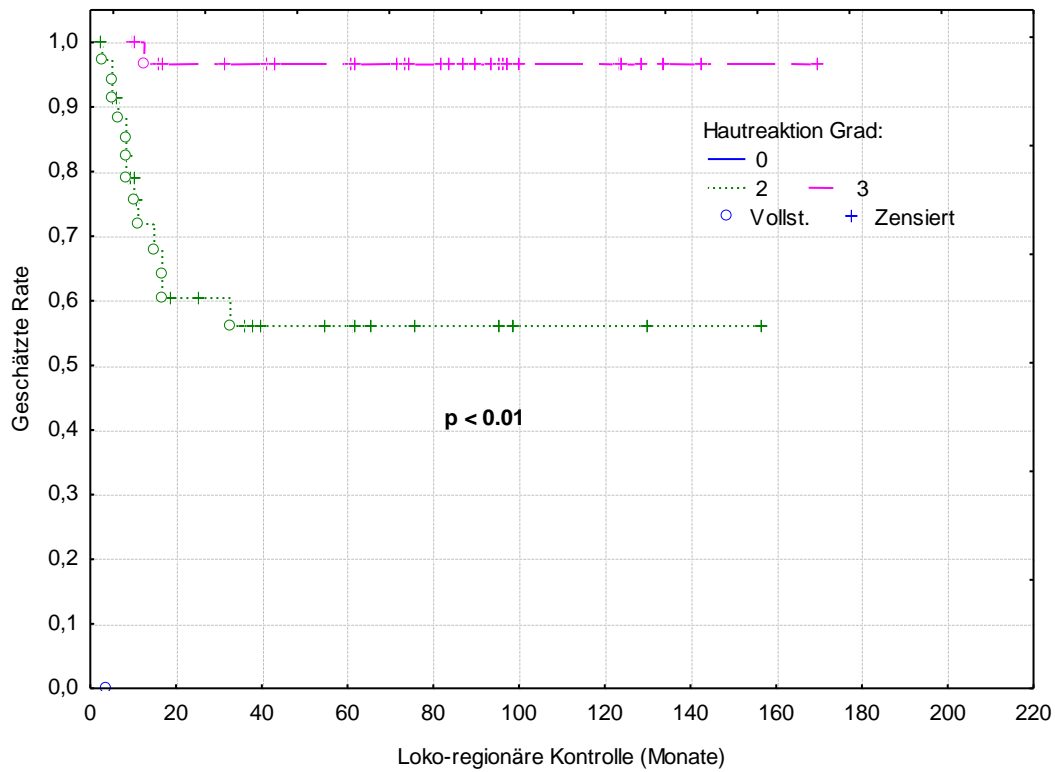


Abbildung 16: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von Hautreaktionen während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)

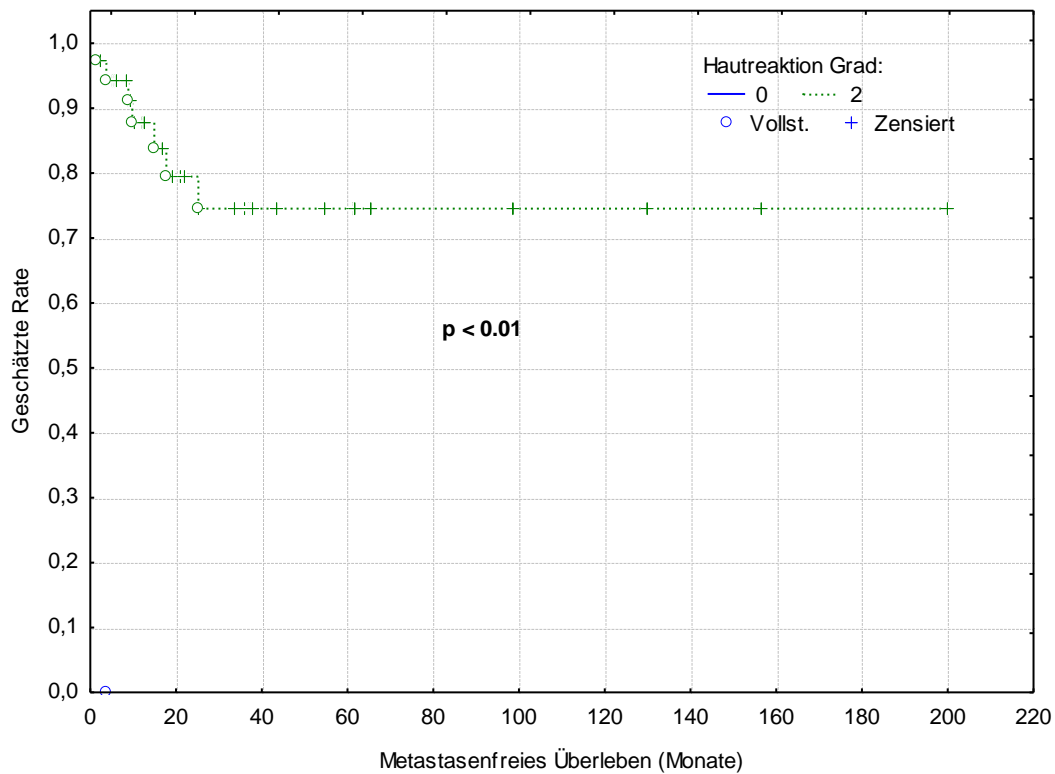


Abbildung 17: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von Hautreaktionen während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)

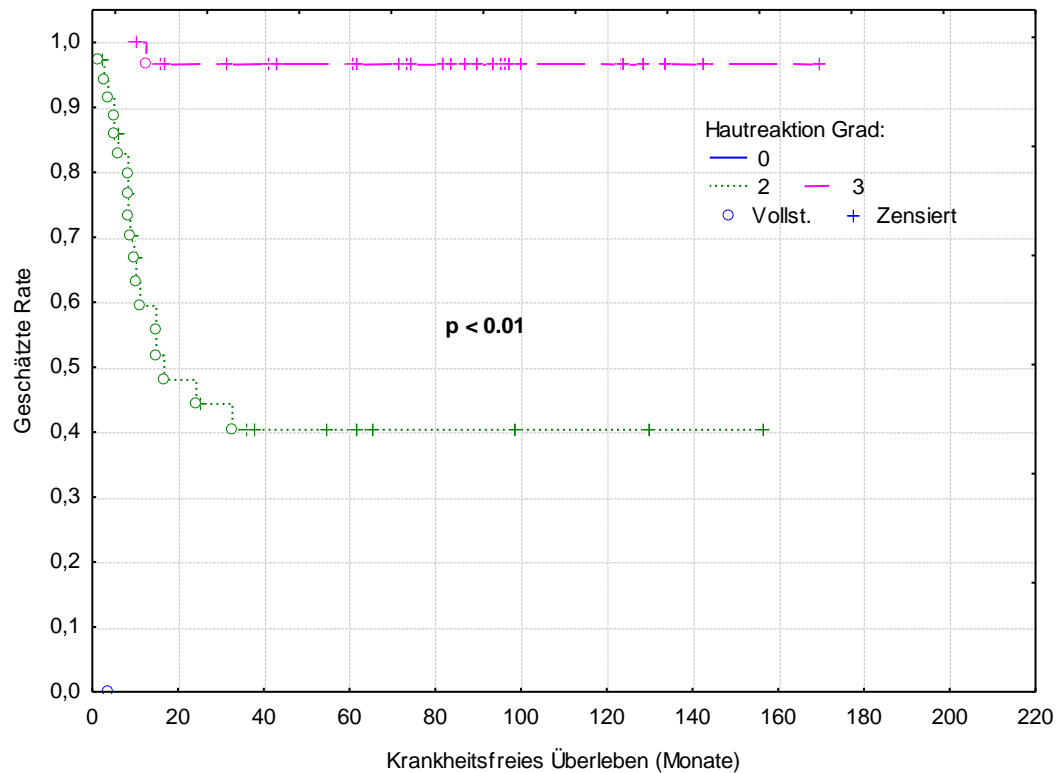


Abbildung 18: Stomafreies Überleben in Abhängigkeit von Hautreaktionen während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)

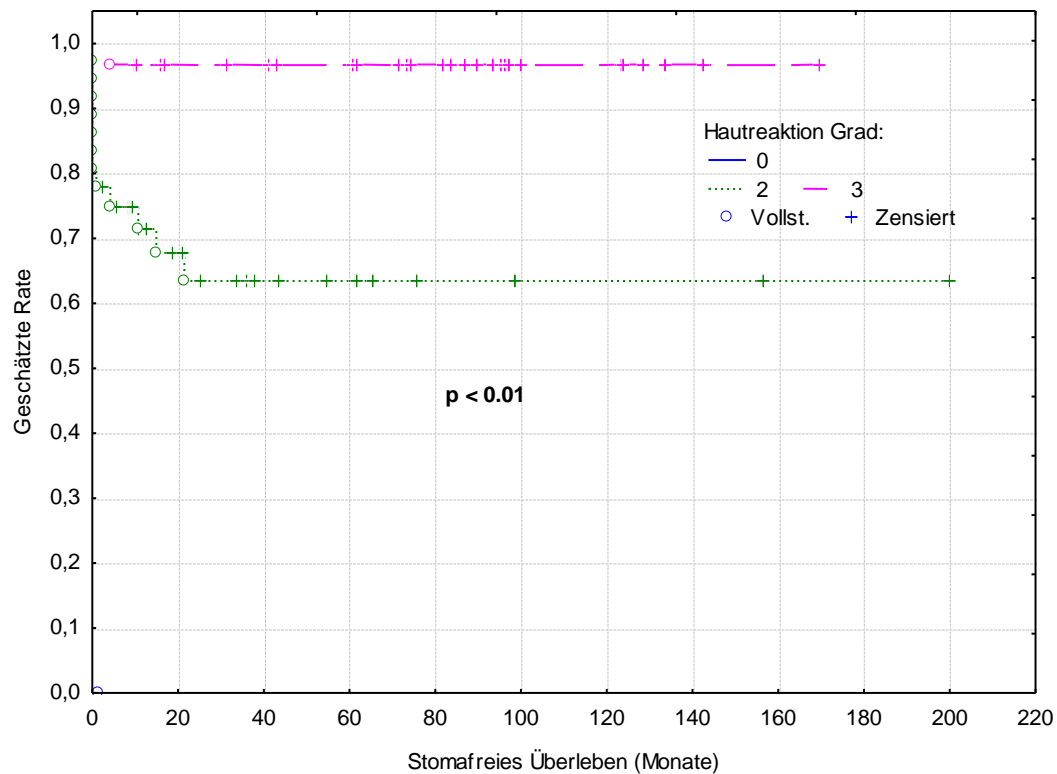


Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem gemessenen T-Stadium (1 – 4)

