

ANALKANALKARZINOME

Retrospektive Auswertung der Behandlungsergebnisse
am St.-Marien-Hospital in Bonn von 1990 – 2001

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
Bonn

vorgelegt von
Martin Wilfried Trammer
geb. Henk
aus Rheinbach

2007

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. B. Schneider

2. Gutachter: Professor Dr. J. Kalff

Tag der Mündlichen Prüfung: 11.09.2007

Aus der Chirurgischen Abteilung des St.-Marien-Hospital, Bonn
Chefarzt: Professor Dr. med. B. Schneider

"Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert"

INHALT

1.	Einführung	6
1.1.	Anatomie des Analkanals und Metastasierungswege	6
1.2.	Einteilung der Analkarzinome	8
1.3.	Risikofaktoren des Analkarzinoms	9
1.4.	Aktuelle Therapie des Analkanalkarzinoms	10
1.5.	Ziel der Arbeit	11
2.	Material und Methoden	12
2.1.	Art der Studie	12
2.2.	Ein- und Ausschlusskriterien für Studienpatienten	12
2.3.	Staging	12
2.4.	Therapieprotokoll	14
2.5.	Statistik	16

3.	Ergebnisse	17
3.1.	Patientencharakteristik	17
3.2.	Beschwerden vor Diagnose	18
3.3.	Risikofaktoren	18
3.4.	Histologie und Tumorstadien	19
3.5.	Tumormarker	22
3.6.	Primärtherapie	22
3.7.	Ergebnisse der Primärtherapie	23
3.8.	Therapiekomplicationen	23
3.9.	Langzeitverlauf	24
4.	Diskussion	27
4.1.	Risikofaktoren und Ätiologie des Analkanalkarzinoms	27
4.2.	Tumormarker und ihre Bedeutung für Diagnose und Nachsorge des Analkanalkarzinoms	28
4.3.	Vergleich der Therapieergebnisse mit anderen Studien	30

5.	Zusammenfassung	32
6.	Literaturverzeichnis	35
7.	Anhang	41
8.	Danksagung	42

1. Einführung

Das Analkarzinom ist ein sehr seltener Tumor. Es hat im Vergleich mit kolorektalen Karzinomen nur einen Anteil von 1-2 % (Shank, 1997). Die Inzidenz des Analkarzinoms hat jedoch in den letzten 50 Jahren deutlich zugenommen. Sie liegt heute für Frauen bei 0,5 – 1/100.000 und für Männer bei 0,3 – 0,8/100.000 pro Jahr mit einem Erkrankungsgipfel in der siebten und achten Lebensdekade (Frisch, 2002).

Bei der Untersuchung des Analkarzinoms muss zwischen den mit 85% häufigeren Tumoren des Analkanals und den selteneren Tumoren des Analrandes unterschieden werden. Hinsichtlich ihrer Ätiologie, Therapie und Prognose zeigt sich für beide ein deutlich abweichendes Verhalten (Gordon, 1990). So werden Tumoren des Analrandes wie andernorts entstandene Hauttumoren bewertet und primär operiert. Für die Tumoren des Analkanals hat sich hingegen eine von Nigro 1974 erstmalig beschriebene multimodale Therapie mit einer Kombination von Bestrahlungs- und Chemotherapie als primäre und meist kurative Behandlungsmethode international durchgesetzt (Ryan, 2000).

1.1. Anatomie des Analkanals und Metastasierungswege

Anatomisch gesehen teilt sich die Analregion in den etwa 4 cm langen Analkanal, der sich mit der Linea anorectalis beginnend an das Rektum anschließt, und den Analrand, der von der Linea anocutanea etwa 5 cm in die Perianalregion reicht.

Der Analkanal selbst wird von der Linea dentata in einen proximalen und einen distalen Abschnitt unterteilt. Diese Unterteilung hat Bedeutung hinsichtlich des vorliegenden Epitheltypes, der Häufigkeit und Art der Tumoren, sowie der Gefäßversorgung und des lymphatischen Abflusses (Beahrs et al., 1993).

Etwa zwei Drittel der Tumoren im Analkanal finden sich im Bereich der Linea dentata und der oberhalb liegenden Transitionalzone (Singh, 1981).

Entwicklungsgeschichtlich handelt es sich im proximalen Analkanal um ein Übergangsepithel entodermalen Ursprungs, während sich im distalen Analkanal nicht verhornendes Plattenepithel ohne Hautanhangsgebilde ektodermalen Ursprungs findet. Oberhalb der Linea dentata zeigen sich zumeist nicht verhornende Tumoren, während sich distal häufiger verhornende Subtypen nachweisen lassen (Fenger, 1988).

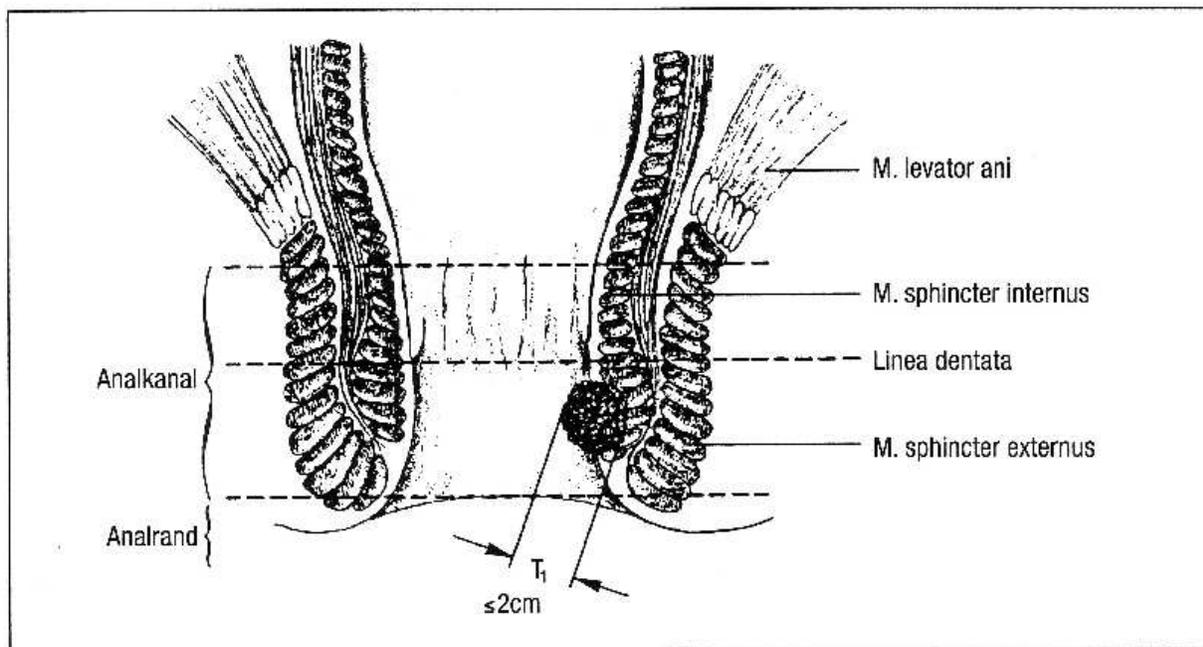


Bild 1 Anatomie des Analkanales

Die arterielle Versorgung des Analkanales erfolgt oberhalb der Linea dentata über die Arteriae rectalis superior und media, im distalen Anteil über die Arteriae rectalis media und inferior.

Der venöse Abfluss des proximalen Analkanales geht über die Vena rectalis superior zur Vena porta, unterhalb der Linea dentata erfolgt der venöse Abfluss jedoch über die Vena rectalis inferior zur Vena cava,.

Der Abschnitt oberhalb der Linea dentata wird über perirektale, pelvine und paravertebrale Lymphbahnen drainiert, unterhalb der Linea dentata über die inguinalen und femoralen Lymphbahnen.

Entsprechend unterscheiden sich auch die Metastasierungswege in Abhängigkeit davon, ob der Tumor ober- oder unterhalb der Linea dentata lokalisiert ist (Ryan, 2000).

Fernmetastasen werden zumeist in Leber, Lunge und Knochen gefunden. Diese sind selten und treten meist erst in einem späten Tumorstadium auf. Die für eine Tumorausbreitung per continuitatem in Frage kommenden Nachbarorgane sind in erster Linie Vagina, Prostata und Harnblase (Remmele, 1996 ; Shank, 1997).

1.2. Einteilung der Analkarzinome

Die Einteilung der Analkarzinome erfolgt nach ihrer Lokalisation und nach histologischen Kriterien (vgl. Tabelle 1).

Die Tumoren des Analrandes werden den Hauttumoren zugeordnet. Neben den häufigen Plattenepithelkarzinomen - mit dem Morbus Bowen als Sonderform - sind hier verruköse Karzinome, Basaliome, der seltene Morbus Paget sowie das Karposi-Sarkom zu differenzieren. Die Therapie und Prognose dieser Analrandtumoren unterscheidet sich grundsätzlich von den Tumoren des Analkanals (Vivatvongs, 1993). Sie sollen nicht Gegenstand dieser Arbeit sein.

