

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Michael Molls)

**Radio(chemo)therapie des Analkarzinoms:
eine retrospektive Studie**

Thomas Albert Sauer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. H. C.-W. E. Geinitz
2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 05.11.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.07.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Epidemiologie und Risikofaktoren.....	1
1.2.	Historische Entwicklungen in der Therapie.....	1
1.3.	Aktuelle Studienlage und Leitlinien in der Therapie.....	2
1.4.	Akute und chronische Nebenwirkungen nach Radiochemotherapie.....	6
1.5.	Ziel der Arbeit.....	7
2.	Material und Methodik	8
2.1.	Ein- und Ausschlusskriterien.....	8
2.2.	Datenerhebung und Datenerfassung.....	10
2.3.	Statistische Methoden.....	11
2.4.	Patientencharakteristika.....	12
2.5.	Tumorcharakteristika.....	13
2.5.1.	Tumorage.....	13
2.5.2.	TNM-Klassifikation und histopathologisches Grading.....	13
2.6.	Therapie.....	16
2.7.	Nachbeobachtung/ Nachsorge.....	18
3.	Ergebnisse	19
3.1.	Therapieansprechen.....	19
3.2.	Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben.....	20
3.3.	Rezidive und Metastasen.....	20
3.4.	Kolostoma und kolostomiefreies Überleben.....	22
3.5.	Prognostische Faktoren.....	22
3.6.	Akute Nebenwirkungen.....	29

3.7.	Therapieabbruch.....	31
3.8.	Chronische Nebenwirkungen.....	32
4.	Diskussion	34
5.	Zusammenfassung	42
6.	Literaturverzeichnis	44
7.	Abkürzungsverzeichnis	53
8.	Anhang	55
9.	Danksagung	57

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren

Karzinome der Analregion sind eine seltene Tumorerkrankung. Sie haben lediglich einen Anteil von circa 3-3,5% an anorektalen sowie 1,5% an allen gastrointestinalen Tumoren [Grabenbauer et al. 2009]. In den vergangenen Jahrzehnten ist weltweit eine deutlich steigende Inzidenz zu beobachten [Brewster et al. 2006, Frisch et al. 1993, Goldman et al. 1989, Siegel et al. 2011]. Die jährliche Neuerkrankungsrate (altersstandardisiert, US-Population) hat sich in den USA im Zeitraum von 1975 bis 2009 mehr als verdoppelt. Lag die Inzidenz im Jahr 1975 noch bei 0,82 pro 100.000 Einwohner so stieg diese auf 1,72 pro 100.000 Einwohner im Jahre 2009 [Howlader et al. 2012]. Die aktuelle Inzidenz (alterststandardisiert, Europastandard) liegt für das Bundesland Bayern bei 1,1 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2008 [Krebsregister Bayern 2012]. Insgesamt erkranken deutlich mehr Frauen als Männer. Der Altersgipfel liegt um das 60. Lebensjahr.

Als Risikofaktor in der Pathogenese des Analkarzinoms gilt eine Infektion mit dem humanen Papilloma-Virus. Insbesondere die Genotypen 16 und 18 können bei Patienten mit einem Analkarzinom regelmäßig nachgewiesen werden. HIV-Infektionen, Zervix-, Vulva- oder Vaginalkarzinome, Geschlechtskrankheiten in der Anamnese, Immunsuppression nach Transplantation, Rauchen, rezeptiver Analverkehr sowie viele verschiedene Geschlechtspartner in der Anamnese gehen ebenfalls mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einher [Daling et al. 2004, Frisch 2002, Geinitz et al. 2010, Poletti et al. 1998, Ramamoorthy et al. 2010, Varnai et al. 2006].

1.2. Historische Entwicklungen in der Therapie

Bis in die 1970er Jahre wurden Patienten mit einem Analkarzinom routinemäßig chirurgisch mittels abdominoperinealer Rektumexstirpation mit Anlage eines permanenten Kolostomas behandelt. Eine 5-Jahres-Überlebensrate von 55%-71%

konnte auf diesem Wege erreicht werden [Boman et al. 1984, Frost et al. 1984, Greenall et al. 1985]. Bereits seit den 1950er Jahren wurde versucht Analkarzinome mittels Strahlentherapie präoperativ oder definitiv zu behandeln. Zwei verschiedene Techniken wurden dabei eingesetzt: zum einen die perkutane Strahlentherapie mit Cobalt-60 und zum anderen eine interstitielle Brachytherapie mit Radium. Vor allem bei größeren Tumoren (>4cm) brachten jedoch beide Methoden keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Darüber hinaus zeigten sich hohe Raten an schwerer Radionekrose [Eschwege et al. 1985, Papillon et al. 1974, Papillon et al. 1983, Salmon et al. 1984].