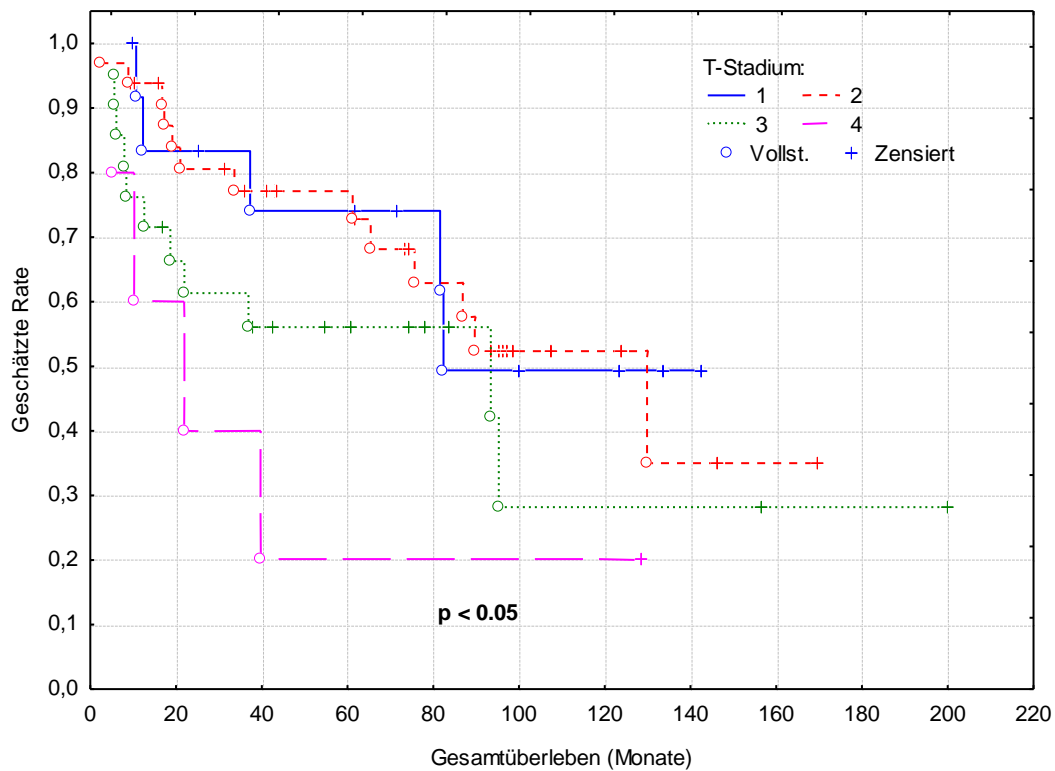


Abbildung 20: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen T-Stadium (1 – 4)

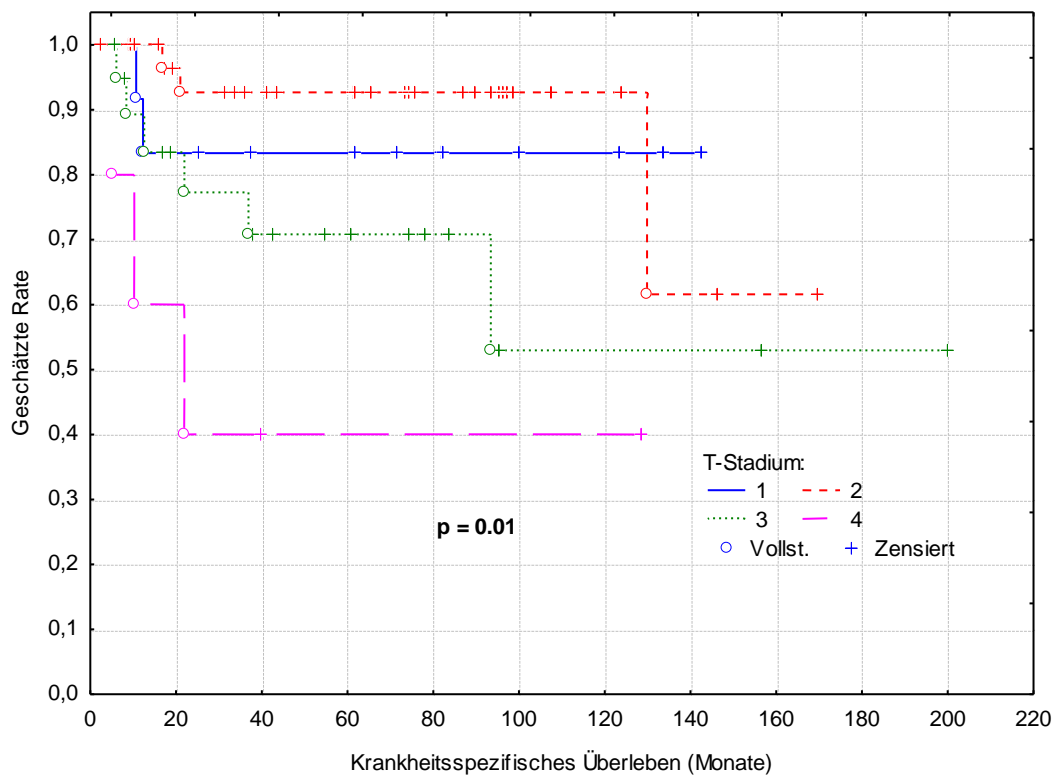


Abbildung 21: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von dem gemessenen T-Stadium (1 – 4)

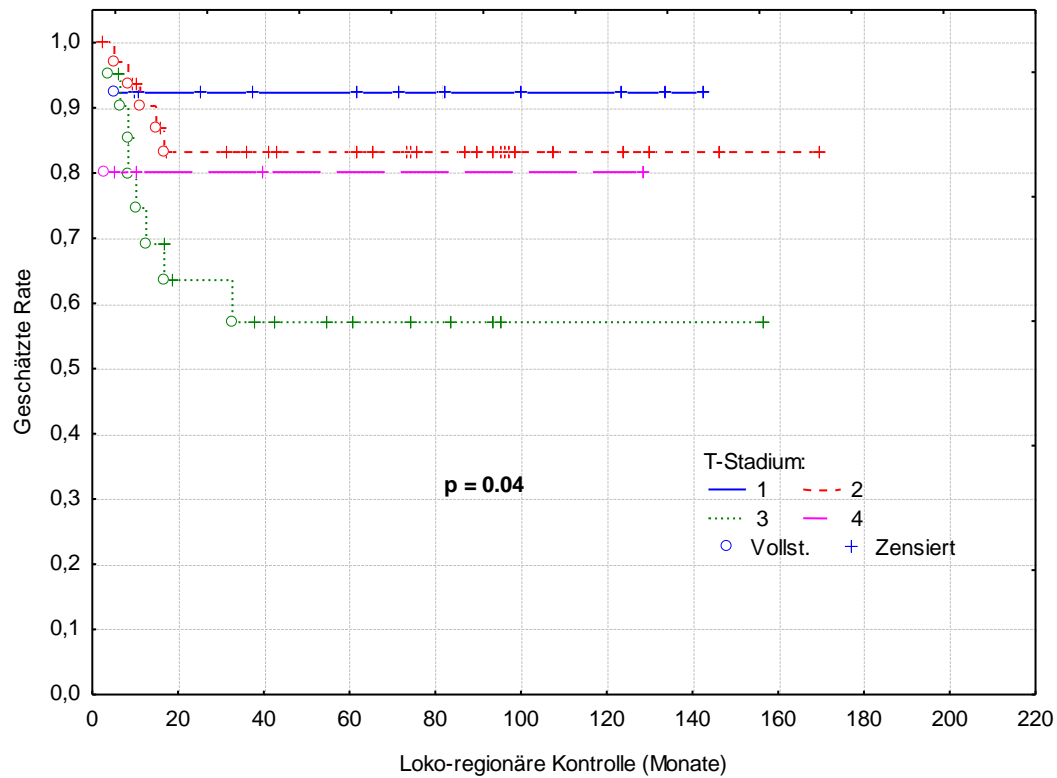


Abbildung 22: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen T-Stadium (1 – 4)