Bei den häufigeren Tumoren des Analkanals werden nach histologischen Kriterien die Plattenepithelkarzinome – auch kloakogene Karzinome genannt – von kleinzelligen Karzinomen („oat-cell-Karzinom“), Adenokarzinomen und undifferenzierten Karzinomen unterschieden (Jass et al., 1989).

Den Hauptanteil der Tumoren des Analkanals mit etwa 75% machen die unterschiedlichen Plattenepithelkarzinome aus. Das kleinzellige Karzinom scheint wie andernorts entstandene kleinzellige Tumoren durch ein besonders aggressives Verhalten gekennzeichnet zu sein (Boman,

1984). Die Adenokarzinome des Analkanals sind eine Rarität. Sie werden wie nach distal gewachsene Rektumkarzinome behandelt und entsprechend primär operiert (Schlag, 1992).

<u>Analkarzinome</u>	
Analkanal	Analrand
Plattenepithelkarzinom verhornend nicht verhornend basaloid mit muzinösen Mikrozysten spindelzellig	Plattenepithelkarzinom Morbus Bowen verruköses Karzinom
Adenokarzinom vom rektalen Typ der Analdrüsen in anorektalen Fisteln	Basaliom (Basalzell-Karzinom) Morbus Paget
kleinzelliges Karzinom	Kaposi-Sarkom
undifferenziertes Karzinom	

Tabelle 1 Einteilung der Analkarzinome nach histologischen Kriterien gemäß WHO (Heenman et al., 1996; Jass et al., 1989)

1.3. Risikofaktoren des Analkanalkarzinoms

Als gesicherte Risikofaktoren für das Entstehen eines Analkanalkarzinoms werden heute in erster Linie anale Infektionen mit Humanen Papillomaviren (HPV) sowie die für solche Infektionen häufig ursächlichen Sexualpraktiken angesehen. Ebenso sind eine vorangegangene Bestrahlungstherapie des kleinen Beckens wie auch Tumoren des weiblichen Genitaltraktes (Uterus, Cervix uteri, Vagina)

oder des Penis als eigenständige Risikofaktoren zu werten. Als weitere Risikofaktoren werden das Zigarettenrauchen, eine länger dauernde immunsuppressive Therapie oder auch eine HIV- Infektion diskutiert. (Frisch, 2002; Fuchshuber et al., 1997; Garbe, 1998; Penn, 1986).

Nicht als Risikofaktoren für ein Analkanalkarzinom anzusehen sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Frisch, 1994) und – im Gegensatz zu früheren Betrachtungsweisen - die benignen Erkrankungen des Analkanals wie Hämorrhoiden, Fisteln, Fissuren und Abszesse (Frisch, 2002; Lin et al., 1995; Melbye, 1998).

1.4. Aktuelle Therapie des Analkanalkarzinoms

Für die Karzinome im Analkanal, mit Ausnahme der Adenokarzinome, hat sich heute als Erstbehandlung eine Radio-Chemotherapie durchgesetzt. Diese wurde bereits 1974 von Nigro, zunächst noch als präoperative Therapie vor abdominoperinealer Rektumamputation (APR), beschrieben.

Es werden mit dieser Therapie heute 5-Jahresüberlebensraten (in Abhängigkeit vom Tumorstadium) von 65% bis zu 94% erreicht (Arnott et al, 1996; Rich et al., 1993). Die früher mit APR erzielten 5-Jahresüberlebensraten lagen im Durchschnitt nur bei 50% (Gordon, 1990). Den Patienten wird durch die Radio-Chemotherapie auch das perioperative Morbiditätsrisiko von 2-6% bei der APR erspart. Zusätzlich profitieren die Patienten von einer Funktionserhaltung des Schließmuskels und des Rectumreservoirs.

Im Rahmen prospektiver Multicenter-Studien wurden die Protokolle der multimodalen Therapie bezüglich des zeitlichen Ablaufes sowie der angewandten Dosierungen anhand der erreichten Behandlungsergebnisse und Nebenwirkungen optimiert.

Eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin C wird heute als Standardtherapie anerkannt (Ryan, 2000). Zeitgleich mit dem ersten Chemotherapiezyklus wird die Strahlentherapie, bis zu einer Zieldosis von 40 – 60 Gy im Bereich des Primärtumors, begonnen. Höhere Dosen sind wegen einer drohenden Inkontinenz durch Funktionsverlust des Sphinkters kritisch.

Die aktuell diskutierte Einführung von Cisplatin anstelle von Mitomycin in Kombination mit 5-FU stellt eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse in Aussicht (Arnott, 1996; Bartelink, 1997; Bosset, 2003; Doci, 1996).

Sechs bis acht Wochen nach Abschluss der Radio-Chemotherapie erfolgt eine Erfolgskontrolle durch eine erneute Biopsie des Tumors, besser noch durch eine komplette Exzision der gesamten Narbe. Falls der Tumor nicht auf die primäre Therapie angesprochen hat, erfolgt üblicherweise eine APR. Der Versuch einer zweiten Radio-Chemotherapie (salvage) z.B. mit 5-FU und Cisplatin sowie 9 Gy Bestrahlungsdosis kann auch erfolgreich sein (Flam, 1996) und den verstümmelnden Eingriff ersparen.

1.5. Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgt eine retrospektive Auswertung der Patienten, die in der chirurgischen Abteilung des St.-Marien-Hospitals in Bonn in den Jahren 1990 - 2001 wegen eines Analkanalkarzinoms behandelt worden waren.

Das Patientenkollektiv, die Therapie und die Behandlungsergebnisse mit Langzeitverläufen sollen analysiert und mit den in der Literatur vorliegenden Daten verglichen werden. Hierzu werden neben den archivierten Krankengeschichten auch Nachsorgebefunde der in die Studie eingeschlossenen Patienten bis einschließlich Mai 2003 erhoben und ausgewertet.

2. Material und Methoden

2.1. Art der Studie

Die Studie stützt sich auf die archivierten Krankengeschichten und Ambulanzkarteikarten der chirurgischen Abteilung des St.-Marien-Hospitals in Bonn mit den darin enthaltenen Befunden der präoperativen Diagnostik, den Operationsberichten und histopathologischen Gutachten, sowie den Berichten über ambulante Nachsorgeuntersuchungen. Ebenso werden die Therapieprotokolle und Abschlussberichte der beteiligten Institute für Strahlentherapie (Robert Janker Klinik Bonn, Klinik für Radiologie der Universitätsklinik Bonn, Praxis für Strahlentherapie Jamitzki und Lange in Bonn) ausgewertet. Bei Patienten, deren Nachsorgeuntersuchungen nicht im St. Marien-Hospital erfolgen, werden die Befunde anhand eines Fragebogens an die betreuenden Hausärzte und Onkologen ermittelt.

Zusätzlich erfolgt eine nachträgliche Untersuchung der noch im pathologischen Institut (Institut für Pathologie – Dr. Bollmann, Bonn) vorhandenen Operationspräparate auf eine eventuell vorliegende HPV-Infektion.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien für Studienpatienten

In die Studie aufgenommen werden alle Patienten, die im Zeitraum von 1990-2001 im St.-Marien-Hospital wegen eines Analkanalkarzinoms behandelt wurden. Nicht in die Studie aufgenommen werden Patienten mit Adenokarzinomen des Analkanals oder Tumoren des Analrandes.

2.3. Staging

Bei allen Patienten ist die Diagnose des Analkanalkarzinoms durch ein histopathologisches Gutachten gesichert. Hierzu erfolgten üblicherweise Zangen- oder Stanzbiopsien in Narkose, ggf. auch eine Totalexzision des Tumors.

Die Stadieneinteilung erfolgt unter Einbeziehung der vorliegenden Befunde von Röntgen-Thorax, Proktoskopie, Sonographie, Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie sowie der vorliegenden Operationsberichte. Die heute stetig an Bedeutung zunehmende Endosonographie hat bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten für das präoperative Staging noch keine Anwendung gefunden. Zugrunde gelegt wird das System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der International Union against Cancer (UICC), das auf der T N M - Klassifikation aufbaut (vgl. Tabellen 2 und 3).