Papillon et al. kombinierten beide Methoden, um die Effizienz der Therapie zu verbessern. Nach einer perkutanen Strahlentherapie mit Cobalt-60 mit einer minimalen Dosis auf den Tumor von 30 Gy erfolgte nach einer 2-monatigen Pause ein Boost mit einer Dosis von 20 Gy mittels interstitieller Brachytherapie mit Iridium-192 [Papillon et al. 1983]. Es wurde über ein 5-Jahres-Gesamtüberleben bzw. 5-Jahres-kolostomiefreies Überleben von 58% bzw. 53% bei T3/4-Tumoren und 80% bzw. 76% bei T1/2-Tumoren berichtet [Papillon et al. 1989].

Nigro et al. waren Vorreiter im Einsatz einer kombinierten Radiochemotherapie. Diese wurde ursprünglich als präoperativ, mit damals 30 Gy à 2,0 Gy Einzeldosis (5 Fraktionen/Woche) sowie 5-FU 1000mg/m² (Tag 1-4 und Tag 29-32) und Mitomycin C 15mg/m² (i.v. Bolus an Tag 1), geplant. Bei 23 von 28 Patienten, bei denen neoadjuvant diese Radiochemotherapie durchgeführt wurde, konnte so eine vollständige histopathologische Tumorremission erzielt werden [Nigro et al. 1974, Nigro et al. 1983]. Im Verlauf konnte sich die definitive Radiochemotherapie mit Erhalt des Schließmuskels als Standardtherapie für Analkarzinome etablieren.

1.3. Aktuelle Studienlage und Leitlinien in der Therapie

In zahlreichen großen randomisierten Studien konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. In zwei Phase-III-Studien des United Kingdom Co-ordination Committee on Cancer Research (UKCCCR-ACT I) und der European Organisation for the Research

and Treatment of Cancer (EORTC-22861) konnte gezeigt werden, dass eine kombinierte Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C einer alleinigen Strahlentherapie überlegen ist [Bartelink et al. 1997, Northover et al. 2010, UKCCCR 1996].

Die Gabe von Mitomycin C wurde aufgrund hoher renaler, pulmonaler und Knochenmarktoxizität in der Vergangenheit immer wieder in Frage gestellt. In einer randomisierten Studie der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG-8704) untersuchte Flam et al. in wie weit die zusätzliche Gabe von Mitomycin C im Rahmen der Chemotherapie notwendig ist [Flam et al. 1996]. Nach 4 Jahren hatten Patienten, die 5-FU und Mitomycin C erhielten, ein signifikant besseres kolostomiefreies (71% vs. 59%) und krankheitsfreies Überleben (73% vs. 51%) und ein tendenziell besseres Gesamtüberleben (76% vs. 67%) als Patienten nach alleiniger Chemotherapie mit 5-FU. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Gabe von Mitomycin C trotz einer signifikant höheren Rate an Grad-4-Toxizitäten (23% vs. 7%) und Grad-5-neutropenischer Sepsis (2,7% vs. 0,7%) mit Hinblick auf das bessere Outcome gerechtfertigt sei.

In zwei weiteren großen Phase-III-Studien wurde untersucht, ob Mitomycin C durch Cisplatin ersetzt werden könnte. In der Studie RTOG-9811 verglich Ajani et al. das Standard-Regime bestehend aus 5-FU und Mitomycin C mit einer Kombination aus Induktionschemotherapie und simultaner Chemotherapie jeweils mit 5-FU und Cisplatin [Ajani et al. 2008]. Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede im 5-Jahres-DFS und 5-Jahres-OS. Jedoch war in der Gruppe mit Cisplatin die Kolostomierate (19% vs. 10%) und Lokalrezidivrate (33% vs. 25%) signifikant höher. Da im Cisplatin-Arm zusätzlich eine Induktionschemotherapie verabreicht wurde, konnte keine eindeutige Aussage gemacht werden, ob Cisplatin einen adäquaten Ersatz für Mitomycin C darstellt. In der Studie UKCCCR-ACT II verglich James et al. Patienten, die mit einer simultanen Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C bzw. 5-FU und Cisplatin behandelt wurden [James et al. 2009]. Die vorläufigen Zahlen nach einem medianen Follow-up von 3 Jahren zeigten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf RFS oder OS. Allerdings wurde im Mitomycin-Arm eine höhere Rate an hämatologischen Grad-3/4-Nebenwirkungen beobachtet.