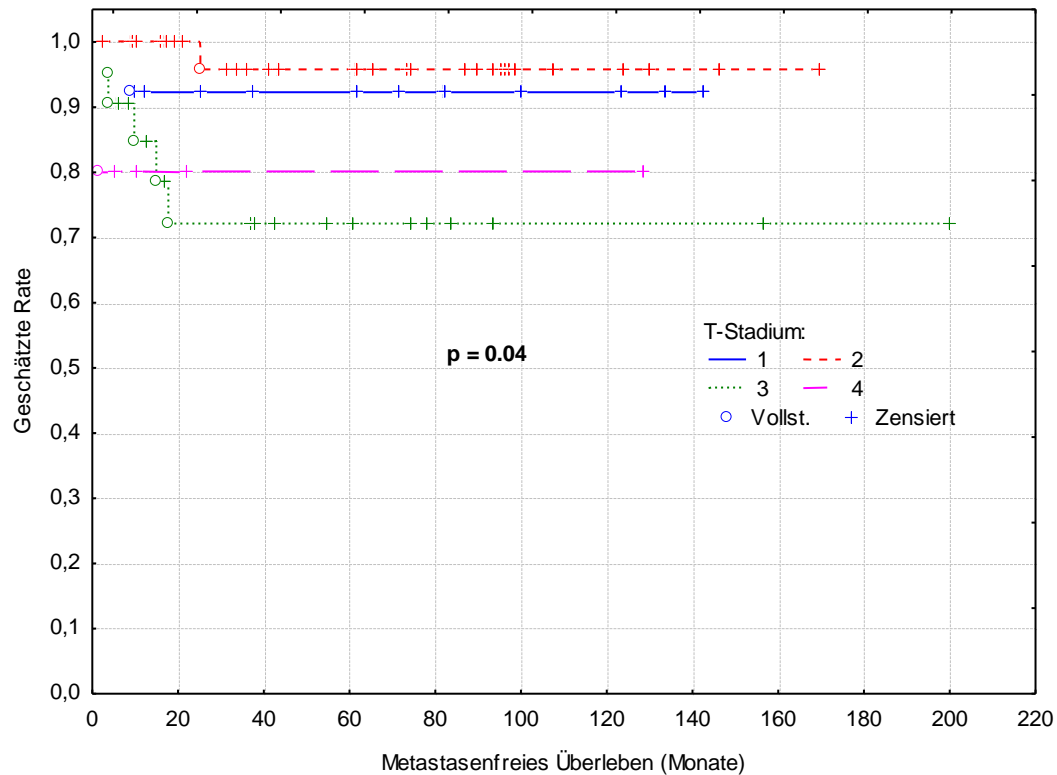


Abbildung 23: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen T-Stadium (1 – 4)

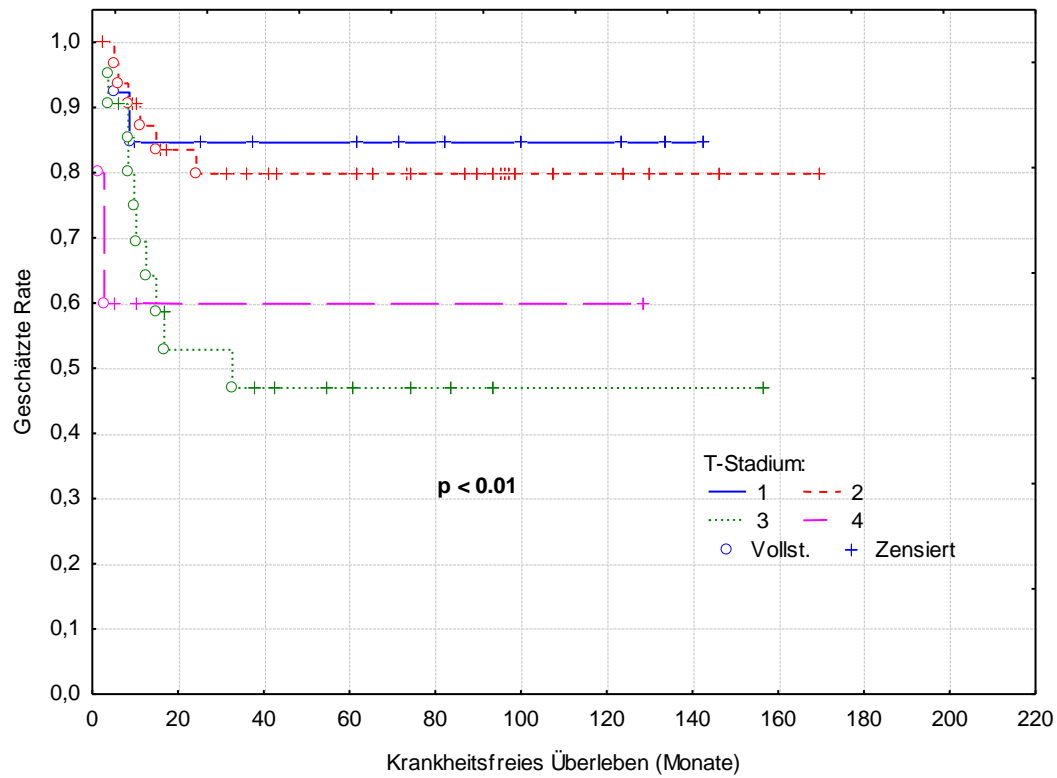


Abbildung 24: Stomafreies Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen T-Stadium (1 – 4)

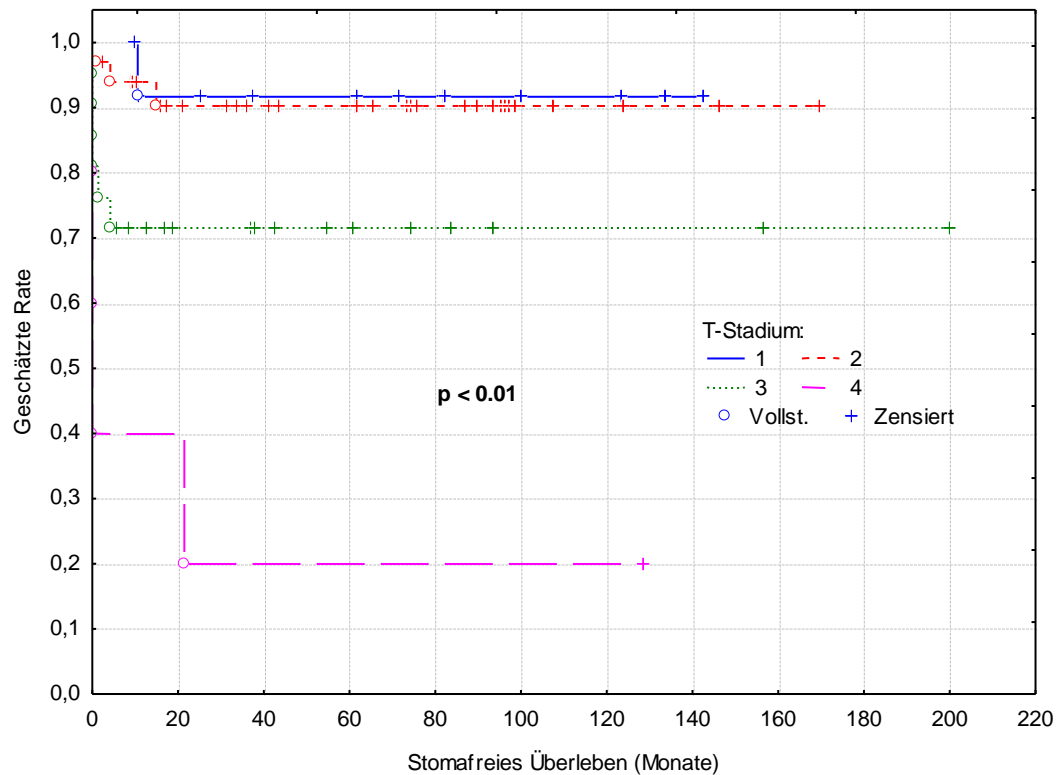


Abbildung 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem gemessenen N-Stadium (0 – 3)

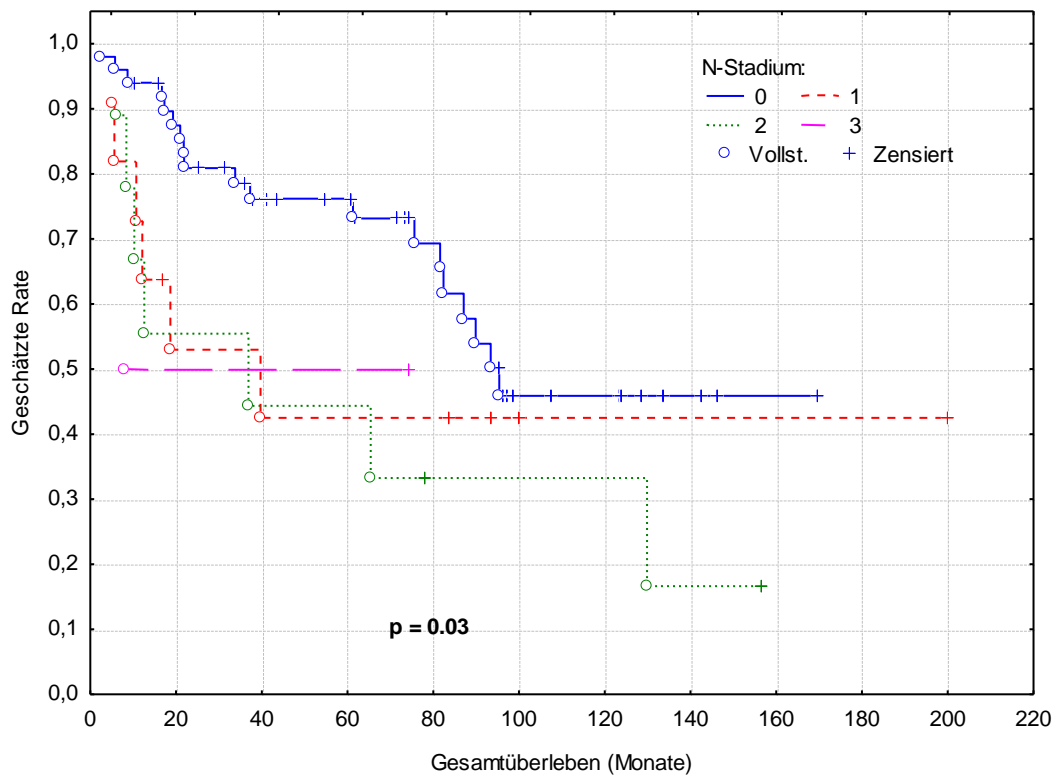


Abbildung 26: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen N-Stadium (0 – 3)

