

**Primäre Radiochemotherapie des Analkarzinoms,
langfristige Heilung und Funktionserhalt
- eine retrospektive Analyse -**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Karpa, Richard Grigori

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Hehr
2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Zips

Diese Arbeit ist meiner Mutter Sofia Karpa gewidmet

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung	9
1.1 Das Analkarzinom	9
1.1.1 Epidemiologie	9
1.1.2 Ätiologie	10
1.1.3 Anatomie	11
1.1.3.1 Sphinkter und Kontinenz	12
1.1.3.2 Gefäßversorgung und Innervation	13
1.1.3.3 Lymphabfluss	14
1.1.4 Histologie	15
1.1.5 Metastasierung	16
1.1.5.1 Lymphknotenstationen	16
1.1.5.2 Fernmetastasen	17
1.1.6 TNM- und Stadieneinteilung nach UICC	17
1.1.7 Therapie	19
1.1.7.1 Chirurgie	19
1.1.7.2 Abdomino-perineale Rektumexstirpation nach Miles	19
1.1.7.3 Strahlentherapie	19
1.1.7.4 Die kombinierte Radio- /Chemotherapie	20
1.1.8 Komplikationen und Funktionsverlust des Schließmuskels	22
1.2 Zielsetzung der Arbeit	23
2 Material und Methoden	25
2.1 Untersuchtes Patientenkollektiv	25
2.1.1 Geschlechterverteilung	25
2.1.2 Altersverteilung	25
2.1.3 Erhebung der Daten und Nachuntersuchung	25
2.2 Tumor	26
2.2.1 UICC und ICD-10	26

2.2.2	Histologie	29
2.2.3	Staging	29
2.3	Therapie	31
2.3.1	Chirurgische Therapie	32
2.3.1.1	Chirurgische Interventionen	32
2.3.1.2	Kontinenzverlust	33
2.3.1.3	Gesamtüberleben und Kontinenz	35
2.3.2	Die kombinierte Radio-/Chemotherapie	36
2.3.2.1	Chemotherapie	36
2.3.2.2	Bestrahlung	36
2.3.2.2.1	Teil 1-Perkutan, Primärtumor und LAW	36
2.3.2.2.2	Teil 2-Primärtherapie und Boost	38
2.3.2.3	Bestrahlungstechniken	38
2.4	Nebenwirkungen der Therapie	41
2.5	Statistische Erhebung und Auswertung	42
2.5.1	Die Auswertung der univariaten Analyse	42
2.5.2	Die Auswertung der multivariaten Analyse	42
3	Ergebnisse	44
3.1	Gesamtüberleben	44
3.1.1	Geschlecht	45
3.1.2	Kombinierte Radio-/Chemotherapie	46
3.1.3	Chemotherapie	47
3.1.4	Applizierte Gesamtdosis	48
3.1.5	Einfluss der T- und UICC-Stadien	50
3.1.5.1	T-Primärtumor	50
3.1.5.2	Stadien I bis IIIb nach UICC	50
3.1.6	Nichtsignifikante Ergebnisse	51
3.2	Krankheitsfreies Überleben	51
3.2.1	Bestrahlungsdosis	52
3.2.2	Einfluss der T- und UICC-Stadien	54
3.2.2.1	T-Primärtumor	54

3.2.2.2	Stadien I bis IIIb nach UICC	55
3.2.3	Nichtsignifikante Ergebnisse	56
3.3	Lokoregionäre Tumorkontrolle	57
3.3.1	Gesamtdosis	58
3.3.2	Einfluss des Stadiums und der Primärgröße des Tumors	59
3.3.2.1	T-Primärtumor	59
3.3.2.2	Stadien I bis IIIb nach UICC	60
3.3.3	Nicht signifikante Ergebnisse	61
3.4	Kolostomiefreies Überleben	62
3.4.1	Radio-/Chemotherapie	63
3.4.2	Chemotherapie	64
3.4.3	Gesamtdosis der Bestrahlung	65
3.4.4	TN- und UICC-Stadien	66
3.4.4.1	T-Primärtumor	66
3.4.4.2	N-Regionäre Lymphknoten	67
3.4.4.3	Stadien I bis IIIb nach UICC	68
3.4.5	Nichtsignifikante Ergebnisse	69
3.4.6	Krankheitsbedingtes kolostomiefreies Überleben	70
3.4.7	Therapiebedingtes kolostomiefreies Überleben	70
3.5	Salvage Operation mit dauerhaftem Anus praeter	70
3.5.1	Radio-/Chemotherapie	71
3.5.2	Gesamtdosis	72
3.5.3	Einfluss der T- und UICC-Stadien	74
3.5.3.1	T-Primärtumor	74
3.5.3.2	Stadium I bis IIIb nach UICC	74
3.5.4	Nichtsignifikante Ergebnisse	75
3.6	Nebenwirkungen	76
3.6.1	Akute Nebenwirkungen und Einfluss auf das Gesamtüberleben	76
3.6.2	Chronische Nebenwirkungen und Einfluss auf das Gesamtüberleben	76
3.7	Multivariate Analyse	77
3.7.1	Gesamtüberleben	77

4	Diskussion	78
4.1	Univariate Analyse	78
4.1.1	Gesamtüberleben	79
4.1.2	Krankheitsfreies Überleben	79
4.1.3	Lokoregionäre Tumorkontrolle	79
4.1.4	Kolostomiefreies Überleben und Funktionserhalt	79
4.1.5	Salvage-OP-freies Überleben	80
4.1.6	Therapie	81
4.1.6.1	Radiotherapie	81
4.1.6.2	Art der Bestrahlung	81
4.1.6.3	Gesamtbestrahlungsdosis	82
4.1.7	Prognostische Faktoren	84
4.1.7.1	Geschlecht	84
4.1.7.2	T-Primärgröße	85
4.1.7.3	N-Lymphknotenmetastasen	85
4.1.7.4	UICC-Stadien	85
4.2	Multivariate Analyse	86
4.3	Konklusion	86
5	Zusammenfassung	88
6	Literaturverzeichnis	90
	Tabellenverzeichnis	97
	Abbildungsverzeichnis	98
	Anhang	100
	Eigenanteil	101
	Danksagung	102

Abkürzungsverzeichnis

ACCORD 03:	Studie von Conroy et al.2009
ACT II	Studie von James et al.2009
Abb.:	Abbildung
AIN:	Anale intraepitheliale Neoplasie
AP:	Anus praeter
Art.:	Arterie
bzw.:	beziehungsweise
ca.:	ungefähr
CALB 9281:	Studie von Meropol et al. 2008
CD 4:	Cluster of Differentiation 4
Cis:	Carcinoma in situ
CT:	Computertomographie
CTCAE:	Common Terminology Criteria of Adverse Events
et al.:	und weitere
EQD 2:	Äquivalentdosis in 2 Gray
E 4292:	Studie von Martenson et al. 1996
5-FU:	5-Flourouracil
Gy:	Gray
h:	Stunde
HIV:	Humanes Immundefizienzvirus
HPV:	Humane Papillomaviren
IMRT:	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
Ir:	Iridium
KG:	Körpergewicht
kg:	Kilogramm
KöF:	Körperoberfläche
LAW:	Lymphabflusswege
M.:	Musculus
m ² :	Quadratmeter
MeV:	Mega- Elektronenvolt
mg:	Milligramm
MMC:	Mitomycin C
MRT:	Magnetresonanztomographie
N.:	Nervus
Nn.:	Nervi
OP:	Operation
PET:	Positronenemissionstomographie
p-Wert:	Anhand des Log-Rang-Tests ermittelt zur Bestimmung statistischer Signifikanz
Ra:	Radium
RCT:	Radio-/Chemotherapie
RTOG:	Radiation Therapy Oncology Group
Stoma:	„Mund, Öffnung“ bezeichnet hier künstlichen Darmausgang
Tab.:	Tabelle
UICC:	Union Internationale Contre le Cancer
UKCCCR:	United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research
V.:	Vena
vs.:	versus
Vv.:	Venae
WHO:	World Health Organisation
XRT:	Radiotherapie

1 Einleitung

1.1 Das Analkarzinom

Das Analkarzinom ist ein maligner Tumor des Gastrointestinaltraktes, welcher sowohl ein invasives Wachstum als auch eine Tendenz zur Metastasierung aufweist (Klotz et al. 1967). Es stellt eine seltene Form von gastrointestinalen Krebserkrankungen dar, mit einem Anteil von 1,5% (Uronis und Bendell 2007). Den größten Anteil an Analkarzinomen bilden Plattenepithelkarzinome, welche aus einer analen intraepithelialen Neoplasie entstehen (Böcker 2012, Poggio 2011). Eine Anzahl an Risikofaktoren begünstigt das Entstehen dieser Tumoren. Das mit Abstand häufigste Symptom stellt die anale Blutung dar, welche besonders bei der Defäkation auftritt. Weitere Symptome sind Schmerz, Juckreiz und eine tastbare Raumforderung, welche von den Patienten meist selber entdeckt wird (Dobrowsky 1988, Kuehn et al. 1968, Klotz et al. 1967). Die 5-Jahres-Überlebensrate hat sich durch die kombinierte Radio-/Chemotherapie deutlich verbessert (UKCCCR 1996, Nigro et al. 1974, Nigro et al. 1983, Nigro et al. 1993).

1.1.1 Epidemiologie

Der Altersgipfel des Analkarzinoms liegt bei 60 Jahren und die Inzidenz beträgt ca. 0,3-1/100 000 (Lindner und Kneschaurek 1996, Uronis und Bendell 2007, Kim et al. 2013). Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer, die Ratio liegt bei 3:2 bis zu 5:1 (Dobrowsky 1988, Uronis und Bendell. 2007, Goldman et al. 1988). Die weitaus häufigste Lokalisation ist der Analkanal, dieser macht 75% aus. Nur ein Viertel der Analkarzinome entsteht im Bereich des Analrandes, diese sind jedoch bei Männern um das 4-fache häufiger als bei Frauen (Dobrowsky 1988, Goldman et al. 1988, Klotz et al. 1967). Die Diagnosestellung erfolgt häufiger erst in fortgeschrittenen Stadien (Jensen et al. 1987).

1.1.2 Ätiologie

Es gibt empirisch evaluierte Daten, die dafür sprechen, die Entstehung eines Analkarzinoms zu begünstigen bzw. solche, die mit einem Analkarzinom vergesellschaftet sind. Dazu zählen: Eine Infektion mit einem Humanen Papillomavirus, eine Infektion mit einem Humanen Immundefizienzvirus oder eine andere Form der Immunsuppression und der Konsum von Nikotin (Ryan et al. 2000, Lu et al. 2011, Newsom-Davis und Bower 2010, Poggio 2011, Potterat et al. 2011).

Die Infektion mit dem Humanen Papillomavirus stellt mittlerweile eines der am besten evaluierten Risiken in Bezug auf die Entstehung des Analkarzinomes dar (Lu et al. 2011, Uronis und Bendell 2007). Dabei sind low-risk von high-risk HPV Serotypen zu unterscheiden. Zu den high-risk HPV Serotypen zählen unter anderem Typ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, wobei der Typ 16 mit ca. 70% Anteil an den durch HPV verursachten Analkarzinomen den häufigsten darstellt (Lu et al. 2011, Poggio 2011). Häufige Vorstufen des invasiven Karzinoms stellen Condylomata acuminata dar, jedoch eher bei Infektionen mit einem high-risk Serotypen. Somit sind diese epithelialen Wucherungen fakultative Präcancerosen (Böcker 2012, Poggio 2011, Newsom-Davis und Bower 2010). Die Übertragung erfolgt über Geschlechtsverkehr, besonders riskant scheint hierbei ungeschützter Analverkehr zu sein. Eine Gruppe, welche ein großes Risiko trägt, sind homosexuelle Männer, die Analverkehr mit verschiedenen Partnern praktizieren (Lu et al. 2011, Poggio 2011, Newsom-Davis und Bower 2010, Ryan et al. 2000).

HIV begünstigt die Progression von bestehenden geringgradigen Dysplasien. Eine CD4-Anzahl unter 200/mm³ gilt als erhöhtes Risiko (Uronis und Bendell 2007, Poggio 2011). Der Nikotinkonsum fördert durch mutagene Inhaltsstoffe DNA-Strangbrüche und ist neben dem Analkarzinom mit einer Vielzahl von weiteren Neoplasien assoziiert (Böcker 2012). Es besteht ebenso ein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und der Entstehung eines Analkarzinoms, welcher unabhängig vom Alter ist (Uronis und Bendell 2007). Einen möglichen Zusammenhang stellt die Immunsuppression dar, beispielsweise durch Organtransplantationen oder Infektionen

(Uronis und Bendell 2007, Lu et al. 2011). Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie der Colitis ulcerosa oder dem Morbus Crohn haben sich keine Assoziationen finden lassen. Ebenso haben mechanische Irritationen wie Fissuren, Fisteln oder Hämorrhiden keinen Einfluss auf die Entstehung von Analkarzinomen (Ryan et al. 2000).

1.1.3 Anatomie

Der Analkanal ist ca. 3-4 cm lang und geht an der Flexura perinealis aus dem Rektum hervor. Die Grenzlinie hierbei stellt die Junctio anorectalis dar. Nach diesem Übergang kommt der grösste Abschnitt des Analkanals, welcher durch 8-10 Schleimhautfalten, den Columnae anales, gebildet wird. Diese Falten sind in Längsrichtung ausgerichtet und entstehen durch Bündel glatter Muskulatur in der Wand des Analkanals. In dieser Wand befindet sich das Corpus cavernosum recti. Dieser ist ein arteriell versorgter Schwellkörper. Am aboralen Ende sind die Columnae anales über die Valvae anales miteinander verbunden. Durch diese Verbindung entstehen Krypten, in welchen sich die Proktodealdrüsen befinden. Aboral der Columnae anales folgt die Zona alba. Diese ist besonders fest mit dem Untergrund verwachsen und sieht deshalb makroskopisch weiß aus. Begrenzt wird diese Zone durch zwei Linien:

- oral durch die Linea pectinata: Grenze zu den Columnae anales
- aboral durch durch die Linea dentata: Grenze zur äußeren Analhaut

Die Zona alba ist eine Übergangszone zwischen Darmschleimhaut und Haut, deshalb trägt sie auch den Namen „Zona transitionales“. Dieser Bereich ist aus funktionellen Gründen sehr dehnbar und gleichzeitig sehr schmerzempfindlich (Aumüller et al. 2006, Schünke et al. 2009, Klotz et al. 1967, Ryan et al. 2000).

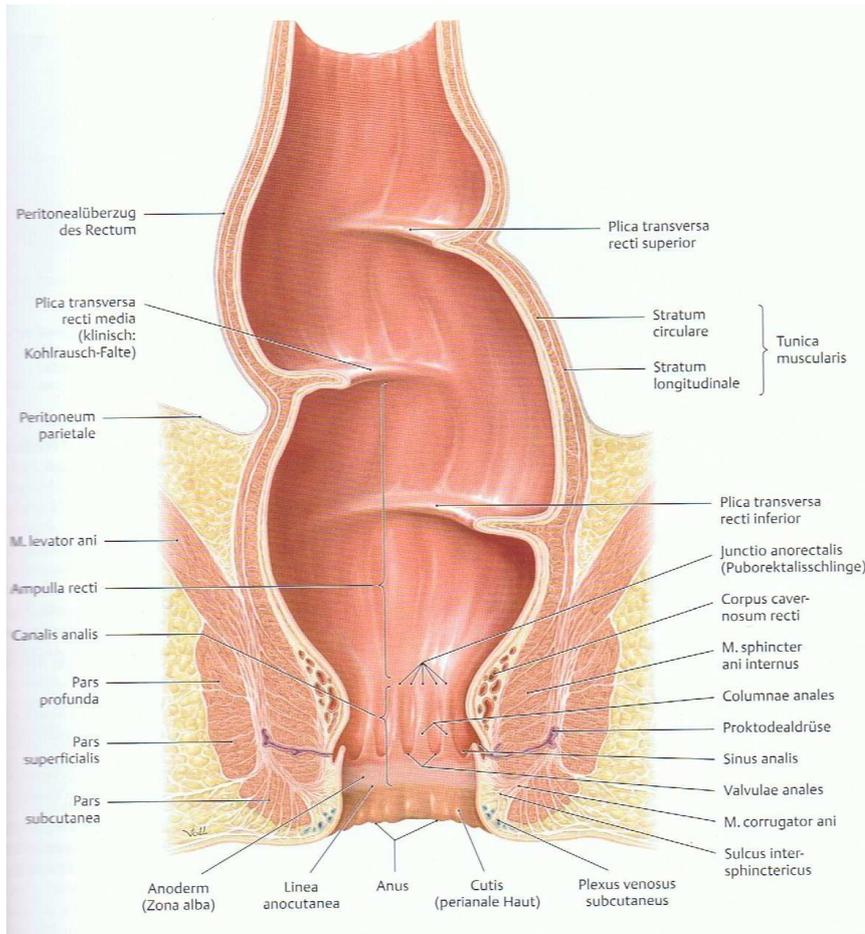


Abb.1: Anatomie Analkanal, Prometheus 2009

1.1.3.1 Sphinkter und Kontinenz

An dem Sphinktersystem sind insgesamt 3 Muskeln beteiligt, welche die Kontinenz ermöglichen:

- M. sphinkter ani internus:
Dieser Muskel ist glatt und unterliegt somit nicht der willkürlichen Innervation. Er umgibt die oberen 2/3 des Analkanals und befindet sich in Dauerkontraktion. Erst beim Vorgang der Defäkation und der damit verbundenen mechanischen Dehnung erschlafft dieser.
- M. sphinkter ani externus:
Dieser Muskel ist quergestreift und kann willentlich angesteuert werden. Er teilt sich in drei Teile auf: Pars profunda, Pars superficialis und Pars subcutanea, welche eine Art Hautmuskel darstellt.

Bei der Defäkation wird über die Ansteuerung durch parasymphatische Fasern dieser Muskel schlaff.

- M. puborectalis:

Dieser Muskel ist ebenfalls quergestreift. Er entspringt am Os pubis und umschlingt den unteren Teil des Rektums schlingenartig. Durch dessen Kontraktion wird das Rektum nach ventral gezogen und die natürliche Biegung, in der der Analkanal aus dem Rektum hervorgeht, noch vergrößert. Durch diesen Vorgang wird die Defäkation erschwert (Aumüller et al. 2006, Schünke et al. 2009).

1.1.3.2 Gefäßversorgung und Innervation

Für die arterielle Gefäßversorgung des Analkanals sind zwei Gefäße maßgebend.

- Art. rectalis superior:

Diese geht als letzter Ast aus der Art. mesenterica inferior hervor. Die Aufgaben dieser Arterie sind zum einen die Hauptversorgung des Rektums und zum anderen die alleinige Versorgung des Corpus cavernosum recti.

- Art. rectalis inferior:

Diese entspringt aus der Art. pudenda interna und ist damit dem Stromgebiet der Art. iliaca interna zugehörig. Es entspringt jeweils eine auf der rechten und linken Seite. Diese versorgen den Analkanal und die Sphinktermuskulatur.

Der venöse Abfluss erfolgt analog zu der arteriellen Versorgung.

- V. rectalis superior:

Diese mündet über die V. mesenterica superior direkt in die V. portis hepatis und weiter in die Leber.

- Vv. rectales inferiores:
Der venöse Abflussweg führt über die Vv. iliacae internae in die V. cava inferior (Aumüller et al. 2006, Schünke et al. 2009).

Innervation:

Für die Innervation sind das vegetative und das somatische Nervensystem verantwortlich.

Der Sympathikus ist mit Ästen aus den Plexus hypogastricus superior und inferior als auch über die Nn. Splanchnici lumbales und sacrales für die Aufrechterhaltung der Kontinenz verantwortlich.

Der Parasympathikus ist über die Nn. splanchnici lumbales und sacrales für die Defäkation zuständig. Sympathikus und Parasympathikus innervieren den M. sphinkter ani internus und steuern somit die unwillkürliche Kontinenz.

Die willkürliche Steuerung des M. sphinkter ani externus läuft über den N. pudendus aus dem Plexus sacralis. Außerdem ist er für die Schmerzempfindung im Bereich der Zona alba und der Analhaut verantwortlich (Aumüller et al. 2006, Schünke et al. 2009).

1.1.3.3 Lymphabfluss

Der Abfluss lymphatischer Flüssigkeit aus dem Analkanal ist in 3 Etagen organisiert und teilt den Analkanal in einen oberen, mittleren und unteren Teil. Die Lymphe aus oberem Analkanal und Übergangsbereich zum Rektum werden über die Nodi mesenterici inferiores, die sich um die A. mesenterica inferior gruppieren, abgeleitet.

Die Lymphe des mittleren Abschnittes des Analkanals fließt zunächst zu den organnahen Nodi lymphoidei pararectales und dann weiter in die im Becken lokalisierten Nodi lymphoidei iliaci interni.

Aus dem unteren Bereich des Analkanals fließt die Lymphe in die Nodi lymphoidei inguinales superficialis, die in den Leisten anzutreffen sind (Aumüller et al. 2006, Nardi et al. 2012, Schünke et al. 2009).

1.1.4 Histologie

Das Analkarzinom wird aufgrund der Lokalisation in zwei Gruppen unterteilt: Karzinome des Analkanals mit einer Häufigkeit von ca. 80%, und Karzinome des Analrandes, die mit einer Häufigkeit von ca. 20% auftreten (Klotz et al. 1967, Goldman et al. 1988, Böcker 2012).

Beim Analkarzinom werden zwei Arten histologisch unterschieden: Das Plattenepithelkarzinom, das mit ca. 80% das eindeutig häufigere darstellt, und das Adenokarzinom mit ca. 11% Anteil an den Analkarzinomen. Den Rest stellen undifferenzierte und kleinzellige Karzinome dar (Böcker 2012; Lohr und Wenz 2003).

Das Plattenepithelkarzinom entsteht häufig aus Analen intraepithelialen Neoplasien (AIN), das sind begrenzte Plattenepithelstellen mit Verlust der Differenzierung. Somit stellen diese Vorstufen eines Karzinoms dar.

Zusammengefasst werden die AIN unter dem Morbus Bowen (Böcker 2012, Goldman et al. 1988, Ryan et al. 2000, Poggio 2011, Uronis und Bendell 2007, Newsom-Davis und Bower 2010).

Nach der WHO-Klassifikation von 2010 wird nicht mehr zwischen Plattenepithel-/ und Kloakogenemkarzinom unterschieden (Wittekind 2010, Ryan et al. 2000). Das Plattenepithelkarzinom hat drei Unterarten, die aufgrund der Lokalisation zustande kommen: Großzellig verhornende-/ großzellig nicht-verhornende und basaloide Karzinome (Lohr und Wenz 2003; Böcker 2012).

Das Adenokarzinom nimmt seinen Ursprung aus den Glandulae anales (Proktodealdrüsen) und ist dem Rektumkarzinom sehr ähnlich (Klotz et al. 1967, Goldman et al. 1988, Böcker 2012).

Eine wichtige anatomische Struktur stellt die Linea dentata dar. Sie ist die aborale Grenze zur äußeren Analhaut (Böcker 2012, Lohr und Wenz 2003, Klotz et al. 1967).

Proximal der Linea dentata gelegene Karzinome entstehen aus unterschiedlichen Regionen des Analkanals und werden in der Gruppe der Plattenepithelkarzinome zusammengefasst. Adenokarzinome an dieser Stelle haben ihren Ursprung im Rektum und werden behandelt wie Rektumkarzinome (Ryan et al. 2000). Distal der Linea dentata gelegene Karzinome entstehen aus mehrschichtig verhorntem Plattenepithel mit Talgdrüsen. Hier muss eine Differenzierung zu Hauttumoren stattfinden mit der Konsequenz, dass diese Tumore wie Hauttumore behandelt werden (Ryan et al. 2000, Wietfeldt und Thiele 2009, Dobrowsky 1988).

1.1.5 Metastasierung

Die Symptome, die das Analkarzinom verursachen, sind unspezifisch und haben häufig eine verspätete Diagnose zur Folge (Dobrowsky 1988, Uronis und Bendell 2007).

Es bestehen Zusammenhänge zwischen der Lokalisation des Primärtumors als auch dessen Größe und der Histologie (Dobrowsky 1988). Das basaloide Karzinom zeigt eine höhere Tendenz zu metastasieren als andere Arten (Dobrowsky 1988, Boman et al. 1984).

Ein weiterer Aspekt ist, dass Lymphknotenmetastasen nicht nur unilateral auftreten. Die Wahrscheinlichkeit für einen bilateralen Befall steigt mit der Tumorgöße (Salmon et al. 1984, Nardi et al. 2012).

1.1.5.1 Lymphknotensationen

Die regionären Lymphknoten stellen häufig die erste Metastasierungsebene dar, daher ist die Lokalisation des Primärtumors von großer Bedeutung (Boman et al. 1984, Salmon et al. 1984, Nardi et al. 2012).

Tumore, die sich im Analkanal bilden, metastasieren sowohl in die perirektalen als auch in die inguinalen Lymphknoten.

Dabei sind perirektale Metastasen mit ca. 30%-50% häufiger als inguinale Metastasen mit ca. 10%-20% (Lohr und Wenz 2003, Dobrowsky 1988).

Im Gegensatz zu den Tumoren, die im Analkanal entstehen, metastasieren Analrandtumoren bevorzugt in die Leistenregion (Lohr und Wenz 2003, Dobrowsky 1988, Nardi et al. 2012).

Desweiteren wurde beobachtet, dass Tumore, die im Analkanal eher lateral lokalisiert sind, auch eher die Tendenz haben, unilateral zu metastasieren. Im Gegensatz hierzu metastasieren median gelegene Tumore häufig bilateral (Nardi et al. 2012).

Die Prognose sowohl für das Langzeitüberleben als auch für das rezidivfreie Überleben hängen deutlich vom Befall und Befallsmuster von Lymphknoten ab (Nardi et al. 2012, Dobrowsky 1988, Lohr und Wenz 2003).

1.1.5.2 Fernmetastasen

Fernmetastasen sind solche, die sich außerhalb des regionären Bereiches finden lassen. Sie kommen dank moderner Methoden der Vorsorgeuntersuchungen und der Sensibilisierung sowohl von Medizinern als auch Patienten relativ selten im Vergleich zu früher (Kuehn et al. 1968) bereits bei der Erstdiagnose vor. Über den hämatogenen Weg, die Vv. Iliacae internae, V. cava inferior, V. mesenterica superior und V. portis hepatis, gelangen die Krebszellen zu den zentralen Organen. Das Organ, das mit Abstand das häufigste Ziel von Fernmetastasen darstellt, ist die Leber. Gefolgt von den Lungen, den Knochen (hierbei ist die Wirbelsäule ein häufiger Metastasierungsort) und dem Peritoneum (Kuehn et al. 1968, Dobrowsky 1988, Lohr und Wenz 2003, Klotz et al. 1967). Fernmetastasen haben nicht nur prognostische, sondern auch therapeutische Konsequenzen. Sobald Fernmetastasen diagnostiziert sind, wird ein kurativer Ansatz häufig verlassen.

1.1.6 TNM-/ und Stadieneinteilung nach UICC

Die TNM-Klassifikation bildet die Eigenschaften eines Tumors und die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Therapie und Prognose ab. Mit zunehmender Größe steigt auch die T-Gewichtung.

Dabei gibt es drei Unterteilungen: Bis 2 cm, 2-5 cm und größer als 5 cm (Grabenbauer et al. 2005, Kim et al. 2013). Mit den Lymphknotenmetastasen verhält es sich ähnlich. Es werden die regionären Lymphknoten, die Anzahl der befallenen Stationen und das Befallsmuster unilateral oder bilateral bewertet. Je mehr der Faktoren zutreffen, desto größer wird die N-Kategorie. Die Frage nach Metastasen wird mit „vorhanden“ oder „nichtvorhanden“ beantwortet. Die TNM-Klassifizierung hat sich aufgrund von Praktikabilität und der Berücksichtigung wichtiger Faktoren international durchgesetzt (Wittekind 2010).

UICC 2010	TNM		
	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2- 3	N0	M0
Stadium IIIa	T1- 3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadium IIIb	T4	N1	M0
	Jedes T	N2-3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach UICC 2010

Mit verschiedenen Techniken wie der klinischen Untersuchung, Röntgen, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Sonographie, Positronenemissionstomographie, Biopsie und Sentinel Lymphknoten Exstirpation kann man ein Staging zur Klassifizierung und Festlegung der Therapie durchführen.

Dabei sollte jedes Staging mit der körperlichen Untersuchung beginnen. Den letztendlichen Beweis sowie den Differenzierungsgrad des Tumors erbringt eine Biopsie.

1.1.7 Therapie

1.1.7.1 Chirurgie

Die chirurgische Therapie bei der Behandlung des Analkarzinoms ist zum einen sinnvoll bei der histologischen Sicherung im Sinne einer Biopsie und zum anderen bei einer Exstirpation in Form einer Salvage Operation (Nigro et al. 1974, Nigro et al. 1993, Nigro et al. 1983, Salmon et al. 1984, UKCCCR 1996). Diese radikale Abdomino-perineale Rektumexstirpation ist eine Second Line Therapie, ein Rettungsversuch bei Versagen einer kombinierten Radio-/Chemotherapie, und wird aufgrund evidenzbasierter Daten als solche empfohlen (UKCCCR 1996, Uronis und Bendell 2007, Ryan et al. 2000, Sunesen et al. 2011, Oehler et al. 2010).