Die ACCORD-03-Studie zeigte, dass eine Intensivierung der Therapie weder mit einer Induktionschemotherapie noch mit einer Hochdosis-Radiotherapie > 59 Gy eine wesentliche Verbesserung des Outcomes brachten [Conroy et al. 2009, Peiffert et al. 2012]. Allerdings zeigte sich eine tendenziell bessere lokale Kontrolle und ein besseres kolostomiefreies Überleben bei einer Kombination der Induktionschemotherapie und einer Hochdosistherapie, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Zusammenfassend brachten weder eine Induktionschemotherapie (RTOG-9811, ACCORD 03) oder eine Erhaltungchemotherapie mit 5-FU/Cisplatin (ACT II) noch die Verabreichung einer Hochdosis-Radiotherapie (ACCORD 03) einen signifikanten zusätzlichen Vorteil im Rahmen der Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C. Der Einsatz von Cisplatin statt Mitomycin C sollte nach den vorliegenden Ergebnissen (ACT II, RTOG-9811) aufgrund des unterschiedlichen Toxizitätsprofils individuell erwogen werden [Lim et al. 2011]. Einen Überblick über die großen Phase-III-Studien bietet Tabelle 1.

Studie	No.	Medianes Follow-up	Studien-Arme	Lokalrezidivrate (LRR)/ lokale Kontrolle (LC)	kolostomiefreies Überleben (CFS) /Kolostomierate	Gesamtüberleben (OS)
UKCCCR - ACT I Northover et al. 2010	577	12 Jahre	RT vs. RCT mit 5-FU/MMC	5-Jahres-LRR: 57% vs. 32% (RT vs. RCT)	5-Jahres-CFS: 37% vs. 47% (RT vs. RCT)	5-Jahres-OS: 53% vs. 58% (RT vs. RCT)
EORTC-22861 Bartelink et al. 1997	110	3,5 Jahre	RT vs. RCT mit 5-FU/MMC	5-Jahres-LRR: 50% vs. 32% (RT vs. RCT)	Verbesserung des 5-Jahres- CFS um 32% mit RCT	5-Jahres-OS: 54% vs. 58% (RT vs. RCT)
RTOG-8704 Flam et al. 1996	291	3 Jahre	RCT mit 5-FU vs. RCT mit 5-FU/MMC	4-Jahres-LRR: 34% vs. 16% (5-FU vs. 5- FU/MMC)	4-Jahres-CFS: 59% vs. 71% (5-FU vs. 5- FU/MMC)	4-Jahres-OS: 67% vs. 76% (5-FU vs. 5- FU/MMC)
RTOG-9811 Ajani et al. 2008	644	2,5 Jahre	RCT mit 5-FU/MMC vs. ICT + RCT mit 5-FU/Cisplatin	5-Jahres-LRR: 25% vs. 33% (5-FU/MMC vs. ICT + 5- FU/Cisplatin)	Kolostomierate nach 5 Jahren: 10% vs. 19% (5- FU/MMC vs. ICT + 5- FU/Cisplatin)	5-Jahres-OS: 75% vs. 70% (5-FU/MMC vs. ICT + 5- FU/Cisplatin)
UKCCCR - ACT II James et al. 2009	940	3 Jahre	RCT mit 5-FU/MMC vs. 5-FU/Cisplatin jeweils mit/ ohne MCT	3-Jahres-LRR: 11% vs. 13% (5-FU/MMC vs. 5- FU/Cisplatin)	Kolostomierate nach 3 Jahren: 5% vs. 4% (mit vs. ohne MCT)	3-Jahres-OS: 85% vs. 84% (mit vs. ohne MCT)
ACCORD-03 Peiffert et al. 2012	307	4,2 Jahre	Arm A: ICT +RCT mit 5-FU/Cisplatin Arm B: ICT + HDRT mit 5-FU/Cisplatin Arm C: RCT mit 5-FU/Cisplatin Arm D: HDRT mit 5-FU/Cisplatin	5-Jahres-LC: A: 72% B: 88% C: 84% D: 78%	5-Jahres-CFS: A: 70% B: 82% C: 77% D: 73%	5-Jahres-OS: A+B: 74,5% C+D: 71%

Tabelle 1: Randomisierte Phase-III-Studien im Vergleich.