T N M - Klassifikation

T	-Primärtumor-
T 0:	kein Primärtumor
T is:	Karzinoma in situ
T 1:	Tumor ≤ 2 cm
T 2:	Tumor >2 und ≤ 5 cm
T 3:	Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung
T 4:	Tumor mit Infiltration in Nachbarorgane
N	-Lymphknoten- (Lk)
N 0:	keine Lymphknotenmetastasen
N 1:	Metastasen in perirektalen Lk
N 2:	Metastasen in inguinalen Lk einer Seite und / oder in Lk an der A. iliaca einer Seite
N 3:	Metastasen in perirektalen und inguinalen Lk und /oder in Lk an der A. iliaca bds. und / oder in bilateralen Leistenlymphknoten
M	-Metastasen-
M 0:	keine Fernmetastasen
M 1:	Fernmetastasen

Tabelle 2 T N M - Klassifikation des Analkanalkarzinoms (Hermanek, 1997)

<u>Stadieneinteilung des Analkanalkarzinoms</u>			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2,3	N0	M0
Stadium IIIa	T1,2,3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadium IIIb	T4	N1	M0
	T1-4	N2,3	M0
Stadium IV	T1-4	N1-3	M1

Tabelle 3 Staging - System für Analkanalkarzinome gemäß AJCC und UICC (Beahrs, 1993)

2.4. Therapieprotokoll

Das Tumorstadium 0 wird durch eine lokale Exzision behandelt. Im Rahmen der histopathologischen Untersuchung wird der Nachweis tumorfreier Resektionsränder gefordert.

Die Therapie der Tumorstadien I - IV sieht eine primäre Radio-Chemotherapie vor:

Die Chemotherapie besteht aus zwei Zyklen 5-FU und Mitomycin C im Abstand von 4 Wochen. Es kommen zwei voneinander abweichende Therapieprotokolle für Dauer und Dosis der Chemotherapie zum Einsatz. Entsprechend erfolgt auch eine Aufteilung des Patientenkollektives in eine „High-dose-Gruppe“, sowie eine „Low-dose-Gruppe“. Für die „High-dose-Gruppe“ findet das in vielen Studien übliche Dosierungsschema mit je 1000 mg/m² KOF 5-FU über 4 Tage und einmaliger Gabe von 10 mg/m² KOF Mitomycin C am ersten Tag des Therapiezyklus Anwendung.

In der „Low-dose-Gruppe“ erhalten die Patienten über drei Tage jeweils 500 mg/m² KOF 5-FU und ebenfalls täglich 4 mg/m² KOF Mitomycin C je Therapiezyklus.

Ab Stadium IIIb erfolgt in der „Low-dose-Gruppe“ ein zusätzlicher dritter Zyklus der Chemotherapie.

Die unterschiedlichen Protokolle der Chemotherapie erklären sich durch verschiedene Kliniken (St.-Marien-Hospital, Robert Janker Klinik in Bonn, Medizinische Klinik der Universitätsklinik Bonn), in denen die Chemotherapie durchgeführt wurde.

Die Strahlentherapie ist für beide Untergruppen gleich. Sie wird mit 18- bzw. 23-Megavolt Photonen eines Linearbeschleunigers an 5 Tagen pro Woche mit Tagesdosen von 1,8 bis 2,0 Gy durchgeführt. Die Zielvolumendosis liegt zwischen 40 und 50 Gy für den Primärtumor und das lokoregionale Lymphabflussgebiet. In fast allen Fällen erfolgt abschließend eine Dosiserhöhung um 10 bis 20 Gy im Bereich des Primärtumors (boost), sodass eine Gesamtdosis von 50 bis 60 Gy erreicht wird.

Die Bestrahlungstherapie beginnt möglichst zeitgleich mit dem ersten Zyklus der Chemotherapie. In der fünften Woche der Bestrahlungstherapie erfolgt der zweite Chemotherapiezyklus.

Etwa sechs Wochen nach Abschluss der Bestrahlungstherapie erfolgt die Narbenexzision (oder erneute Biopsieentnahme), um das Ansprechen des Tumors auf die erfolgte Therapie zu überprüfen. Bei fehlendem Nachweis von Tumorzellen ist die Behandlung abgeschlossen.

Im Fall der Tumorpersistenz erfolgt eine abdominoperineale Rektumamputation, eine Salvage-Radio-Chemotherapie oder eine lokale Nachresektion mit erneuter Chemotherapie.

Anschließend an die abgeschlossene Therapie werden die Patienten in drei- bis sechsmonatigen Intervallen in der chirurgischen Ambulanz des St.- Marien-Hospital, durch den Hausarzt oder durch einen niedergelassenen Onkologen nachuntersucht.

2.5. Statistik

Die Studie umfasst den Zeitraum von September 1990 bis Mai 2003.

Als Stichtag für das Patientenalter, Überlebenszeiten und das Auftreten von Tumorrezidiven wird der Monat des Therapiebeginns festgelegt.

Die 5-Jahres-Therapieergebnisse (Überleben, Tumorkontrolle und Kolostomie) werden mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode für unvollständige Stichproben errechnet (Kaplan, 1958).

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristik

In die Studie werden 24 Patienten aufgenommen. Es sind 19 Frauen und 5 Männer, die in der Zeit von September 1990 bis Dezember 2001 im St.-Marien-Hospital wegen eines Analkanalkarzinoms behandelt wurden.

Das Durchschnittsalter beträgt 61 Jahre bei einer Spannweite von 31 bis 78 Jahren. Der Median liegt bei 65 Jahren.

Die Altersverteilung zeigt eine deutliche Häufung in der achten Lebensdekade (11), bei gleichmäßiger Verteilung auf die übrigen Altersstufen.

Das Patientenkollektiv entspricht damit in etwa der für Analkarzinome typischen Alters- und Geschlechtsverteilung mit einer Häufung für Frauen von 1,5 bis 3 zu 1 und einem Altersgipfel in der siebten und achten Lebensdekade (Frisch 2002).

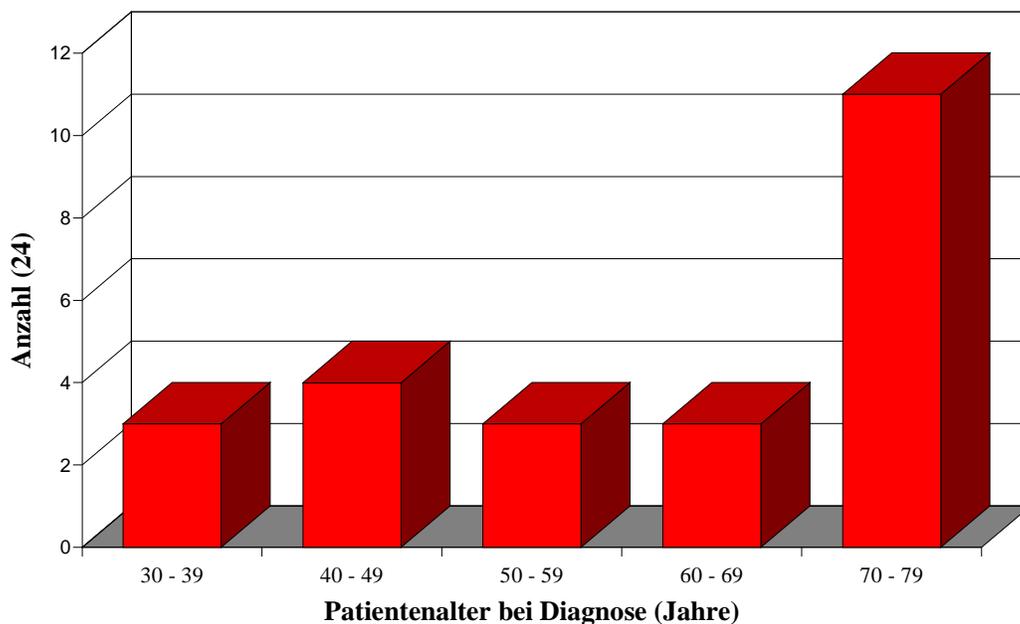


Diagramm 1 Lebensalter der Patienten bei Diagnosestellung nach Dekaden

3.2. Beschwerden vor Diagnose

Die Beschwerden, welche bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten Anlass zur weiteren Diagnostik gaben, sind typisch für das Analkarzinom (vgl. Stearns, 1980). In erster Linie werden Schmerzen und Brennen im Analbereich (14 Patienten), sehr oft verbunden mit perianalen Blutungen geringen Ausmaßes (11 Patienten) angegeben. Ein Fremdkörpergefühl bei Knoten im Analkanal und Juckreiz (je 5 Patienten) sind weitere häufig genannte Symptome.

3.3. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren werden anhand der Krankengeschichten ermittelt und müssen daher in ihrer Erfassung als unvollständig bewertet werden. So finden sich keine Daten bezüglich Nikotinabusus, Sexualpraktiken und HIV Status. Erfreulicherweise kann für 18 Patienten nachträglich eine Bestimmung des HPV Status im Operationspräparat mittels Polymerase-Chain-Reaction (PCR) durchgeführt werden. Dabei wird in 17 Präparaten (94%) eine HPV-Infektion nachgewiesen. In erster Linie handelt es sich um den HPV-Typ 16 (82%), je einmal werden auch die HPV-Typen 1, 18 und 45 gefunden. Besondere Beachtung sollte dabei die Tatsache finden, dass allein anhand der Anamnese und des Lokalbefundes nur bei 3 Patienten der Verdacht auf eine HPV-Infektion bestanden hatte.