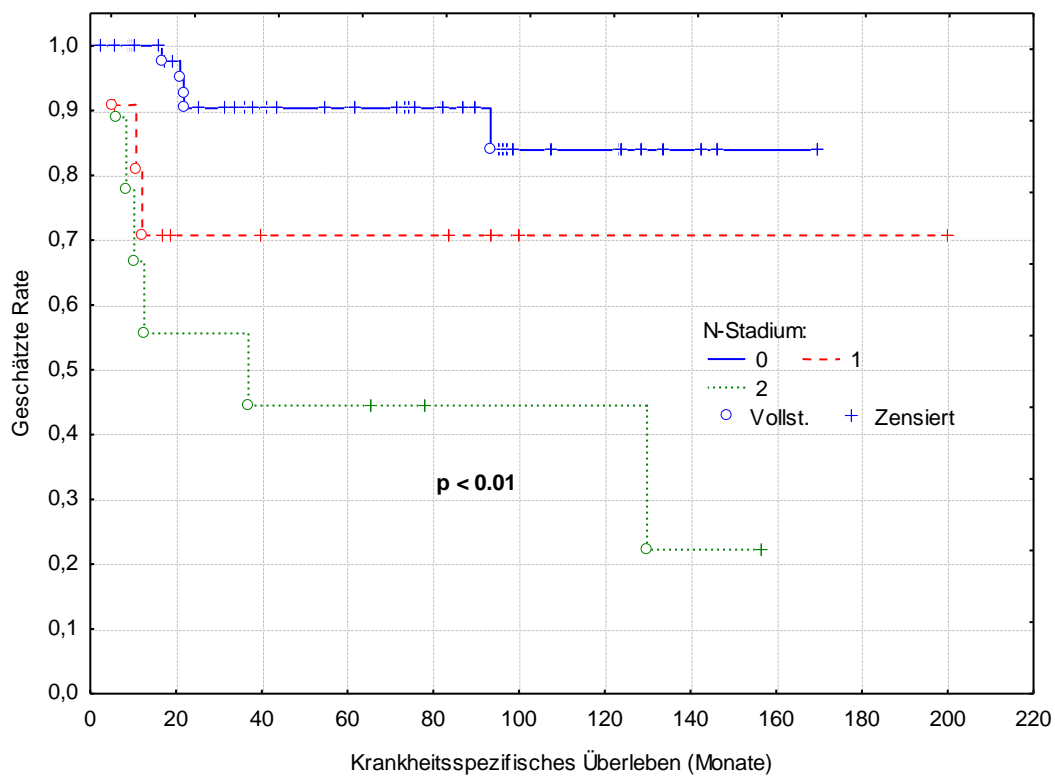


Abbildung 27: Stomafreies Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen N-Stadium (0 – 3)

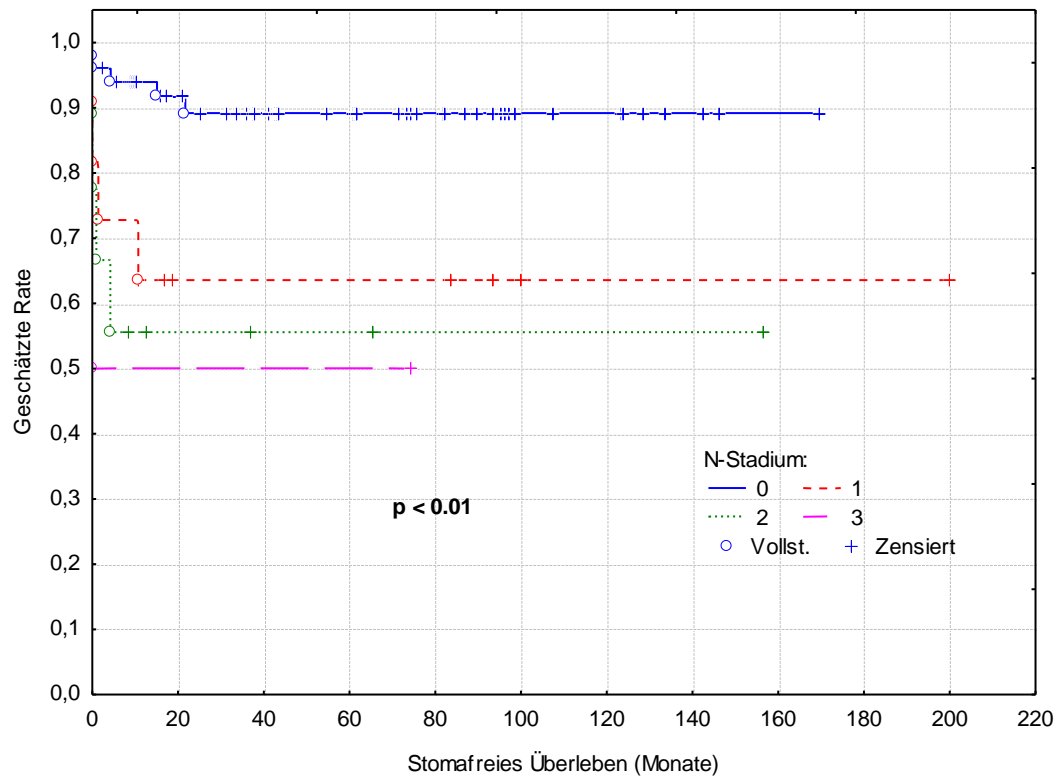


Abbildung 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem gemessenen UICC-Stadium (1, 2, 3A, 3B)

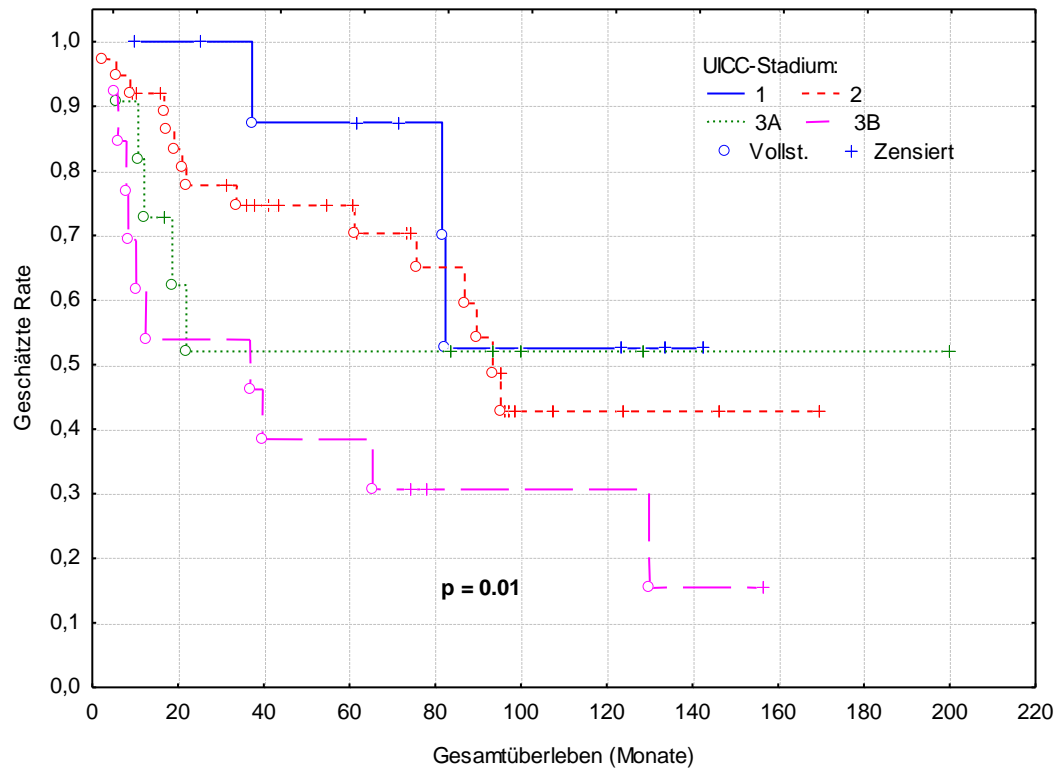


Abbildung 29: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen UICC-Stadium (1, 2, 3A, 3B)