No.=Patientenzahl, RT=Radiotherapie, ICT=Induktionschemotherapie, RCT=Radiochemotherapie, HDRT=Hochdosis-Radiotherapie, MCT= Erhaltungchemotherapie, MMC=Mitomycin C, 5-FU=5-Fluoruracil

Die aktuellen Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Networks NCCN für die Primärbehandlung von Plattenepithelkarzinomen des Anus beinhaltet eine auf 5-FU und Mitomycin C basierende Radiochemotherapie [Benson et al. 2012, NCCN 2012]. Kleine, gut-differenzierte Analrandkarzinome (T1 N0) können alternativ mit einer lokalen Exzision behandelt werden, falls diese im Gesunden und unter Erhaltung des Schließmuskels möglich ist. Als Strahlentherapiedosis wird eine minimale RT-Dosis von 45 Gy auf den Primärtumor empfohlen. Einen zusätzlichen Boost von 10-14 Gy auf den Primärtumor sowie auf die befallenen Lymphknoten-Stationen sollen Patienten mit T3/4-Tumoren, mit Resttumor nach 45 Gy sowie Patienten mit Befall von lokoregionären Lymphknoten erhalten. Somit wird bei diesen Patienten schließlich eine Gesamtdosis von 55-59 Gy erreicht. Als Chemotherapeutika der Wahl empfiehlt das NCCN eine Kombination von 5-FU (1000mg/m² Tag 1-4 sowie Tag 29-32) mit Mitomycin C (10mg/m² Bolus Tag 1 und 29).

1.4. Akute und chronische Nebenwirkungen nach Radiochemotherapie

Neben den guten klinischen Ergebnissen ist die Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C aber auch mit einer hohen Rate an hämatologischen, gastrointestinalen und dermatologischen Akuttoxizitäten verbunden. In der Studie RTOG-9811 traten bei 61% der Patienten hämatologische Nebenwirkungen Grad 3/4 und bei 74% der Patienten non-hämatologische Nebenwirkungen Grad 3/4 auf [Ajani et al. 2008]. Bei den non-hämatologischen Nebenwirkungen handelte es sich vor allem um eine Radiodermatitis (48%) und gastrointestinale Nebenwirkungen (35%, davon Diarrhoe: 23%). In der Studie EORTC-22861 berichtet Bartelink et al. bei Patienten nach Radiochemotherapie mit 5-FU/MMC über eine akute Diarrhoe Grad 3/4 bei 20% bzw. eine akute Radiodermatitis Grad 3/4 bei 57% der Patienten [Bartelink et al. 1997]. Ein Rückgang der Akuttoxizität scheint mit dem Einsatz moderner Strahlentherapietechniken, wie der intensitätsmodulierten Strahlentherapie IMRT, möglich [Bazan et al. 2011, Pepek et al. 2010, Vieillot et al. 2012].

Höhergradige chronische Nebenwirkungen der RCT werden lediglich bei 8-15% der Patienten beobachtet [Ajani et al. 2008, John et al. 1996A, Tomaszewski et al. 2011].

1.5. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es einen Überblick über die Patienten zu geben, die im Zeitraum vom 01.01.1988 bis 30.06.2011 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologischen Onkologie der Technischen Universität München an einem Analkarzinom mittels Radio- bzw. Radiochemotherapie behandelt wurden. Es wird dabei über die Wirksamkeit der Behandlung berichtet sowie der Einfluss prognostischer Faktoren auf das klinische Ergebnis ausgewertet und mit den in der Literatur vorliegenden Daten verglichen. Zudem werden in der Arbeit die akuten und chronischen Nebenwirkungen der Radio(chemo)therapie beschrieben.