Als weiterer Risikofaktor ist bei einer Patientin eine etwa 10 Jahre zuvor erfolgte Bestrahlungstherapie wegen eines Endometriumkarzinoms zu werten - bei dieser Patientin findet sich ebenfalls eine HPV-Infektion.

Andere Risikofaktoren lassen sich anhand der Krankengeschichten und der vorliegenden Befunde nicht ermitteln.

3.4. Histologie und Tumorstadien

Bei allen 24 Patienten der Studie wird histologisch ein Plattenepithelkarzinom nachgewiesen. Die weitere Spezifizierung des Pathologen beschreibt verhornende (10), basaloide (6), nicht-verhornende (5) und mittelstark bis wenig differenzierte (2) Subtypen, sowie ein Karzinoma in situ. Ein zusätzliches Grading erfolgt nicht regelmäßig.

Histologische Klassifizierung der Plattenepithelkarzinome (24)

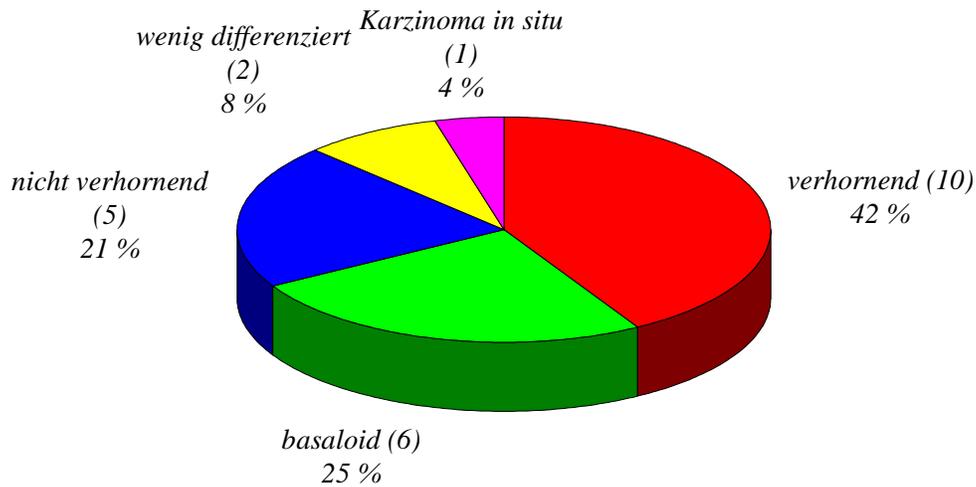


Diagramm 2 Verteilung der histologischen Subtypen des Plattenepithelkarzinoms im untersuchten Patientenkollektiv

Wie im Diagramm 3 ersichtlich findet sich im untersuchten Patientenkollektiv eine sehr günstige Stadienverteilung. Die meisten Patienten zeigen ein Tumorstadium II (67%). Ein Tumorstadium IV findet sich bei keinem der Patienten.

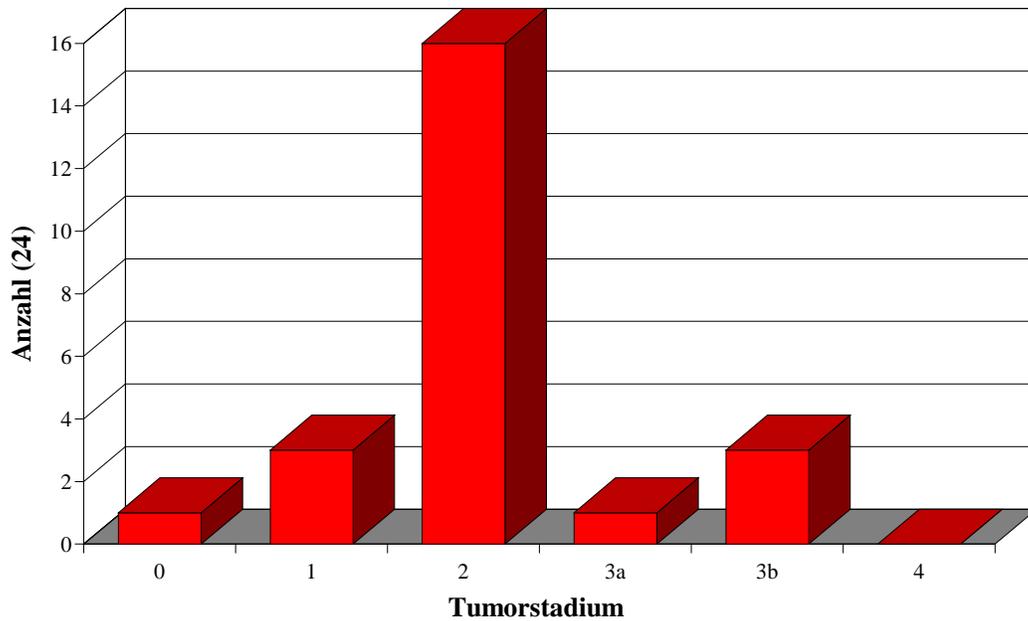


Diagramm 3 Häufigkeit der Tumorstadien (gemäß AJCC/UICC) im untersuchten Patientenkollektiv

Die Verteilung der unterschiedlichen Tumorstadien auf die beiden Therapiegruppen ist nicht ausgewogen. Es finden sich in der „Low-dose-Gruppe“ mit 3 Patienten im Tumorstadium III (25%) relativ mehr fortgeschrittene Tumorstadien. In der „High-dose-Gruppe“ dagegen wird nur einer der Patienten im Tumorstadium III behandelt (14%); 2 Patienten dieser Gruppe zeigen ein Stadium I (28%), während in der „Low-dose-Gruppe“ kein Patient in diesem prognostisch günstigen Stadium behandelt wird.

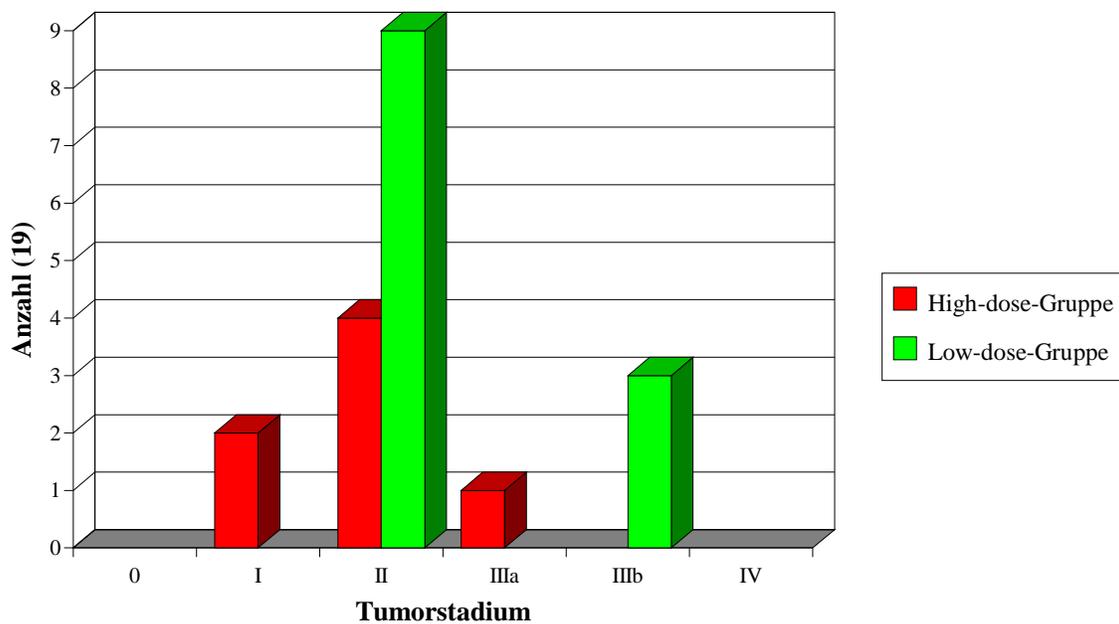


Diagramm 4 Häufigkeiten der Tumorstadien (gemäß AJCC/UICC) in den beiden Therapiegruppen - „Low-dose“(12) und „High-dose“(7)

3.5. Tumormarker

Eine Bestimmung der Tumormarker erfolgt bei den meisten Patienten nur zu Beginn der Therapie, nicht aber im weiteren Verlauf. Regelmäßig werden SCC (21), CEA (18) und CA19-9 (16) bestimmt.

Ein erhöhter Wert für CA19-9 wird bei keinem Patienten erhoben.

Ein erhöhter CEA-Wert wird bei einem Patienten nachgewiesen, der sich wegen eines zeitgleich diagnostizierten und bereits metastasierten Kolonkarzinoms in Behandlung befindet.

Erhöhte SCC-Werte finden sich bei drei Patienten. Zwei von diesen drei Patienten mit positivem SCC-Wert zeigen einen schweren Krankheitsverlauf mit raschem Auftreten von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Beide Patienten versterben an den Folgen der Tumorerkrankung. Kein anderer Patient zeigt einen so fulminanten Krankheitsverlauf.