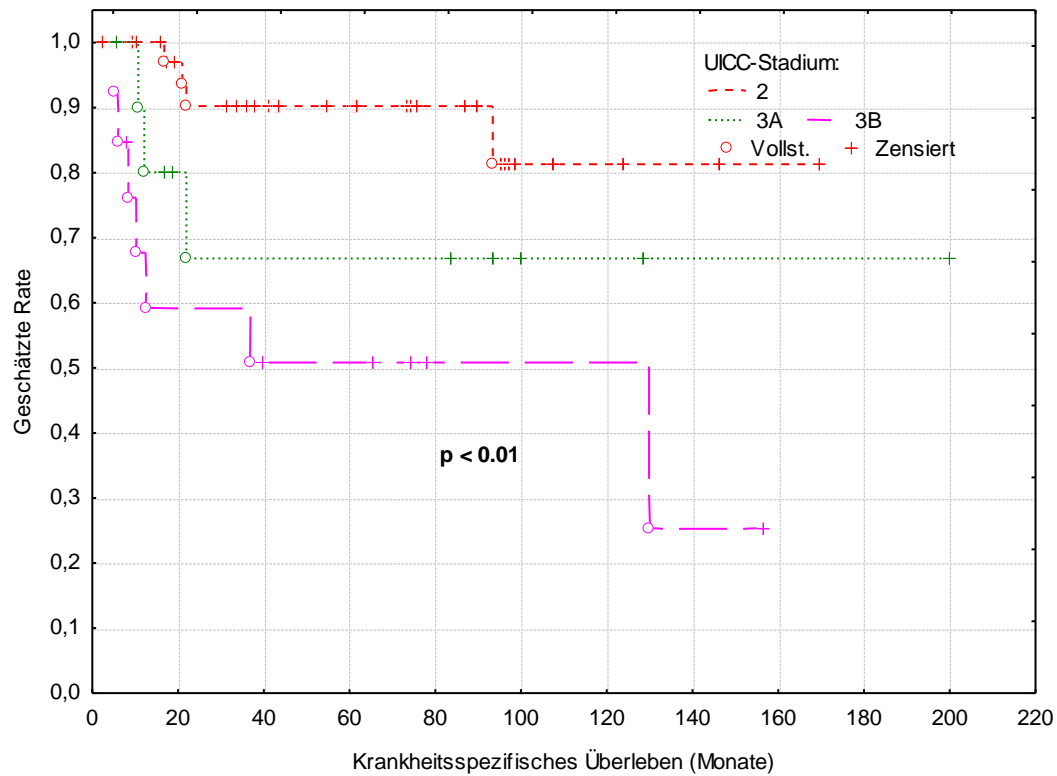


Abbildung 30: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit von dem gemessenen UICC-Stadium (1, 2, 3A, 3B)

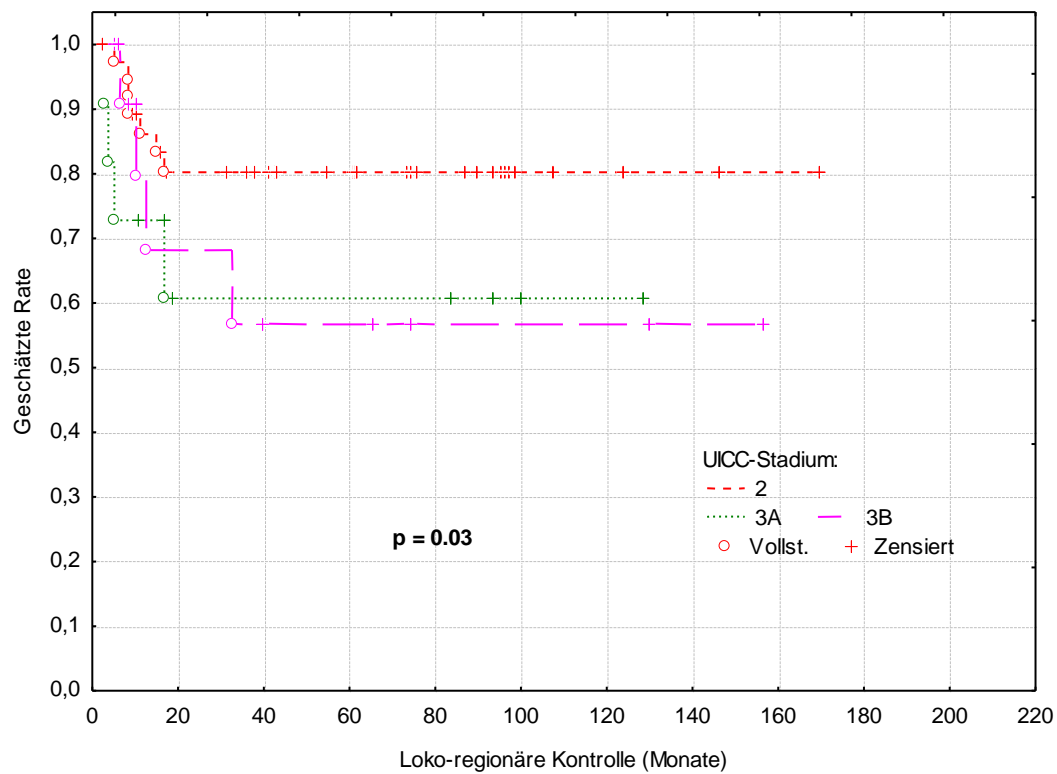


Abbildung 31: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen UICC-Stadium (1, 2, 3A, 3B)

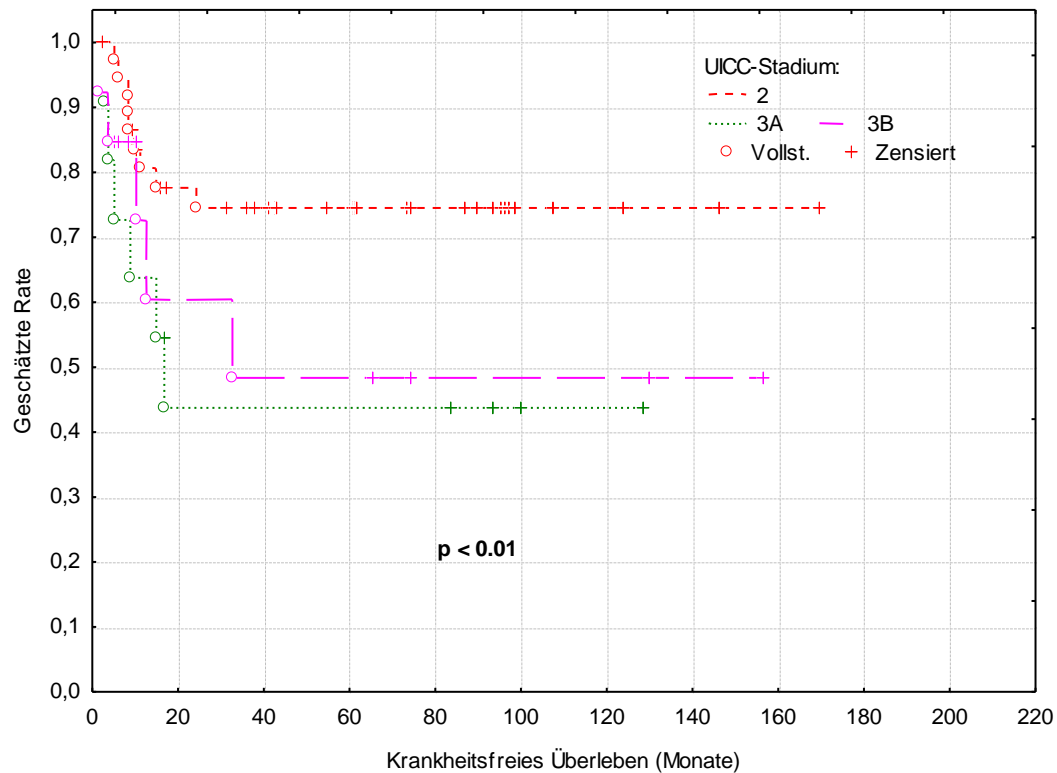


Abbildung 32: Stomafreies Überleben in Abhängigkeit von dem gemessenen UICC-Stadium (1, 2, 3A, 3B)

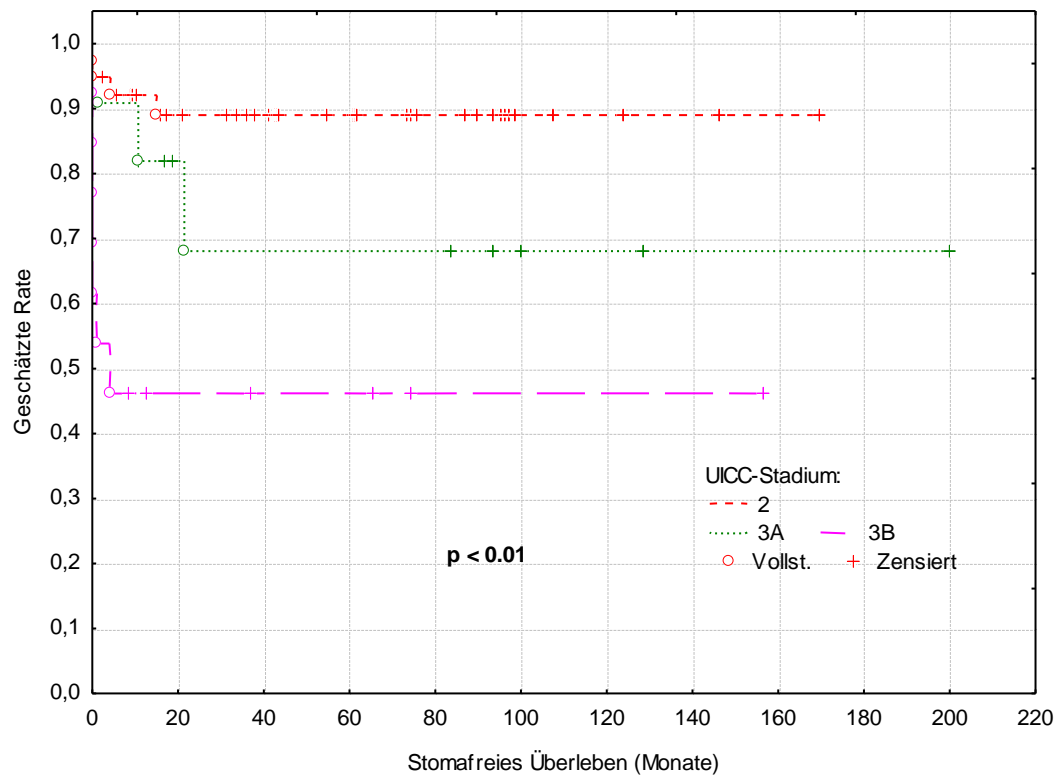


Abbildung 33: Krankheitsspezifisches Überleben in Abhängigkeit von Anämie während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)