1.1.7.2 Abdomino-perineale Rektumexstirpation nach Miles

Hierbei werden das Sigma, das Rektum und bei Frauen die hintere Scheidenwand entfernt. Von perineal werden der Anus mit dem Sphinkterapparat und Teile der Beckenbodenmuskulatur entfernt. Anschließend werden die übrigen Schichten des Beckenbodens verschlossen und ein künstlicher Darmausgang in Form eines Descendostomas durch die ventrale Bauchwand links ausgeleitet (Siewert 2006, Berchtold 2008).

1.1.7.3 Strahlentherapie

Das Analkarzinom wurde bereits in den zwanziger Jahren mit strahlentherapeutischen Methoden behandelt, jedoch konnten aufgrund der Seltenheit und einer großen Skepsis gegenüber diesen Methoden nur große Zentren diese Therapiemöglichkeit anbieten (Dobrowsky 1988). Die übliche Methode bestand in einer interstitiellen Radiumtherapie (Dobrowsky 1988, Courtail und Fernandez-Colmeiro 1960). Hierbei wurden Ra-226 Träger unter Röntgenkontrolle durch das Perineum in das Zielgebiet gebracht und verblieben dort für einen genau definierten Zeitraum

(Dalby und Pointon 1961, Courtial und Fernandez-Colmeiro 1960, Dobrowsky 1988). Durchschnittlich wurden Dosen zwischen 40 und 50 Gy innerhalb von ca. einer Woche verabreicht (Dobrowsky 1988, Dalby und Pointon 1961). Dies führte bei ungefähr einem Viertel der Patienten zu erheblichen Nebenwirkungen wie Nekrosen und Stenosen (Courtial und Fernandez-Colmeiro 1960, Dalby und Pointon 1961, Dobrowsky 1988). Auch die 5-Jahres-Überlebensraten überstiegen die 50% nicht (Dobrowsky 1988, Courtial und Fernandez-Colmeiro 1960, Dalby und Pointon 1961). Mit neuen leistungsstärkeren Geräten ging man immer mehr zu einer primären perkutanen Bestrahlung kombiniert mit einer möglichen interstitiellen Aufsättigung über. Diese erfolgte fraktioniert über mehrere Wochen (Cummings et al. 1982, Rousseau et al. 1973, Dobrowsky 1988). Die Bestrahlungsdosen variierten hierbei zwischen 45 und 70 Gy Gesamtdosis über einen mehrwöchigen Therapiezeitraum. Zunächst erfolgte eine perkutane Primärbestrahlung mit Dosen zwischen 45- 50 Gy. Dann bestand eine Behandlungspause mit anschließender perkutaner boost Bestrahlung bis 15 Gy oder interstitieller Brachytherapie mit Ir- 192 (Dobrowsky 1988, Rousseau et al. 1973, Cummings et al. 1982, Grabenbauer et al. 2005, Papillon und Montbarbon 1987). Ein großer Vorteil der perkutanen Bestrahlung bestand darin, dass man nun gezielt Lymphknotenregionen mitbehandeln konnte (James et al. 1985, Dobrowsky 1988).

1.1.7.4 Die kombinierte Radio-/ Chemotherapie

Ab Mitte der siebziger Jahre kam eine weitere Therapieoption hinzu. Nigro et al. haben begonnen, eine niedrig dosierte Radiotherapie mit 30 Gy in Kombination mit einer Chemotherapie bei der Therapie des Analkarzinoms durchzuführen (Nigro et al. 1974, Nigro et al. 1983, Nigro et al. 1993). Man hat bereits sehr früh auf eine Kombination aus Mitomycin C und 5-Fluorouracil zurückgegriffen.

Die Dosierungen schwanken hierbei zwischen 10 und 15 mg Mitomycin C/m² KöF (Körperoberfläche) und 600 und 1000 mg 5- Fluoruracil/m² KöF/24h in Kombination mit einer Bestrahlung in 25 bis 28 Fraktion mit 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45- 50,4 Gy (UKCCCR 1996, Grabenbauer et al. 2005, Dobrowsky 1988, Lohr und Wenz 2003, Mai et al. 2008). Die Verabreichungsrhythmen unterscheiden sich nicht von den heutigen (Nigro et al. 1974, Nigro et al. 1993, Nigro et al. 1983, Grabenbauer et al. 2005, UKCCCR 1996, Mai et al. 2008). Am ersten Tag wird Mitomycin C als Bolus verabreicht und 5-Fluoruracil als Dauerinfusion vom ersten bis zum vierten oder fünften Tag (UKCCCR 1996, Nigro et al. 1974, Nigro et al. 1993, Nigro et al. 1983). Es gab auch Versuche mit anderen Chemotherapeutika wie Bleomycin mit vergleichbar guten Ergebnissen (Dobrowsky 1988). Allerdings hat sich die Chemotherapie mit Mitomycin C und 5-Fluoruracil als jene mit den günstigsten Prognosen erwiesen, obwohl immer wieder eine Kombination mit Cisplatin diskutiert worden ist (Dobrowsky 1988, James et al. 2013, UKCCCR 1996, Deniaud-Alexandre et al. 2006, RTOG 98-11, Conroy et al. 2009, James et al. 2009, Martenson et al. 1996, Meropol et al. 2008).

	ACT II 2009 Cis+ Erh. vs MMC 5FU beide	ACCORD-03 2009 Cis +/- ICT +/- HDRT 5FU beide	RTOG 98-11 2008 Cis/ICT vs MMC 5FU beide	E 4292 n=19+13 Cis + HD	CALGB 9281 ICT/Cis + RCT 5FU/MMC
n/ FU	940	307 43 Mo	644 10y	19+13	45 4y
TN-M0	T1-4 NX	≥ T2=4cm NX	T2-4 NX	T1-4	T3-4 N2-3
RChT	5-FU 1000 x4 Cis. 60 d1 (2x) vs MMC 12 d1	5-FU 800 d1-4 Cispl. 80 d1 (x2)	5-FU 1000x4 Cispl. 75 d1 vs MMC 10 d1 (x2)	5-FU 1000x4 Cispl. 75 d1 (x2)	5-FU 1000x4 MMC 10 d1 (x2)
RT	30,6 / 50,4	45/ 60 vs HDRT	30,6/36/45-55-59	30,6/36 1-45-59,4	45
obl. Gap	---	3 Wo	--	2 Wo vs ---	2 Wo
full TT		RT 100-96 %,CT 99%			
Tox. 3-4°	hem. 13 vs 25 %	sim. ICT/ ICT+HD/ Ref./ Ref.+HD	hem 42 vs 61% non-h 74%	15/19 p. 4° 31 % (2011)	
PFS	RFS NS	LC 80/96/90/87%	5y LRF 26 vs 20	5y 55 %	
DFS	3y 75% both	3y 79/88/89/79 %	5y 57 vs 67 %		4y 61 %
CFS	3yCR 5/4%	3y 83-86%	5y 65 vs 71%		4y CR 23 %
OS	3y 85/ 84 %	3y 78 % 5y 73 % no diff.	5y 70 vs 78 %	5y 69 % (Salvage)	4y 68 %

Tabelle 2: RCT mit 5-FU/Cisplatin Übersicht Phase II/III Studien

Zunächst wurde diese Therapiemodalität als neoadjuvante Therapie eingesetzt vor der chirurgischen Intervention bei mittleren bis großen Tumoren bei Stadien zwischen T3 und T4a (Nigro et al. 1974, Nigro et al. 1993, Nigro et al. 1983, Dobrowsky 1988). Bis dahin waren Tumore in diesen Stadien ein operatives Problem, das zu hohen Rezidivraten führte.

Mit der Einführung der kombinierten Radio-/Chemotherapie vor der Operation konnten die Tumore deutlich verkleinert werden, sodass teilweise kein histologischer Nachweis eines Karzinoms postoperativ gefunden wurde (Dobrowsky 1988, Nigro et al. 1974, Nigro et al. 1993, Nigro et al. 1983, Salmon et al. 1984). Diese Erkenntnisse führten zu einem therapeutischen Umdenken. Größere Tumore mit Stadien ab T3, die zuvor radikal operiert worden waren und mit hohen Rezidivraten einhergingen, wurden nun nur noch einer lokalen Exzision unterzogen oder belassen. Nachdem so gute Ergebnisse hiermit erzielt worden waren, fing man zunehmend damit an, auch kleinere Tumore mit einer Kombination aus Radio- und Chemotherapie zu behandeln. Es wurden Überlebensraten von ca. 60% bis zu 90% und Erhalt der Sphinkterfunktion bis 70% erreicht (Dobrowsky 1988, Nigro et al. 1993, Nigro et al. 1974, Nigro et al. 1983, Salmon et al. 1984, Boman et al. 1984, Papillon und Montbarbon 1987, UKCCCR 1996, Ryan et al. 2000).

Schließlich erfolgte in den neunziger Jahren die allgemeine Therapieempfehlung zur kombinierten Radio-/ Chemotherapie bei einem Analkarzinom (UKCCCR 1996, RTOG 98-11).

1.1.8 Komplikationen und Funktionsverlust des Schließmuskels

Die dauerhafte Anlage eines Anus praeter als mögliche Komplikation stellt eine große Einschränkung bezüglich der Lebensqualität dar. Der permanente Verlust der Kontinenz nach abgeschlossener Therapie wird in der Literatur mit bis zu 34% angegeben (Sunesen et al. 2011). Hierbei ist jedoch eine Unterscheidung in eine therapie-/ bzw. krankheitsbedingte dauerhafte Inkontinenz sinnvoll. Sunesen et al. geben für die therapiebedingte Kolostomie Werte von 8% bzw. für die krankheitsbedingte Kolostomie 26% an.

Als krankheitsbedingte Gründe können eine tumorbedingte Inkontinenz (lokal fortgeschrittener Tumor T4), unvollständige Heilung oder ein progressives Leiden gelten. Eine Salvage-OP aufgrund eines Tumorrezidivs nach Re-Staging sollte als krankheitsbedingt angesehen werden.

Glynn-Jones et al. empfehlen hierbei unter anderem eine Aufarbeitung der Histologie im Zuge der Stomaanlage.

Sollte eine dauerhafte Kolostomie bsp. aufgrund von Nebenwirkungen der Radio-/Chemotherapie ohne eindeutigen histologischen Nachweis eines Rezidivs notwendig werden, sollte diese als therapiebedingt beschrieben werden (Glynn-Jones et al. 2013).

In diesem Zusammenhang ist die Betrachtung der applizierten Gesamtdosis bei der Bestrahlung von besonderem Interesse. In verschiedenen Publikationen wird beschrieben, dass eine Bestrahlung mit Gesamtdosen größer 54 Gy keinen therapeutischen Mehrnutzen hat, jedoch mit einer steigenden Komplikationsrate assoziiert ist (Ortholan et al. 2012, Fakhrian et al. 2013, Mitchell et al. 2013, Kachnic et al. 2012).

1.2. Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einem verhältnismäßig seltenen Tumor. Obwohl dieser selten ist, wurde bereits in den zwanziger Jahren damit begonnen, ihn zu untersuchen und mit den damaligen zu Verfügung stehenden Methoden zu behandeln. Im Laufe der Jahre haben sich die Therapiemethoden grundsätzlich gewandelt und sich Ansätze herausgebildet, die sich mittlerweile durch lange Praxis bewährt haben und einen Standard darstellen.

Ziel dieser Arbeit ist es, das Konzept der kombinierten Radio-/Chemotherapie retrospektiv zu analysieren und somit die Qualität der Behandlung des Analkarzinoms am Marienhospital Stuttgart mit Literaturdaten zu vergleichen.

Hierbei soll gezeigt werden, dass am Marienhospital Stuttgart vergleichbare Ergebnisse bezüglich Gesamtüberlebens, krankheitsfreien Überlebens, der lokoregionären Tumorkontrolle, des kolostomiefreien und dem Salvage OP-freien Überlebens erzielt wurden, wie in anderen internationalen Studien beschrieben. Besonderes Augenmerk gilt hierbei der für die Lebensqualität des Patienten wichtigen intakten Kontinenz mit einer Analyse der Gründe (therapiebedingt, krankheitsbedingt), die ein dauerhaftes Stoma erforderlich machen.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchtes Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden insgesamt 74 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines Analkarzinoms nach ICD-10 in einem Beobachtungszeitraum von 1995 bis 2012 untersucht. In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die eine Therapie erhalten haben, das bedeutet eine Radio-/Chemo-, chirurgische- oder palliative Therapie. Des Weiteren war ein histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom Einschlusskriterium.

2.1.1 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung in der untersuchten Gruppe beträgt ungefähr 2:1 (Frauen : Männer) und entspricht damit den Angaben aus der Literatur (Dobrowsky 1988, Lindner und Kneschaurek 1996). Insgesamt wurden 52 Frauen und 22 Männer in die Studie eingeschlossen.

2.1.2 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose betrug 60 Jahre. Das mediane Alter der erkrankten Männer betrug 58 Jahre mit einer Spannweite von 38 bis 92 Jahren. Das mediane Alter der erkrankten Frauen betrug 60 Jahre mit einer Spannweite von 39 bis 86 Jahren.

2.1.3 Erhebung der Daten und Nachuntersuchung

Die Datenerhebung wurde Ende April 2013 abgeschlossen. Die Daten wurden retrospektiv mit Hilfe von Patientenakten aus dem Archiv des Marienhospitals Stuttgart und aus dem KISS System Orbis entnommen. Zur Verfügung standen klinische Daten aus der Inneren Medizin:

Staging, Chemoprotokoll; aus der Chirurgie: Operationsbericht und rektoskopische Untersuchungsbefunde; aus der Pathologie: Histologie und TNM-Klassifizierung; aus der Strahlentherapie: Bestrahlungsplanung und Verlauf der Bestrahlung; aus der Radiologie: Computertomographie-, Magnetresonanztomographie-, Röntgenbilder und Befunde.

Des Weiteren wurden Anamnesebögen, schriftliche Notizen sowie Arztbriefe eingesehen.

Bei den Patienten, bei denen eine Nachuntersuchung länger als 2 Jahre zurücklag, wurden die niedergelassenen Haus-/ und Fachärzte kontaktiert. In den Fällen, dass keine Informationen zurückkamen, wurden die Patienten selber kontaktiert.

Folgende Faktoren wurden abgefragt: Ist der Patient am Leben (falls dieser verstorben ist, welche Todesursache (krankheitsbedingt oder eine andere Ursache))? Wann wurde der Patient zum letzten Mal untersucht? Wurden radiologische Untersuchungen mit Augenmerk auf eine Tumorentwicklung durchgeführt? Die Fragen zielten insbesondere auf das krankheitsfreie Überleben und die Lebensqualität des Patienten ab.

Es wurden 35 Personen angeschrieben, von denen 29 geantwortet haben.

Bei insgesamt 9 von 35 Patienten hat diese Abfrage keine weiteren Informationen erbracht, sodass eine ergänzende Abfrage über den OSP (Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart) an das Krebsregister gestartet wurde. Bei 3 Patienten konnten zusätzliche Daten eruiert werden, 1 Patientin ist unbekannt verzogen, 1 Patient an den direkten Folgen der Primärerkrankung gestorben und 4 Patienten sind Lost to follow up.

2.2 Tumor

2.2.1 UICC und ICD-10

Bei allen 74 untersuchten Patienten handelte es sich um die Diagnose C 21 nach ICD-10. Die ICD-Klassifikation von 1994 und 2006 haben dieselben Kriterien. Damit sind alle Patienten dieser Studie gleich eingeordnet worden.

Die derzeit gültige UICC-Klassifikation für die C 21-Tumore von 2010 in der siebten Auflage können mit denen der vierten Auflage von 1992 direkt verglichen werden, da auch hier keine Änderung stattgefunden hat (Wittekind 2010; Hermanek 1993).

C21.- Bösartige Neubildung des Anus und des Analkanals

C21	Beschreibung	Anzahl an Patienten
C21.0	Anus, nicht näher bezeichnet	33
C21.1	Analkanal	35
C21.2	Kloakenregion	3
C21.8	Rektum, Anus und Analkanal, mehrere Teilbereiche überlappend	3

Tab.3: Klassifikation des Analkarzinoms nach ICD-10, Stand 2007

T- Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
TO	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ, Morbus Bowen, hochgradige plattenepitheliale intraepitheliale Läsion (HISL), anale intraepitheliale Neoplasie (AIN II-III)
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber weniger als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jede Größe mit Infiltration benachbarter Organe, z.B. Vagina, Urethra oder Harnblase

Tab.4: Beschreibung des Primärtumors nach UICC 2010

Anmerkungen:

* Direkte Infiltration der Rektumwand, der perirektalen Haut oder Subkutis oder allein der Sphinktermuskulatur wird nicht als T4 klassifiziert.

N-Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in perirektalen Lymphknoten
N2	Metastase(n) in Lymphknoten der A. iliaca interna einer Seite und/oder in inguinalen Lymphknoten einer Seite
N3	Metastasen in perirektalen und inguinalen Lymphknoten und/ der in Lymphknoten an der A. iliaca interna beidseits und/oder in bilateralen Leistenlymphknoten

Tab.5: Beschreibung der regionären Lymphknoten nach UICC 2010

M- Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab.6: Beschreibung von Fernmetastasen nach UICC 2010

Stadieneinteilung nach UICC

UICC 2010	TNM			Anzahl an Patienten
	T	N	M	
Stadium 0	Tis	N0	M0	1
Stadium I	T1	N0	M0	11
Stadium II	T2-3	N0	M0	23
Stadium IIIa	T1-3	N1	M0	12
	T4	N0	M0	6
Stadium IIIb	T4	N 1	M0	3
	Jedes T	N2- 3	M0	17
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1	1

Tab.7: Stadieneinteilung nach UICC 2010 und zugehöriger Anzahl an Patienten

Bei der Erstdiagnose hatte 1 Patient bereits Fernmetastasen.

2.2.2 Histologie

Es wurden ausschließlich Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom untersucht, solche mit einem Adenokarzinom wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die histologische Sicherung gilt als Goldstandard. Hierbei kann man zwei Arten der Sicherung unterscheiden: Zum einen die Biopsie (diese wurde bei 68 Patienten durchgeführt), zum anderen eine primäre Resektion des Tumors. Bei 3 Patienten wurde die Histologie ausschließlich durch eine primäre Resektion gesichert.

Bei 3 Patienten wurde die histologische Sicherung außer Haus vorgenommen.

2.2.3 Staging

Vor einer Behandlung wurde eine Staginguntersuchung zur Klassifizierung des Tumors durchgeführt, um eine Beurteilung treffen und die jeweils beste Therapie wählen zu können. Hierfür stehen verschiedene Methoden zur Auswahl, angefangen mit Anamnese und klinischer Untersuchung, die eine Inspektion und den rektalen Tastbefund beinhalten. Bei entsprechender Erfahrung des Untersuchers können bereits hier erste Differenzierungen hin zur Diagnose getroffen werden: Die endoluminale Sonographie, mit der man den Tumor makroskopisch in seinem Umfang beschreiben kann; die Magnetresonanztomographie oder die Computertomographie des Abdomens, mit deren Hilfe man den Tumor in seiner Lokalisation, Ausbreitung und zusätzlich die regionären Lymphknoten beschreiben kann. Bei fraglichen Fernmetastasen bieten diese auch ein ausgezeichnetes diagnostisches Werkzeug. In den letzten Jahren ist das PET-CT immer häufiger zur Anwendung gekommen, da durch die bildliche Darstellung von Stoffwechselfvorgängen zusammen mit der räumlichen Lokalisation Metastasen, ob fern- oder regionär, besser beurteilt werden können. Der klassische Röntgen-Thorax wird ebenfalls als Werkzeug zur Beurteilung von Fernmetastasen hauptsächlich der Lunge verwendet, die statistisch den zweithäufigsten Fernmetastasierungsort darstellt (Dobrowsky 1988, Lohr und Wenz 2003).

Die Knochenszintigraphie zeigt vermehrte Stoffwechselfvorgänge im Skelett und kann somit auf Knochenmetastasen aufmerksam machen.

Die Biopsie ist der Goldstandard, da sie als einzige den mikroskopischen Beweis eines Plattenepithelkarzinoms erbringen und dieses gegen ein beispielsweise tiefsitzendes Rektumkarzinom abgrenzen kann. Außerdem kann man über die Histologie auf die Differenzierung der Zellen schließen, die eine Aussage bezüglich der Prognose erlauben und eine Therapierichtung definieren.

Anhand der unten aufgeführten Häufigkeiten kann man erkennen, dass eine Biopsie, endoluminale Sonographie und die mittlerweile üblichen bildgebenden Verfahren sehr wegweisend sind. Das PET-CT ist in dieser Untersuchung ein recht neues Diagnosewerkzeug, das gehäuft ab 2010 eingesetzt wurde, jedoch mit großer Sicherheit an Bedeutung zunehmen wird. Eine Sentinellymphknotenbiopsie wurde nicht durchgeführt.

Stagingart	Anzahl an durchgeführten Untersuchungen
Biopsie	68
Endoluminale Sonographie	59
Röntgen Thorax	57
Computertomographie	53
Magnetresonanztomographie	38
Knochenszintigraphie	14
Positronenemissionstomographie	8

Tab.8: Auflistung der durchgeführten Untersuchungen mit zugehöriger Fallzahl

2.3

Therapie

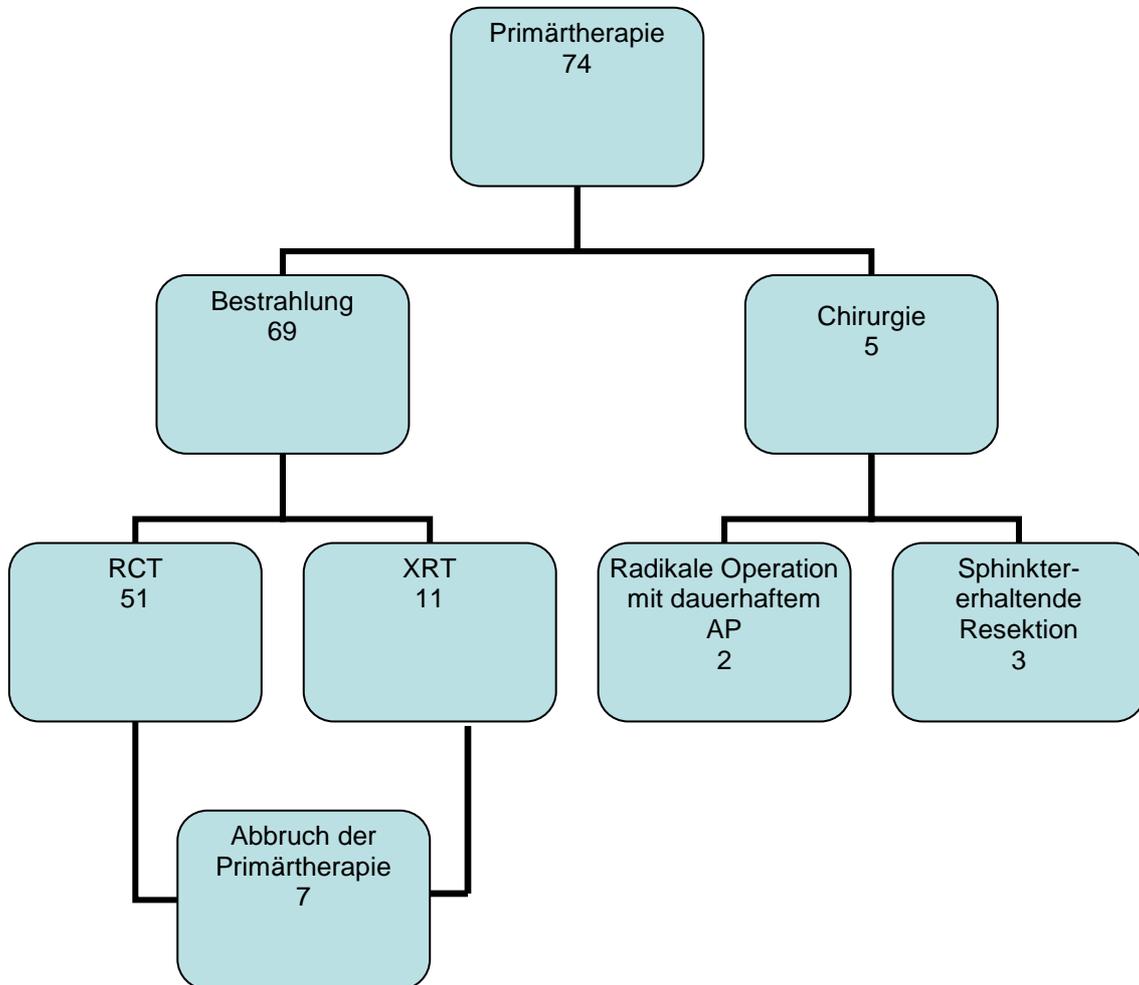


Abb.2: Übersicht der Primärtherapien

2.3.1 Chirurgische Therapie

2.3.1.1 Chirurgische Interventionen

Der chirurgische Beitrag zur Therapie des Analkarzinoms reicht von einer Probenentnahme bis zur radikalen Operation. Im Vordergrund steht der Erhalt der Sphinkterfunktion und damit der Kontinenz. Unterschieden wird zwischen einer erhaltenden Resektion und einer nicht erhaltenden Abdomino-perinealen Rektumexstirpation.

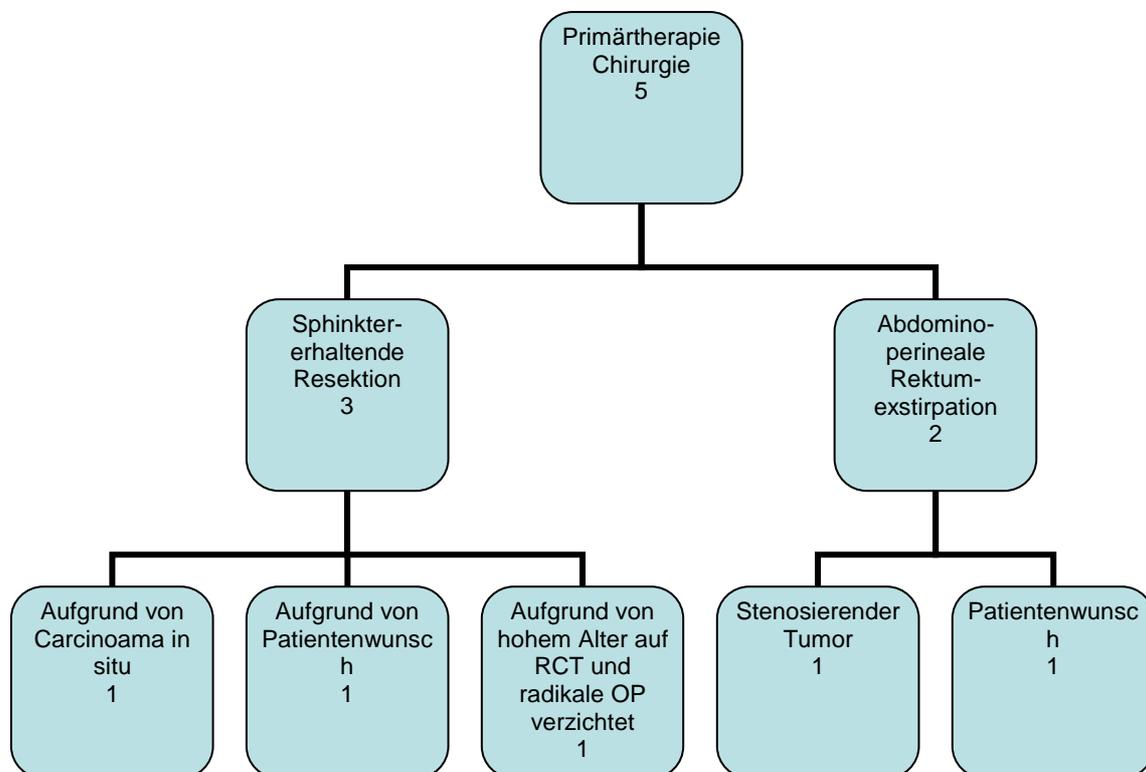


Abb.3: Darstellung der chirurgischen Therapien

2.3.1.2 Kontinenzverlust

Die Anlage eines künstlichen Darmausganges stellt einen erheblichen Einschnitt in die Autonomie eines Patienten dar und beeinflusst somit die subjektiv empfundene Lebensqualität. In dem untersuchten Kollektiv haben 18 Patienten ihre Kontinenz verloren.

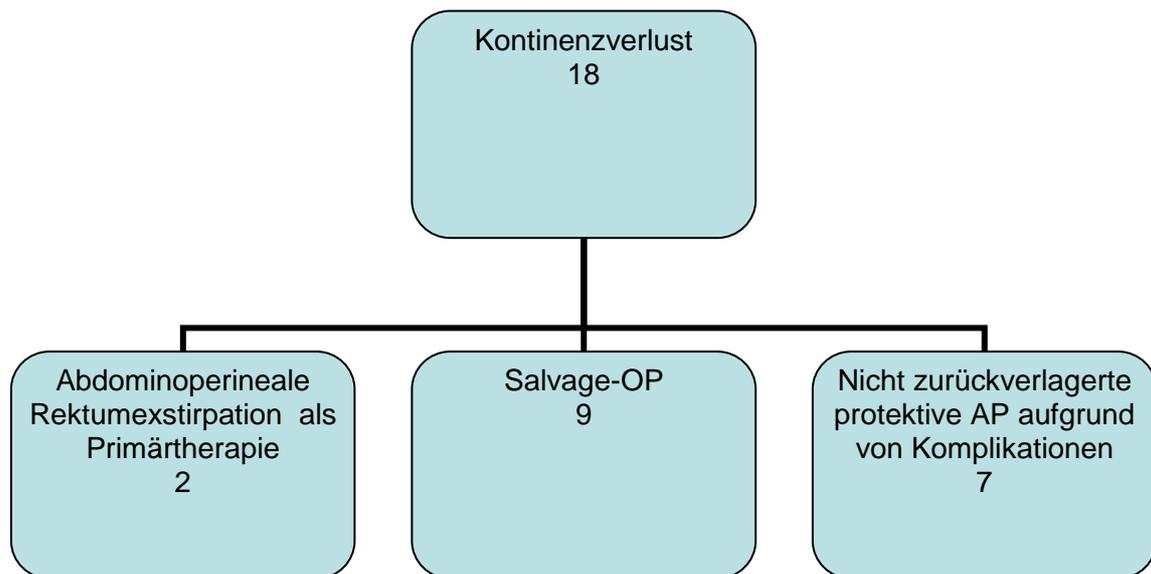


Abb. 4: Darstellung der zum kontinenzverlustführenden Therapien

Für eine Salvage Operation bzw. das Salvage OP-freie Überleben wurden folgende Parameter angenommen: Zeitpunkt der Operation mindestens 2 Monate nach Therapieende, Versagen der Primärtherapie mit einem stable-/ progressive disease.