3.6. Primärtherapie

Eine kombinierte Radio-Chemotherapie gemäß den angegebenen Therapieprotokollen erfolgt bei 19 Patienten:

In der „Low-dose-Gruppe“ sind 12 Patienten, während 7 Patienten in der „High-dose-Gruppe“ behandelt werden. Die mittlere Gesamtdosis der Strahlentherapie liegt für die Patienten der „Low-dose“ und „High-dose-Gruppe“ bei 55,6 Gy (Spanne: 40 bis 60 Gy). Bei zwei Patienten musste die Strahlentherapie wegen schwerwiegender Komplikationen (Panzytopenie) vorzeitig abgebrochen werden.

Bei den übrigen 5 Patienten erfolgt eine abweichende Therapie:

Eine Patientin wird wegen einer früher erfolgten Strahlentherapie bei Endometriumkarzinom primär operiert (APR).

Eine Patientin im Stadium 0 wird mit einer lokalen Exzision, bei tumorfreien Rändern des Resektionspräparates, behandelt.

Eine Patientin im Stadium I lehnt die Radio-Chemotherapie ab, so dass bei ihr auch nur eine lokale Tumorexzision erfolgt.

Ein Patient erhält neben der üblichen Strahlentherapie eine abweichende Chemotherapie mit drei Zyklen Cisplatin und Ifosfamid.

Ein Patient mit gleichzeitig aufgetretenem Kolonkarzinom kann aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes nicht bestrahlt werden. Die Chemotherapie erfolgt bei diesem Patienten mit 5-FU und Leucovorin. Er wird für die Nachsorgeberichte nicht berücksichtigt.

3.7. Ergebnisse der Primärtherapie

Eine Tumorpersistenz nach erfolgter Radio-Chemotherapie findet sich bei 20 % der Patienten (4). Besonders häufig zeigt sich ein positiver Befund der Kontrollbiopsie in der „Low-dose-Gruppe“ (25 %) und bei fortgeschrittenem Tumorstadium. So zeigt die Hälfte der Patienten im Tumorstadium III eine Tumorpersistenz, im Stadium II ist dies nur bei 7% der Patienten der Fall.

Bei einer Patientin erfolgt wegen Tumorpersistenz eine APR. Eine Patientin lehnt diese ab und wird daher nach lokaler Nachresektion mit einer Salvage-Chemotherapie mit Cisplatin behandelt.

Zwei Patienten erhalten wegen Tumorpersistenz einen dritten Zyklus der Chemotherapie gemäß Therapieprotokoll und eine erneute Bestrahlung mit 10 Gy.

Der weitere Krankheitsverlauf bei den Patienten mit Tumorpersistenz ist dem des Gesamtkollektives vergleichbar. Drei der vier Patienten mit Tumorpersistenz zeigen während des weiteren Beobachtungszeitraumes keine Tumorrezidive oder Komplikationen. Der vierte Patient verstirbt bei foudroyantem Krankheitsverlauf innerhalb von drei Monaten.

3.8. Therapiekomplikationen

Schwerwiegende Komplikationen, die zu einem Abbruch der Radio-Chemotherapie wegen Panzytopenie führen, zeigen sich bei zwei Patienten (10%). Es handelt sich um je einen Patienten aus der „Low-dose-Gruppe“ und einen aus der „High-dose-Gruppe“. Ein Todesfall infolge dieser Komplikationen tritt nicht auf.

Als lokale Komplikation finden sich bei zwei Patienten Nekrosen infolge eines Paravasates an der Infusionsstelle der Chemotherapie (9,5%).

Die Hauptkomplikationen der Strahlentherapie sind Hautverbrennungen und andere Hautreaktionen im Bereich des Bestrahlungsfeldes, z.B. eine Epitheliolyse im Bereich der Rima ani (20%). Über Wochen bis zu einigen Monaten anhaltende Diarrhoen treten bei einem Drittel der Patienten auf. Die Sphinkterfunktion nach erfolgter Radio-Chemotherapie ist sehr gut. Über eine anhaltende Inkontinenz wird nur von einer Patientin berichtet (5%).

3.9. Langzeitverlauf

Für die Patienten der Studie liegen Nachsorgeberichte über einen Zeitraum von 14 bis 60 Monaten vor. Der mittlere Beobachtungszeitraum beträgt 38 Monate. Die Verlaufsbeurteilung umfasst das Überleben der Patienten, die lokale Tumorkontrolle sowie die Notwendigkeit zur Kolostomie. Ein Patient mit zeitgleich diagnostiziertem und pulmonal metastasierten Kolonkarzinom wird nicht in die Nachsorge aufgenommen, da sein Krankheitsverlauf durch die zweite Tumorerkrankung bestimmt wird. Entsprechend erfolgte bei diesem Patient auch ein abweichendes Therapieschema.

An den Folgen der Tumorerkrankung versterben zwei der Patienten der „Low-dose-Gruppe“ (16%). Aus der „High-dose-Gruppe“ verstirbt kein Patient infolge des Analkarzinomes. Eine Patientin verstirbt noch im Krankenhaus, drei Monate nach Therapiebeginn.

Ein Lokalrezidiv findet sich bei drei Patienten (13%). Eines tritt erst 47 Monate nach Therapiebeginn auf. In der „Low-dose-Gruppe“ gibt es zwei Lokalrezidive (16 %). Bei den Patienten der „High-dose-Gruppe“ findet sich ein Lokalrezidiv (14%). Die Primärtherapie dieses Patienten der „High-dose-Gruppe“ war wegen Komplikationen vorzeitig abgebrochen worden und somit in einer niedrigeren Dosis erfolgt.

Zur Behandlung der Lokalrezidive erfolgt bei 2 Patienten eine palliative lokale Exzision. Bei einem Patienten erfolgt eine abdominoperineale Rektumamputation.

Eine Kolostomie nach primärer Radio-Chemotherapie wird bei je einem Patienten aus der „Low-dose-Gruppe“ und einem Patienten aus der „High-dose-Gruppe“ erforderlich.

Um die Therapieergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können werden Überlebens-, Tumorkontroll- und Kolostomieraten für die verschiedenen Therapiegruppen anhand der Methode von Kaplan und Meier für unvollständige Stichproben kalkuliert (Kaplan, 1958).

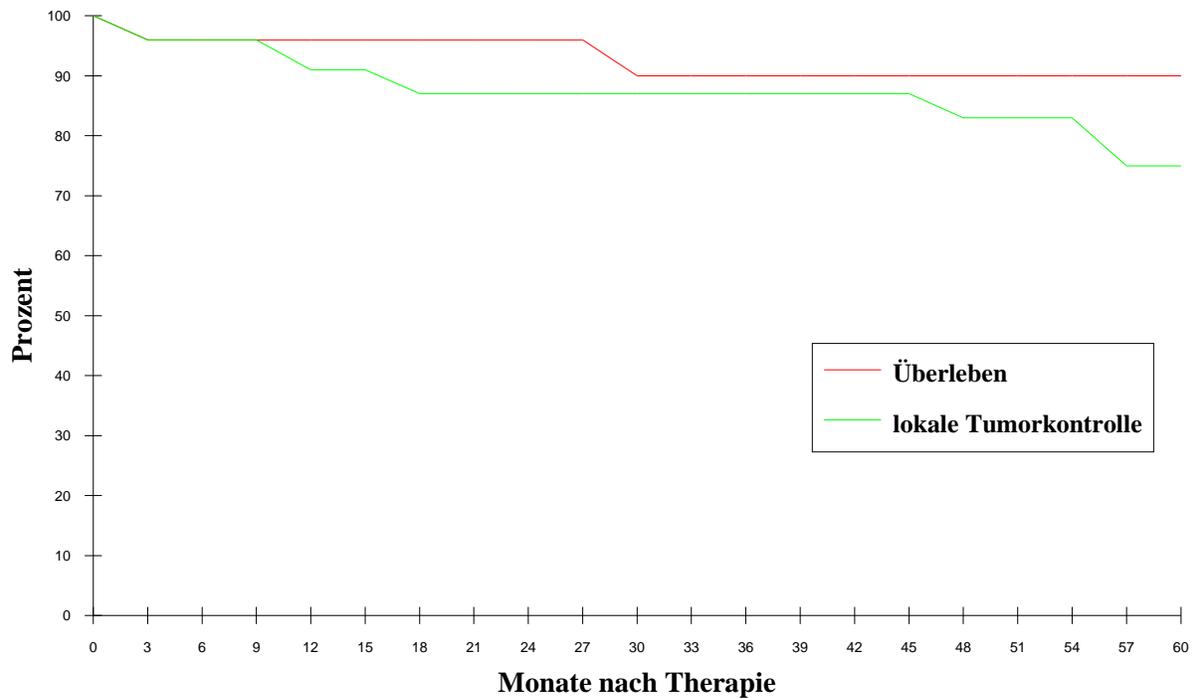


Diagramm 5 Langzeitverlauf in Bezug auf lokale Tumorkontrolle und Überleben im untersuchten Patientenkollektiv (kalkuliert)

	Gesamtkollektiv (23)	Patienten nach Radio-Chemoth. (19)	„High-dose- Gruppe“ (7)	„Low-dose- Gruppe“ (12)
Überleben	90 %	85,3 %	100 %	80,2 %
Tumorkontrolle	75,5 %	70,2 %	85,7 %	62,5 %
Kolostomie	13 %	10 %	14 %	8 %

Tabelle 4 Kalkulierte 5-Jahres Überlebens-, Tumorkontroll- und Kolostomieraten

4. Diskussion

4.1. Risikofaktoren und Ätiologie des Analkanalkarzinoms

Zu früheren Zeiten wurden oft benigne Veränderungen des Analkanals, wie Hämorrhoiden, Fisteln, Fissuren und Abszesse als Risikofaktoren für die Entstehung eines Analkanalkarzinoms angesehen. Man vermutete eine Entstehung der Tumoren über eine chronische Entzündung. Hierzu trugen auch Einzelfallberichte über Analkarzinome bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei (Preston, 1983; Ryan, 2000).