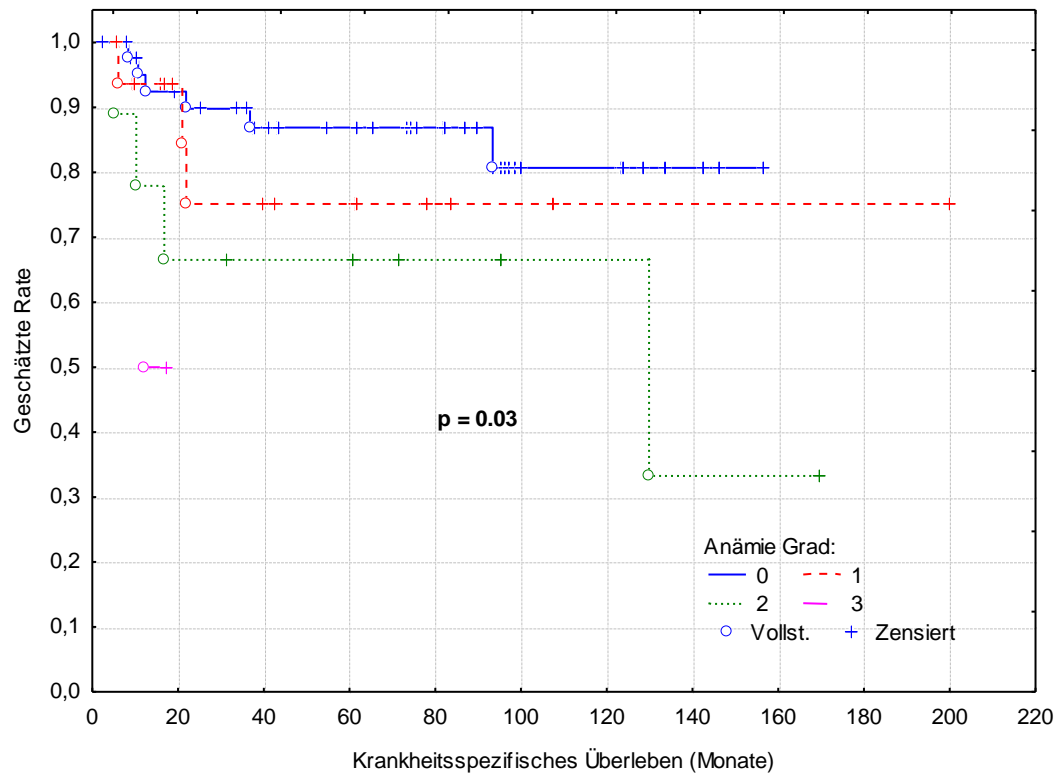


Abbildung 34: Stomafreies Überleben in Abhängigkeit von Anämie während der Radiochemotherapie (Grad 0 - 3)

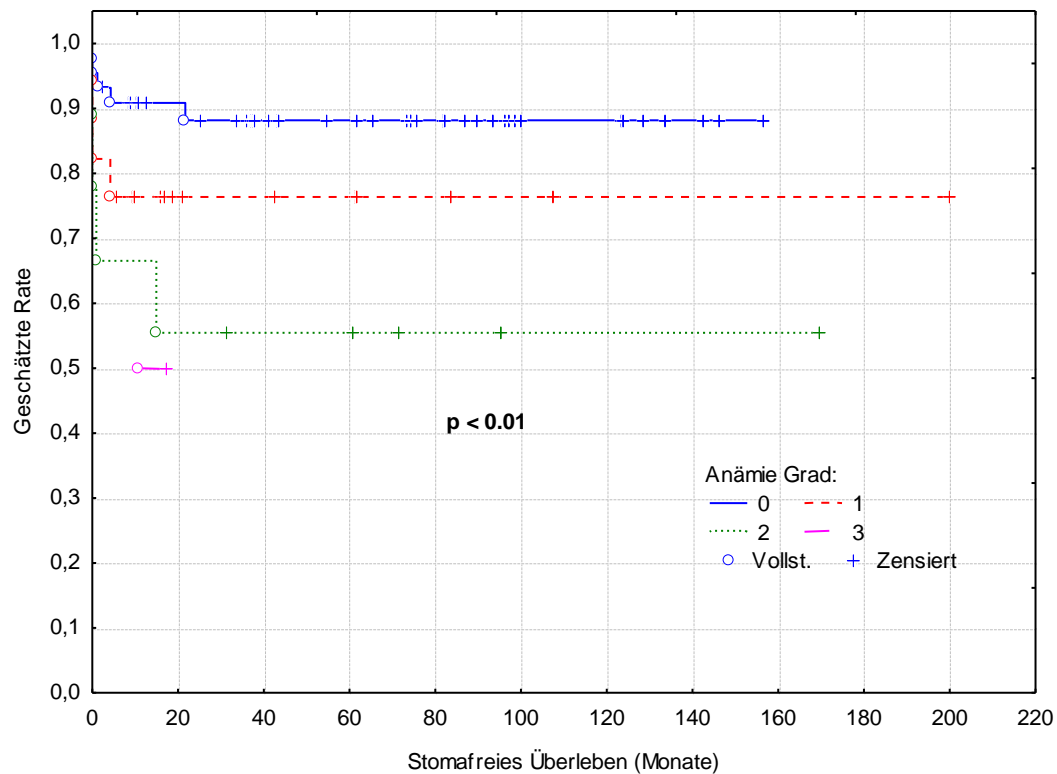


Abbildung 35: Loko-regionäre Kontrolle in Abhängigkeit vom Geschlecht (männlich/weiblich)

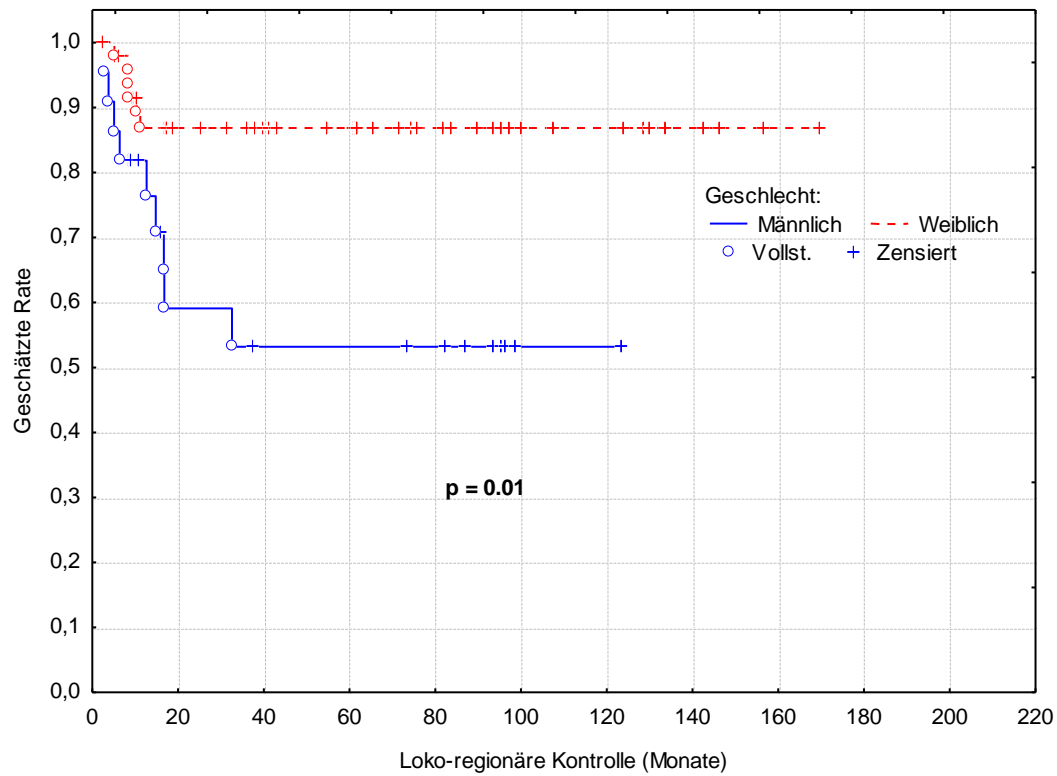
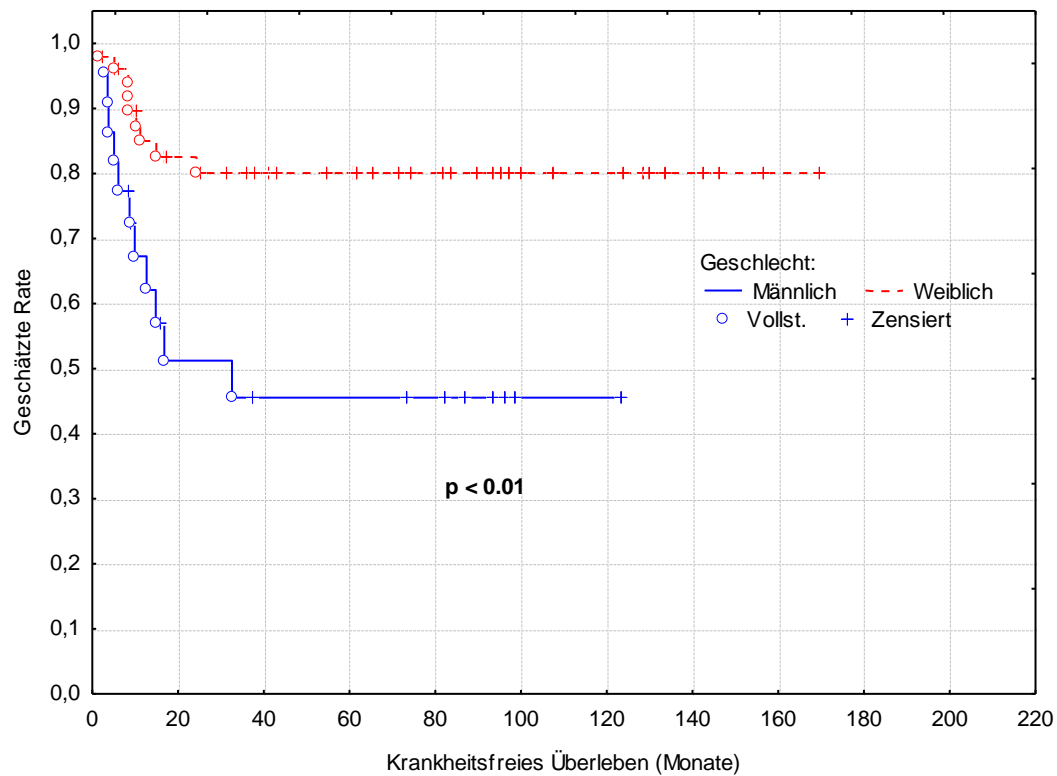