Die durchgeführten Stomaanlagen wurden aufgrund der Ursachen in therapiebedingte und krankheitsbedingte unterteilt.

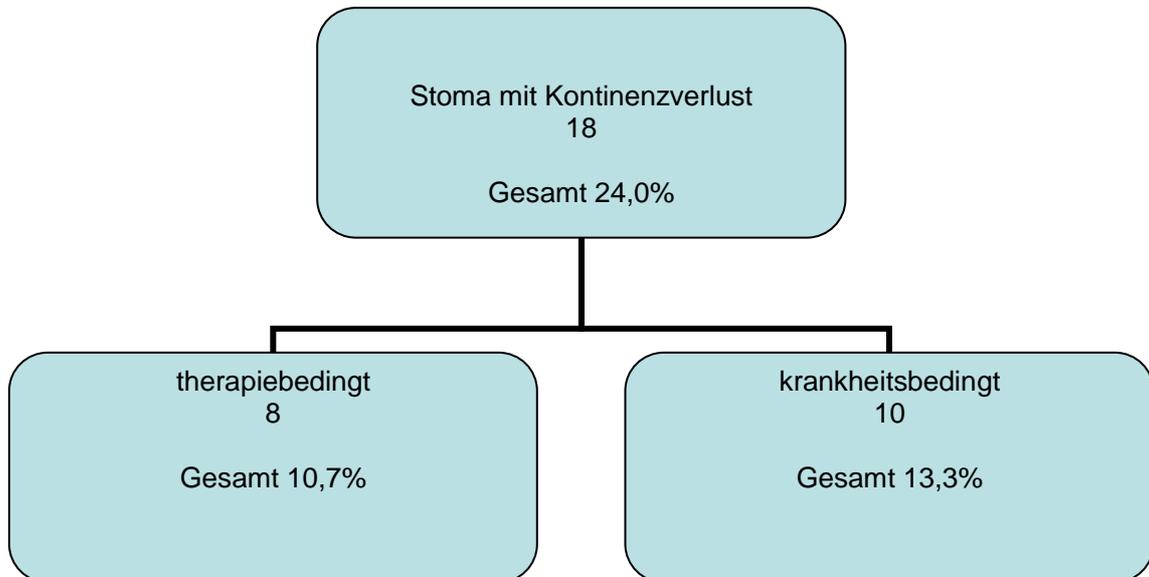


Abb.5: Therapie-/ krankheitsbedingte Stomaanlage

2.3.1.3 Gesamtüberleben und Kontinenz

Am Ende der Untersuchung sind 60 Patienten am Leben, 52 von ihnen haben eine erhaltende Sphinkterfunktion mit Kontinenzzerhalt.

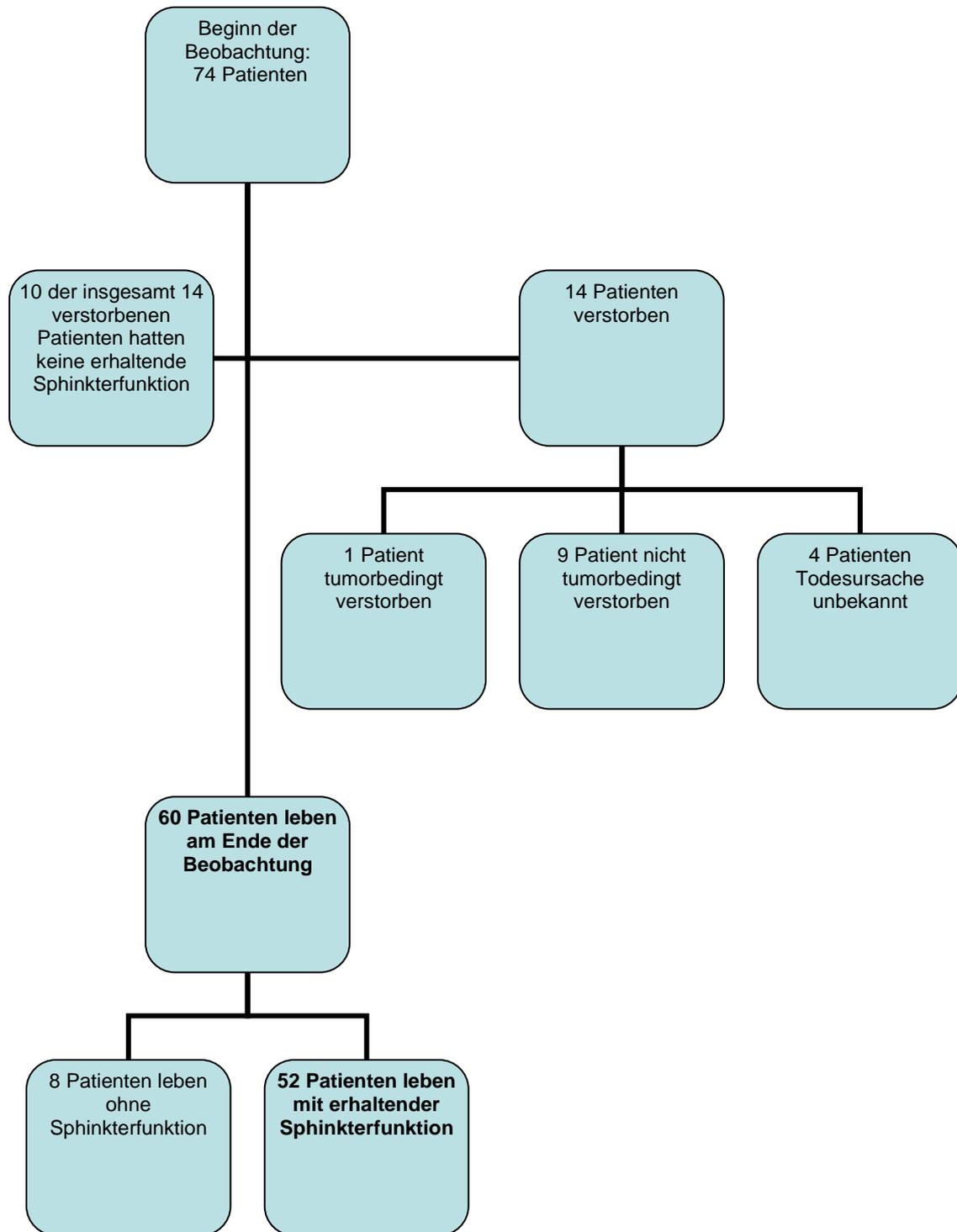


Abb.6: Gesamtüberleben mit Kontinenzzerhalt und Anzahl an Patienten

2.3.2 Die kombinierte Radio-/Chemotherapie

Die kombinierte Radio-/Chemotherapie ist nach Nigro et al. (Nigro et al. 1974, Nigro et al. 1982, Nigro et al. 1993) und den Studien aus England und den Vereinigten Staaten von Amerika zur Standardtherapie für das Analkarzinom geworden. Hierbei hat sich gezeigt, dass parallel zur Radiatio eine Chemotherapie in der ersten und vierten Woche der Behandlung die günstigsten Ergebnisse zu erzielen scheint (Dobrowsky 1988 Tab. 32; S. 109, Grabenbauer et al. 2005, Kim et al. 2013).

2.3.2.1 Chemotherapie

Als Chemotherapeutika werden 5-Fluorouracil als Dauerinfusion vom 1. bis zum 4. Tag bzw. vom 28. bis 31. Tag und Mitomycin C als Bolus am 1. und 28. Tag verabreicht. Die Dosis für 5-Fluorouracil beträgt 1000 mg/m²/24h und für Mitomycin C 10 bis 15 mg/ kg KG.

2.3.2.2 Bestrahlung

Die Radiatio stellt mit verschiedenen Techniken und Strahlenarten wie Elektronen, Photonen und Iridium als Brachytherapie diverse Wahlmöglichkeiten zur Behandlung dar. Zunächst erfolgt eine perkutane Bestrahlung mit einer hohen Zielvolumendosis von 36- 54 Gy mit initial großem Volumen in 2D, 3D oder IMRT Technik. Im Anschluss daran folgt eine boost-Therapie (perkutan oder als Brachytherapie) mit niedrigen Zielvolumendosen mit kleinem Volumen.

2.3.2.2.1 Teil 1-Perkutan, Primärtumor und komplette LAW

Das Therapieschema sah wie folgt aus: 5 mal pro Woche, in 25-28 Einheiten von jeweils 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45- 50,4 Gy. Nach einer Therapiepause von 3-6 Wochen erfolgte ein Re-Staging:

Es erfolgte bei Bedarf eine Aufsättigung mit 5 mal 1,8 Gy pro Woche bis 9,0-14,4 Gy; bei partieller Remission 5 mal 1,8 Gy pro Woche bis 19,8 Gy.

Die applizierte Gesamtdosis wurde in drei Gruppen unterteilt: 1. <45 G; 2. 45-54 Gy; 3. >54 Gy.

Gesamtdosis: alle	Anzahl der Therapien: 69
<45 Gy	7
45-54 Gy	15
>54 Gy	47

Tab.9: Übersicht der applizierten Gesamtdosen pro Patient

2.3.2.2.2 Teil 2- Primärtherapie und Boost

Eine Aufsättigung des Primärtumors und der befallenen Lymphknotenstationen erfolgt entweder als Brachytherapie oder perkutan.

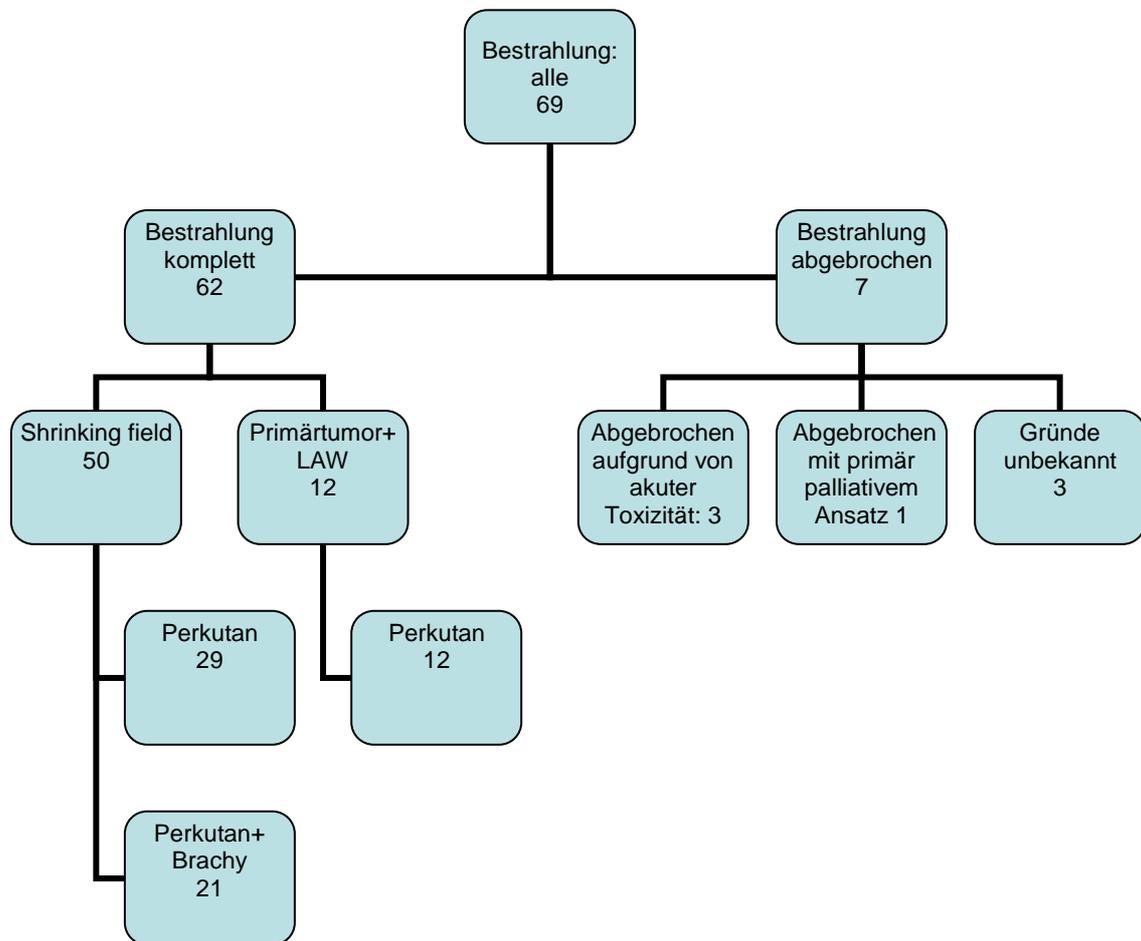


Abb.7: Übersicht Bestrahlung gesamt; Abbruch aufgrund von akuter Toxizität (Blutbildveränderungen und Dermatitis)

2.3.2.3 Bestrahlungstechniken

Die für eine Bestrahlung zur Verfügung stehenden Möglichkeiten sind sehr unterschiedlich und haben sich im Laufe der Jahre verändert und weiterentwickelt. Zum Charakterisieren der Bestrahlung benötigt man vier Angaben, die Technik, die Energie, die Strahlenart und das Volumen.

Basierend auf einer computertomographischen Voruntersuchung wurde eine dreidimensionale Planung erstellt. Zur Auswahl standen die folgenden Bestrahlungstechniken:

Die Einzelfeldtechnik, die sich für oberflächlich gelegene Ziele eignet; die Gegenfeldbestrahlung; die eine einfache Form der Mehrfeldertechnik darstellt, bei der das Bestrahlungsgerät um den Patienten um 180° gedreht wird. Eine häufig gewählte Form der Mehrfelderbestrahlung ist die 4-Felder-Box. Die modernste Form der Bestrahlung stellt die intensitätsmodulierte Strahlentherapie dar, bei der aus 7- 9 Einstrahlrichtungen mit bis zu 100 Segmenten individuelle Dosisverteilungen erzielt werden können.

Bei den gewählten Spannungen handelte es sich um hochenergetische Röntgenstrahlen im Megavoltbereich. Basierend auf Lokalisation und Größe variieren diese zwischen 6 und 15 MeV oder einer Kombination aus zwei Spannungsintensitäten.

Bei der Strahlenart gibt es zwei Möglichkeiten: Photonen und Elektronen. Photonen bringen Ihre Energie besser in tiefe Areale, Elektronen entfalten ihre Wirkung besser an der Hautoberfläche (Lindner und Kneschaurek 1996).

Bestrahlungstechnik: alle	Anzahl durchgeführter Bestrahlungen: 69
IMRT	14
Gegenfeld, Mehrfeld	55

Tab.10: Übersicht der Bestrahlungstechniken



Abb.8: 3-Felder-Plan mit Anwinkelung der Felder in Bauchlage, physikalische Abteilung Marienhospital Stuttgart (rote Kurve: PTV (planning target volume) mit Primärtumor und Sicherheitssaum; gelbe Kurve: 95% Isodose, die das PTV umschließt)

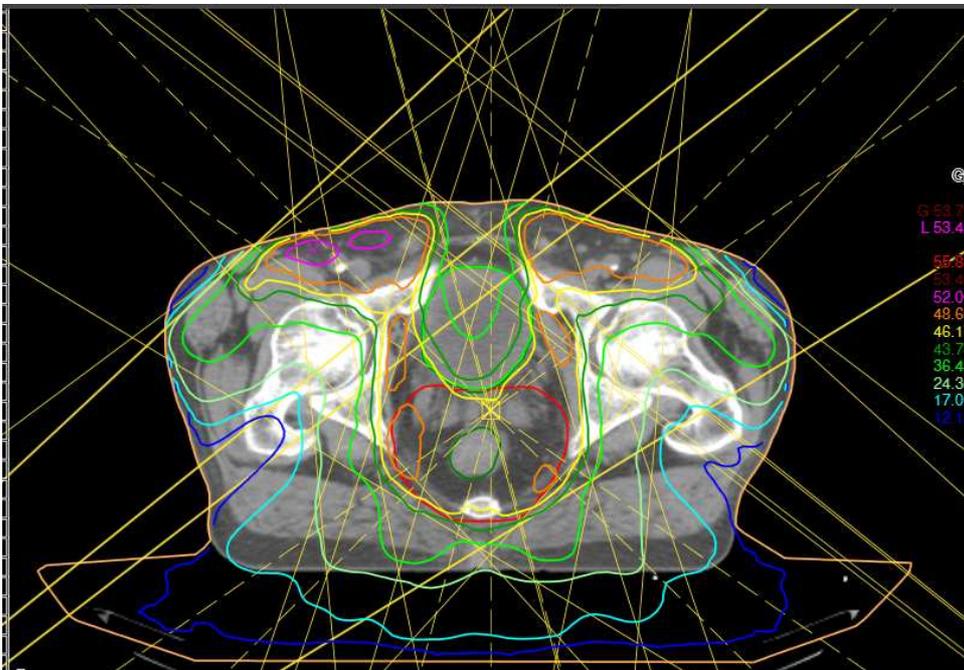


Abb.9: IMRT-Plan in Rückenlage, physikalische Abteilung Marienhospital Stuttgart (rote Kurve: PTV (planning target volume) mit Primärtumor und Sicherheitssaum; gelbe Kurve: 95% Isodose, die das PTV umschließt)

2.4 Nebenwirkungen der Therapie

Die Bestrahlung des Patienten und der Tumorregion geht mit einigen Nebenwirkungen einher. Die Bemühungen der letzten Jahre bezüglich neuer Techniken und Abläufe haben als Ziel, diese Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden bzw. sie zu reduzieren. Hierbei sind besonders zu nennen: Risikoorgane, die im bestrahlten Areal liegen, Blutbildveränderungen und das Fatigue Syndrom.

Zu den Risikoorganen zählen: Externe Genitalien, Haut, Blase, Gastrointestinaltrakt und Analkanal, der Sphinkterapparat, Knochen (hierbei besonders die Hüften).

Typische Blutbildveränderungen aufgrund der Radio-/ Chemotherapie sind Thrombozytopenie, Leukozytopenie oder Leukozytose.

Die Nebenwirkungen wurden aufgrund des Zeitpunktes ihres Auftretens in akut und chronisch gegliedert. Die Einteilung erfolgte nach den CTCAE (Common Terminology Criteria of Adverse Events) Version 4.0-Kriterien.

Im Folgenden sind die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen aufgelistet: Als untere Grenze wurde eine Auftretenshäufigkeit von 8% genommen. Die Nebenwirkungen wurden mit der EQD 2 korreliert. Die EQD 2 ist eine normierte Gesamtdosisangabe. Hierbei wird die biologische Wirksamkeit betrachtet. Darunter ist zu verstehen, wie viel der applizierten Dosis im Zielvolumen ankommt. Zur Standardisierung und Handhabung im klinischen Alltag wird in 2 Gy pro Einheit umgerechnet. Dies geschieht unter Einbeziehung von gewebespezifischen Abschwächungsvariablen. Dieses Verfahren erlaubt einen Vergleich von applizierten Gesamtdosen (Nag und Gupta 2000, Nardi et al. 2012, Saarilahti et al. 2008, Grabenbauer et al. 2005, Ryan et al. 2000).

Akut:

Nebenwirkung	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
genitales Ödem	6	0	0	0
perineale Schmerzen	11	7	0	0
vaginale Schmerzen	6	3	0	0
Strahlendermatitis	18	30	9	1
Pigmentation (Analfalte)	19	4	1	0
ventrale Rötung	5	6	1	0
dorsale Rötung	7	6	2	0
Diarrhoe	19	11	0	0
Proctitis	6	1	0	0
anale Schmerzen	25	6	6	0
Fatigue	17	2	0	0
Anämie	5	7	1	0

Tab.11: akute Nebenwirkungen nach CTCAE Kriterien Version 4.0

Chronisch:

Nebenwirkung	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Anale Blutung	6	0	0	0
Analstenose	4	1	0	1
Sphinkter Störungen	10	1	0	0

Tab.12: chronische Nebenwirkungen nach CTCAE Kriterien Version 4.0

2.5 Statistische Erhebung und Auswertung

Die Daten wurden den Patientenakten und dem KISS System Orbis des Marienhospitals Stuttgart entnommen. Anschließend wurden sie in eine Microsoft Excel-Tabelle anonym und standardisiert eingepflegt.

Zur weiteren Auswertung wurden diese Daten aus der Excel-Tabelle in das STATISTICA-Programm (STATISTICA Version 10 Basis+ Professionell; www.statsoft.de) importiert.

Mit Hilfe dieses Programms wurde die statistische Datenauswertung durchgeführt.

2.5.1 Die Auswertung der univariaten Analyse

Zur Auswertung wurden Teile der Survival Analyse, hierbei die Methode von Kaplan und Meier, sowie der Log-Rang-Test und zur Erfassung von Median, Standardabweichung, Standardfehler und Spannweite die elementare Statistik herangezogen.

Bei einem p-Wert $\leq 0,05$ im Log-Rang-Test wurde dieses Ergebnis als statistisch signifikant gewertet.

Folgende Gruppen wurden der Faktorenanalyse unterzogen:

Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Tumorkontrolle, kolostomiefreies Überleben, Salvage-OP-freies Überleben und die Nebenwirkungen der Radiatio/Radio-Chemotherapie mit der Spättoxizität.

Für diese Analyse wurden folgende Faktoren herangezogen: Geschlecht; Vollständigkeit der Therapie in den Armen, alleinige Radiatio und Radio-Chemotherapie mit Unterteilung in komplette Dosis und Dauer; die Bestrahlungstechnik in Form eines einzelnen großen Feldes (Primärtumor und LAW) vs. Shrinking fields; Gesamtdosis mit den Kategorien <45 Gy vs. ≥ 45 Gy und 45-54 Gy vs. > 54 Gy, TNM-Stadieneinteilung; Primärtumor T1/2 vs. T3/4, N Lymphknotenbefall; UICC Klassifikation: Stadium I/II vs. IIIa/IIIb.

2.5.2 Die Auswertung der multivariaten Analyse

Mit der multivariaten Analyse wurden diejenigen Faktoren, die in der univariaten Analyse statistisch signifikante Unterschiede aufwiesen, auf ihre Unabhängigkeit voneinander geprüft. Hierzu wurde das Cox Regressions-Modell mit der Step wise backward-Methode herangezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben aller Patienten betrug median 176 Monate

(range: 1-211)

(Standardabweichung: 46,54%) (Standardfehler: 5,37%).

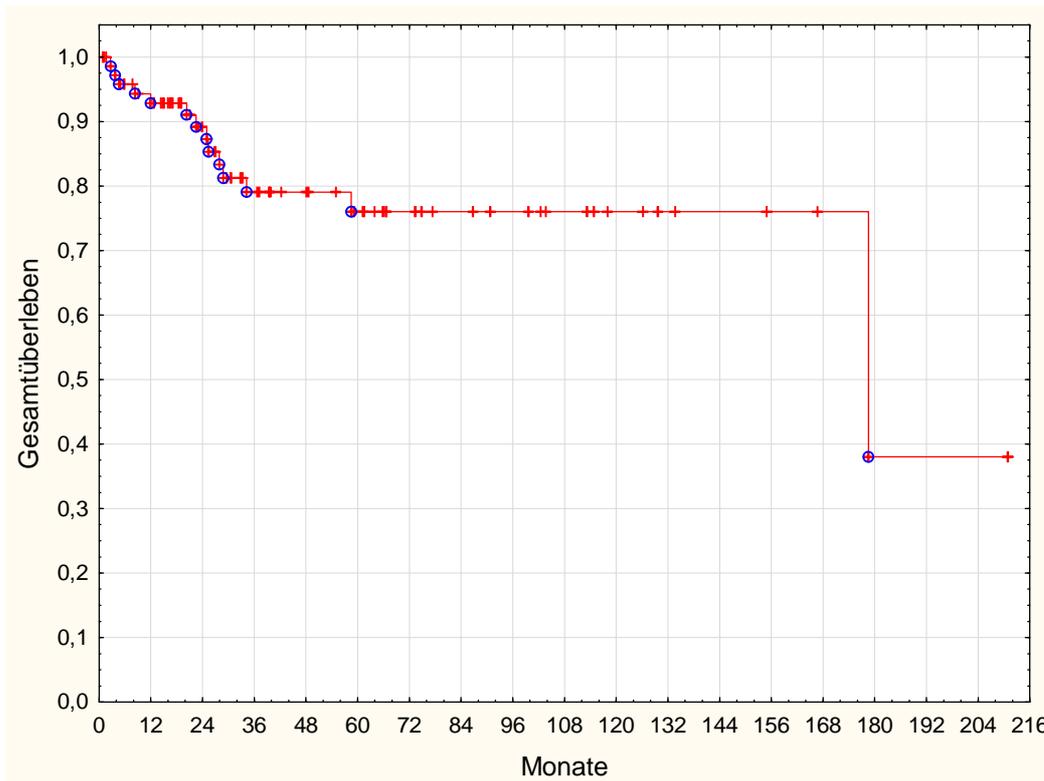


Abb.10: Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug 76% mit einem Standardfehler von 6,1%.

Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren betrug 79% mit einem Standardfehler von 5,5%.

Der mediane follow up der Überlebenden betrug 34 Monate (range: 1-208) (Standardabweichung: 46,1%; Standardfehler: 5,95%).

Von den 74 Patienten sind 14 gestorben, 1 tumorbedingt. Bei 4 Patienten konnten die Todesursachen nicht ausreichend geklärt werden.

Faktoren	%	p- Wert
<u>RCT</u>		
komplett	86,8	0,08
inkomplett	73,3	
<u>Chemotherapie</u>		
komplett	84,9	0,01
inkomplett	66,0	
<u>Gesamtdosis</u>		
<45 Gy	-	<0,01
>= 45 Gy	80,6	
45-54 Gy	91,0	0,57
>54 Gy	76,3	
<u>T Kategorie</u>		
T1/T2	92,5	0,01
T3/T4	61,4	
<u>Stadium</u>		
I/II	92,2	0,04
IIIa/IIIb	66,7	

Tab.13: 5-Jahres Gesamtüberleben: Übersicht wichtiger Ergebnisse

3.1.1 Geschlecht

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens und der Geschlechter gezeigt werden

(Log-Rang-Test: $p = 0,10$). Das 5 Jahres Gesamtüberleben der Frauen beträgt 81%; das 5 Jahres Gesamtüberleben der Männer 62%.

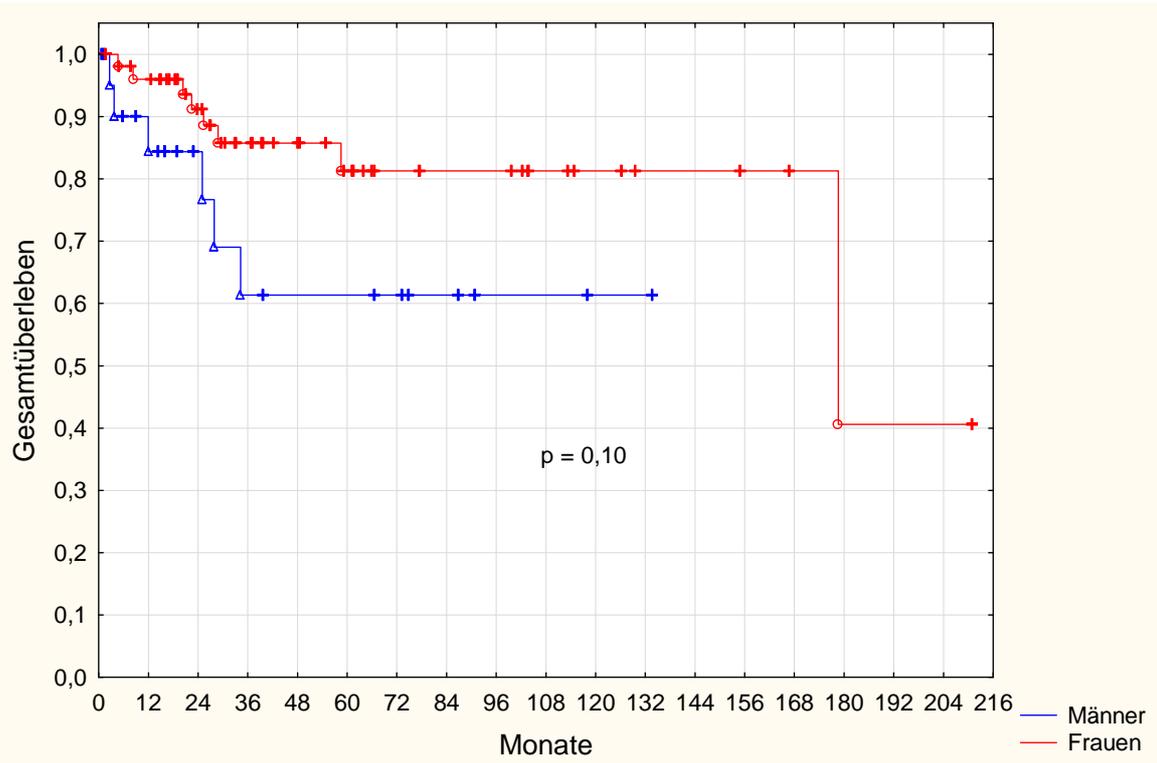


Abb.11: Gesamtüberleben Männer und Frauen

3.1.2 Kombinierte Radio-/Chemotherapie

Eine komplette Radiochemotherapie ergab einen statistischen Trend bezüglich des Gesamtüberlebens gegenüber einer inkompletten Therapie (Log-Rang-Test: $p=0,08$).