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass sich bei den oben angesprochenen Veränderungen des Analkanals nur im ersten Jahr nach der Erkrankung ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Analkanalkarzinoms nachweisen lässt (Frisch, 1994; Lin, 1995). Es liegt daher nahe, dass diese vermeintlichen Vorläufererkrankungen zumindest zu einem gewissen Anteil bei einem bereits bestehenden Analkanalkarzinom zusätzlich aufgetreten waren. Zu dieser Sicht trägt auch die Tatsache bei, dass ein Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der Entstehung eines Analkanalkarzinoms anhand von Studien nicht gesichert werden kann (Frisch, 2002).

Eine Hauptursache für die Entstehung des Analkanalkarzinoms scheint mit der analen Infektion mit Humanem Papilloma Virus (HPV) gefunden zu sein. Insofern wird das Analkarzinom heute im direkten Zusammenhang mit den Karzinomen am unteren weiblichen Genitale (Cervix uteri, Vagina und Vulva) gesehen. Diese Sichtweise wird durch die erhöhte Inzidenz für Analkanalkarzinome bei Frauen mit früheren Tumoren der Cervix uteri, der Vagina oder Vulva gestärkt (Hemminki and Dong, 2000; Rabkin, 1992).

Das Risiko für eine HPV-Infektion wird im wesentlichen durch die Sexualpraktiken bestimmt. Entsprechend konnte ein stark erhöhtes Risiko für das Analkanalkarzinom bei Homosexuellen und Frauen, die Analverkehr mit wechselnden Partnern ausüben, aufgezeigt werden (Daling, 1987; Frisch, 1997).

Auf molekularbiologischer Ebene wird von einer Komplexbildung zwischen Onkoproteinen des HPV - bsd. Typ 16 - und einem Tumorsupressor-Protein (p53) ausgegangen, wodurch das Tumorsupressor-Protein funktionsuntauglich wird (Crook, 1991; Heselmeyer, 1997). Zusätzlich kann ein weiteres Zellzyklus-Regulator-Protein (Retinoblastomprotein) durch ein virales Protein (E7) gebunden und inaktiviert werden (Dyson, 1989). Kommt es nun durch ein anderes Ereignis zu einer Veränderung der DNA, so fehlen der Zelle Möglichkeiten zur Unterbrechung des Zellzyklus zwecks Reparatur des Defekts oder zur Einleitung der Apoptose, wodurch ein unkontrolliertes Tumorwachstum entstehen kann.

Bei der Diagnostik einer HPV-Infektion anhand der in Paraffin eingebetteten Präparate gibt es zum Teil erhebliche Schwierigkeiten, so dass die Nachweisraten zwischen 0 und 85% schwanken (Duggan, 1989; Palefsky, 1991). Ein fehlender Nachweis von HPV kann somit seine ursächliche Bedeutung für die Erkrankung nicht sicher ausschließen.

Die Häufigkeit der nachgewiesenen HPV-Infektionen in Tumorpräparaten zeigt eine eindeutige Abhängigkeit von der verwendeten Nachweismethode. Während durch eine konventionelle Hybridisierung nur bei 58% positive HPV Befunde nachzuweisen sind, kann bei denselben Präparaten mittels PCR zu 76% der Nachweis einer vorliegenden HPV-Infektion geführt werden (Crook, 1991; Young et al.,1989).

Der im untersuchten Patientenkollektiv mit moderner Analytik für 94 % der Fälle gelungene Nachweis einer HPV-Infektion unterstreicht eindrucksvoll die Bedeutung des HPV in der Pathogenese des Analkanalkarzinoms und könnte zu der Hypothese verleiten – „kein Karzinom des Analkanals ohne HPV-Infektion“. In erster Linie wird auch im eigenen Kollektiv HPV-Typ 16 (82 %) nachgewiesen.

4.2. Tumormarker und ihre Bedeutung für Diagnose und Nachsorge des Analkanalkarzinoms

Klinische Anwendung als Tumormarker bei der Diagnose des Analkanalkarzinoms finden das Carzino-Embryogene-Antigen (CEA), das Gastrointestinale-Cancer-Antigen (CA 19-9), sowie das Squamous-Cell-Carcinoma assoziierte Antigen (SCC).

Das CEA zeigt erhöhte Werte in erster Linie bei kolorektalen Tumoren. Es finden sich aber auch bei bis zu 20% der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Analkanals erhöhte CEA Werte (Tanum, 1992). Seine Sensitivität wird mit 38% angegeben.

Für CA 19-9 werden sowohl bei kolorektalen Karzinomen, wie auch bei Leber-, Pankreas- und Magentumoren erhöhte Werte gemessen. Bei den Tumoren des Analkanals wird seine Bedeutung eher gering bewertet, da es nur bei wenigen seltenen Formen diese Tumors anzusteigen scheint (Indinnimeo, 1997).

Das SCC stellt eine Fraktion des Tumorantigen TA4 dar. Dieses wurde zuerst aus Plattenepithelkarzinomen der Cervix uteri analysiert. Es findet sich auch im normalen Plattenepithel. Erhöhte Werte können außer bei Plattenepithelkarzinomen auch bei gutartigen Hauterkrankungen wie Psoriasis, oder benignen Lungenerkrankungen bestimmt werden (Kato, 1977). Es zeigt mit 44-78 % die höchste Sensitivität für die Diagnose des Analkanalkarzinoms. Seine Spezifität wird hierfür mit 92 bis 96% bewertet. Ein Zusammenhang zwischen Tumormarker und Tumorgroße wird nicht gefunden (Fontana, 1991; Petrelli, 1987).

Im untersuchten Patientenkollektiv finden sich gemessen an den oben beschriebenen Sensitivitäts- und Spezifitätsraten überraschend wenige pathologisch erhöhte Tumormarkerwerte. Insbesondere der SCC Wert hätte hier häufiger gefunden werden müssen. Gleichzeitig fällt der besonders schwere Krankheitsverlauf der Patienten mit primär erhöhtem SCC auf. Dies könnte als Hinweis auf eine zu geringe Empfindlichkeit bei der Bestimmung des SCC Wertes gewertet werden. Ein Nachweis scheint erst bei hohen Serumspiegeln, mit entsprechend fortgeschrittener Tumorerkrankung zu gelingen. In der Literatur wird ein solcher Zusammenhang zwischen SCC-Wert und Tumorstadium sowie daraus resultierendem Krankheitsverlauf für das Analkanalkarzinom nicht beschrieben. Er konnte jedoch für Tumoren des Kopfes, des Ösophagus und der Blase nachgewiesen werden (Bonfrer, 1987; Kato, 1987). Im Vergleich zu plattenepithelialen Neoplasien anderer Lokalisationen ist zum Diagnosezeitpunkt das Tumolvolumen bei Analkanalkarzinomen jedoch auch vergleichsweise geringer. Als bedeutende Prognosefaktoren für das Analkanalkarzinom haben sich bisher nur die Tumorgroße und der Lymphknotenstatus erwiesen (Touboul, 1994). Ein Patient der Studiengruppe mit erhöhtem CEA Wert zeigt diesen mit großer Wahrscheinlichkeit aufgrund des gleichzeitig nachgewiesenen Kolonkarzinoms.

Für die Tumornachsorge des Analkanalkarzinoms werden sowohl CEA, wie auch CA 19-9 wegen zu geringer Sensitivität als eher ungeeignet bewertet. Die Bedeutung des SCC in der Nachsorge wird unterschiedlich bewertet. Hier wird von einigen Autoren eine Sensitivität für Rezidive von bis zu 77% beschrieben, andere finden eine Sensitivität von 0% (Fontana, 1991; Indinnimeo, 1997). Im untersuchten Patientenkollektiv erfolgt keine regelmäßige Bestimmung eines Tumormarkers zur Tumornachsorge. Eine Bewertung der Tumormarker als frühzeitiger Indikator für ein Rezidiv oder Tumorprogress im untersuchten Patientenkollektiv kann aufgrund der hier nur lückenhaft ermittelten Werte somit nicht erfolgen.