Abbildung 36: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht (männlich/weiblich)



7 Literaturverzeichnis

- Allal A, Kurtz JM, Pipard G, Marti MC, Miralbell R, Popowski Y and Egeli R (1993): Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27(1): 59-66
- Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, Peiffert D, van Glabbeke M and Pierart M (1997): Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 15(5): 2040-2049
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Rock CE, Stewart AK, Ko CY and Halverson A (2009): Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Dis Colon Rectum* 52(4): 624-631
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen R, Baselga J, Raben D, Shin DM, Ove R, Jassem J, Amellal N, et al. (2005): The Relationship of Cetuximab-Induced Rash and Survival in Patients with Head and Neck Cancer Treated with Radiotherapy and Cetuximab. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(Supplement 1): S73-S73
- Borgmann K, Hoeller U, Nowack S, Bernhard M, Roper B, Brackrock S, Petersen C, Szymczak S, Ziegler A, Feyer P, et al. (2008): Individual radiosensitivity measured with lymphocytes may predict the risk of acute reaction after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71(1): 256-264
- Byars RW, Poole GV and Barber WH (2001): Anal carcinoma arising from condyloma acuminata. *Am Surg* 67(5): 469-472
- Chao C, Goldberg M and Hoffman JP (2000): Surgical salvage therapy: abdominoperineal resection for recurrent anal carcinoma, metastasectomy of recurrent colorectal cancer, and esophagectomy after combined chemoradiation. *Curr Opin Oncol* 12(4): 353-356
- Chavaudra J (1998): [Last ICRU recommendations for the prescription, recording and reporting of external beam therapy]. *Cancer Radiother* 2(5): 607-614
- Christiansen H, Hermann RM, Hille A, Weiss E, Nitsche M, Martin A, Hess CF and Pradier O (2004): Concomitant radiochemotherapy in primary inoperable advanced head and neck cancer with 5-fluorouracil and mitomycin-C. *Head Neck* 26(10): 845-853
- Clark J, Petrelli N, Herrera L and Mittelman A (1986): Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 57(2): 400-406
- Clark MA, Hartley A and Geh JI (2004): Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol* 5(3): 149-157
- Cox D (1972): Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 34: 187-220
- Cox JD, Stetz J and Pajak TF (1995): Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31(5): 1341-1346
- Cummings BJ (1997): The Role of Radiation Therapy With 5-Fluorouracil in Anal Cancer. *Semin Radiat Oncol* 7(4): 306-312
- Cummings BJ, Keane TJ, Thomas G, Harwood A and Rider W (1984): Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. *Cancer* 54(10): 2062-2068
- Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS and Catton CN (1991): Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21(5): 1115-1125

- Cuzick J, Sestak I, Cella D and Fallowfield L (2008): Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9(12): 1143-1148
- Dahl O, Horn A and Mella O (1994): Do acute side-effects during radiotherapy predict tumour response in rectal carcinoma? *Acta Oncol* 33(4): 409-413
- Daling JR, Weiss NS, Klopfenstein LL, Cochran LE, Chow WH and Daifuku R (1982): Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA* 247(14): 1988-1990
- Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, Maden C, Mandelson MT, Beckmann AM and Weiss NS (1992): Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 135(2): 180-189
- Daly T, Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, Lamb DS, Krawitz H, Hamilton C, Keller J, Tripcony L and Walker Q (2003): The effect of anaemia on efficacy and normal tissue toxicity following radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 68(2): 113-122
- Das P, Crane CH and Ajani JA (2007a): Current treatment for localized anal carcinoma. *Curr Opin Oncol* 19(4): 396-400
- Das P, Bhatia S, Eng C, Ajani JA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Bhosale P, Delclos ME, Krishnan S, et al. (2007b): Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(3): 794-800
- DCTD, NCI, NIH and DHHS. (1998). "CTC Version 2.0." from http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf
- Dellas K, Bache M, Pigorsch SU, Taubert H, Kappler M, Holzapfel D, Zorn E, Holzhausen HJ and Haensgen G (2008): Prognostic impact of HIF-1alpha expression in patients with definitive radiotherapy for cervical cancer. *Strahlenther Onkol* 184(3): 169-174
- Dietz A, Rudat V, Conradt C, Vanselow B, Wollensack P, Staar S, Eckel H, Volling P, Schroder M, Wannemacher M, et al. (2000): [Prognostic value of hemoglobin level for primary radiochemotherapy of head-neck carcinomas]. *Hno* 48(9): 655-664
- Dörr W, Zimmermann JS and Seegenschmiedt MH: Nebenwirkungen in der Radioonkologie: klinisches Kompendium. Urban & Vogel, München 2000
- Dunst J, Reichard U, Wolf N and Sauer R (1987): [Function-preserving treatment of anal cancer using simultaneous radio- and chemotherapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 112(31-32): 1201-1205
- Eby LS and Sullivan ES (1969): Current concepts of local excision of epidermoid carcinoma of the anus. *Dis Colon Rectum* 12(5): 332-337
- Ellenhorn JD, Enker WE and Quan SH (1994): Salvage abdominoperineal resection following combined chemotherapy and radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus. *Ann Surg Oncol* 1(2): 105-110
- Fein DA, Lee WR, Hanlon AL, Ridge JA, Langer CJ, Curran WJ, Jr. and Coia LR (1995): Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 13(8): 2077-2083
- Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Rotman M, Kerman H, Coia L, et al. (1996): Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 14(9): 2527-2539
- Frisch M (2002): Inzidenz und Risikofaktoren des Analkarzinoms. *Der Onkologe* 8(6): 562-568
- Frisch M, Olsen JH and Melbye M (1994a): Malignancies that occur before and after anal cancer: clues to their etiology. *Am J Epidemiol* 140(1): 12-19

- Frisch M, Olsen JH, Bautz A and Melbye M (1994b): Benign anal lesions and the risk of anal cancer. *N Engl J Med* 331(5): 300-302
- Frisch M, Biggar RJ and Goedert JJ (2000): Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 92(18): 1500-1510
- Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T and Petrelli NJ (1997): Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg* 185(5): 494-505
- Gerard Jp, Ayzac L, Hun D, Romestaing P, Coquard R, Ardiet JM and Mornex F (1998): Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatinum. Long-term results in 95 patients. *Radiother Oncol* 46(3): 249-256
- Gervaz P, Buchs N and Morel P (2008): Diagnosis and management of anal cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 10(5): 502-506
- Gnant M: *Chirurgische Onkologie: Strategien und Standards für die Praxis*. Springer, Berlin 2008
- Göke B and Beglinger C: *Gastroenterologie systematisch*. Uni-Med Verlag Ag, Bremen 2007
- Grabenbauer GG: Analkanal; in: *Radioonkologie: Klinik, Band 2*; Bamberg M, Molls M and Sack H; Zuckschwerdt, München 2004, S. 641-657
- Grabenbauer GG and Köhne C-H: Analkarzinom; in: *Therapiekonzepte Onkologie*; Seeber S and Schütte J; Springer, Berlin 2003, S. 946-971
- Grabenbauer GG, Wolf N, Dunst J and Sauer R (1989): [Anal canal carcinoma: diagnosis--therapy--prognosis]. *Strahlenther Onkol* 165(12): 829-836
- Grabenbauer GG, Schneider IH, Gall FP and Sauer R (1993): Epidermoid carcinoma of the anal canal: treatment by combined radiation and chemotherapy. *Radiother Oncol* 27(1): 59-62
- Grabenbauer GG, Panzer M, Hultenschmidt B, Doker R, Huber K, Kuhne-Velte HJ, Hutter M, Ruhl U, Budach V, Wendt T, et al. (1994): [The prognostic factors following the simultaneous radiochemotherapy of anal canal carcinoma in a multicenter series of 139 patients]. *Strahlenther Onkol* 170(7): 391-399
- Grabenbauer GG, Matzel KE, Schneider IH, Meyer M, Wittekind C, Matsche B, Hohenberger W and Sauer R (1998): Sphincter preservation with chemoradiation in anal canal carcinoma: abdominoperineal resection in selected cases? *Dis Colon Rectum* 41(4): 441-450
- Grabenbauer GG, Kessler H, Matzel KE, Sauer R, Hohenberger W and Schneider IH (2005): Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: long-term results of 101 patients. *Dis Colon Rectum* 48(9): 1742-1751
- Grant DG, Hussain A and Hurman D (1999): Pre-treatment anaemia alters outcome in early squamous cell carcinoma of the larynx treated by radical radiotherapy. *J Laryngol Otol* 113(9): 829-833
- Greenall MJ, Quan SH and DeCosse JJ (1985): Epidermoid cancer of the anus. *Br J Surg* 72 Suppl(103): S97-103
- Hager T and Hermanek P: *Maligne Tumoren der Analregion.*; in: *Chirurgische Onkologie*; Gall F, Hermanek P and Tonak J; Springer, Berlin 1986, S. 581-589
- Haydaroglu A, Yurut V, Arican A, Yalman D, Bulent Aras A, Esassolak M and Ozkok S (2002): The impact of the haemoglobin level on the response to radiotherapy. *J Buon* 7(1): 31-34
- Hendry JH, Jeremic B and Zubizarreta EH (2006): Normal tissue complications after radiation therapy. *Rev Panam Salud Publica* 20(2-3): 151-160
- Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM and Smith JS (2009): Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer* 124(10): 2375-2383