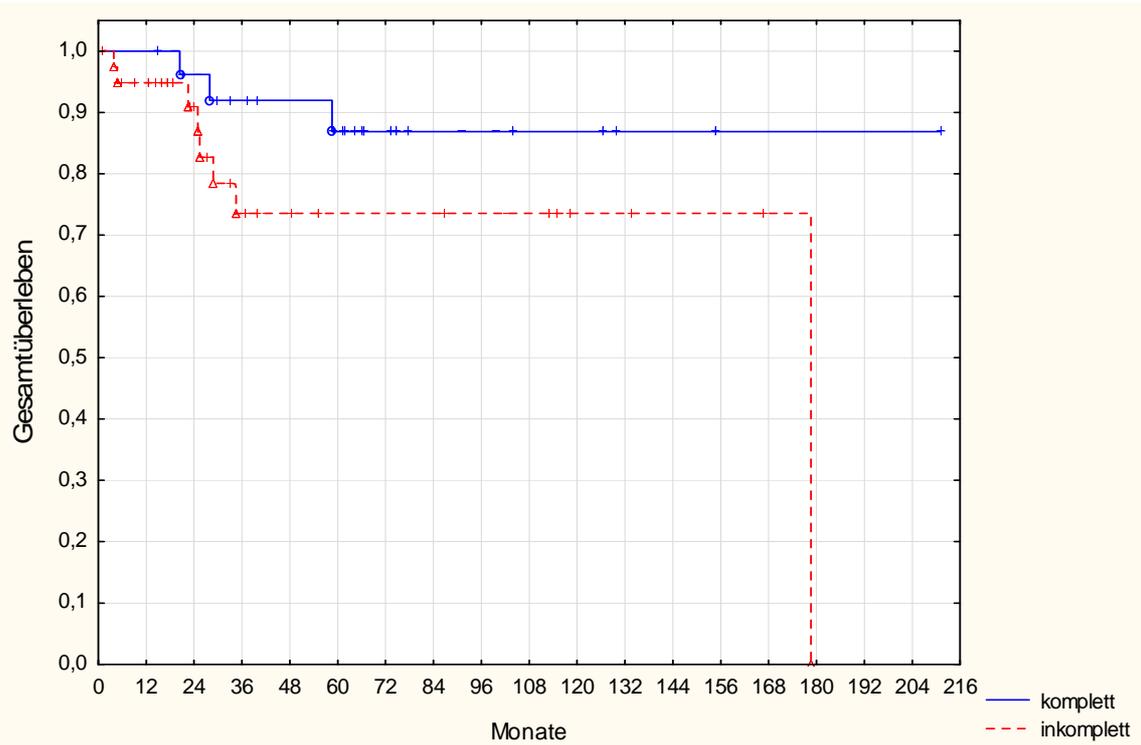


Abb.12: Gesamtüberleben bei kompletter bzw. inkompletter Radiochemotherapie

3.1.3 Chemotherapie

Chemotherapie komplett vs. inkomplett ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis (Log-Rang-Test: $p = 0,01$).

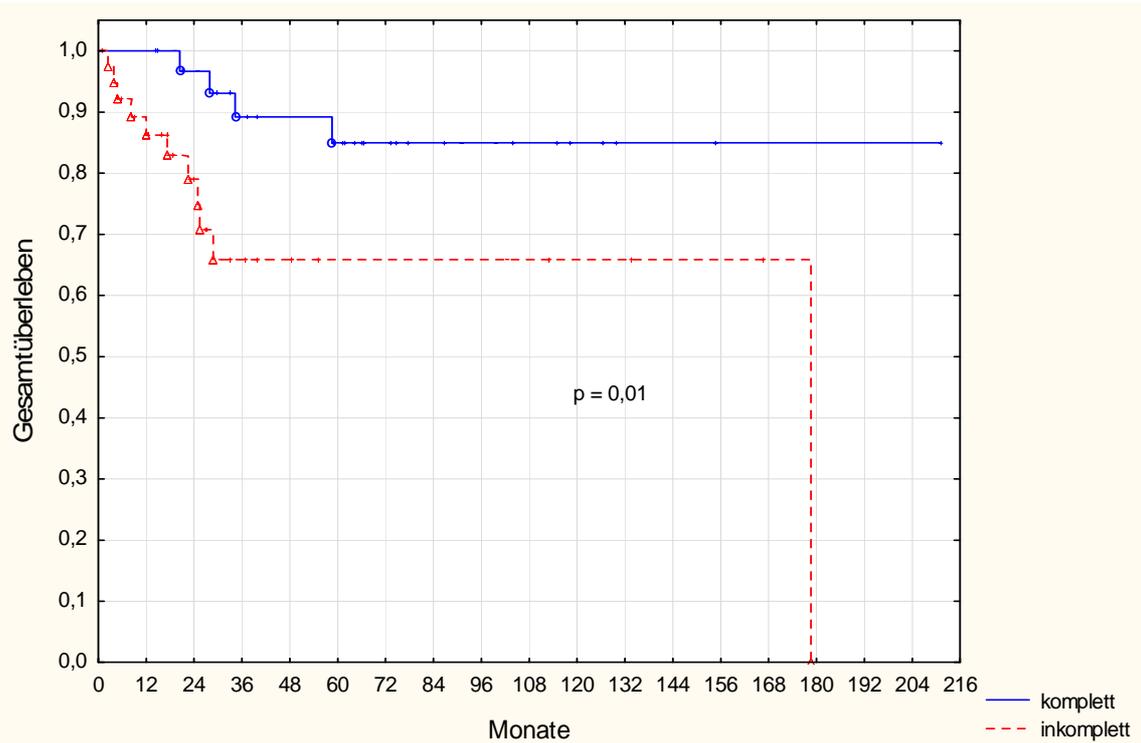


Abb.13: Gesamtüberleben bei kompletter bzw. inkompletter Chemotherapie

3.1.4 Applizierte Gesamtdosis

Die applizierte Gesamtdosis in Gy wird in 2 Gruppen unterteilt.

Die erste Gruppe: <45 Gy vs. \geq 45 Gy.

Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil einer Bestrahlung mit Gesamtdosen \geq 45 Gy (Log-Rang-Test: $p < 0,01$).

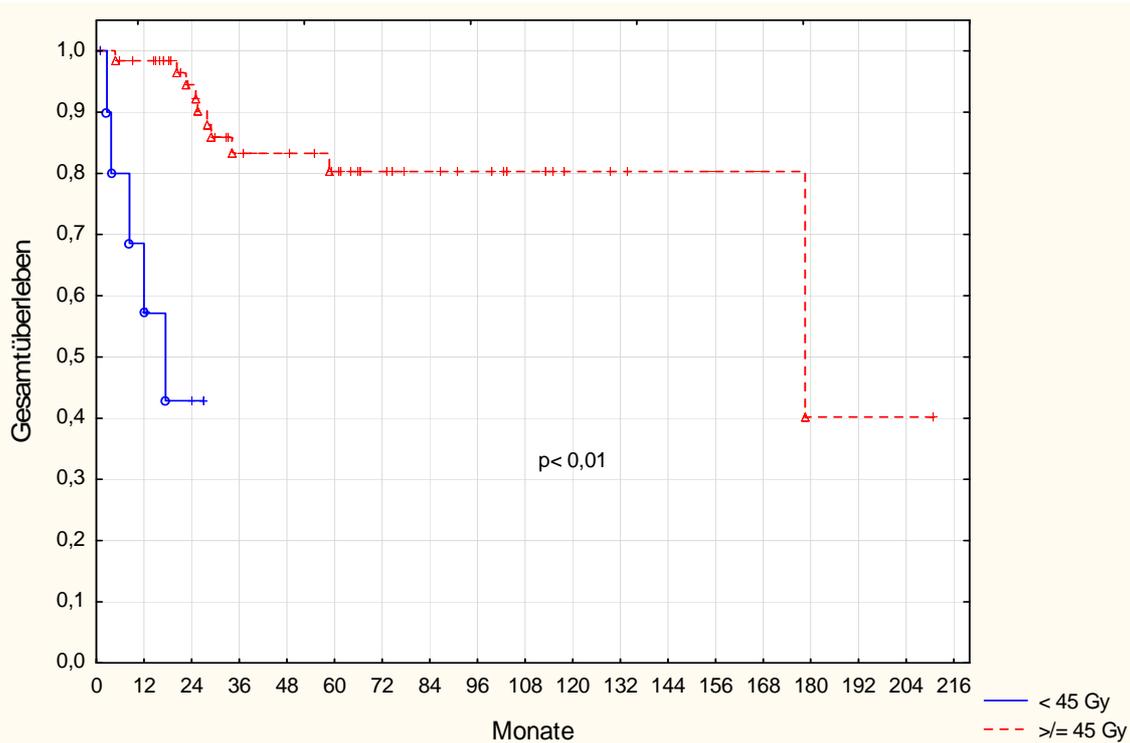


Abb.14: Gesamtüberleben bei Gesamtdosen <45 Gy vs. >=45 Gy

Die zweite Gruppe: Gesamtdosis 45-54 Gy vs. >54 Gy (Log- Rang Test: $p=0,57$). Kein signifikanter Zusammenhang bezüglich des Gesamtüberlebens.

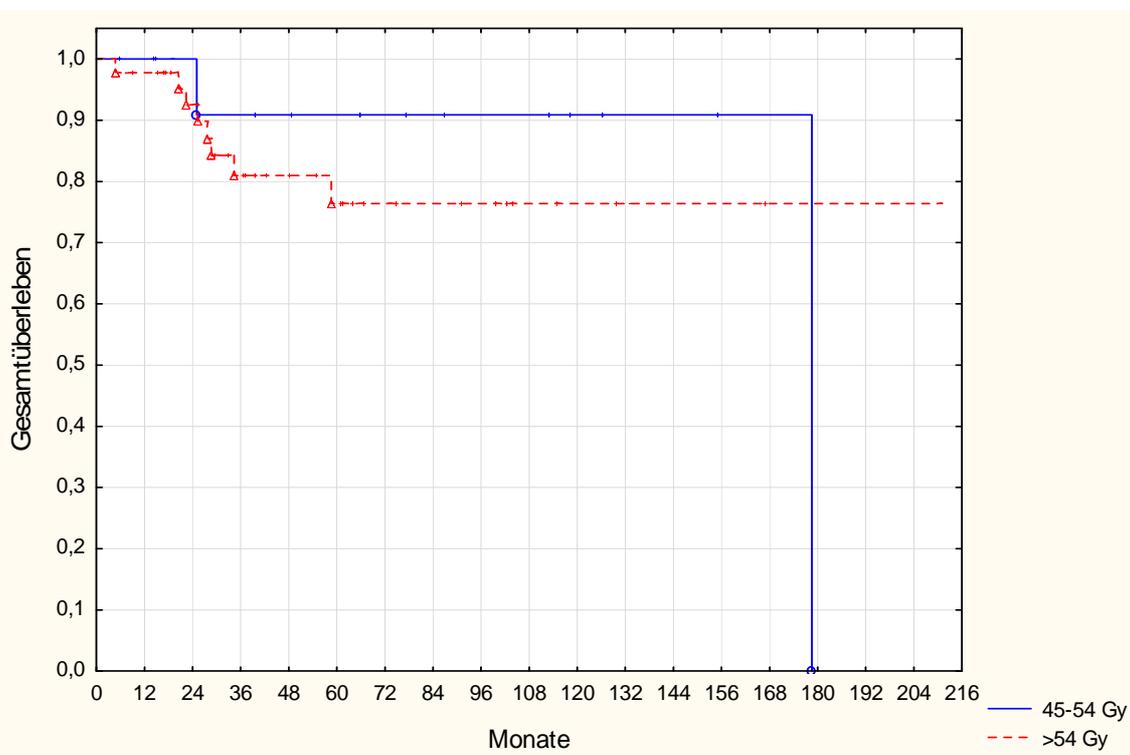


Abb.15: Gesamtüberleben bei Gesamtdosen 45-54 Gy vs. >54 Gy

3.1.5 Einfluss der TNM Klassifizierung

3.1.5.1 T- Primärtumor

Der Einfluss des Stadiums T, somit der Größe und Infiltration von benachbarten Strukturen, bezieht sich auf das Gesamtüberleben. Hierbei wurden zwei Gruppen gebildet: Die erste beinhaltet die Stadien T1 und T2, die zweite die Stadien T3 und T4. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil der ersten gegenüber der zweiten Gruppe (Log-Rang-Test: $p = 0,01$).

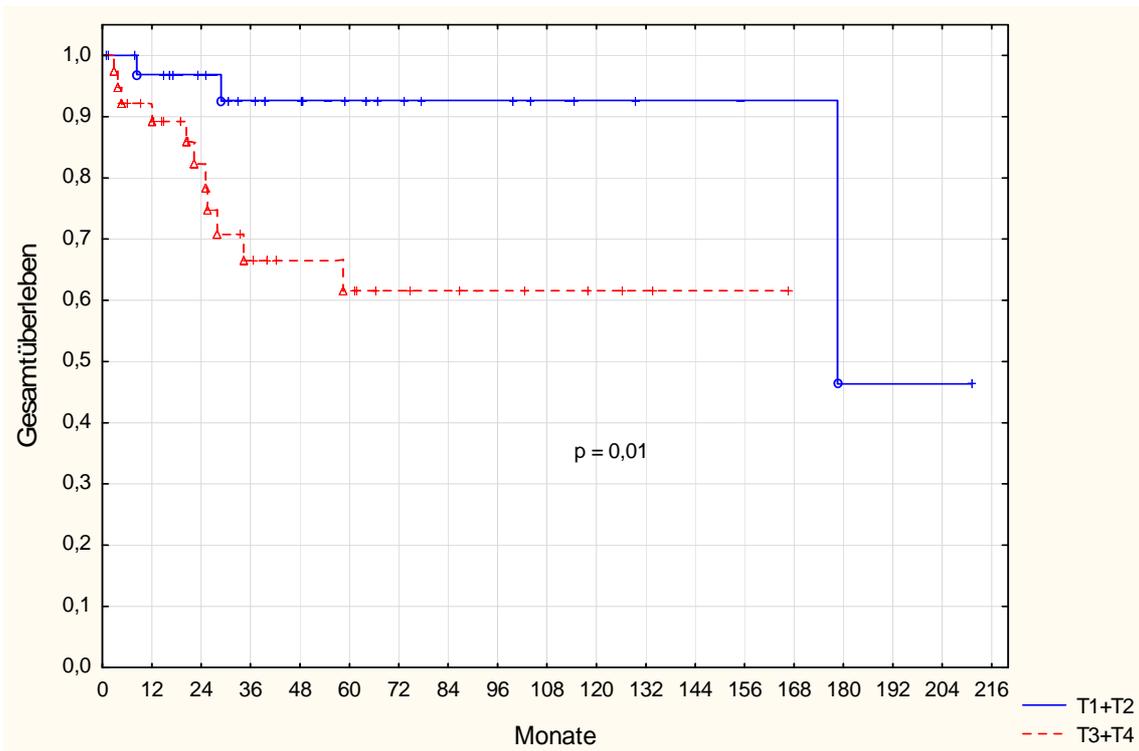


Abb.16: Einfluss des T-Stadiums auf das Gesamtüberleben

3.1.5.2 Stadien I bis IIIb nach UICC

Es wurden zwei Gruppen gebildet: Stadium I+II vs. Stadium IIIa+IIIb. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben der ersten gegenüber der zweiten Gruppe (Log-Rang-Test: $p = 0,04$).

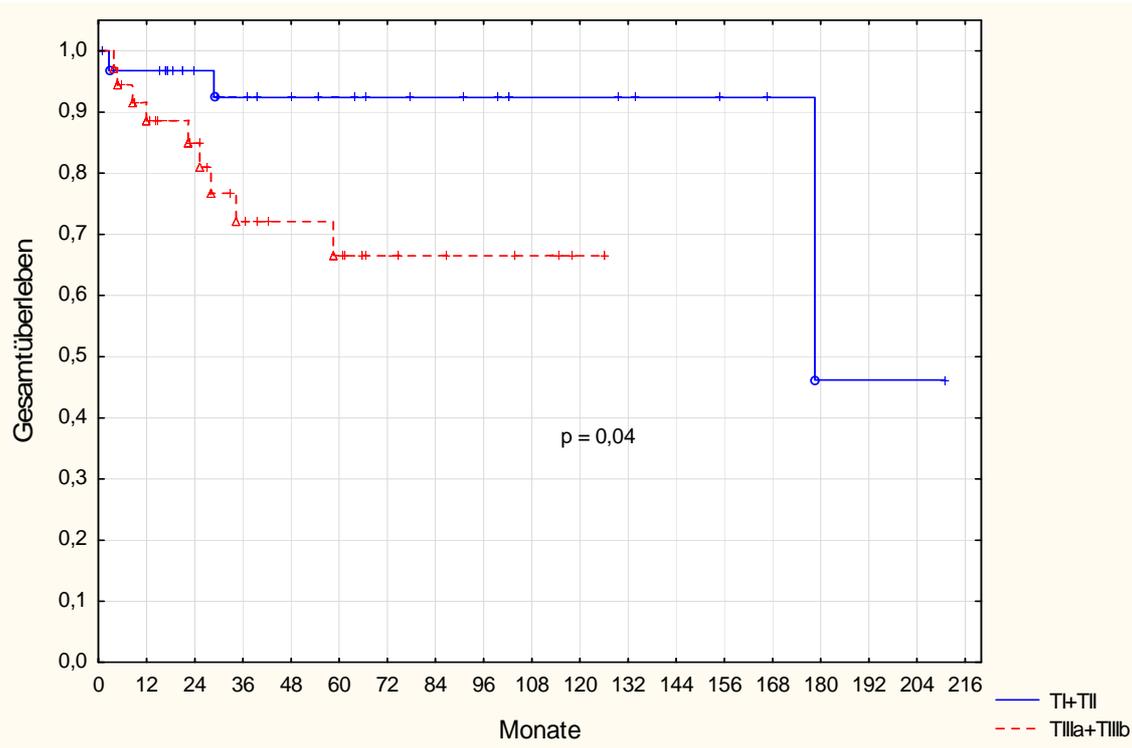


Abb.17: Einfluss der UICC Stadien I bis IIIb auf das Gesamtüberleben

3.1.6 Nicht signifikante Ergebnisse

Faktor	p- Wert
<u>Geschlecht</u> Frauen vs. Männer	0,10
<u>XRT</u> komplett vs. inkomplett	0,79
<u>Bestrahlungsart</u> Shrinking field vs. Primärtumor + LAW	0,86
<u>Primärgröße Tumor</u> <4cm vs. >4cm	0,07

Tab.14: Gesamtüberleben, nicht signifikante Ergebnisse

3.2 Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren beträgt 76,2% mit einem Standardfehler von 5,9%.

Nach 3 Jahren sind es 78,8% mit einem Standardfehler von 5,5%.

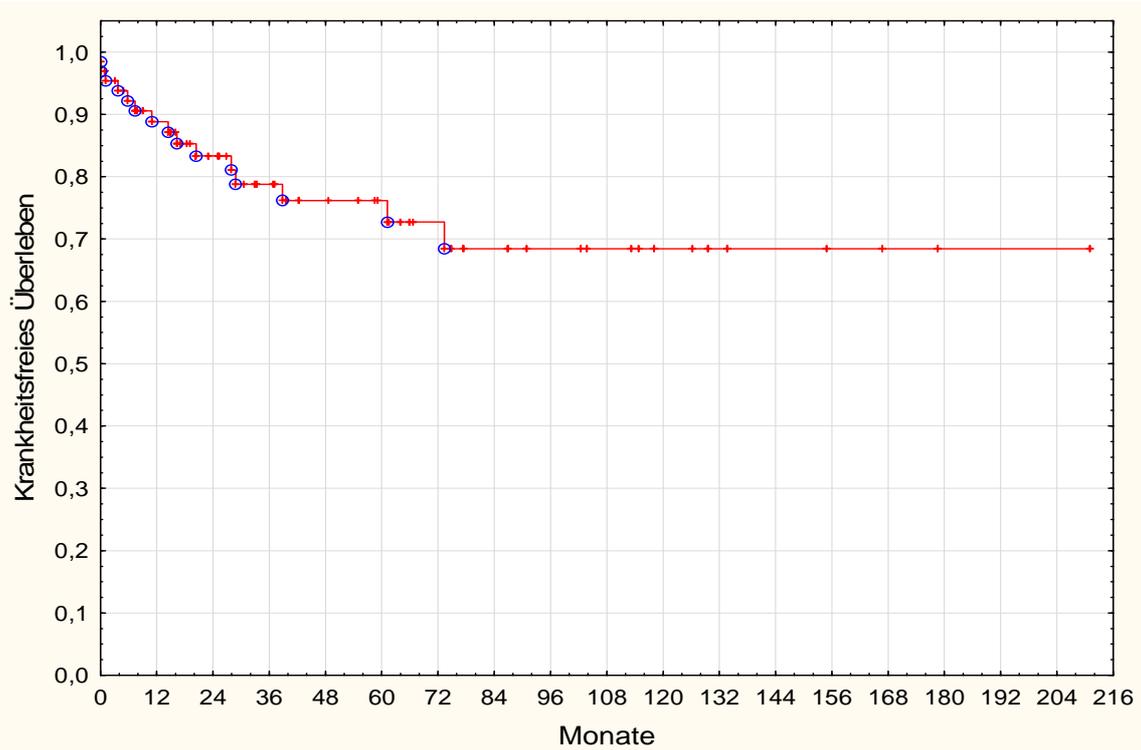


Abb.18: krankheitsfreies Überleben

Faktoren	%	p- Wert
<u>Gesamtdosis</u>		
<45 Gy	-	< 0,01
>/= 45Gy	86,7	
45-54 Gy	86,1	0,73
>54 Gy	86,0	
<u>T Kategorie</u>		
T1/T2	91,6	0,03
T3/T4	65,5	
<u>Stadium</u>		
I/II	87,7	0,07
IIIa/IIIb	71,2	

Tab.15: 5- Jahres krankheitsfreies Überleben: Übersicht der Ergebnisse

3.2.1 Bestrahlungsdosis

Der Vergleich bezüglich der Gesamtbestrahlungsdosis in den Gruppen <45 Gy vs. >/=45 Gy hat einen statistisch signifikanten Vorteil für das krankheitsfreie Überleben für Gesamtdosen >/=45 Gy gezeigt (Log-Rang-Test: $p < 0,01$).

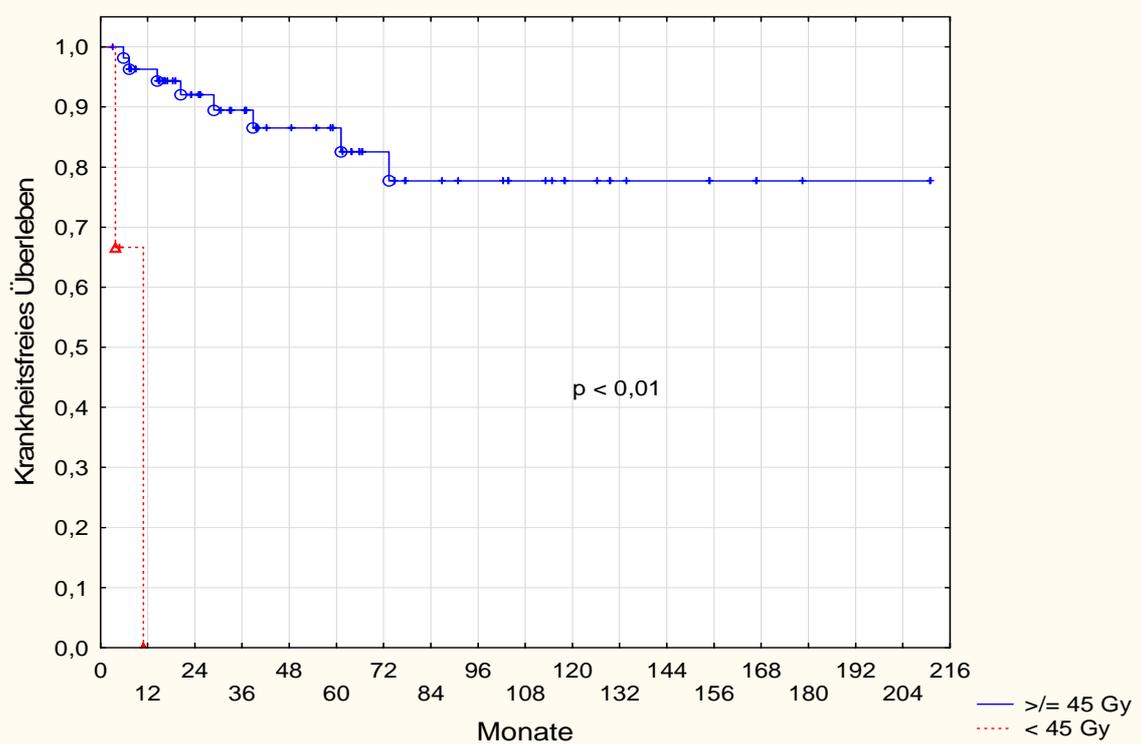


Abb.19: Krankheitsfreies Überleben bei Gesamtdosen <45 Gy vs. ≥ 45 Gy

Der Vergleich einer Gesamtdosis 45-54 Gy vs. >54 Gy ergab keinen signifikanten Unterschied (Log-RangTest: $p= 0,73$).

Nach 5 Jahren deutet sich ein positiver Trend bezüglich des krankheitsfreien Überlebens und Gesamtdosen von 45- 54 Gy an.

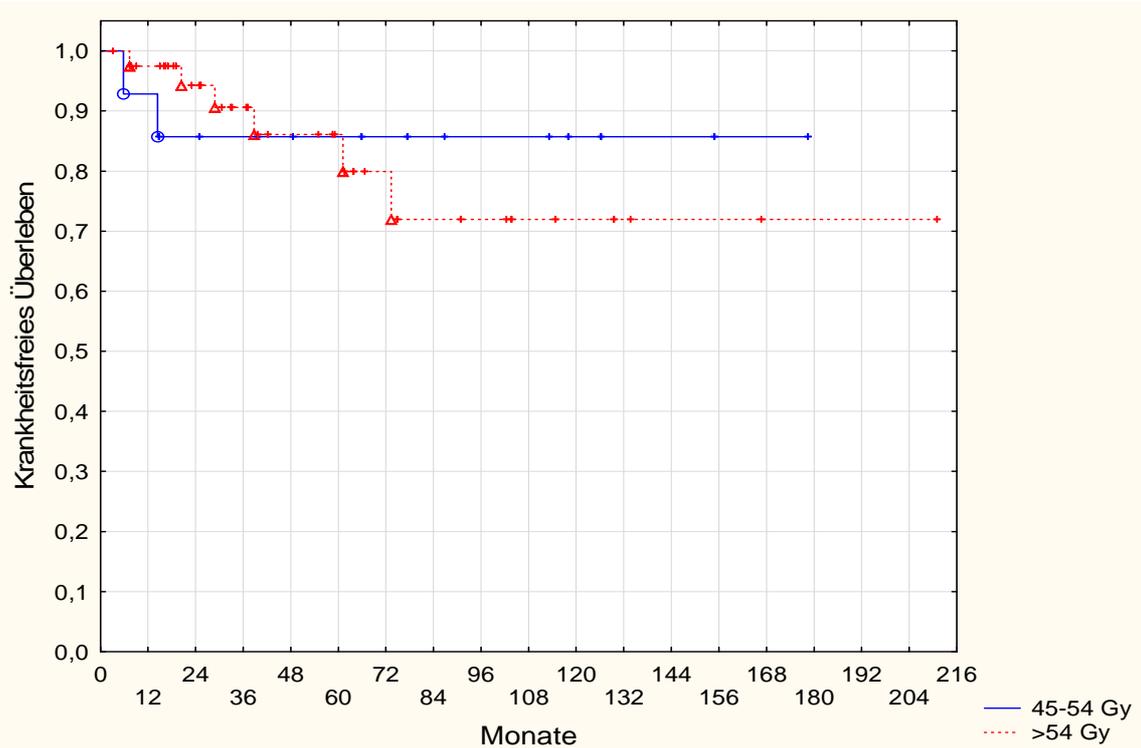


Abb.20: Krankheitsfreies Überleben bei Gesamtdosen 45-54 Gy vs >54 Gy

3.2.2 Einfluss der TNM-Klassifizierung auf das krankheitsfreie Überleben

3.2.2.1 T-Primärtumor

Der Vergleich der Primärtumore, die kleiner bzw. größer als 4 cm waren, ergab einen statistischen Trend für Tumore kleiner 4 cm bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (Log-Rang-Test: $p=0,08$).

Die Stadien wurden in zwei Gruppen unterteilt: T1 und T2 vs. T3 und T4.

Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das krankheitsfreie Überleben bezüglich der ersten Gruppe (T1 + T2) gegenüber der zweiten (T3 + T4). Im Log-Rang-Test zeigte sich ein Wert von $p=0,03$.

Bei einem Patienten, der nicht krankheitsfrei überlebt hat, sind die Stagingdaten Lost to follow up.

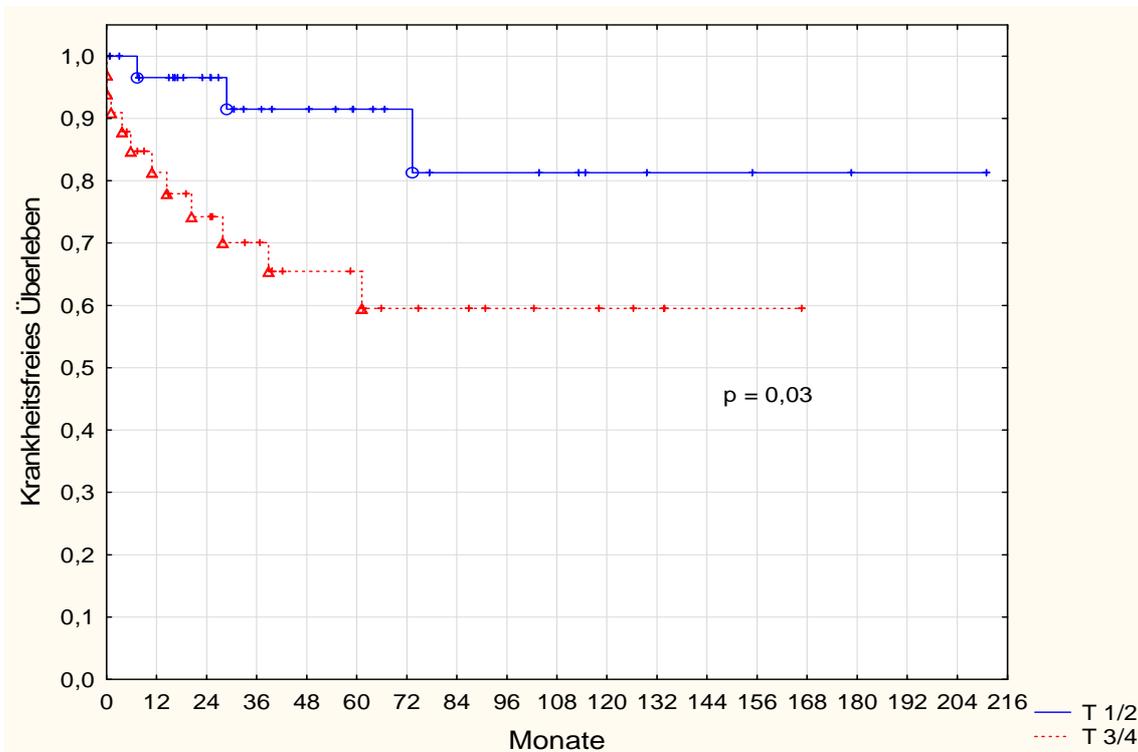


Abb.21: Einfluss des T-Stadiums auf das krankheitsfreie Überleben

3.2.2.2 Stadien I bis IIIb nach UICC

Es wurden zwei Gruppen gebildet: 1. Stadium I+II vs. 2. Stadium IIIa+IIIb. Hierbei zeigte sich ein statistischer Trend für das krankheitsfreie Überleben der ersten gegenüber der zweiten Gruppe (Log-Rang-Test: $p=0,07$). Das 5 Jahres-krankheitsfreie Überleben in den Stadien I und II betrug 87,7%, in den Stadien IIIa und IIIb 71,2%.

Bei zwei Patienten, die nicht krankheitsfrei überlebt haben, handelte es sich einmal um das Stadium 0 und IV. Bei einem weiteren Patienten, der nicht krankheitsfrei überlebt hat, waren die Staging Daten Lost to follow up.

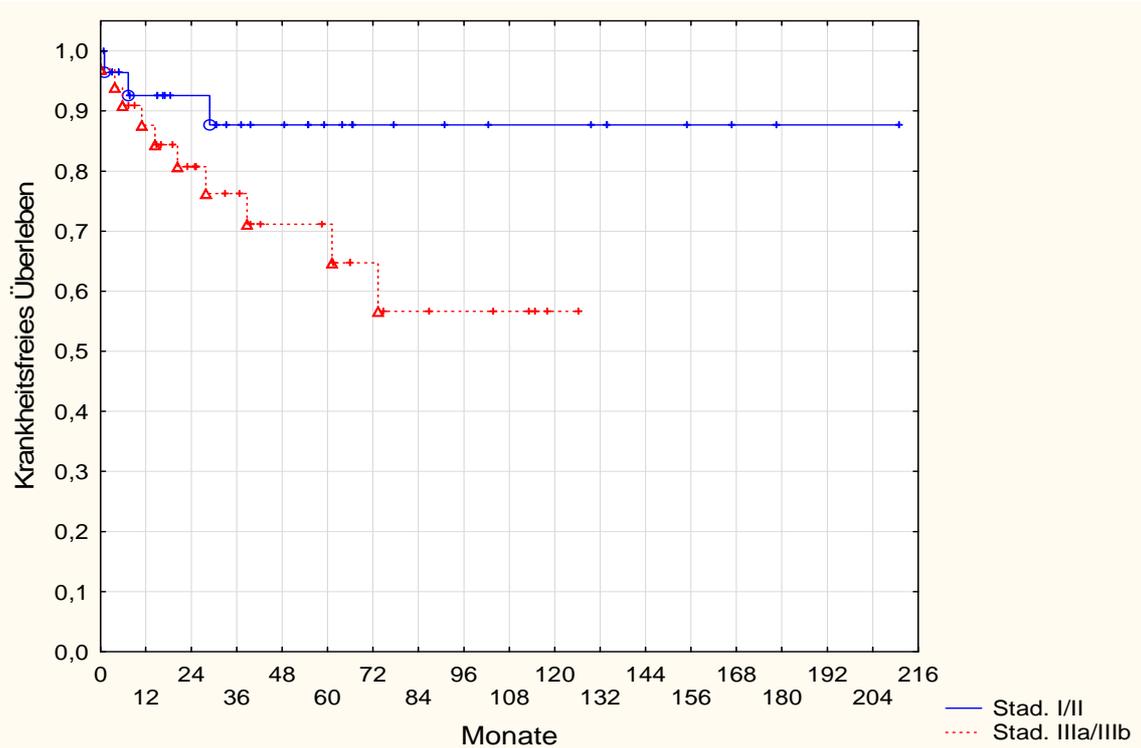


Abb.22: Einfluss der UICC Stadien I bis IIIb auf das krankheitsfreie Überleben

3.2.3 Nicht signifikante Ergebnisse

Faktor	p- Wert
<u>Geschlecht</u> Männer vs. Frauen	0,15
<u>RCT</u> komplett vs. inkomplett	0,13
<u>Bestrahlungsart</u> Shrinking field vs. Primärtumor + LAW	0,88
<u>XRT</u> komplett vs. inkomplett	0,80
<u>Chemotherapie</u> komplett vs. Inkomplett	0,13
<u>Primärgröße Tumor</u> <4cm vs. >4cm	0,08

Tab.16: Krankheitsfreies Überleben, nicht signifikante Ergebnisse

3.3 Lokoregionäre Tumorkontrolle

Die lokoregionäre Tumorkontrolle betrug nach 3 Jahren 84,8% mit einem Standardfehler von 5,0% und nach 5 Jahren 81,3% mit einem Standardfehler von 5,9%.

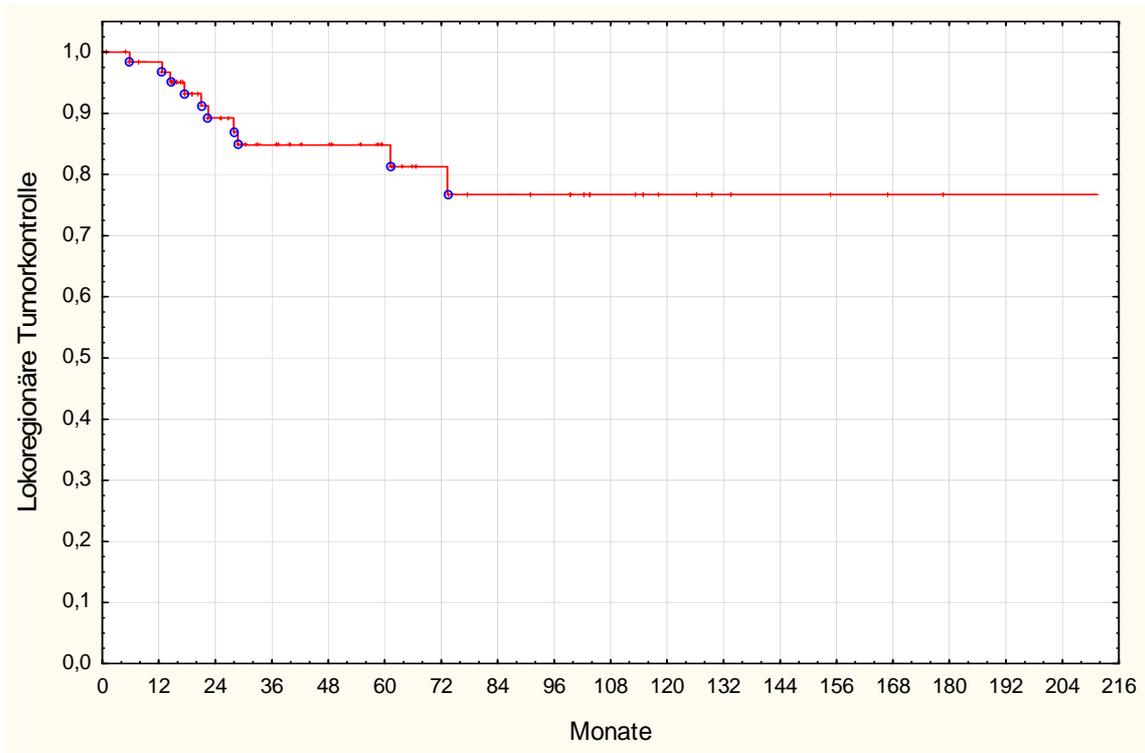


Abb.23: Lokoregionäre Tumorkontrolle

Faktoren	%	p- Wert
<u>Gesamtdosis</u>		
<45 Gy	-	0,02
>=45 Gy	84,2	
45-54 Gy	86,3	0,86
>54 Gy	82,4	
<u>T Kategorie</u>		
T1/T2	95,0	0,07
T3/T4	71,0	
<u>Stadium</u>		
I/ II	91,1	0,08
IIIa/ IIIb	74,0	

Tab.17: 5-Jahres lokoregionäre Tumorkontrolle: Übersicht wichtiger Ergebnisse

3.3.1 Gesamtdosis

Der Vergleich bezüglich der Gesamtdosis in den Gruppen <45 Gy vs. ≥ 45 Gy hat einen statistisch signifikanten Vorteil für die lokoregionäre Tumorkontrolle und Gesamtdosen ≥ 45 Gy gezeigt (Log-Rang-Test: $p = 0,02$).

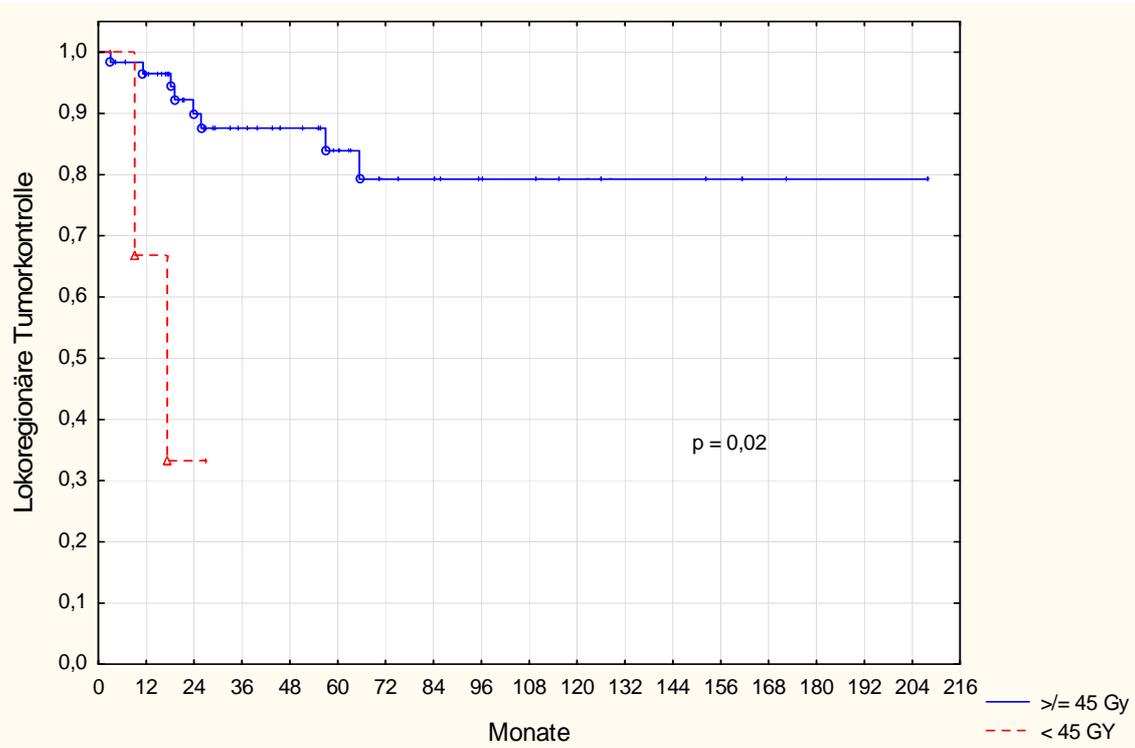


Abb.24: Lokoregionäre Tumorkontrolle bei Gesamtdosen <45 Gy vs. ≥ 45 Gy

Für den Vergleich der Gesamtdosen 45-54 Gy vs. >54 Gy ergab sich kein signifikanter Zusammenhang bezüglich der lokoregionären Tumorkontrolle (Log-Rang-Test: $p=0,86$).

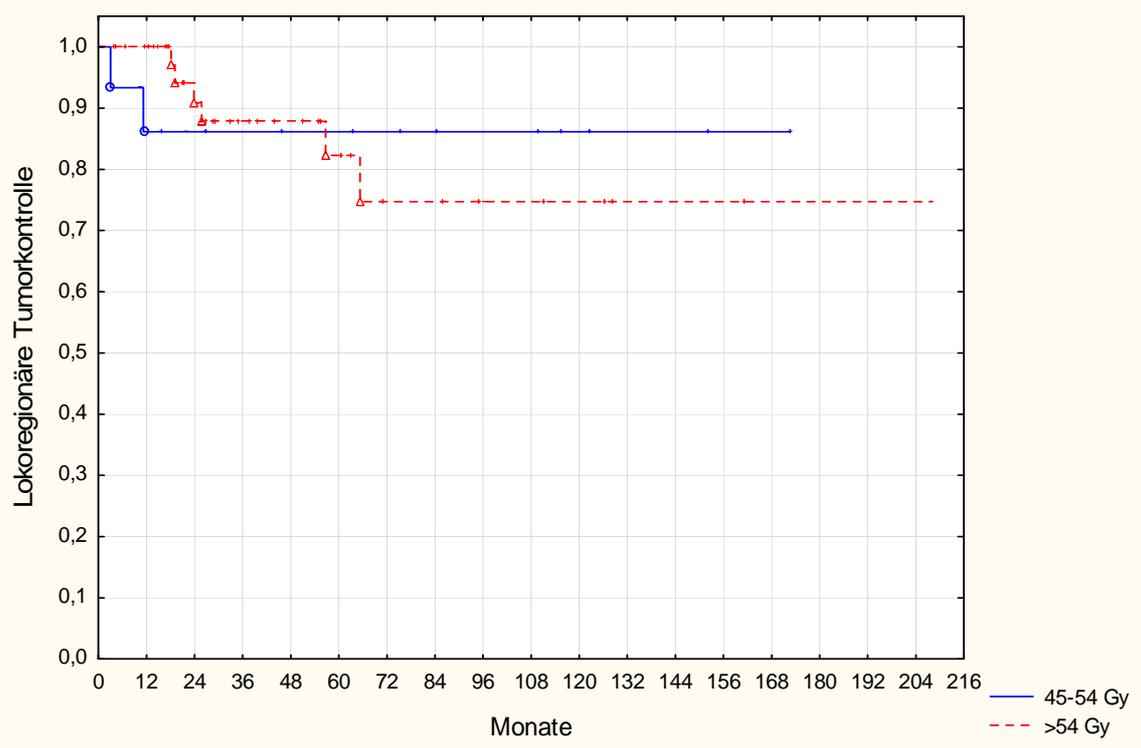


Abb.25: Lokoregionäre Tumorkontrolle bei Gesamtdosen 45-54 Gy vs >54 Gy

3.3.2 Einfluss des Stadiums und der Primärgröße des Tumors

3.3.2.1 T- Primärtumor

Es wurde eine Unterteilung des Stadiums in zwei Gruppen vorgenommen: Die erste Gruppe stellt Tumore mit einem primären T1- und T2-Stadium dar. Die zweite Gruppe bilden die Stadien T3 und T4. Bei dem Vergleich dieser Gruppen zeigte sich ein statistischer Trend für die lokoregionäre Tumorkontrolle und kleine Tumore (Log-Rang-Test: $p=0,07$).

Die 5-Jahres-lokoregionäre Tumorkontrolle lag bei der ersten Gruppe bei 95% und bei der zweiten bei 71%.

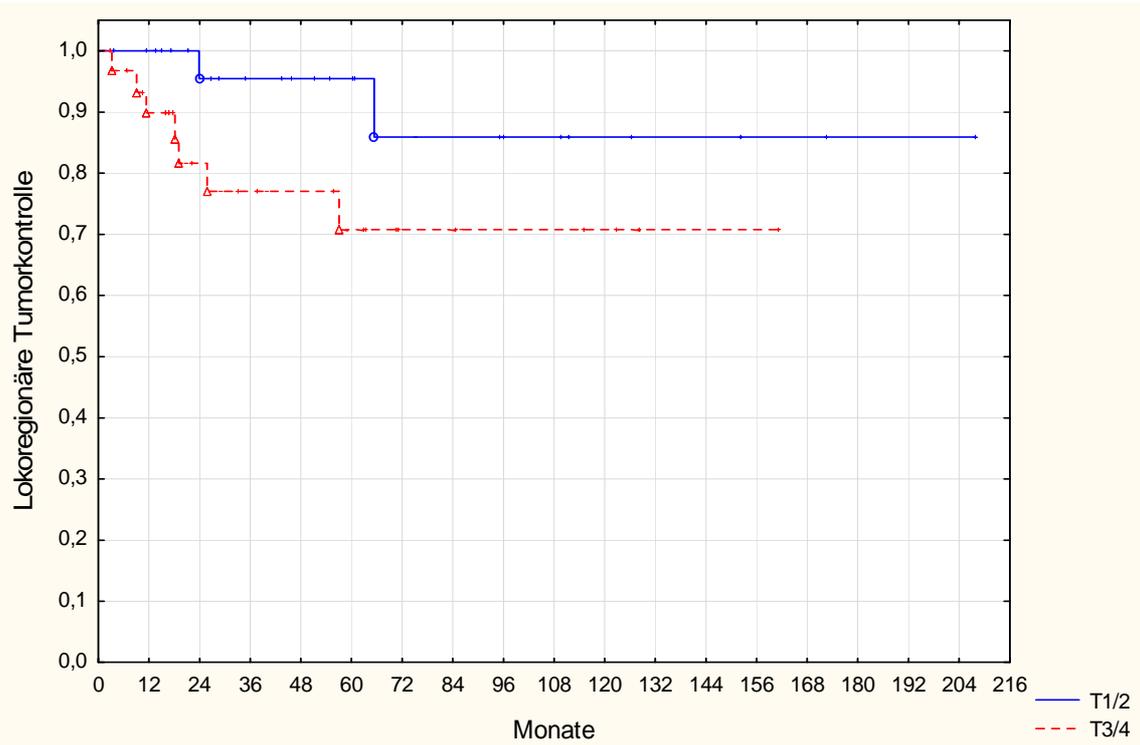


Abb.26: Einfluss des T-Stadiums auf die lokoregionäre Tumorkontrolle

3.3.2.2 Stadien I bis IIIb nach UICC

Es wurden zwei Gruppen gebildet: 1. Stadium I+II vs. 2. Stadium IIIa+IIIb. Hierbei zeigte sich ein statistischer Trend für die lokoregionäre Tumorkontrolle der ersten gegenüber der zweiten Gruppe (Log-Rang-Test: $p=0,08$). Die 5-Jahres-lokoregionäre Tumorkontrolle war bei der ersten Gruppe bei 91,1% und bei der zweiten Gruppe bei 74,0%.

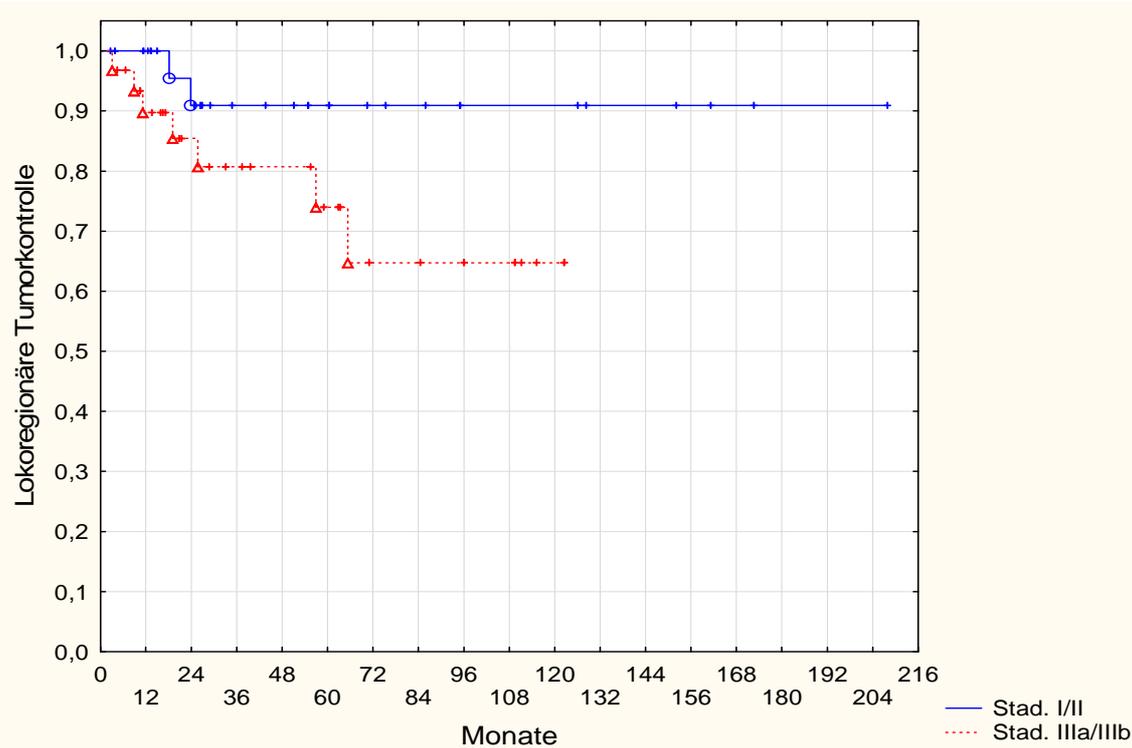


Abb.27: Einfluss der UICC Stadien I bis IIIb auf die lokoregionäre Tumorkontrolle

3.3.3 Nicht signifikante Ergebnisse

Faktor	p- Wert
<u>Geschlecht</u> Männer vs. Frauen	0,08
<u>RCT</u> komplett vs. inkomplett	0,36
<u>Chemotherapie</u> komplett vs. inkomplett	0,42
<u>Bestrahlungsart</u> Shrinking field vs. Primärtumor + LAW	0,74
<u>Primärgröße Tumor</u> <4cm vs. >4cm	0,26

Tab.18: Lokoregionäre Tumorkontrolle, nicht signifikante Ergebnisse

3.4 Kolostomiefreies Überleben

Von 74 Patienten haben 18 eine dauerhafte Anlage eines Anus praeter erhalten, das entspricht etwa 24%. Davon waren 10,7% therapiebedingt und 13,3% krankheitsbedingt.

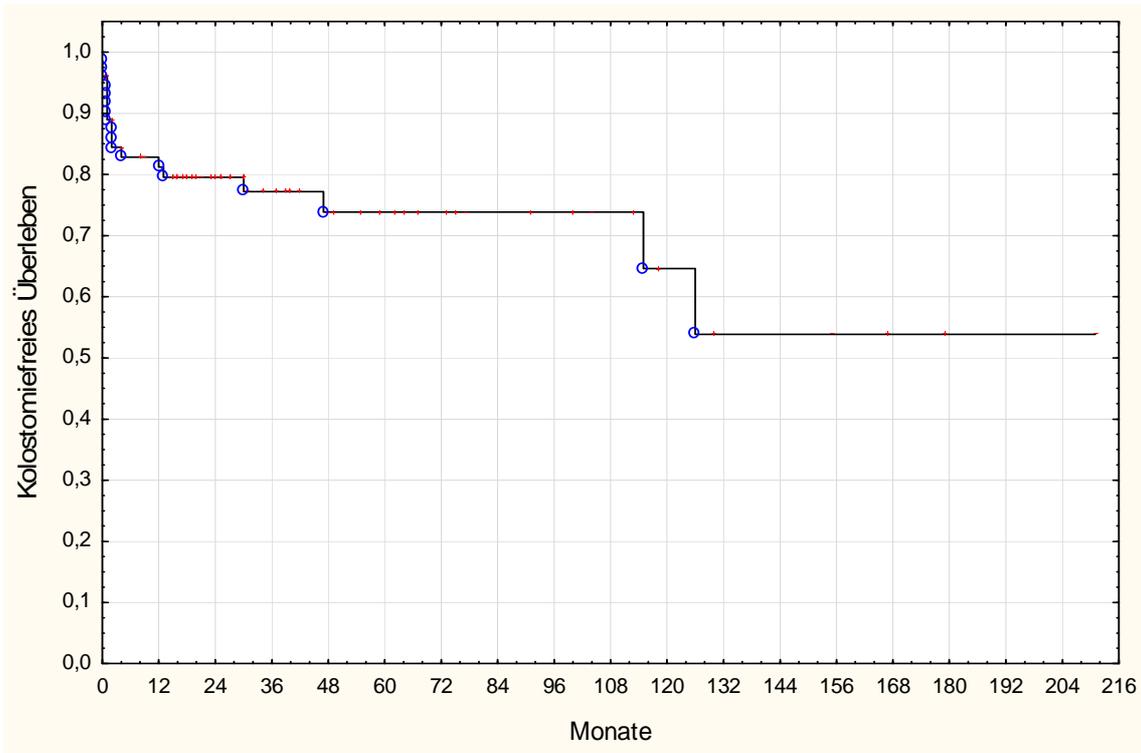


Abb.28: Gesamt-kolostomiefreies Überleben

Das gesamt kolostomiefreie Überleben betrug nach 5 Jahren 74% mit einem Standardfehler von 6%.

Das therapiebedingte kolostomiefreie Überleben nach 5 Jahren betrug 89% mit einem Standardfehler von 4%.

Das krankheitsbedingte kolostomiefreie Überleben betrug nach 5 Jahren 84% mit einem Standardfehler von 5%.

Faktoren	%	p- Wert
<u>RCT</u>		
komplett	86,7	0,05
inkomplett	66,4	
<u>Chemotherapie</u>		
Dauer:		
komplett	86,3	0,05
inkomplett	62,3	
<u>Gesamtdosis</u>		
<45 Gy	-	0,01
>=45 Gy	80,6	
45-54 Gy	81,4	0,93
>54 Gy	78,1	
<u>T Kategorie</u>		
T1/T2	89,7	<0,01
T3/T4	55,0	
<u>N Kategorie</u>		
N0/Nx	84,2	0,02
N1-3	52,4	
<u>Stadium</u>		
I/ II	86,7	0,01
IIIa/IIIb	57,5	

Tab.19: 5-Jahres kolostomiefreies Überleben: Übersicht wichtiger Ergebnisse

3.4.1 Radio-/Chemotherapie

Eine komplett durchgeführte Radio-/Chemotherapie (Dosis und Dauer) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für das kolostomiefreie Überleben gegenüber einer inkompletten Therapie (Log-RangTest: $p=0,05$).