2. Material und Methodik

Es erfolgte eine retrospektive Analyse aller Patienten mit einem Analkarzinom, die im Zeitraum von 01.01.1988 bis 30.06.2011 im Klinikum rechts der Isar mittels Radio- bzw. Radiochemotherapie behandelt wurden. Der Fokus lag hierbei auf dem Outcome der Patienten und den akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie. Im Anschluss wurden in einer Querschnittuntersuchung die Patienten zu ihren aktuellen Beschwerden befragt, um die chronischen Nebenwirkungen nach der strahlentherapeutischen Behandlung zu ermitteln.

2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Anhand klinikinterner Listen zur Patientenerfassung wurden für den Zeitraum vom 01.01.1988 bis 30.06.2011 insgesamt 187 Patienten identifiziert, die in unserer Klinik mit der Diagnose eines Analkarzinoms vorstellig wurden.

Einschlusskriterien für diese Studie waren die histologische Sicherung eines Plattenepithelkarzinoms des Anus sowie die Durchführung einer primären Radio- bzw. Radiochemotherapie in unserer Klinik im o.g. Zeitraum. Ausgeschlossen wurden Patienten mit vorhandenen Fernmetastasen zum Zeitpunkt der primären Therapie, Patienten zur Rezidivtherapie eines Analkarzinoms sowie Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie bei primär chirurgischer Behandlung.

Nach Durchsicht der Krankenakten mussten insgesamt 49 Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden (Tabelle 2). Somit verblieben 138 Patienten, die in die retrospektive Studie aufgenommen wurden.

Gründe für den Ausschluss:	Anzahl der Patienten
Keine Strahlentherapie in unserer Klinik	30
Vorhandensein von Fernmetastasen	10
Therapie eines Analkarzinom-Rezidivs	5
Adenokarzinom	2
Adjuvante RT bei primär chirurgischer Therapie (APR)	1
Simultane RT bei Anal- und Prostatakarzinom	1
<u>Summe</u>	<u>49</u>

Tabelle 2: Gründe für den Ausschluss aus der Studie.

Für die im Anschluss an die retrospektive Analyse durchgeführte Querschnittbefragung zur Erfassung der chronischen Nebenwirkungen wurden alle noch lebenden Patienten aus dem zuvor gebildeten Kollektiv von 138 Patienten eingeschlossen, die einen minimalen zeitlichen Abstand zum Ende der Strahlentherapie von 6 Monaten hatten.

Von den 138 Patienten waren 44 Patienten gestorben und bei 9 Patienten war keine Nachbeobachtung möglich. Bei zwei Patienten lag der Abschluss der Strahlentherapie weniger als 6 Monate zurück. Insgesamt konnten so 83 Patienten als für die Studie geeignet identifiziert werden. Diese wurden telefonisch eingeladen an der Studie teilzunehmen. Bei 49 Patienten konnten schließlich die chronischen Nebenwirkungen erfragt werden.

2.2. Datenerhebung und Datenerfassung

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel Version 12. Die Daten für die retrospektive Analyse wurde aus den Krankenakten, der Patientendatenbank des Klinikums und dem Tumorregister München zusammengestellt. Ebenso wurde im Rahmen der Nachbeobachtung Kontakt mit den Hausärzten, den Patienten bzw. deren Angehörigen aufgenommen. Die akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie wurden anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 klassifiziert [National Cancer Institute 2010]. Die Common Terminology Criteria wurden vom US-amerikanischen National Cancer Institute entwickelt und bieten die Möglichkeit einer standardisierten Klassifizierung der Nebenwirkungen einer Tumortherapie. Diese können von Grad 1 bis Grad 5 eingeteilt werden (Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich und Grad 5 = Tod). Die Nachbeobachtung der Patienten für die Ermittlung des Outcomes der Patienten erfolgte bis zum 30.06.2011.

Die Patienten wurden zu ihren chronischen Nebenwirkungen im persönlichen Gespräch im Klinikum oder telefonisch befragt. Die Klassifizierung erfolgte auch hier nach den Kriterien des CTCAE Version 4.03. Die Befragung der Patienten erfolgte im Zeitraum vom 01.09. bis 31.12.2011.