- Jakate SM and Saclarides TJ (1993): Immunohistochemical detection of mutant P53 protein and human papillomavirus-related E6 protein in anal cancers. *Dis Colon Rectum* 36(11): 1026-1029
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C and Thun M J (2006): Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 56(2): 106-130
- Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM and Daling JR (2004): Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 101(2): 281-288
- Kaplan EL and Meier P (1958): Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481
- Khalil PN, Kleespies A and Siebeck M (2010): Chirurgische Therapie von Analkarzinomen und AIN bei HIV. *HIV&more* 2010(3): 34-35
- Kuhnt T, Richter C, Enke H and Dunst J (1998): Acute radiation reaction and local control in breast cancer patients treated with postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 174(5): 257-261
- Lohr F and Wenz F: *Strahlentherapie kompakt*. Elsevier, Urban & Fischer, München 2007
- Lorenz HP, Wilson W, Leigh B, Crombleholme T and Schecter W (1991): Squamous cell carcinoma of the anus and HIV infection. *Dis Colon Rectum* 34(4): 336-338
- Maggard MA, Beanes SR and Ko CY (2003): Anal canal cancer: a population-based reappraisal. *Dis Colon Rectum* 46(11): 1517-1523; discussion 1523-1514; author reply 1524
- Marti MC (1992): [Epidermoid cancers of the anal canal]. *Rev Prat* 42(1): 64-68
- Melbye M, Rabkin C, Frisch M and Biggar RJ (1994a): Changing patterns of anal cancer incidence in the United States, 1940-1989. *Am J Epidemiol* 139(8): 772-780
- Melbye M, Cote TR, Kessler L, Gail M and Biggar RJ (1994b): High incidence of anal cancer among AIDS patients. The AIDS/Cancer Working Group. *Lancet* 343(8898): 636-639
- Nahas CS, Shia J, Joseph R, Schrag D, Minsky BD, Weiser MR, Guillem JG, Paty PB, Klimstra DS, Tang LH, et al. (2007): Squamous-cell carcinoma of the rectum: a rare but curable tumor. *Dis Colon Rectum* 50(9): 1393-1400
- Nguyen WD, Mitchell KM and Beck DE (2004): Risk factors associated with requiring a stoma for the management of anal cancer. *Dis Colon Rectum* 47(6): 843-846
- Nigro ND, Vaitkevicius VK and Considine B Jr. (1974): Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 17(3): 354-356
- Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L and Kinzie JJ (1983): Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 51(10): 1826-1829
- Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S and Glimelius B (2002): Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg* 89(11): 1425-1429
- Papillon J (1990): Effectiveness of combined radio-chemotherapy in the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19(5): 1217-1218
- Peiffert D, Bey P, Pernot M, Hoffstetter S, Marchal C, Beckendorf V and Guillem F (1997): Conservative treatment by irradiation of epidermoid carcinomas of the anal margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39(1): 57-66
- Peiffert D, Giovannini M, Ducreux M, Michel P, Francois E, Lemanski C, Mirabel X, Cvitkovic F, Luporsi E, Conroy T, et al. (2001): High-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in patients with locally advanced squamous-cell anal canal cancer: final results of a phase II study. *Ann Oncol* 12(3): 397-404
- Pintor MP, Northover JM and Nicholls RJ (1989): Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg* 76(8): 806-810

- Pradier O, Lederer K, Hille A, Weiss E, Christiansen H, Schmidberger H and Hess CF (2005): Concurrent low-dose cisplatin and thoracic radiotherapy in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a phase II trial with special reference to the hemoglobin level as prognostic parameter. *J Cancer Res Clin Oncol* 131(4): 261-269
- Rades D, Stoehr M, Meyners T, Bohlen G, Nadrowitz R, Dunst J, Schild SE, Wroblewski J, Albers D, Schmidt R, et al. (2008): Evaluation of prognostic factors and two radiation techniques in patients treated with surgery followed by radio(chemo)therapy or definitive radio(chemo)therapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Strahlenther Onkol* 184(4): 198-205
- Roed H, Engelholm SA, Svendsen LB, Rosendal F and Olsen KJ (1996): Pulsed dose rate (PDR) brachytherapy of anal carcinoma. *Radiother Oncol* 41(2): 131-134
- Roohipour R, Patil S, Goodman KA, Minsky BD, Wong WD, Guillem JG, Paty PB, Weiser MR, Neuman HB, Shia J, et al. (2008): Squamous-cell carcinoma of the anal canal: predictors of treatment outcome. *Dis Colon Rectum* 51(2): 147-153
- Rubin P, Constine LS 3rd, Fajardo LF, Phillips TL and Wasserman TH (1995): EORTC Late Effects Working Group. Overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system. *Radiother Oncol* 35(1): 9-10
- Salmon RJ, Fenton J, Asselain B, Mathieu G, Girodet J, Durand JC, Decroix Y, Pilleron JP and Rousseau J (1984): Treatment of epidermoid anal canal cancer. *Am J Surg* 147(1): 43-48
- Schmoll HJ, Meyer HJ, Wilke H and Pichlmayr R: Aktuelle Therapie gastrointestinaler Tumoren. Springer, Berlin 1992
- Schneider IHF, Grabenbauer GG, Köckerling F, Sauer R and Gall FP: Die Therapie des Analkarzinoms; in: *Jahrbuch der Chirurgie*; Bünte H and Junginger T; Biermann, Zülpich 1993, S. 63-73
- Seegenschmiedt MH, Müller RP, Höffken K, Junginger T and Sauer HJ (2000): LENT-SOMA Kriterien. *Dtsch Arztebl* 97(37): A 2395 - 2401
- Sillman FH, Sentovich S and Shaffer D (1997): Ano-genital neoplasia in renal transplant patients. *Ann Transplant* 2(4): 59-66
- Sinn HP, Hermanek P, Wagner G and Wittekind CH: Organspezifische Tumordokumentation, Internetfassung. Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Heidelberg 2003
- Sischy B (1985): The use of radiation therapy combined with chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the anus and marginally resectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11(9): 1587-1593
- Sobin LH, Wittekind C and Cancer International Union against: TNM classification of malignant tumours. Wiley-Liss, New York 2002
- Strasser H, Grabenbauer GG, Sprung CN, Sauer R and Distel LV (2007): DNA double-strand break induction and repair in irradiated lymphoblastoid, fibroblast cell lines and white blood cells from ATM, NBS and radiosensitive patients. *Strahlenther Onkol* 183(8): 447-453
- Trog D and Wendt TG (1998): Organ-Preserving Radiochemotherapy of the Anal Carcinoma. *Onkologie* 21(2): 130-135
- Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, Gunderson L, McCormick B, Morrisintegral M, Rich T, et al. (2000): Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47(1): 13-47
- Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, et al. (2003): CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 13(3): 176-181

- UKCCCR (1996): Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 348(9034): 1049-1054
- Wagner Jp, Mahe MA, Romestaing P, Rocher FP, Berger C, Trillet-Lenoir V and Gerard JP (1994): Radiation therapy in the conservative treatment of carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29(1): 17-23
- Weber Dc, Kurtz JM and Allal AS (2001): The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50(3): 675-680
- Wittekind CH, Meyer HJ and Bootz F: TNM. Springer Verlag, Berlin 2003
- Wolff HA, Bosch J, Jung K, Overbeck T, Hennies S, Matthias C, Hess CF, Roedel RM and Christiansen H (2010a): High-grade acute organ toxicity as positive prognostic factor in primary radio(chemo)therapy for locally advanced, inoperable head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 186(5): 262-268
- Wolff HA, Gaedcke J, Jung K, Hermann RM, Rothe H, Schirmer M, Liersch T, Herrmann MK, Hennies S, Rave-Frank M, et al. (2010b): High-grade acute organ toxicity during preoperative radiochemotherapy as positive predictor for complete histopathologic tumor regression in multimodal treatment of locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 186(1): 30-35
- Wolff HA, Daldrop B, Jung K, Overbeck T, Hennies S, Matthias C, Hess CF, Roedel RM and Christiansen H (2011): High-grade acute organ toxicity as positive prognostic factor in adjuvant radiation and chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Radiology* 258(3): 864-871
- Wong CS, Tsao MS, Sharma V, Chapman WB, Pintilie M and Cummings BJ (1999): Prognostic role of p53 protein expression in epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45(2): 309-314
- Wong S, Gibbs P, Chao M, Jones I, McLaughlin S, Tjandra J, Faragher I and Green M (2004): Carcinoma of the anal canal: a local experience and review of the literature. *ANZ J Surg* 74(7): 541-546

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn Prof. Dr. Dr. med. C. F. Hess
für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in der Abteilung für Strahlentherapie schreiben zu können.

- Herrn Prof. Dr. med. H. Christiansen
für die Ermöglichung der vorliegenden Arbeit und seine Unterstützung als mein Doktorvater.

- Herrn Dr. med. H. A. Wolff
für die Hilfe bei der Umsetzung der Arbeit als mein Betreuer durch konstruktive Kritik, viel geopferte Zeit, ein offenes Ohr für alle Probleme und unerschöpflichen Optimismus.

- Herrn Dr. rer. nat. K. Jung
für viele hilfreiche Informationen bezüglich statistischer Fragestellungen.