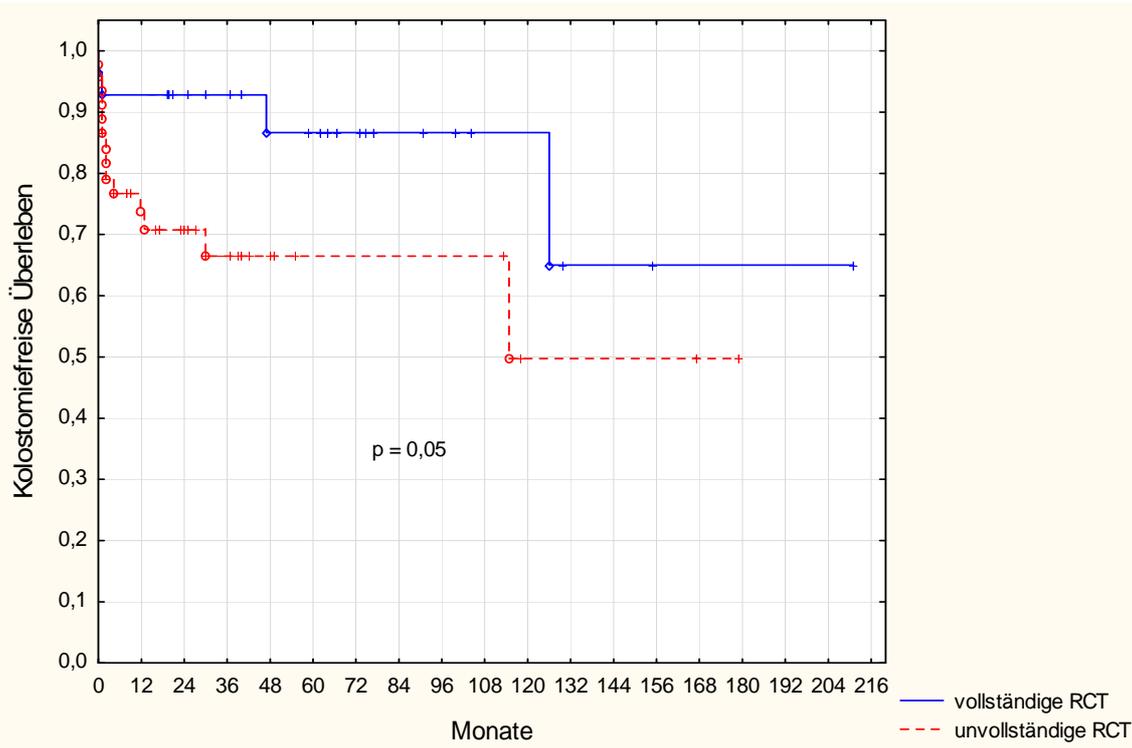


Abb.29: Einfluss kompletter RCT auf das kolostomiefreie Überleben

3.4.2 Chemotherapie

Eine bezüglich der Dauer zeitgerecht durchgeführte Chemotherapie hat einen statistisch signifikanten Vorteil auf das kolostomiefreie Überleben gegenüber einer verzögerten Therapie (Log-Rang-Test: $p=0,05$).

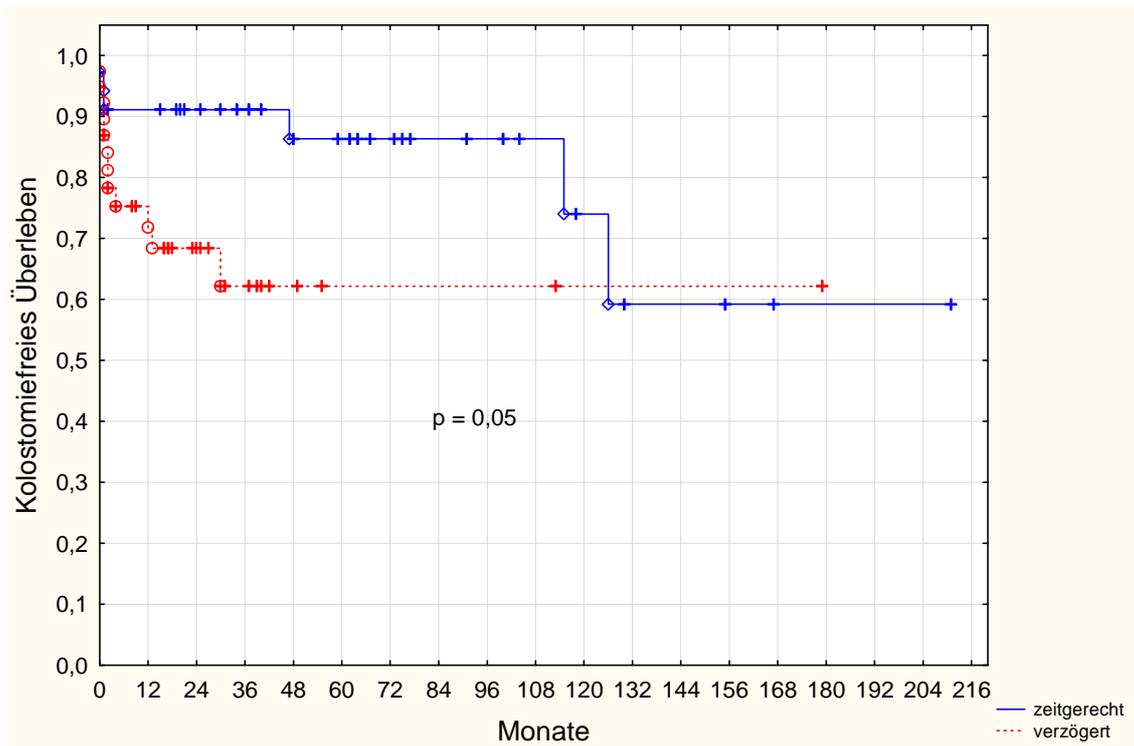


Abb.30: Einfluss bezüglich zeitgerechter Chemotherapie und kolostomiefreien Überlebens

Eine bezüglich der Dosis vollständige Chemotherapie hat keinen statistisch signifikanten Vorteil auf ein Vermeiden einer dauerhaften AP-Anlage ergeben (Log-Rang-Test: $p=0,08$).

3.4.3 Gesamtdosis der Bestrahlung

Der Vergleich bezüglich der Gesamtdosis in den Gruppen: <45 Gy und größer/gleich 45 Gy hat einen statistisch signifikanten Vorteil für höhere Bestrahlungsdosen und das kolostomiefreie Überleben (Log-Rang-Test: $p=0,01$) gezeigt.

Eine Bestrahlung mit Gesamtdosen >54 Gy hat keinen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Bestrahlungen mit 45-54 Gy Gesamtdosis (Log-Rang-Test: $p=0,93$).

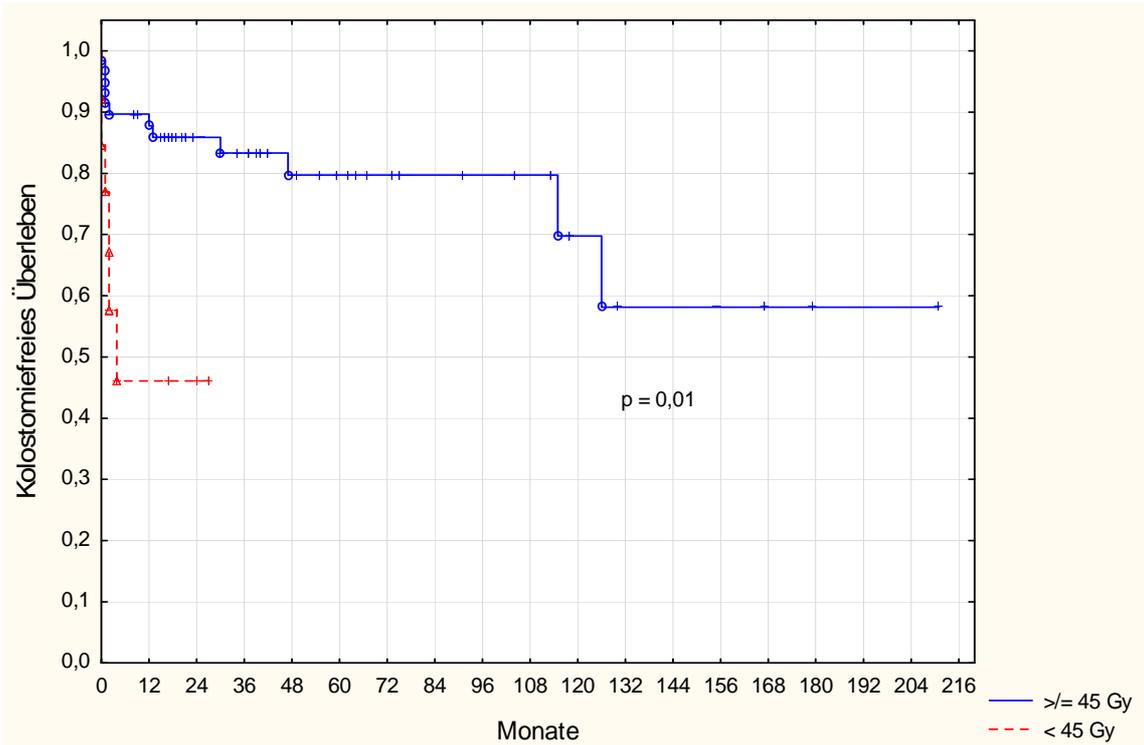


Abb.31: Kolostomiefreies Überleben und Gesamtdosen <45 Gy vs >=45 Gy

3.4.4 TN-/ und UICC Stadien

3.4.4.1 T- Primärtumor

Das T-Stadium wurde in zwei Gruppen unterteilt: Die erste Gruppe stellt Tumore mit einem primären T1- und T2-Stadium dar. Die zweite Gruppe bilden die Stadien T3 und T4. Bei dem Vergleich dieser Gruppen zeigte sich ein deutlich signifikanter Vorteil der ersten Gruppe gegenüber der zweiten bezüglich des kolostomiefreien Überlebens (Log-Rang-Test: $p < 0,01$).

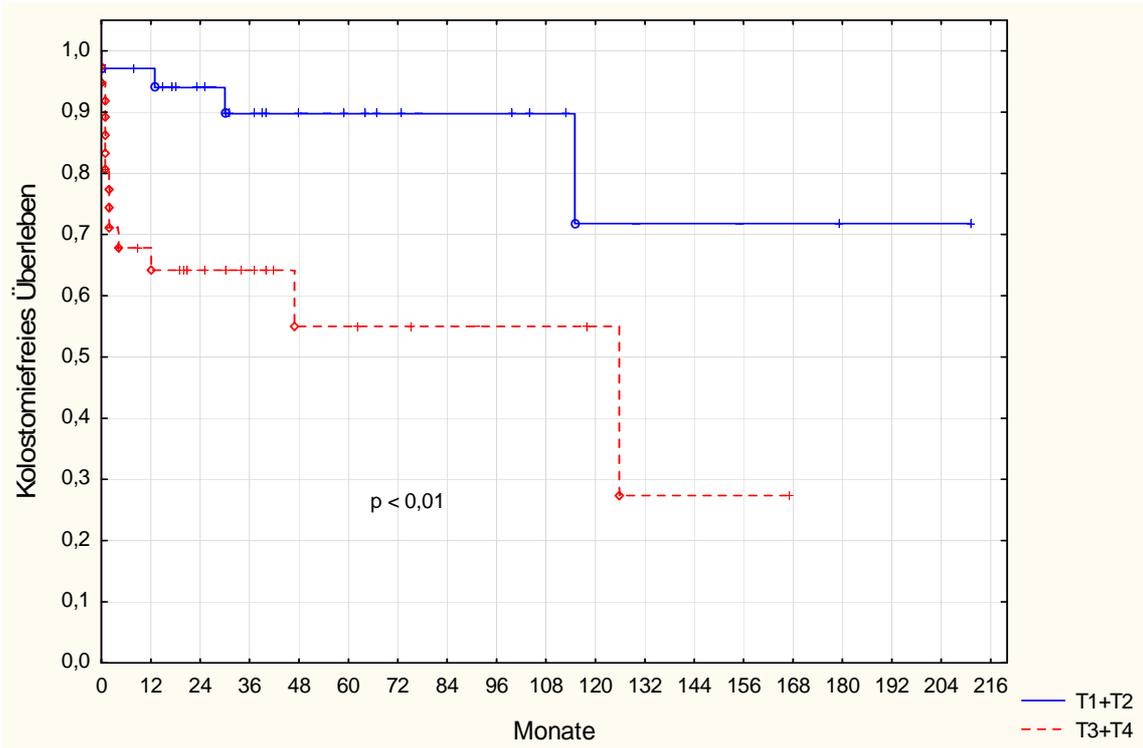


Abb.32: Einfluss des T-Stadiums auf das kolostomiefreie Überleben

3.4.4.2 N- Regionäre Lymphknoten

Es wurden zwei Gruppen gebildet: Die erste beinhaltet N0 und Nx, die zweite Gruppe alle Lymphknotenmetastasen. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil der ersten Gruppe gegenüber der zweiten bezogen auf das kolostomiefreie Überleben (Log-Rang-Test: $p=0,02$).

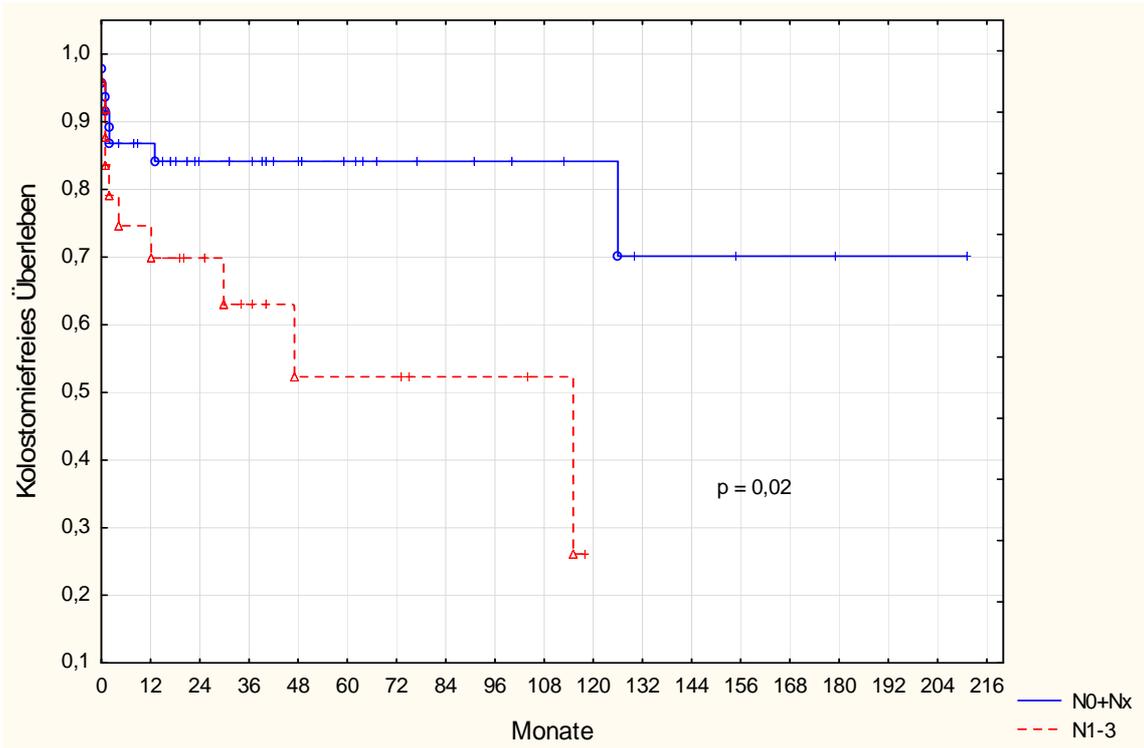


Abb.33: Einfluss des Lymphknotenstatus N0 bis N3 nach TNM-Klassifikation auf das kolostomiefreie Überleben

3.4.4.3 Stadien I bis IIIb nach UICC

Es wurden zwei Gruppen gebildet: 1. Stadium I+II vs. 2. Stadium IIIa+IIIb. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das kolostomiefreie Überleben der ersten gegenüber der zweiten Gruppe (Log-Rang-Test: $p=0,01$).

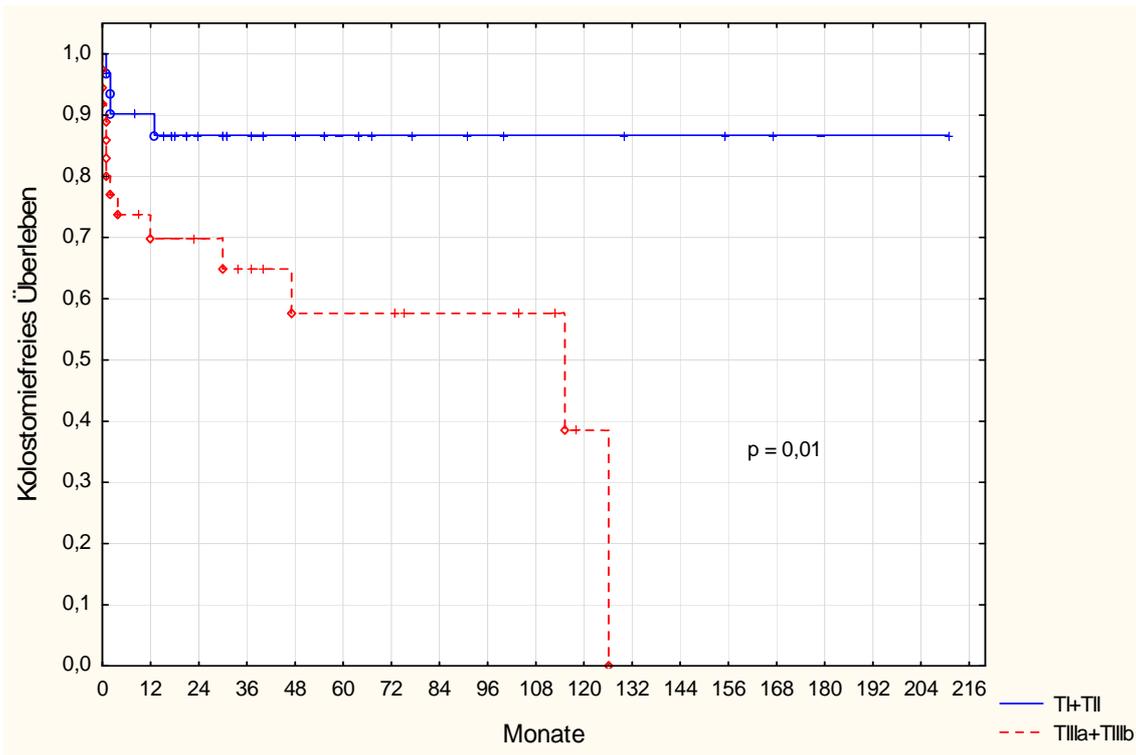


Abb.34: Einfluss der UICC Stadien I bis IIIb auf das kolostomiefreie Überleben

3.4.5 Nicht signifikante Ergebnisse

Faktor	p- Wert
<u>XRT</u>	0,56
komplett vs. inkomplett	
<u>Bestrahlungsart</u>	0,71
Shrinking field vs. Primärtumor + LAW	
<u>Primärgröße Tumor</u>	0,09
<4cm vs. >4cm	

Tab.20: Kolostomiefreies Überleben, nicht signifikante Ergebnisse

3.4.6 Krankheitsbedingtes kolostomiefreies Überleben

Faktor	p- Wert
<u>Geschlecht</u>	
Männer vs. Frauen	0,23
<u>RCT</u>	
komplett vs. inkomplett	0,09
<u>XRT</u>	
komplett vs. inkomplett	0,94
<u>Chemotherapie</u>	
komplett vs. Inkomplett	0,80

Tab.21: Krankheitsbedingte Kolostomie

3.4.7 Therapiebedingtes kolostomiefreies Überleben

Faktor	p- Wert
<u>Geschlecht</u>	
Männer vs. Frauen	0,99
<u>RCT</u>	
komplett vs. inkomplett	0,31
<u>XRT</u>	
komplett vs. inkomplett	0,36
<u>Chemotherapie</u>	
komplett vs. Inkomplett	0,33

Tab.22: Therapiebedingte Kolostomie

3.5 Salvage Operation mit dauerhaftem Anus praeter

Das Salvage OP-freie Überleben betrug nach 5 Jahren 86,8% mit einem Standardfehler von 5,0% und nach 3 Jahren 90,3% mit einem Standardfehler von 3,8%.

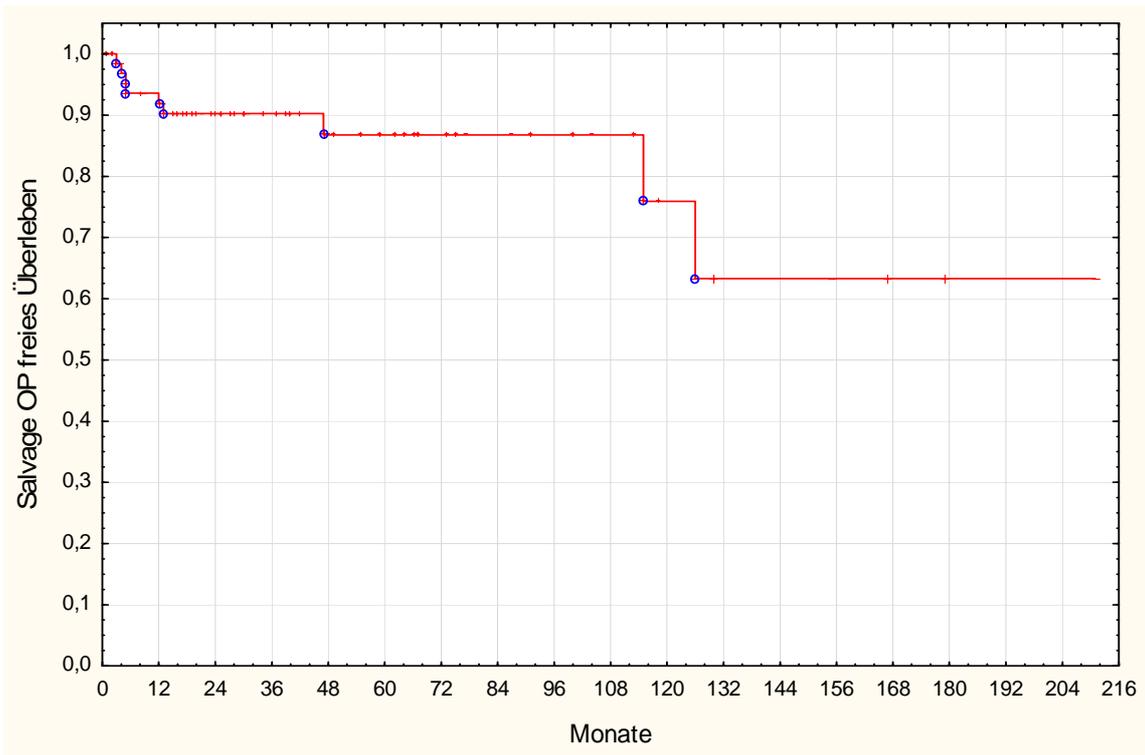


Abb.35: Salvage OP-freies Überleben

Das mediane follow up betrug 29 Monate (Range: 0 bis 211 Monate)
 (Standardfehler: 5,42%; Standardabweichung: 47,27%).

3.5.1 Radio-/Chemotherapie

Der Vergleich einer kompletten und einer inkompletten Radio-/Chemotherapie ergab einen statistischen Trend einer kompletten Therapie hin zu einer Salvage-OP-Freiheit (Log-Rang-Test: $p=0,09$).

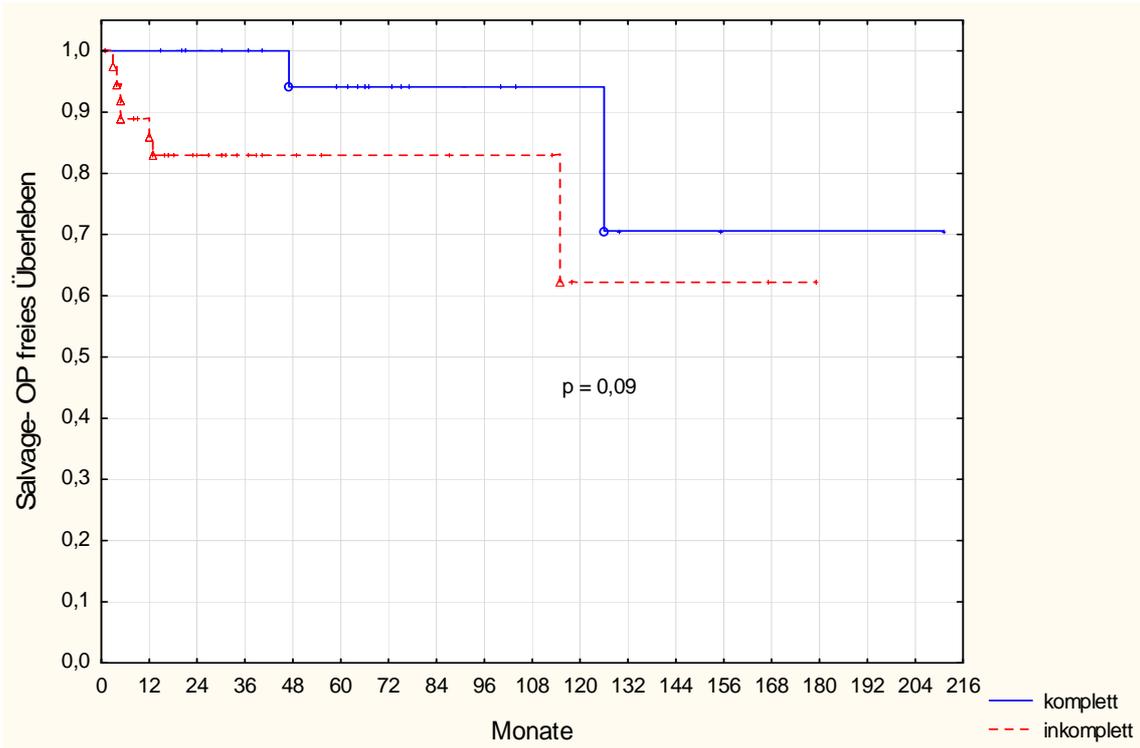


Abb.36: Einfluss kompletter RCT auf das Salvage OP-freie Überleben

3.5.2 Gesamtdosis

Die applizierte Gesamtdosis wird in 2 Gruppen unterteilt: Die erste Gruppe <45 Gy und die zweite ≥ 45 Gy Gesamtdosis.

Hierbei zeigte sich ein statistischer Trend einer Bestrahlung mit Gesamtdosen ≥ 45 Gy gegenüber einer mit kleinen Gesamtdosen auf das Salvage OP-freie Überleben (Log-Rang-Test: $p=0,06$).

Ein Vergleich der Gruppen 45-54 Gy vs. >54 Gy ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,49$). Das 5-Jahres-Salvage OP-freie Überleben in der Gruppe 45-54 Gy beträgt 84,8% und in der >54 Gy-Gruppe 89,4%.

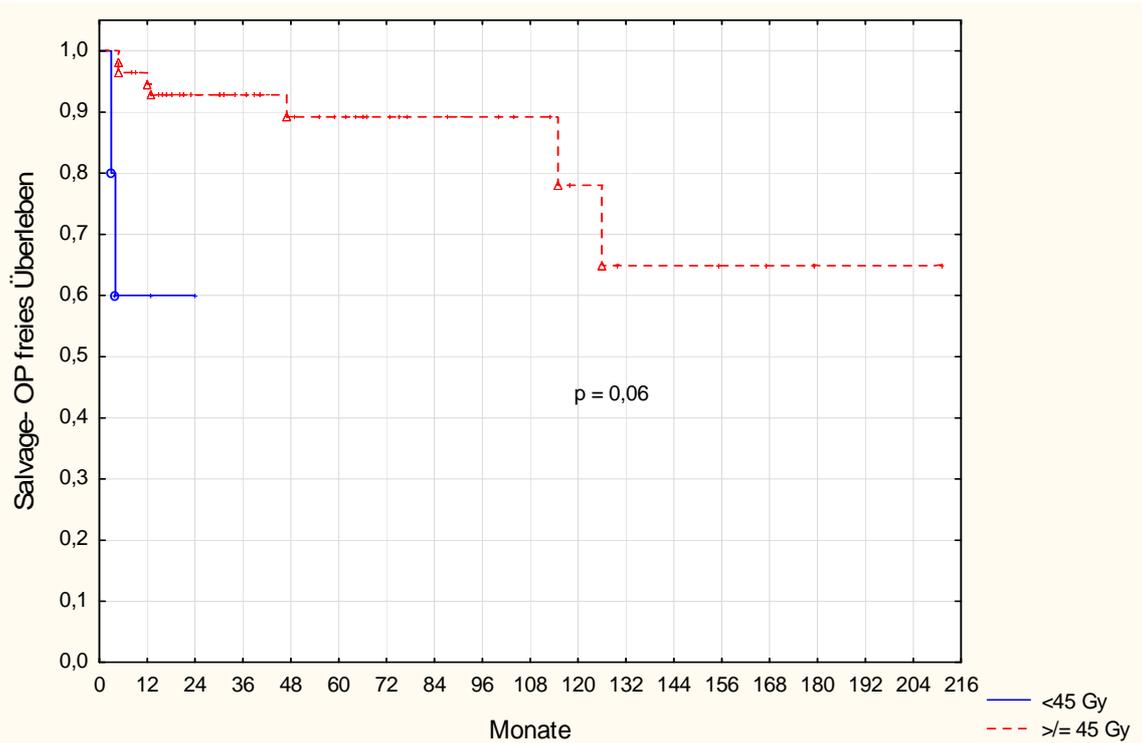


Abb.37: Gesamtdosen <45 Gy und >=45 Gy und Salvage OP-freies Überleben

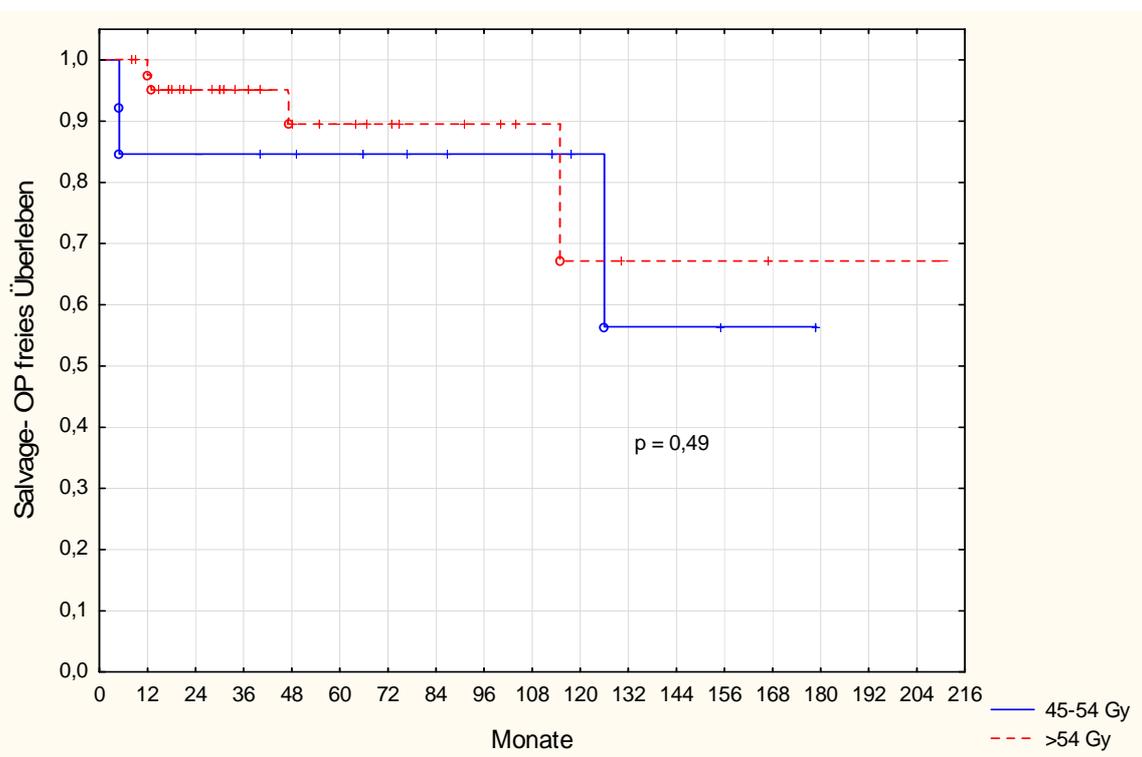


Abb.38: Gesamtdosen 45-54 Gy vs >54 Gy und Salvage OP-freies Überleben

3.5.3 Einfluss der T- und UICC-Stadien

3.5.3.1 T-Primärtumor

Die Gruppierung von primär kleinen und großen Tumoren hat einen Unterschied gezeigt: Die erste Gruppe mit T1+T2 und die zweite Gruppe mit T3+T4. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Vorteil der ersten gegenüber der zweiten Gruppe bezüglich des Salvage OP-freien Überlebens (Log-Rang-Test: $p=0,03$).