2.3. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Version 20. Die Häufigkeiten wurden mit dem exakten Test nach Fisher bzw. dem Chi-Quadrat-Test und die Ereigniszeiten mit dem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Der Kaplan-Meier-Schätzer wurde zur Berechnung von Überlebenskurven verwendet. Als Startpunkt für die Berechnung wurde der erste Behandlungstag gewählt. Nach dem Kaplan-Meier-Verfahren wurden folgende Kurven berechnet:

- Gesamtüberleben (OS); Zielereignis: Todesfall jeder Ursache.
- Krankheitsfreies Überleben (DFS); Zielereignis: Neuauftreten eines lokalen bzw. lokoregionären Rezidivs und / oder Fernmetastasen oder Todesfall jeder Ursache. Patienten, die nach Therapieende keine komplette Remission erreichten, wurden als Patienten mit Ereignis zu Therapiebeginn gewertet.
- Kolostomiefreies Überleben (CFS); Zielereignis: Anlage eines Kolostomas oder Todesfall jeder Ursache.

Bei vier Patienten waren keine Daten bezüglich Remission bzw. Auftreten eines Rezidivs / Metastasen vorhanden, jedoch Informationen zu Tod bzw. Todesdatum sowie zum Vorhandensein eines Kolostomas. Diese vier Patienten wurden von der DFS-Analyse ausgeschlossen, konnten jedoch in die Analyse von OS und CFS eingeschlossen werden. Patienten mit vorhandenem Kolostoma bereits zu Therapiebeginn (n=4) wurden in die CFS-Analyse eingeschlossen. Die kumulative Inzidenz-Funktion für Kolostoma und Lokalrezidiv, unter Berücksichtigung von Tod als konkurrierendes Risiko, wurden mit Hilfe des Pakets "cmprsk" der statistischen Software R, Version 2.14.1, geschätzt (R-Development Core Team, Wien, Österreich). Der Vergleich der kumulativen Inzidenz-Funktionen erfolgte mit dem Test nach Gray. Für die Berechnung der kumulativen Inzidenz für Lokalrezidive (KI-LR) wurden ausschließlich Patienten mit kompletter Remission berücksichtigt. Die in der univariaten Analyse signifikanten Variablen wurden in das Regressionsmodell nach Cox eingeschlossen, um unabhängige prognostische Faktoren zu identifizieren. Für die kumulative Inzidenz der Lokalrezidive wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen keine multivariate Analyse durchgeführt [Peduzzi et al. 1995]. Bei allen statistischen Tests galt ein p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant.

2.4. Patientencharakteristika

Bei den 138 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, handelte es sich um 38 (28%) Männer und 100 (72%) Frauen. Der Altersmedian bei Therapiebeginn betrug 61 Jahre mit einer Spanne von 36 bis 86 Jahren.

Der Allgemeinzustand des Patienten zu Therapiebeginn wurde mit dem ECOG Performance Status bewertet [Oken et al. 1982]. Dies ist ein von der Eastern Cooperative Oncology Group erstellter Index, mit dem symptombezogene Einschränkungen der Aktivität und der Selbstversorgung bei Patienten mit bösartigen Tumoren bewertet werden können. Er reicht von 0 (normale uneingeschränkte Aktivität) bis 5 Punkte (Tod). 124 Patienten (90%) hatten zu Therapiebeginn einen guten Allgemeinzustand mit allenfalls leichter Einschränkung (ECOG 0 oder 1). Bei 14 Patienten (10%) lag ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand vor (ECOG 2 oder 3).

Variable	Patientenzahl	(%)
Gesamtzahl der Patienten	138	(100)
Alter (Jahre)		
Median	61	
Spanne	36-86	
Geschlecht		
Männlich	38	(28)
Weiblich	100	(72)
ECOG Performance Status		
0+1	124	(90)
2+3	14	(10)

Tabelle 3: Patientencharakteristika

2.5. Tumorcharakteristika

2.5.1. Tumorlage

Anhand des endoskopischen Befundes vor Therapiebeginn wurde die Lage des Tumors gemäß der Anatomie in Analkanal- und Analrandkarzinome unterteilt. Größere Tumoren sind häufig bereits überlappend in beiden anatomischen Bereichen zu finden. Definitionsgemäß reicht der Analkanal vom oberen bis zum unteren Rand des M. Sphincter ani internus, d.h. er befindet sich zwischen Linea anorectalis und Linea anocutanea. Er misst in der Regel 3-5 cm. Mit der Linea anocutanea beginnt der Analrand. Analrandkarzinome dürfen laut Definition nicht weiter als 5 cm von der Linea anocutanea entfernt sein. Histologisch besteht der Analkanal kranial aus einer kolorektalen Zone mit Rektumschleimhaut, zentral aus einer Transitionalzone mit Übergangsschleimhaut und in der kaudalen Zone aus Plattenepithel [Geinitz et al. 2010].