4.3. Vergleich der Therapieergebnisse mit anderen Studien

Die Bewertung des Erfolges einer Behandlung braucht einheitliche und dadurch direkt vergleichbare Endpunkte. Die meisten Studien bezüglich der Therapieergebnisse beim Analkanalkarzinom schließen in ihre Auswertung neben der Tumorpersistenz nach erfolgter Primärtherapie die Anzahl der aufgetretenen Rezidive und die Überlebensrate innerhalb von 4 bis 7 Jahren nach Therapiebeginn ein. Ein weiterer Bewertungsparameter wird wegen der besonderen Bedeutung für die Lebensqualität der Patienten in der Vermeidung einer Kolostomaanlage gesehen.

Die eigene Auswertung der Nachsorgeberichte im vorliegenden Patientenkollektiv orientiert sich an diesen vorgegebenen Studienendpunkten. Zum Vergleich werden Studien oder Untergruppen von Studien mit ähnlichen Therapieprotokollen einer Radio-Chemotherapie ausgewählt.

Die Tumorpersistenz nach erfolgter Radio-Chemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C ist in der Literatur mit 8% bis 26% angegeben (Bartelink, 1997; Bosset, 2002; Martenson, 1995). Die Befunde des hier untersuchten Patientenkollektivs zeigen mit einer Tumorpersistenz von 20% ein entsprechendes Ergebnis.

Bezüglich der Rezidiv- und Überlebensraten, sowie der Häufigkeit der Vermeidung einer Kolostomaanlage zeigt die Patientengruppe am Marienhospital im Vergleich mit Studien sehr positive Zahlen. Hierfür wird die im untersuchten Patientenkollektiv vorteilhafte und für den Krankheitsverlauf bekanntermaßen entscheidende Tumor-Stadienverteilung zugunsten früher Stadien entscheidend sein (66% Stadium II; 16% Stadium III; 0% Stadium IV).

In ähnlicher Weise müssen die unterschiedlichen Langzeitverlaufszahlen der beiden Untergruppen des eigenen Patientenkollektivs relativiert werden. Für die Patienten der „High-dose-Gruppe“ zeigt sich gemessen an 5-Jahres Tumorkontrollrate und Überlebensrate ein besseres Behandlungsergebnis. Der höhere Anteil der fortgeschritteneren Tumorstadien in der „Low-dose-Gruppe“ könnte hier allein schon die schlechteren Ergebnisse erklären. Ob zusätzlich ein wirklicher therapeutischer Nachteil aufgrund der geringeren Chemotherapiedosis in der „Low-dose-Gruppe“ besteht, lässt sich so nicht sicher bewerten. Die zu geringe Fallzahl würde eine solche Auswertung ohnehin kaum zulassen.

Autor	Bosset, 2002	Bartelink, 1997	Flam, 1996	Martensen, 1995	Eigene Studie
Studie	EORTC 22953	EORTC	RTOG 87-04 /ECOG 1289	ECOG 57283	
Nachsorge- Zeitraum	3 Jahre	5 Jahre	4 Jahre	7 Jahre	5 Jahre
Patientenzahl	43	51	145	50	23
Tumorpersistenz	9,3 %	4 %	8 %	26 %	17 %
Überleben	81 %	60 %	76 %	58 %	90 %
Lokale Tumorkontrolle	88 %	67 %	73 %	80 %	75,5 %
Kolostomie	19 %	29 %	29 %	n.u.	13 %

Tabelle 6 Vergleich von Studienergebnissen zur Therapie von Analkanalkarzinomen mit dem eigenen Patientenkollektiv (n.u.: nicht untersucht, EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer, ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group Study, RTOG : Radiation Therapy Oncology Group)

5. Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Studie untersucht Therapie, Behandlungsergebnisse und Langzeitverlauf bei 24 Patienten, die zwischen 1990 und 2001 in der chirurgischen Abteilung des St.-Marien-Hospital in Bonn wegen eines Analkarzinomes behandelt worden waren und eine Radio-Chemotherapie erhalten hatten. Bei allen 24 Patienten (19 Frauen und 5 Männer) waren histologisch Plattenepithelkarzinome des Analkanals nachgewiesen worden, die aufgrund der erfolgten Diagnostik den Tumorstadien 0 bis III b zugeordnet wurden. Am häufigsten (16 Patienten) lag ein Tumorstadium II vor.

Als Hauptursache für die Entstehung des Analkanalkarzinomes wird heute – in Analogie zum Cervixkarzinom der Frau – eine lokale Infektion mit HPV (besonders HPV-Typ 16) gewertet. Durch gezielte Nachuntersuchungen der Operationspräparate konnte mittels PCR bei dem untersuchten Patientenkollektiv eine Infektionsrate von 94 % mit HPV (davon 84% HPV-Typ 16) nachgewiesen werden.

Es scheint anhand dieser Zahlen, als könne ein Analkanalkarzinom ohne HPV-Infektion in Zukunft als Rarität gelten.

Von den 24 Studienpatienten wurden 19 primär mit einer kombinierten Radio-Chemotherapie behandelt.

Als Chemotherapie wurden 2 Zyklen im Abstand von 4 Wochen mit einer Kombination von 5-FU und Mitomycin C verabreicht.

Hierbei erhielten 7 Patienten täglich 1000 mg/m^2 KOF 5-FU über 4 Tage sowie einmalig 10 mg/m^2 KOF Mitomycin C bei jedem Zyklus („High-dose“).

Die anderen 12 Patienten erhielten 2 Zyklen mit einer niedrigeren Dosierung für 5-FU. Bei diesen Patienten wurden über 3 Tage je 500 mg/m^2 KOF 5-FU und 4 mg/m^2 KOF Mitomycin C gegeben („Low-dose“).

Die möglichst zeitgleich begonnene Strahlentherapie erfolgte einheitlich bis zu einer Dosis von 40-50 Gy, mit anschließender Dosiserhöhung für den Primärtumor (boost). Die mittlere Gesamtdosis lag bei 55,6 Gy.

Die fünf nicht der oben genannten Radio-Chemotherapie zugeführten Patienten wurden aufgrund des Tumorstadiums oder wegen Vorerkrankungen primär operiert (3 Patienten) oder erhielten eine abweichende Chemotherapie (2 Patienten).

Nach erfolgter Radio-Chemotherapie zeigten 4 Patienten (20 %) bei der Kontrollbiopsie eine Tumorpersistenz, so dass eine Operation als weitere Behandlung erforderlich wurde (APR oder lokale Nachresektion mit Salvage – Chemotherapie).

Relativ häufiger wurde eine Tumorpersistenz in der „Low-dose-Gruppe“ (25%) und bei fortgeschrittenem Tumorstadium gesehen. So zeigte sich bei der Hälfte der Patienten im Stadium III eine auffällige Kontrollbiopsie.

In Folge der Tumorerkrankung starben 2 Patienten (16 %), die beide der „Low-dose-Gruppe“ zugeordnet sind.

Im Langzeitverlauf zeigte sich für alle Patienten nach Radio-Chemotherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 85,3 % sowie eine 5-Jahres-Tumorkontrollrate von 70,2 %.

Die Ergebnisse der „High-dose-Gruppe“ waren jeweils besser als die der „Low-dose Gruppe“. Allerdings zeigt auch die Tumorstadienverteilung im Patientenkollektiv ein deutliches Ungleichgewicht zugunsten der „High-dose-Gruppe“. Weil das Tumorstadium neben der Tumorgröße als bedeutendster prognostischer Faktor für den Krankheitsverlauf gilt können die schlechteren Behandlungsergebnisse in der „Low-dose-Gruppe“ nicht allein im Zusammenhang mit der niedrigeren Chemotherapiedosis gewertet werden.

Im Vergleich mit den Therapiestudien der Eastern Cooperative Oncology Group und der European Organization for Research and Treatment of Cancer zeigt das Patientenkollektiv des St.-Marien-Hospitals bei den relevanten Therapieergebnissen (Tumorpersistenz, lokale Tumorkontrolle und Kolostomierate) vergleichbare Behandlungsergebnisse.

Bei der 5-Jahres-Überlebensrate findet sich mit 90 % ein herausragender Wert für das eigene Studienkollektiv. Angemerkt werden muss jedoch, dass das untersuchte Patientenkollektiv aufgrund

der günstigen Tumorstadienverteilung - ohne Patienten im Tumorstadium IV - gute Behandlungsergebnisse erwarten lässt.