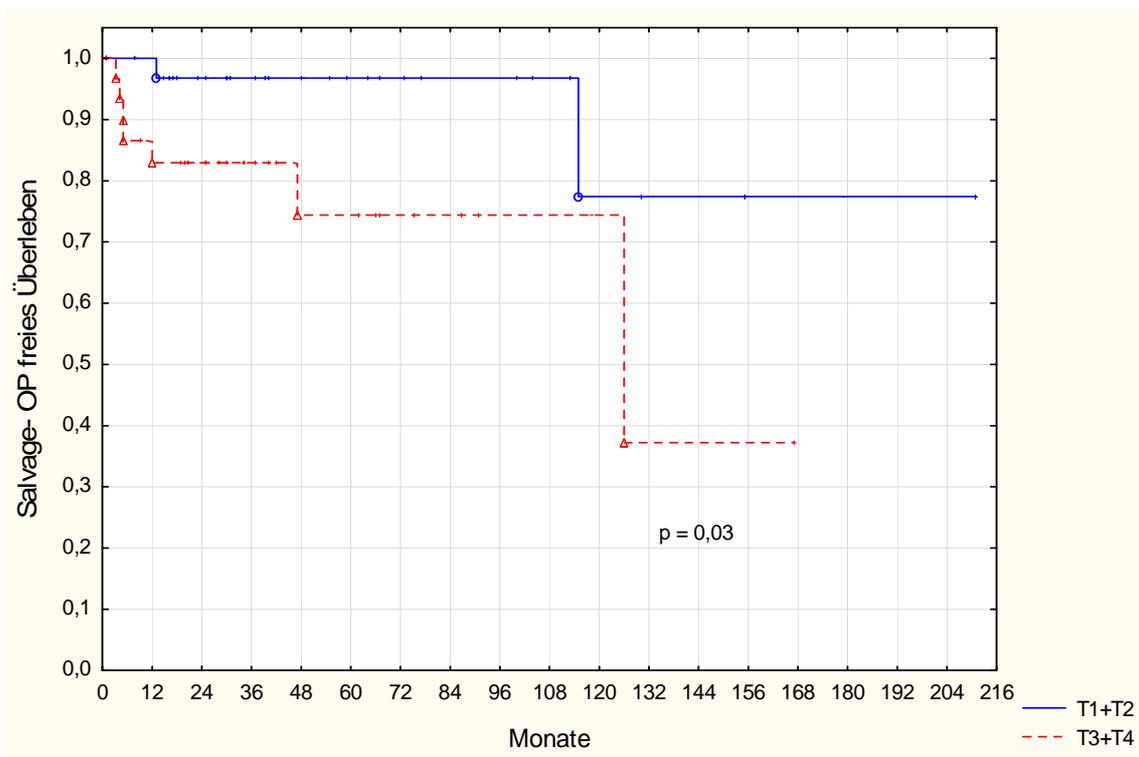


Abb.39: Einfluss des T-Stadiums auf das Salvage OP-freie Überleben

3.5.3.2 Stadien I bis IIIb nach UICC

1. Stadium I+II vs. 2. Stadium IIIa+IIIb. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das Salvage OP-freie Überleben der ersten gegenüber der zweiten Gruppe (Log-Rang-Test: $p=0,04$).

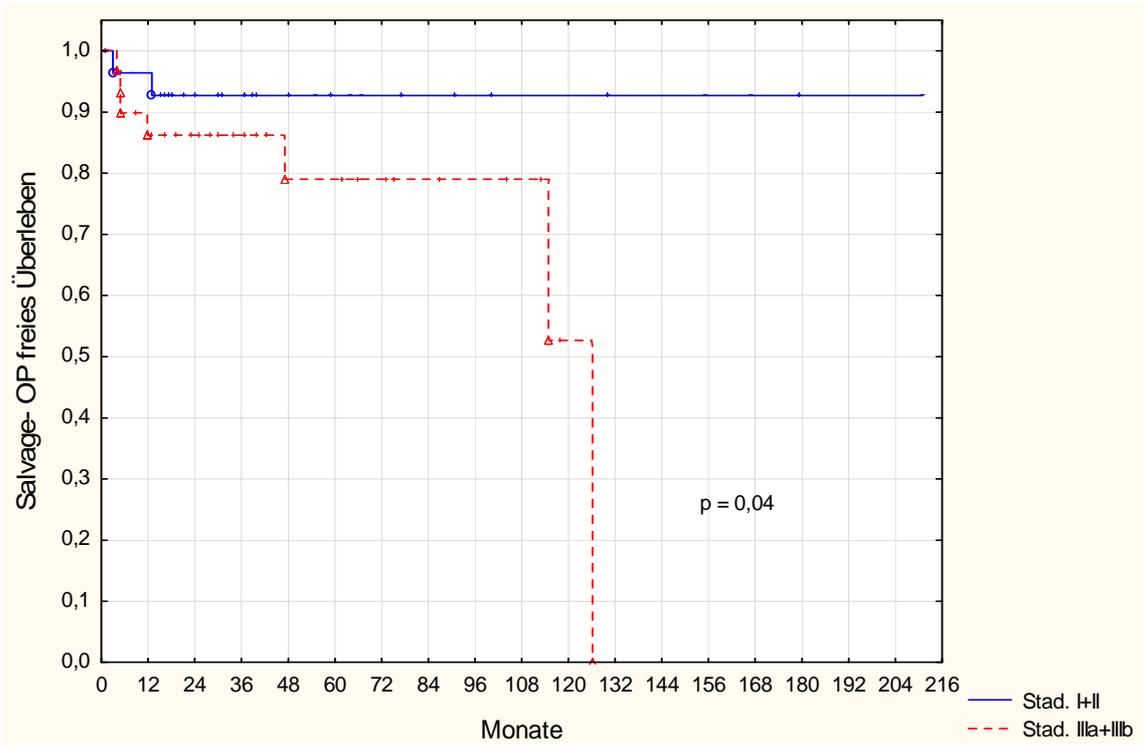


Abb.40: Einfluss der UICC Stadien I bis IIIb auf das Salvage OP-freies Überleben

3.5.4 Nicht signifikante Ergebnisse

Faktor	p- Wert
<u>Geschlecht</u>	
Männer vs. Frauen	0,43
<u>Chemotherapie</u>	
Dosis: komplett vs. inkomplett	0,38
Dauer: komplett vs. inkomplett	0,20
<u>Bestrahlungsart</u>	
Shrinking field vs. Primärtumor + LAW	0,96
<u>Primärgröße Tumor</u>	
<4cm vs. >4cm	0,32

Tab.23: Salvage-OP-freies Überleben, nicht signifikante Ergebnisse

3.6 Nebenwirkungen

3.6.1 Akute Nebenwirkung und Einfluss auf das Gesamtüberleben

Bei den untersuchten Nebenwirkungen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einem Auftreten und keinem Auftreten von Nebenwirkungen auf das Gesamtüberleben.

Im einzelnen: Genitales Ödem ($p=0,48$), perineale Schmerzen ($p=0,74$), vaginale Schmerzen ($p=0,29$), Strahlendermatitis ($p=0,09$), Pigmentation der Analfalte ($p=0,52$), ventrale Rötung ($p=0,70$), dorsale Rötung ($p=0,72$), Diarrhoe ($p=0,12$), Proctitis ($p=0,32$), anale Schmerzen ($p=0,23$), Fatigue ($p=0,30$), Anämie ($p=0,79$).

Als schwere Nebenwirkungen wurden solche angesehen, die nach den CTCAE Kategorie ≥ 3 waren: 28% aus dem Kollektiv entwickelten schwere akute Nebenwirkungen.

3.6.2 Chronische Nebenwirkungen und Einfluss auf das Gesamtüberleben

Zwischen chronischen Nebenwirkungen und dem Gesamtüberleben konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Im einzelnen: Anale Blutungen ($p=0,82$); Sphinkterstörungen ($p=0,41$).

Schwere chronische Nebenwirkungen, CTCAE ≥ 3 lagen bei 1,3%.

3.7 Multivariate Analyse

3.7.1 Gesamtüberleben

In die Multivariate Analyse der statistisch signifikanten Ergebnisse der univariaten Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens wurden folgende Faktoren einbezogen:

Komplette Chemotherapie, Gesamtbestrahlungsdosis, T-Stadium und die TN-UICC Stadien.

Nach einer Stepwise backward Reduktion der Faktoren ergaben sich eine komplette Chemotherapie ($p= 0,006$) und die TN-Stadien ($p=0,03$) als unabhängige Variablen.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hat die Funktion der Qualitätskontrolle bei der Behandlung von Patienten mit der Diagnose eines Analkarzinoms am Marienhospital Stuttgart, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen.

In den 1970er Jahren konnten Nigro et al. zeigen, dass eine niedrig dosierte Radiotherapie in Verbindung mit einer Chemotherapie vor einer chirurgischen Intervention die Rezidivrate deutlich senken kann (Nigro et al. 1974, Nigro et al. 1983, Nigro et al. 1993, Dobrowsky 1988). In weiteren Untersuchungen stellte man zunehmend fest, dass in den meisten Fällen eine radikale chirurgische Intervention überflüssig ist (Nigro et al. 1993., Nigro et al. 1983, Uronis und Bendell 2007, Dobrowsky 1988, Ryan et al. 2000).

Auf diesen Erkenntnissen basiert die Empfehlung, die in den 1990er Jahren herausgegeben wurde, zur alleinigen Radio-/Chemotherapie bei einem Analkarzinom als Primärtherapie. Lediglich bei einem Rezidiv wird die Abdomino-perineale Rektumexstirpation empfohlen (UKCCCR 1996, Cumings 1993, RTOG 98-11).

Ein zunehmend wichtiger Aspekt bei Behandlung des Analkarzinoms ist die Frage nach dauerhafter Kontinenz und damit nach der Lebensqualität. Hierbei ist eine Unterteilung der Gründe für eine bleibende Inkontinenz in therapiebedingte bzw. krankheitsbedingte Ursachen (Sunesen et al. 2011) besonders interessant, da diese die Nebenwirkungen zum einen und das Versagen der Therapie zum anderen mit abbilden.

4.1 Univariate Analyse

Überleben	ACCORD-03	ACT-II	RTOG 98-11	E 4292
Gesamtüberleben	73% (5 Jahre)	84% (3 Jahre)	69% (5 Jahre)	69% (5 Jahre)
Kolostomiefreies Überleben	83-86% (3 Jahre)	-	71% (5 Jahre)	-
Krankheitsfreies Überleben	79-88% (3 Jahre)	75% (3 Jahre)	67% (5 Jahre)	-

Tab.24: 3- und 5-Jahres-Überlebensraten in Prozent

4.1.1 Gesamtüberleben

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt 76%, nach 3 Jahren 79%. Das mediane Follow-up beträgt 34 Monate (range 1-208), das mediane Gesamtüberleben 176 Monate.

Diese Ergebnisse entsprechen vergleichbaren Werten aus internationalen Studien und sprechen für einen vergleichbar guten Therapieerfolg.

4.1.2 Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren beträgt 76,2%, das nach 3 Jahren 78,8%. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen internationale Studien (Mai et al. 2008, Kim et al. 2013, Deniaud-Alexandre et al. 2006). Sie sind höher als in anderen Studien (Ajani et al. 2008). Dies spricht für einen guten Standard.

4.1.3 Lokoregionäre Tumorkontrolle

Die lokoregionäre Tumorkontrolle nach 5 Jahren beträgt 81,3%, nach 3 Jahren 84,8%. Dies entspricht den in der Literatur beschriebenen Werten (Ferrigno et al. 2005, Mai et al. 2008, Oehler et al. 2010, Oblak et al. 2009, Kim et al. 2013) und ist höher als in der UKCCCR 1996. Diese Ergebnisse sprechen für einen vergleichbar hohen Therapieerfolg wie der von internationalen Ergebnissen.

4.1.4 Kolostomiefreies Überleben und Funktionserhalt

Das gesamtcolostomiefreie Überleben nach 5 Jahren beträgt 74% mit einem Standardfehler von 6%. Dieses Ergebnis entspricht vergleichbaren Ergebnissen internationaler Studien und spricht für einen insgesamt guten Standard (Sunesen et al. 2011, Oblak et al. 2009, Grabenbauer et al. 2005, Kim et al. 2013). Chen et al. haben mit 64% deutlich geringere Werte für den Funktionserhalt ermittelt (Chen et al. 2007).

In der Literatur wurde beschrieben, dass trotz Einhaltung der Therapieempfehlungen eine Kolostomierate von ca. 34% auftritt (Sunesen et al. 2011). In dieser Untersuchung ist die Kolostomierate um ca. 10% niedriger und liegt bei 24%, das bedeutet, statistisch hat jeder vierte Patient einen dauerhaften Funktionsverlust des Sphinkters. Hierbei sind mögliche Gründe: Stenosierender Tumor oder Wunsch des Patienten, eine Operation durchzuführen, Kontraindikationen für eine Radio-/Chemotherapie, stabile oder progressive disease (Glynne-Jones et al. 2013).

Bei genauerer Betrachtung der Gründe für eine Kolostomie in krankheitsbedingten und therapiebedingten Ursachen ergibt sich für krankheitsbedingte Ursachen ein Wert von 13,3% und für therapiebedingte Ursachen von 10,7%. Verglichen mit Sunesen et al. zeigt sich ein deutlich geringer Wert für krankheitsbedingte Ursachen von ca. 26%. Daraus kann ein vergleichsweise besseres Ansprechen der Therapie abgeleitet werden, bei ungefähr gleicher Komplikationsrate von 8% (Sunesen et al. 2011) vs. 10,3%. Der Funktionserhalt nach 5 Jahren beträgt 89% therapieassoziiert bzw. 84% tumorassoziiert.

4.1.5 Salvage OP-freies Überleben

Nach 5 Jahren beträgt die Salvage OP-Freiheit 86,8% mit einem Standardfehler von 5,0%, nach 3 Jahren 90,3%. Das mediane Follow-up beträgt 29 Monate.

Dies spricht für eine hohe Qualität bezüglich des Salvage- OP-freien Überlebens und eines dauerhaften Kontinenterhalts.

Eine dauerhafte Kolostomie nach abdomino-perinealer Rektumexstirpation gilt als Ultima ratio bei der Behandlung des Analkarzinoms. Dieses Vorgehen stellt nach gescheiterter Primärtherapie einen Rettungsversuch, eine Salvage Operation, dar (UKCCCR 1996).

4.1.6 Therapie

4.1.6.1 Radiotherapie

Eine alleinige Radiatio als Primärbehandlung wurde zwar in den 80er und 90er Jahren diskutiert, hat sich jedoch in verschiedenen internationalen großen Studien als unterlegene Therapieform dargestellt (UKCCCR 1996, Papillon und Montbarbon 1987, Cummings et al. 1982, Cummings 1993, Bartelink et al. 1997, Dobrwocky 1988). Deshalb wurde ein solches Therapieschema nur in besonderen Situationen wie expliziter Wunsch des Patienten, Kontraindikationen für eine Chemotherapie, palliative Radiatio gewählt.

Eine alleinige Bestrahlung hat gegenüber einer kombinierten Radiochemotherapie keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Therapieerfolg und Prognose für das Gesamtüberleben ($p=0,79$), krankheitsfreie Überleben ($p=0,80$), gesamtkolostomiefreie Überleben ($p=0,56$), krankheitsbedingte kolostomiefreie Überleben ($p=0,94$) und das therapiebedingte kolostomiefreie Überleben ($p=0,36$) gezeigt.

4.1.6.2 Art der Bestrahlung

Die Verwendung eines Shrinking field hat im untersuchten Kollektiv keine signifikanten Ergebnisse bezüglich Gesamtüberleben ($p=0,86$), krankheitsfreies Überleben ($p=0,80$), lokoregionäre Tumorkontrolle ($p=0,74$), gesamtkolostomiefreies Überleben ($p=0,71$) geliefert.

Bei der Auswahl der Bestrahlungsart wurden zwei unterschiedliche Grundprinzipien verfolgt: Wählt man ein primär großes Feld mit Berücksichtigung der LAW oder entscheidet man sich für immer kleiner werdende Felder, ein Shrinking field. Der Trend geht seit 2006 immer mehr zu einer Individualisierung der Therapie und des Bestrahlungsfeldes. In internationalen Studien zeigen sich hiermit deutlich weniger Nebenwirkungen und somit eine höhere Lebensqualität, da nicht tumorbefallene Areale besser geschützt werden.

Die Verwendung eines individualisierten Strahlenfeldes bei der Behandlung des Analkarzinoms scheint eine günstige Therapieoption zu sein (Melcher und Sebag-Montefiore 2003, Saarilahti et al. 2008, Khosla et al. 2013). Bei der vorliegenden Arbeit konnte jedoch kein Unterschied gezeigt werden.

4.1.6.3 Gesamtbestrahlungsdosis

Die gewählte Gesamtdosis der Bestrahlung hat deutlich gezeigt, dass eine Therapie mit ≥ 45 Gy einen signifikanten Vorteil auf das Gesamtüberleben ($p < 0,01$), das krankheitsfreie Überleben ($p < 0,01$), das kolostomiefreie Überleben ($p = 0,01$), die lokoregionäre Tumorkontrolle ($p = 0,02$) und das Salvage OP-freie Überleben ($p = 0,06$) hat.

Eine Bestrahlung mit Gesamtdosen kleiner 45 Gy hat aus folgenden Gründen stattgefunden: Palliative Radiatio, persönlicher Wunsch des Patienten, Abbruch der Therapie.

Die gewählte Dosis von 45- 54 Gy wird zumeist in der Literatur als Therapiestandard verwendet, und hiermit werden auch vergleichbare Ergebnisse erzielt (UKCCCR 1996, Bartelink et al. 1997, Kim et al. 2013, Deniaud-Alexandre et al. 2006, Cummings 1993, Grabenbauer et al. 2005).

Die Bestrahlung mit Gesamtdosen von 45-54 Gy hat im Vergleich zu jenen größer 54 Gy keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Tumorkontrolle, kolostomiefreies Überleben sowie Salvage OP-freies Überleben gezeigt.

Gesamtdosis	%	p- Wert
<u>Gesamtüberleben</u>		
45-54 Gy	91,0	0,57
>54 Gy	76,3	
<u>Krankheitsfreies Überleben</u>		
45- 4 Gy	86,1	0,73
> 54 Gy	86,0	
<u>Kolostomiefreies Überleben</u>		
45-54 Gy	81,4	0,93
>54 Gy	78,1	
<u>Lokoregionäre Tumorkontrolle</u>		
45-54 Gy	86,3	0,86
>54 Gy	82,4	
<u>Salvage OP-freies Überleben</u>		
45-54 Gy	84,8	0,49
>54 Gy	89,4	

Tab.25: Übersicht der Gesamtdosen 45-54 Gy vs. >54 Gy: 5-Jahres Überleben und zugehörige p-Werte

Mitchel et al. beschreiben, dass es keine Notwendigkeit gibt, Gesamtdosen größer 54 Gy zu applizieren, dass man zwischen 45-54 Gy einen effizienten Bereich zwischen Nutzen und Nebenwirkungen hat, welcher von Patienten gut toleriert wird (Mitchell et al. 2013). Des Weiteren gibt es Daten, die darauf hindeuten, dass Gesamtdosen größer 54 Gy keine höhere Sicherheit bezüglich Gesamtüberleben und Tumorkontrolle liefern (Fakhrian et al. 2013, Ortholan et al. 2012, Kachnic et al. 2012). Ein individuelles, dem Tumorstadium entsprechendes Therapieschema zwischen 45 und 54 Gy sollte das günstigste Verhältnis zwischen Nutzen und Nebenwirkungen sein (Fakhrian et al. 2013, Ortholan et al. 2012, Mitchell et al. 2013, Kachnic et al. 2012). Hierbei gibt es Hinweise, dass ein N+ Zustand mit 54 Gy und ein N0 Zustand trotz T3/4 Situation ausreichend mit 45 Gy Gesamtdosis behandelt werden kann (Kachnic et al. 2012, Ortholan et al. 2012).

Seit 2006 wird im Marienhospital Stuttgart zunehmend auf eine individualisierte Therapie mit einer IMRT-Technik und Gesamtdosen zwischen 45-54 Gy zurückgegriffen, mit vergleichbar guten Ergebnissen. Eine Bestrahlung mit Gesamtdosen größer 54 Gy ergab eine Zunahme strahlenexpositionsbedingter Toxizität ohne Effektivitätssteigerung der Behandlung.

Die vorliegende Arbeit unterstützt die konsequente und kontinuierliche Weiterentwicklung der Strahlentherapie bezüglich Bestrahlungstechnik, Volumen und Dosis.

4.1.7 Prognostische Faktoren

4.1.7.1 Geschlecht

Epidemiologisch erkranken Frauen häufiger als Männer am Analkarzinom (Dobrowsky 1988, Kim et al. 2013, Ryan et al. 2000).

Bentzen et al. beschreiben einen prognostischen Vorteil des weiblichen Geschlechtes gegenüber dem männlichen in Bezug auf Gesamtüberleben und lokoregionäre Tumorkontrolle (Bentzen et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit konnte ein Trend beobachtet werden, dass das weibliche Geschlecht bezüglich dem Gesamtüberleben einen Vorteil gegenüber dem männlichen Geschlecht hat ($p=0,10$). Das 5- Jahres Gesamtüberleben der Frauen betrug 81% und das der Männer 62%. Für die lokoregionäre Tumorkontrolle konnte ein statistischer Trend zu Gunsten der Frauen beobachtet werden ($p=0,08$). Es konnte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigen, jedoch ist anhand der Tendenz ein Zusammenhang zu vermuten. In anderen internationalen Studien konnte eine solche Beobachtung nicht gemacht werden (Kim et al. 2013, Lee et al. 2007, Grabenbauer et al. 2005).

Beim krankheitsfreien Überleben ($p=0,15$), krankheitsbedingten kolostomiefreien Überleben ($p=0,23$) und therapiebedingten kolostomiefreien Überleben ($p=0,99$) zeigten sich ebenso wie beim Salvage OP-freien Überleben ($p=0,43$) keine signifikanten Unterschiede bezüglich beider Geschlechter.

4.1.7.2 T- Primärgröße

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen T1 und T2 vs. T3 und T4: Beim Gesamtüberleben ($p=0,01$), krankheitsfreien Überleben ($p=0,05$), kolostomiefreien Überleben ($p<0,01$) und Salvage OP-freien Überleben ($p=0,03$). Ein statistischer Trend zeigte sich bei der lokoregionären Tumorkontrolle ($p=0,07$).

Vergleichbare Ergebnisse wurden in internationalen Studien erzielt (Kim et al. 2013, Eng et al. 2004, Grabenbauer et al. 2005, Deniaud-Alexandre et al. 2006, Bentzen et al. 2012, Lee et al. 2007, Tomaszewski et al. 2012) und sprechen dafür, dass kleinere Tumore eine günstigere Prognose haben. Sie sprechen ebenso für die Qualität der Staging-Untersuchungen.

4.1.7.3 N- Lymphknotenmetastasen

Bezüglich des kolostomiefreien Überlebens hat sich gezeigt, dass kein Befall der regionären Lymphknoten gegenüber einem N 1-3-Befall (s. Kapitel 2.2.1) einen signifikanten Vorteil hat ($p=0,02$).

Bezüglich des Gesamtüberlebens wurden positive Zusammenhänge mit einer Befallsfreiheit der Lymphknoten gefunden (Grabenbauer et al. 2005, Tomaszewski et al. 2012). Eine Übereinstimmung der Ergebnisse war aufgrund der Datenlage zu erwarten, spricht jedoch für eine gute Qualität des Staging.

4.1.7.4 UICC- Stadien

Kleinere Tumore in Kombination mit keinen Lymphknotenmetastasen haben statistisch signifikante Vorteile gegenüber weiter fortgeschrittenen Tumoren (Größe und Lymphknotenbefall) (Bentzen et al. 2012, Kim et al. 2013, Tomaszewski et al. 2012).

Der Vergleich der Stadien I und II vs. IIIa und IIIb hat statistisch signifikante Unterschiede bezüglich Gesamtüberlebens ($p=0,04$), kolostomiefreien Überlebens ($p=0,01$) und Salvage OP-freien Überlebens ($p=0,04$) gezeigt. Ein statistischer Trend war beim krankheitsfreien Überleben ($p=0,07$) und der lokoregionären Tumorkontrolle ($p=0,08$) zuerkennen.

4.2 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse zeigten sich lediglich für das Gesamtüberleben die Faktoren „vollständige Chemotherapie“ ($p=0,006$) und „UICC Stadieneinteilung“ ($p=0,03$) als unabhängige Faktoren.

4.3 Konklusion

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Daten bezüglich des Gesamtüberlebens, des krankheitsfreien Überlebens, der lokoregionären Tumorkontrolle sowie des kolostomiefreien Überlebens und des Funktionserhalts sind mit den Ergebnissen aus internationalen Studien vergleichbar und sprechen insgesamt für eine gute Versorgung am Marienhospital Stuttgart.

Das kolostomiefreie Überleben nach 5 Jahren betrug 74%, therapiebedingt 89% und krankheitsbedingt 84%. Das Salvage OP-freie Überleben nach 5 Jahren betrug 86,8%.

Ungefähr ein Viertel aller Patienten hatten im Beobachtungszeitraum eine dauerhafte Kolostomie erhalten, dies sind etwa 10% weniger als bei Sunesen et al., mit deutlich günstigeren Ergebnissen für das krankheitsbedingte kolostomiefreie Überleben. Dies deutet auf ein geringeres Therapieversagen bei etwa gleichen Komplikationsraten hin. Am Ende des Beobachtungszeitraumes leben 52 Patienten (von ursprünglich 74) mit erhaltener Sphinkterfunktion und 8 Patienten mit einem dauerhaften künstlichen Darmausgang.

Obwohl die Ergebnisse dieser Studie eine bessere Prognose als jene von Sunesen et al. erwarten lassen, sind 24% Kolostomierate dennoch hoch und bedürfen weiterer Optimierung.

Hierbei scheint die Wahl einer Bestrahlung mit Gesamtdosen bis 54 Gy ein möglicher Weg zu sein. Es hat sich gezeigt, dass Gesamtdosen größer 54 Gy keine Vorteile bringen, insbesondere beim kolostomiefreien und Salvage OP-freien Überleben. Seit 2006 werden individualisierte Therapien bevorzugt mit einer Tendenz zu geringer werdenden Nebenwirkungen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit dient der Qualitätskontrolle bei der Therapie des Analkarzinoms. Die Fragestellung war, ob die Therapie bezüglich des langfristigen Überlebens und des Funktionserhalts der Sphinkterfunktion einen vergleichbaren Standard wie andere internationale Einrichtungen hat.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 74 Patienten mit der Diagnose C21 in einem Zeitraum zwischen 1995 und 2012 am Marienhospital Stuttgart, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, untersucht, davon waren 52 Frauen und 22 Männer mit einem medianen Alter von 60 Jahren (Spannweite 38-92).

Bezüglich des Gesamtüberlebens ergab sich ein Wert von 76% nach 5 Jahren. Das krankheitsfreie Überleben betrug 76,2% nach 5 Jahren. Die lokoregionäre Tumorkontrolle betrug 81,3%, das kolostomiefreie Überleben betrug 74% und das Salvage OP-freie Überleben 86,8% nach 5 Jahren. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen aus internationalen Studien und sprechen für einen guten Standard.

Ungefähr ein Viertel aller Patienten hatte einen dauerhaften Sphinkter-Funktionsverlust. Dabei waren ca. 10,7% therapiebedingt und 13,3% tumorbedingt.

Der Funktionserhalt therapieassoziiert betrug ca. 89% und tumorassoziiert 84%.

Der Vergleich einer Bestrahlung mit Gesamtdosen zwischen 45-54 Gy gegenüber einer größer 54 Gy hat keine signifikanten Unterschiede für das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben, die lokoregionäre Tumorkontrolle, das kolostomiefreie sowie Salvage OP-freie Überleben erbracht.

Als prognostische Faktoren wurden das Geschlecht sowie die T-/N- und UICC-Stadien gewertet.

Bei der univariaten Analyse der Ergebnisse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und folgenden Faktoren: Komplette Chemotherapie, Gesamtdosis <45 Gy vs. \geq 45 Gy, T 1/2 vs. 3/4 Tumore, UICC-Stadien I/II vs. IIIa/IIIb.

Die Analyse des krankheitsfreien Überlebens hat signifikante Ergebnisse für folgende Faktoren ergeben: Gesamtdosis <45 Gy vs. \geq 45 Gy, T 1/2 vs. 3/4 Tumore, UICC-Stadien I/II vs. IIIa/IIIb.

Für die lokoregionäre Tumorkontrolle hat die univariate Analyse signifikante Ergebnisse für folgende Faktoren ergeben: Gesamtdosis <45 Gy vs. \geq 45 Gy. Ein Trend war für das T-Stadium (T 1/2 vs. T 3/4) und für die UICC-Stadien zu verzeichnen.

Die univariate Analyse des kolostomiefreien Überlebens hat für folgende Faktoren signifikante Ergebnisse gezeigt: Komplette Radio-/Chemotherapie, komplette Chemotherapie, Gesamtdosis <45 Gy vs. \geq 45 Gy, T-Stadium 1/2 vs. 3/4, N-Stadium 0 vs. 1-3, UICC-Stadien I/II vs. IIIa/IIIb.

Bezüglich des Salvage OP-freien Überlebens haben sich in der univariaten Analyse für folgende Faktoren signifikante Ergebnisse ergeben: T-Stadium 1/2 vs. 3/4, UICC-Stadien I/II vs. IIIa/IIIb. Ein Trend war für die Gesamtdosis <45 Gy vs. \geq 45 Gy und eine komplette Radio-/Chemotherapie zu verzeichnen.

Die multivariate Analyse des Gesamtüberlebens ergab, dass die Faktoren „vollständige Chemotherapie“ und „UICC-Stadien“ unabhängig voneinander sind.

Abschließend kann man feststellen, dass die Behandlung des Analkarzinoms in der Klinik für Strahlentherapie und Palliativmedizin des Marienhospitals Stuttgart einen hohen Standard, vergleichbar jenem anderer internationaler Zentren, hat.

Literaturverzeichnis

1. Ajani, Jaffer A.; Winter, Kathryn A.; Gunderson, Leonard L.; Pedersen, John; Benson, Al B. 3rd; Thomas, Charles R., JR et al. (2008):
Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs. fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial.
In: JAMA 299 (16), S. 1914–1921.
2. Aumüller, G.; Aust, G.; Doll, A. (2006):
Anatomie Duale Reihe.
Stuttgart: Thieme.
3. Bartelink, H.; Roelofsen, F.; Eschwege, F.; Rougier, P.; Bosset, J. F.; Gonzalez, D. G. et al. (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.
In: J Clin Oncol 15 (5), S. 2040–2049.
4. Bentzen, Anne Gry; Guren, Marianne G.; Wanderas, Eva H.; Frykholm, Gunilla; Tveit, Kjell M.; Wilsgaard, Tom et al. (2012):
Chemoradiotherapy of anal carcinoma: survival and recurrence in an unselected national cohort.
In: Int J Radiat Oncol Biol Phys 83 (2), S. e173-80.
5. Berchtold (Hg.) (2008):
Chirurgie.
Unter Mitarbeit von H.-P. Bruch und O. Trentz. 6. Auflage: Urban & Fischer.
6. Böcker, Werner (Hg.) (2012):
Pathologie. Mit ... rund 150 Tabellen.
München: Elsevier, Urban & Fischer.
7. Boman, B. M.; Moertel, C. G.; O'Connell, M. J.; Scott, M.; Weiland, L. H.; Beart, R. W. et al. (1984):
Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases.
In: Cancer 54 (1), S. 114–125.
8. Chen YW, Yen SH, Chen SY, Huang PI, Shiau CY, Liu YM, Lin JK, Wang LW (2007).
Anus-preservation treatment for anal cancer: retrospective analysis at a single institution.
J Surg Oncol. 2007 Oct 1;96(5):374-80
9. Conroy T, Ducreux M, Lemanski C. (2009):
Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC): definitive analysis of the intergroup ACCORD-03 trial.
J Clin Oncol 2009;27(15s). (Part I of II)

10. Courtial, J.; Fernandez-Colmeiro, J. M. (1960): The indications and results of roentgen therapy and curietherapy of cancer of the anal canal. In: Arch Mal Appar Dig Mal Nutr 49(7-8)Suppl, S. 43–54.
11. Cummings, B. J.; Thomas, G. M.; Keane, T. J.; Harwood, A. R.; Rider, W. D. (1982): Primary radiation therapy in the treatment of anal canal carcinoma. In: Dis Colon Rectum 25 (8), S. 778–782.
12. Cummings, B. J. (1993):
Anal cancer--radiation alone or with cytotoxic drugs?
In: Int J Radiat Oncol Biol Phys 27 (1), S. 173-5; discussion 177.
13. Dalby, J. E.; Pointon, R. S. (1961): The treatment of anal carcinoma by interstitial irradiation.
In: Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 85, S. 515–520.
14. Deniaud-Alexandre, E.; Touboul, E.; Tiret, E.; Sezeur, A.; Hannoun, L.; Houry, S. et al. (2006):
Epidermoid carcinomas of anal canal treated with radiation therapy and concomitant chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin).
In: Cancer Radiother 10 (8), S. 572–582.
15. Dobrowsky, Werner (1988):
Radio-Onkologie beim Rektum- und Anal-Karzinom.
Wien: Springer.
16. 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 (1996)
In: Lancet 348 (9034), S. 1049–1054.
17. Edwards, A. T.; Morus, L. C.; Foster, M. E.; Griffith, G. H. (1991):
Anal cancer: the case for earlier diagnosis.
In: J R Soc Med 84 (7), S. 395–397.
18. Eng, Cathy; Abbruzzese, James; Minsky, Bruce D. (2004):
Chemotherapy and radiation of anal canal cancer: the first approach.
In: Surg Oncol Clin N Am 13 (2), S. 309-20, viii.
19. Fakhrian, K.; Sauer, T.; Klemm, S.; Bayer, C.; Haller, B.; Molls, M.; Geinitz, H. (2013):
Radiotherapy with or without chemotherapy in the treatment of anal cancer: 20-year experience from a single institute.
In: Strahlenther Onkol 189 (1), S. 18–25.
20. Ferrigno, Robson; Nakamura, Ricardo Akiyoshi; Dos Santos Novaes, Paulo Eduardo Ribeiro; Pellizzon, Antonio Cassio Assis; Maia, Maria Aparecida Conte; Fogarolli, Ricardo Cesar et al. (2005):
Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness.
In: Int J Radiat Oncol Biol Phys 61 (4), S. 1136–1142.

21. Gerard, J. P.; Chapet, O.; Samiei, F.; Morignat, E.; Isaac, S.; Paulin, C. et al. (2001):
Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature.
In: *Cancer* 92 (1), S. 77–84.
22. Goldman, S.; Glimelius, B.; Pahlman, L.; Stahle, E.; Wilander, E. (1988):
Anal epidermoid carcinoma: a population-based clinico-pathological study of 164 patients.
In: *Int J Colorectal Dis* 3 (2), S. 109–118.
23. Glynne-Jones, Rob; Beare, Sandy; Begum, Rubina; Kadalayil, Latha (2013):
Capturing data on colostomy formation in anal cancer.
In: *J Clin Oncol* 31 (1), S. 164.
24. Grabenbauer, Gerhard G.; Kessler, Hermann; Matzel, Klaus E.; Sauer, Rolf; Hohenberger, Werner; Schneider, Ignaz H. F. (2005):
Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: long-term results of 101 patients.
In: *Dis Colon Rectum* 48 (9), S. 1742–1751.
25. Hermanek, Paul (Hg.) (1993):
TNM-Klassifikation maligner Tumoren.
Berlin ; Heidelberg [u.a.]: Springer.
26. ICD-10-GM 2007 Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (2007). Köln: Deutscher Ärzte-Verlag
27. James, R. D.; Pointon, R. S.; Martin, S. (1985): Local radiotherapy in the management of squamous carcinoma of the anus.
In: *Br J Surg* 72 (4), S. 282–285.
28. James R, et al. (2009):
"A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II)."
J Clin Oncol 27:18s
29. James, Roger D.; Glynne-Jones, Robert; Meadows, Helen M.; Cunningham, David; Myint, Arthur Sun; Saunders, Mark P. et al. (2013):
Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial.
In: *Lancet Oncol* 14 (6), S. 516–524.
30. Jensen, S. L.; Hagen, K.; Shokouh-Amiri, M. H.; Nielsen, O. V. (1987):
Does an erroneous diagnosis of squamous-cell carcinoma of the anal canal and anal margin at first physician visit influence prognosis?
In: *Dis Colon Rectum* 30 (5), S. 345–351.

31. Kachnic, Lisa A.; Tsai, Henry K.; Coen, John J.; Blaszkowsky, Lawrence S.; Hartshorn, Kevan; Kwak, Eunice L. et al. (2012):
Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy.
In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 (1), S. 153–158.
32. Khosla, Divya; Kumar, Ritesh; Kapoor, Rakesh; Sharma, Suresh C. (2013):
Sphincter preservation in anal cancer: a brief review.
In: *Saudi J Gastroenterol* 19 (3), S. 101–107.
33. Kim, Kyung Hwan; Chang, Jee Suk; Keum, Ki Chang; Ahn, Joong Bae; Lee, Chang Geol; Koom, Woong Sub (2013):
Chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anal canal: a single institution experience.
In: *Radiat Oncol J* 31 (1), S. 25–33
34. Klotz, R. G., JR; Pamukcoglu, T.; Souillard, D. H. (1967):
Transitional cloacogenic carcinoma of the anal canal. Clinicopathologic study of three hundred seventy-three cases.
In: *Cancer* 20 (10), S. 1727–1745.
35. Kuehn, P. G.; Eisenberg, H.; Reed, J. F. (1968):
Epidermoid carcinoma of the perianal skin and anal canal.
In: *Cancer* 22 (5), S. 932–938.
36. Lee, Won-Suk; Chun, Ho-Kyung; Lee, Woo Yong; Yun, Seong Hyeon; Yun, Haeran; Cho, Yong Beom et al. (2007):
Anal canal carcinoma: experience from a single Korean institution.
In: *Yonsei Med J* 48 (5), S. 827–832.
37. Lindner, Helmut; Kneschaurek, Peter (1996):
Radioonkologie. Mit 61 Tab.
Stuttgart [u.a.]: Schattauer.
38. Lohr, Frank; Wenz, Frederik (2003):
Strahlentherapie kompakt.
München: Urban & Fischer.
39. Lu, Beibei; Viscidi, Raphael P.; Lee, Ji-Hyun; Wu, Yougui; Villa, Luisa L.; Lazcano-Ponce, Eduardo et al. (2011):
Human papillomavirus (HPV) 6, 11, 16, and 18 seroprevalence is associated with sexual practice and age: results from the multinational HPV Infection in Men Study (HIM Study).
In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20 (5), S. 990–1002.
40. Mai, Sabine K.; Welzel, Grit; Hermann, Brigitte; Bohrer, Markus; Wenz, Frederik (2008):
Long-term outcome after combined radiochemotherapy for anal cancer - retrospective analysis of efficacy, prognostic factors, and toxicity.
In: *Onkologie* 31 (5), S. 251–257.
41. Martenson, J. A.; Lipsitz, S. R.; Wagner, H., JR; Kaplan, E. H.; Otteman, L. A.; Schuchter, L. M. et al. (1996):

Initial results of a phase II trial of high dose radiation therapy, 5-fluorouracil, and cisplatin for patients with anal cancer (E4292): an Eastern Cooperative Oncology Group study.

In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35 (4), S. 745–749.

42. McMahon, C. J.; Rofsky, N. M.; Pedrosa, I. (2009):
Lymphatic Metastases from Pelvic Tumors: Anatomic Classification, Characterization, and Staging.
In: *Radiology* 254 (1), S. 31–46.
43. Melcher, A. A.; Sebag-Montefiore, D. (2003):
Concurrent chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anus using a shrinking field radiotherapy technique without a boost.
In: *Br J Cancer* 88 (9), S. 1352–1357.
44. Meropol, Neal J.; Niedzwiecki, Donna; Shank, Brenda; Colacchio, Thomas A.; Ellerton, John; Valone, Frank et al. (2008):
Induction therapy for poor-prognosis anal canal carcinoma: a phase II study of the cancer and Leukemia Group B (CALGB 9281).
In: *J Clin Oncol* 26 (19), S. 3229–3234.
45. Mitchell, Melissa P.; Abboud, Mirna; Eng, Cathy; Beddar, A. Sam; Krishnan, Sunil; Delclos, Marc E. et al. (2013):
Intensity-modulated Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy for Anal Cancer: Outcomes and Toxicity.
In: *Am J Clin Oncol*.
46. Nag, S.; Gupta, N. (2000):
A simple method of obtaining equivalent doses for use in HDR brachytherapy.
In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46 (2), S. 507–513.
47. Nardi, Paola de; Carvello, Michele; Staudacher, Carlo (2012):
New approach to anal cancer: individualized therapy based on sentinel lymph node biopsy.
In: *World J Gastroenterol* 18 (44), S. 6349–6356.
48. Newsom-Davis, Thomas; Bower, Mark (2010):
HIV-associated anal cancer.
In: *F1000 Med Rep* 2, S. 85.
49. Nigro, N. D.; Seydel, H. G.; Considine, B.; Vaitkevicius, V. K.; Leichman, L.; Kinzie, J. J. (1983):
Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal.
In: *Cancer* 51 (10), S. 1826–1829.
50. Nigro, N. D.; Vaitkevicius, V. K.; Considine, B., JR (1974):
Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report.
In: *Dis Colon Rectum* 17 (3), S. 354–356.

51. Nigro, N. D.; Vaitkevicius, V. K.; Considine, B., JR (1993):
Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. 1974.
In: *Dis Colon Rectum* 36 (7), S. 709–711.
52. Oblak, I.; Petric, P.; Anderluh, F.; Velenik, V.; Hudej, R.; Frasc, A. P. (2009):
Anal cancer chemoirradiation with curative intent - a single institution
experience.
In: *Neoplasma* 56 (2), S. 150–155.
53. Oehler, Christoph; Provencher, Sawyna; Donath, David; Bahary, Jean-Paul;
Lutolf, Urs M.; Ciernik, I. Frank (2010):
Chemo-radiation with or without mandatory split in anal carcinoma: experiences
of two institutions and review of the literature.
In: *Radiat Oncol* 5, S. 36.
54. Ortholan, Cecile; Resbeut, Michel; Hannoun-Levi, Jean-Michel; Teissier, Eric;
Gerard, Jean-Pierre; Ronchin, Philippe et al. (2012):
Anal canal cancer: management of inguinal nodes and benefit of prophylactic
inguinal irradiation (CORS-03 Study).
In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 (5), S. 1988–1995.
55. Papillon, J.; Montbarbon, J. F. (1987):
Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases.
In: *Dis Colon Rectum* 30 (5), S. 324–333.
56. Peley, G.; Farkas, E.; Sinkovics, I.; Kovacs, T.; Keresztes, S.; Orosz, Z.; Koves,
I. (2002):
Inguinal sentinel lymph node biopsy for staging anal cancer.
In: *Scand J Surg* 91 (4), S. 336–338.
57. Poggio, Juan (2011):
Premalignant Lesions of the Anal Canal and Squamous Cell Carcinoma of the
Anal Canal.
In: *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 24 (03), S. 177–192.
58. Potterat, John J.; Brewer, Devon D.; Brody, Stuart (2011):
Receptive anal intercourse as a potential risk factor for rectal cancer.
In: *Cancer* 117 (14), S. 3284; author reply 3284-5.
59. Rousseau, J.; Mathieu, G.; Fenton, J.; Cuzin, J. (1973): Radiotherapy of
malpighian cancers of the anus. Telecobalt therapy of anal canal cancers.
In: *J Radiol Electrol Med Nucl* 54 (8-9), S. 622–626.
60. David P. Ryan, M.D., Carolyn C. Compton, M.D., and Robert J. Mayer, M.D.
(2000):
Carcinoma of the Anal Canal.
N Engl J Med 2000; 342:792-800
61. Saarilahti, Kauko; Arponen, Paivi; Vaalavirta, Leila; Tenhunen, Mikko (2008):
The effect of intensity-modulated radiotherapy and high dose rate
brachytherapy on acute and late radiotherapy-related adverse events following
chemoradiotherapy of anal cancer.
In: *Radiother Oncol* 87 (3), S. 383–390.

62. Salmon, Remy J.; Fenton, Joan; Asselain, Bernard; Mathieu, Georges; Girodet, Jacques; Durand, Jean C. et al. (1984):
Treatment of epidermoid anal canal cancer.
In: Papers of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 147 (1), S. 43–48.
63. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. (2009):
Prometheus Innere Organe: 118 Tabellen
2. überarbeitete und erweiterte Auflage: Thieme (Stuttgart).
64. Scott, N. A.; Beart, R. W., JR; Weiland, L. H.; Cha, S. S.; Lieber, M. M. (1989):
Carcinoma of the anal canal and flow cytometric DNA analysis.
In: Br J Cancer 60 (1), S. 56–58.
65. siewert (Hg.) (2006):
Chirurgie.
8. Auflage: Springer.
66. Sunesen, Kare G.; Norgaard, Mette; Lundby, Lilli; Havsteen, Hanne; Buntzen, Steen; Thorlacius-Ussing, Ole; Laurberg, Soren (2011):
Cause-specific colostomy rates after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicentre cohort study.
In: J Clin Oncol 29 (26), S. 3535–3540.
67. Tomaszewski, Jonathan M.; Link, Emma; Leong, Trevor; Heriot, Alexander; Vazquez, Melisa; Chander, Sarat et al. (2012):
Twenty-five-year experience with radical chemoradiation for anal cancer.
In: Int J Radiat Oncol Biol Phys 83 (2), S. 552–558.
68. Uronis, H. E.; Bendell, J. C. (2007):
Anal Cancer: An Overview.
In: The Oncologist 12 (5), S. 524–534.
69. Wietfeldt, E. Dawn; Thiele, James (2009):
Malignancies of the anal margin and perianal skin.
In: Clin Colon Rectal Surg 22 (2), S. 127–135.
70. Wittekind, Christian (Hg.) (2010):
TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage.
Weinheim: Wiley-Blackwell.
71. Wright, Jean L.; Patil, Sujata M.; Temple, Larissa K. F.; Minsky, Bruce D.; Saltz, Leonard B.; Goodman, Karyn A. (2010):
Squamous cell carcinoma of the anal canal: patterns and predictors of failure and implications for intensity-modulated radiation treatment planning.
In: Int J Radiat Oncol Biol Phys 78 (4), S. 1064–1072.

Tabellenverzeichnis	Seite
Tabelle 1: Stadieneinteilung nach UICC 2010	18
Tabelle 2: RCT mit 5-FU/ Cisplatin, Übersicht Phase II und III Studien	21
Tabelle 3: Klassifikation des Analkarzinoms nach ICD-10, Stand 2007	27
Tabelle 4: UICC 2010, Beschreibung Primärtumor	27
Tabelle 5: UICC 2010, Beschreibung der regionären Lymphknoten	28
Tabelle 6: UICC 2010, Beschreibung von Fernmetastasen	28
Tabelle 7: Stadieneinteilung nach UICC 2010 und zugehöriger Anzahl an Patienten	28
Tabelle 8: Auflistung durchgeführter Staging-Untersuchungen	30
Tabelle 9: Übersicht der applizierten Gesamtdosen pro Patient	37
Tabelle 10: Übersicht der Bestrahlungstechniken	39
Tabelle 11: Akute Nebenwirkungen nach CTCAE-Kriterien Version 4.0	42
Tabelle 12: Chronische Nebenwirkungen nach CTCAE-Kriterien Version 4.0	42
Tabelle 13: 5-Jahres Gesamtüberleben: Übersicht wichtiger Ergebnisse	45
Tabelle 14: Gesamtüberleben, nicht signifikante Ergebnisse	51
Tabelle 15: 5-Jahres krankheitsfreies Überleben: Übersicht wichtiger Ergebnisse	52
Tabelle 16: Krankheitsfreies Überleben, nicht signifikante Ergebnisse	56
Tabelle 17: 5-Jahres lokoregionäre Tumorkontrolle: Übersicht wichtiger Ergebnisse	57
Tabelle 18: Lokoregionäre Tumorkontrolle, nicht signifikante Ergebnisse	61
Tabelle 19: 5-Jahres kolostomiefreies Überleben: Übersicht wichtiger Ergebnisse	63
Tabelle 20: Kolostomiefreies Überleben, nicht signifikante Ergebnisse	69
Tabelle 21: Krankheitsbedingte Kolostomie	70
Tabelle 22: Therapiebedingte Kolostomie	70
Tabelle 23: Salvage OP-freies Überleben, nicht signifikante Ergebnisse	75
Tabelle 24: 3-/5-Jahres Überlebensraten in Prozent	78
Tabelle 25: Übersicht der Gesamtdosen 45-54 Gy vs. >54 Gy: 5-Jahres Überleben und zugehörige p-Werte	83

Abbildungsverzeichnis	Seite
Abb.1: Anatomie Analkanal, Prometheus 2009	12
Abb.2: Übersicht Primärtherapie	31
Abb.3: Darstellung der chirurgischen Therapien	32
Abb.4: Darstellung der zu Kontinenzverlust führenden Therapien	33
Abb.5: Therapie-/krankheitsbedingte Stomaanlage	34
Abb.6: Gesamtüberleben mit Kontinenzverlust und Anzahl an Patienten	35
Abb.7: Übersicht Bestrahlung gesamt	38
Abb.8: 3-Felder-Plan mit angewinkelten Feldern, physikalische Abteilung Marienhospital Stuttgart	40
Abb.9: IMRT-Plan, physikalische Abteilung Marienhospital Stuttgart	40
Abb.10: Gesamtüberleben	44
Abb.11: Gesamtüberleben Männer und Frauen	46
Abb.12: Gesamtüberleben bei kompletter bzw. inkopmpletter RCT	47
Abb.13: Gesamtüberleben bei kompletter bzw. inkompletter Chemotherapie	48
Abb.14: Gesamtüberleben bei Gesamtdosen <45 Gy vs. ≥45 Gy	49
Abb.15: Gesamtüberleben bei Gesamtdosen 45-54 Gy vs. >54 Gy	49
Abb.16: Einfluss des T-Stadiums auf das Gesamtüberleben	50
Abb.17: Einfluss der UICC-Stadien I bis IIIb auf das Gesamtüberleben	51
Abb.18: Krankheitsfreies Überleben	52
Abb.19: Krankheitsfreies Überleben bei Gesamtdosen <45 Gy vs. ≥45 Gy	53
Abb.20: Krankheitsfreies Überleben bei Gesamtdosen 45-54 Gy vs. >54 Gy	54
Abb.21: Einfluss des T-Stadiums auf das krankheitsfreie Überleben	55
Abb.22: Einfluss der UICC-Stadien I bis IIIb auf das krankheitsfreie Überleben	56
Abb.23: Lokoregionäre Tumorkontrolle	57
Abb.24: Lokoregionäre Tumorkontrolle bei Gesamtdosen <45 Gy vs. ≥45 Gy	58
Abb.25: Lokoregionäre Tumorkontrolle bei Gesamtdosen 45-54 Gy vs. >54 Gy	59

Abb.26:	Einfluss des T-Stadiums auf die lokoregionäre Tumorkontrolle	60
Abb.27:	Einfluss der UICC-Stadien I bis IIIb auf die lokoregionäre Tumorkontrolle	61
Abb.28:	Gesamtkolostomiefreies Überleben	62
Abb.29:	Einfluss kompletter RCT auf das kolostomiefreie Überleben	64
Abb.30:	Einfluss bezüglich zeitgerechter Chemotherapie und kolostomiefreien Überlebens	65
Abb.31:	Kolostomiefreies Überleben und Gesamtdosen <45 Gy vs ≥45 Gy	66
Abb.32:	Einfluss des T- Stadiums auf das kolostomiefreie Überleben	67
Abb.33:	Einfluss des Lymphknotenstatus N0 bis N3 nach TNM- Klassifikation auf das kolostomiefreie Überleben	68
Abb.34:	Einfluss der UICC-Stadien I bis IIIb auf das kolostomiefreie Überleben	69
Abb.35:	Salvage OP-freies Überleben	71
Abb.36:	Einfluss kompletter RCT auf das Salvage OP-freie Überleben	72
Abb.37:	Gesamtdosen <45 Gy vs. ≥45 Gy und Salvage OP-freies Überleben	73
Abb.38:	Gesamtdosen 45-54 Gy vs. >54 Gy und Salvage OP-freies Überleben	73
Abb.39:	Einfluss des T-Stadiums auf das Salvage OP-freie Überleben	74
Abb.40:	Einfluss der UICC-Stadien I bis IIIb auf das Salvage OP-freie Überleben	75

Anhang

Anschreiben an die Hausärzte und im zweiten Schritt an die Patienten.

Dr. med. xxxxxxxxxxxx
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Betreff: Patientenunterlagen für klinische Studie

Sehr geehrter xxxxxxxxxx ,

im Rahmen einer klinischen Studie zum Analkarzinom möchte ich einige Daten zum Patienten xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx von Ihnen erbitten.

In der Studie geht es um Patienten, die im Zeitraum von 1995 bis 2012 im Marienhospital Stuttgart mit der Diagnose eines Analkarzinoms in der Strahlentherapie behandelt worden sind und sich anschließend in Ihre weitere Ärztliche Behandlung begeben haben. Wir legen besonderes Augenmerk auf die letzten Nachsorgeuntersuchungen und möchten folgende Unterlagen von Ihnen zu oben genanntem Patienten erbitten:

Letzte dokumentierte Untersuchung
Computertomographie-/Magnetresonanztomographie-/ Ultraschallbefunde
letzter Arztbrief

Sie können dieses Schreiben als Rückantwort verwenden.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Richard Karpa
Doktorand

Bitte Rückantwort per Fax an xxxxxxxxxxxxxx

Stempel

Eigenanteil

An der Entstehung der hier vorgelegten Dissertation waren der Doktorand Richard Karpa und sein Betreuer Herr Prof. Dr. Thomas Hehr beteiligt.

Die Form der Arbeit ist eine retrospektive Datenerhebung mit Längsschnittanteil. Das Thema wurde von Prof. Dr. Hehr vorgeschlagen und in gemeinsamer Diskussion mit Richard Karpa zu der endgültigen Form überarbeitet.

Die Daten- Recherche erfolgte ausschließlich durch Richard Karpa. Die notwendigen Berechtigungen und Ressourcen: Zugang zum Aktenarchiv und Intranet wurden von Prof. Dr. Hehr zur Verfügung gestellt.

Sämtliche statistischen Berechnungen erfolgten durch den Doktoranden Richard Karpa. Dies geschah unter stichpunktartiger Kontrolle auf ihre Richtigkeit durch Prof. Dr. Hehr.

Die schriftliche, inhaltliche Ausarbeitung und die Strukturierung erfolgten durch Richard Karpa. Die Arbeit wurde mehrfach von Prof. Hehr begutachtet und korrigiert. Verbesserungsvorschläge fanden inhaltlich und formell Einfluss in der Dissertation.

Die Literaturrecherche erfolgte durch Richard Karpa und wurde entsprechend den Vorgaben und Empfehlungen der Universität Tübingen vorgenommen. Alle nicht selbstständig verfassten Abbildungen wurden mit Hinweis auf die Quelle versehen.

Die Tabelle Nr. 2 stammt aus einer Powerpoint Präsentation von Prof. Dr. Hehr und wurde mit seiner Zustimmung in die Dissertation übernommen.

Alle Zitate wurden ordnungsgemäß durch Richard Karpa gekennzeichnet und sind nicht wörtlich (sowohl aus deutscher, als auch aus englischer Literatur) übernommen worden. Es wurde kein Fremdmaterial als eigenes angegeben.

Danksagung

Ich möchte mich bei Professor Hehr für die Annahme als Doktorand, für das sehr gute Arbeitsthema und für die freundliche Betreuung in dieser Zeit danken.

Dem Team der Strahlentherapie im Marienhospital danke ich für die hilfreiche Unterstützung, sowie für eine ständige Ansprechmöglichkeit.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, welche mich in dieser Zeit stets unterstützt hat und auf die ich mich immer verlassen konnte.