6. Literaturverzeichnis

1. Arnott SJ, Cunningham JD, Gallagher J, et al. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party- Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin. *Lancet* 1996; 348: 1049-1054
2. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the EORTC Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2040-2049
3. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RV, et al. Handbook for the staging of cancer. Philadelphia: JB Lippincott; 1993: 103
4. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, Scott M, Weiland LH, et al. Carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1984; 54: 114-125
5. Bonfrer JMG, van Zandwijk NN, Hilgers FJM. SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the lung. In: Kato H, de Bruijn HWA, Ebert W, Heberman RB, Johnson JT eds. *SCC Antigen in the Management of Squamous Cell Carcinoma*. Princeton: Experta Medica, 1987: 171-174
6. Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DAL, Budach V, Coucke P, Jager JJ, Van der Steen-Banasik E, Triviere N, Stüben G, Puyraveau M, Mercier M. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the EORTC. *Eur J Cancer* 2003; 39: 45-51
7. Crook T, Wrede D, Tidy J, Scholefield J, Crawford L, Vousden KH. Status of c-myc, p53 and retinoblastoma genes in human papillomavirus positive and negative squamous cell carcinomas of the anus. *Oncogene* 1991; 6: 1251-1257

8. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, Ashley RL, Beagrie M, Ryan JA, Corey L. Sexual practices ,sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. N Engl J Med 1987; 317: 973-977
9. Doci R, Zucali R, La Monica G, Meroni E, Kenda R, Eboli M, Lozza L. Primary Chemoradiatio Therapy with Fluorouracil and Cisplatin for Cancer of the Anus: Results in 35 Consecutive Patients. J Clin Oncol 1996; 14: 3121-3125
10. Duggan MA, Boras VF, Inoue M, McGregor SE, Robertson DI. Human papillomavirus DNA determination of anal condylomata, dysplasias and squamous carcinomas with in situ hybridization. Am J Clin Pathol 1989; 92: 16-21
11. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. Science 1989; 243: 934-937
12. Fenger C. Histology of the anal canal. Am J Surg Pathol 1988; 12: 41-49
13. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Rotman M, Kerman H, Coia L, Murray K. Role of Mitomycin in Combination with Fluorouracil and Radiotherapy, and of Salvage Chemoradiation in the Definitive Nonsurgical Treatment of Epidermoid Carcinoma in the Anal Canal: Result of a Phase III Randomized Intergroup Study. J of Clinical oncology 1996; 14: 2527-2539
14. Fontana X, Lagrange JL, Francois E, Bourry J, Chanvel P, Sordage M, Lapalus F, Namer M. Assessment of squamous cell carcinoma antigen (SCC) as a marker of epidermoid carcinoma of the anal canal. Dis Colon Rectum 1991; 34: 126-131
15. Frisch M, Mebye M, Moller H. Trends in incidene of anal cancer in Denmark. BMJ 1993; 306: 419-422

16. Frisch M, Olsen JH, Bautz A, Melbye M. Benign anal lesions and the risk of anal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 300-302
17. Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull* 2002; 49: 194-209
18. Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigaz M, Weber T, Petrelli NJ. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 494-505
19. Garbe C. Deutsche Krebsgesellschaft: Diagnostische und therapeutische Standards in der dermatologischen Onkologie. München-Bern-Wien-New York: Zuckschwerdt, 1998
20. Gordon PH. Current status-perianal and anal canal neoplasms. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 799-808
21. Heenan PJ, Elder DE, Sobin LH, eds. WHO: Histological Typing of Skin Tumors 2nd ed. Berlin-Heidelberg: Springer, 1996
22. Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Berlin-Heidelberg-New-York-London-Paris-Tokyo-Hong Kong: Springer, 1997
23. Heselmeyer K, du Manoir S, Blegen H, Friberg B, Svensson C, Schrock E, Veldman T, Shah K, Auer G, Ried T. A recurrent pattern of chromosomal aberrations and immunophenotypic appearance defines anal squamous cell carcinomas. *Br J Cancer* 1997; 76: 1271-1278
24. Indinnimeo M, Reale MG, Cicchini C, Stazi A, Fiori E, Izzo P. CEA, TPA, CA 19-9, SCC and CYFRA at Diagnosis and in the Follow-up of Anal Canal Tumors. *Int Surg* 1997; 82: 275-279

25. Jass JR, Sobin LH, eds. Histological typing of intestinal tumours 2nd edn. Berlin: Springer, 1989: 41-47
26. Kaplan EL, Meyer P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481
27. Kato H, Torigeo T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40: 1621-1628
28. Kato H, Morioka H, Hashimoto K, Suehiro Y, Hayashi K, Kobayashi M, Torigeo T. SCC antigen and its clinical applications. In: Kato H, de Bruijn HWA, Ebert W, Heberman RB, Johnson JT eds. *SCC Antigen in the Management of Squamous Cell Carcinoma*. Princeton: Experta Medica, 1987: 1-14
29. Lin AY, Gridley G, Tucker M. Benign anal lesions and anal cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 190-191
30. Martenson JA, Lipsitz SR, Lefkopoulou M, Engstrom PF, Dayal YY, Cobau CD, Oken MM, Haller DG. Results of combined modality therapy for patients with anal cancer (EOCG). *Cancer* 1995; 76: 1731-1736
31. Melbye M. Benign anal lesions, inflammatory bowel disease and risk for high-risk human papillomavirus-positive and -negative anal carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 78: 1534-1538
32. Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, Berline J, Ahn DK, Greenspan JS. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 1014-1019
33. Palmer JG, Scholefield JH, Coates PJ, Shepherd NA, Jass JR, Crawford LV, Northover JMA. Anal cancer and human papillomaviruses. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 1016-1022

34. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 5-27
35. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. *Cancer* 1986; 58: 611-616
36. Petrelli N, Shaw NY, Bhargava A, Herrera B, Sischy J, Daufelet J, Mittelman A. Squamous cell carcinoma antigen (SCC) as a marker in patients with primary squamous cell carcinoma of the anal canal. *Assoc Am Cancer Res* 1987; 48: 182
37. Preston DM, Fowler EF, Lennard-Jones JE, Hawley PR. Carcinoma of the anus in Crohn's disease. *Br J Surg* 1983; 70: 346-347
38. Remmele W, Hrsg. Pathologie Band 2. Berlin-Heidelberg-New-York-Tokio: Springer, 1996
39. Rich TA, Ajani JA, Morrison WH, et al. Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion of 5-fluorouracil with or without cisplatin. *Radiother Oncol* 1993; 27: 209-215
40. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000; 342: 792-800
41. Schlag P. Chirurgische und multimodale Therapie des Analkarzinoms. In: Schmoll HJ, Meyer HJ, Wilke H, Pichlmayr R, eds. Aktuelle Therapie gastrointestinaler Tumoren. Berlin-Heidelberg-New-York: Springer, 1992: 385-396
42. Selik RM, Rabkin CS. Cancer death rates associated with human immunodeficiency virus infection in the United states. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1300-1302

43. Shank B, Cunningham JD, Kelsen DP. Cancer of the Anal Region. In: DeVita VT Jr, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Co., 1997: 1234-1247
44. Singh R, Nime F, Mittelman A. Malignant epithelial tumors of the anal canal. *Cancer* 1981; 48: 411-415
45. Stearns MW Jr, Urmacher C, Sternberg SS, et al. Cancer of the anal canal. *Curr Probl Cancer* 1980; 4: 10
46. Tanum G, Stenwig AE, Bormer O, Tveit KM. Carcinoembryonic antigen in anal carcinoma. *Acta Oncol* 1992; 31: 333-335
47. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1994; 73: 1569-1579
48. Vivatvongs S. Anal cancer. In: Greenfield LJ, ed. *Surgery: Scientific Principles and Practice*. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 1031-1035
49. Williams GR, Talbot IC. Anal carcinoma – a histological review. *Histopathology* 1994; 25: 507-516
50. Young LS, Bevan IS, Johnson MA, Blomfield PI, Bromidge T, Maitland NJ, Woodman CBL. *Br Med J* 1989; 298: 14-18

7. Anhang

Glossar / Abkürzungen

A.	Arteria
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APR	abdominoperineale Rektumamputation
CA 19-9	Carcinom Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Study
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
Gy	Gray
HIV	Human-Immunodeficiency-Virus
HPV	Human-Papilloma-Virus
is	in situ
Kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
Lk	Lymphknoten
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
SCC	Squamous cell carcinoma (antigen)
SF	Sonderform
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
TNM	Tumor Node Metastase
UICC	International Union against Cancer
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organisation
5-FU	5-Fluorouracil

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn Professor Dr. med. B. Schneider
für die freundliche Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit

- Herrn Dr. med. A. Knoblich
für seine engagierte fachliche Begleitung und konstruktive Änderungsvorschläge bei den Durchsichten der Arbeit

- Frau Heisterkamp
für ihre stets freundlichen und kurzfristigen Rückrufe zur Kontaktaufnahme mit den Erstgenannten

- Herrn Dr. med. Bollmann
für die freundliche Bereitstellung von Untersuchungsergebnissen

- meiner Frau
für Ihr aufmerksames Korrekturlesen und stetigen Ansporn bei der Abfassung der Arbeit