Bei 111 Patienten (80%) lag der Tumor im Analkanal, bei 15 Patienten (11%) am Analrand. Bei 12 Patienten (9%) war der Tumor überlappend sowohl im Analkanal als auch am Analrand lokalisiert.

2.5.2. TNM-Klassifikation und histopathologisches Grading

Die Klassifikation der Tumoren und die Stadieneinteilung erfolgte in allen Fällen nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren [Sobin et al. 2009] (siehe Anhang).

Im Patientenkollektiv waren etwa zwei Drittel (69%, n=95) der Tumoren im Stadium I bzw. II und 31% (n=43) im Stadium III (IIIA und IIIB) nach UICC. Bei 38 Patienten (28%) lag eine Beteiligung der regionären Lymphknoten vor. Dabei waren bei 17 Patienten (12%) die inguinalen Lymphknoten beteiligt.

Das histopathologische Grading beschreibt den Differenzierungsgrad des Tumors und dient der Prognoseabschätzung. Die Einteilung erfolgt von G1 (gut differenziert), G2 (mäßig differenziert), G3 (schlecht differenziert) bis G4 (undifferenziert). G1 und G2 werden als niedrigmaligne bezeichnet, G3 und G4 als hochmaligne. In der histopathologischen Untersuchung unserer Patienten wurden prätherapeutisch 56% (n=77) als niedrigmaligne und 36% (n=49) als hochmaligne eingestuft. Bei 12 Patienten (9%) lag kein histopathologischer Befund vor. Die genauen Tumorcharakteristika zu Therapiebeginn mit TNM-Klassifikation, UICC-Stadium und histopathologischem Grading sind in Tabelle 4 dargestellt.

Variable	Patientenzahl	(%)
cT-Kategorie		
cT1	19	(14)
cT2	70	(51)
cT3	39	(28)
cT4	10	(7)
cN-Kategorie		
cN0	98	(71)
cN1	17	(12)
cN2	12	(9)
cN3	9	(7)
cNx	2	(1)
UICC-Stadium		
Stadium I	15	(11)
Stadium II	80	(58)
Stadium III A	19	(14)
Stadium III B	24	(17)
Histopathologisches Grading		
G1	16	(12)
G2	61	(44)
G3	48	(35)
G4	1	(1)
Gx	12	(9)
Niedrigmaligne (G1/G2)	77	(56)
hochmaligne (G3/G4)	49	(36)

Tabelle 4: TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung und Grading bei n=138 Patienten

2.6. Therapie

Bei 26 Patienten (19%) wurde vor Beginn der Radiochemotherapie - in der Regel im Rahmen der Erstdiagnose - eine endoskopische Tumoresektion vorgenommen: lediglich bei 2 Patienten erfolgte diese knapp in sano (R0-Resektion), bei 14 bzw. 5 Patienten lag im Anschluss ein mikroskopischer bzw. makroskopischer Resttumor vor (R1 bzw. R2). Bei 5 Patienten war der R-Status unklar. Bei einem Patienten erfolgte vor der RCT eine Exstirpation eines inguinalen Lymphknotens.

119 der 138 Patienten (86%) erhielten eine kombinierte simultane Radiochemotherapie in der Regel mit den Zytostatika 5-FU und Mitomycin C. Bei 3 Patienten musste von diesem Schema abgewichen werden. Bei 2 Patienten wurde lediglich 5-FU verabreicht: Bei der einen Patientin lag eine bekannte Idiopathische thrombozytopenische Purpura vor, bei der aufgrund der erhöhten Blutungsneigung die Gabe von Mitomycin C kontraindiziert ist. Bei der anderen Patientin (82-jährig) lag ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand (ECOG 3) mit multiplen Komorbiditäten vor; es wurde aufgrund des erhöhten Risikos auf Mitomycin C verzichtet. Bei der dritten Patientin wurde nur Mitomycin C verabreicht: auf die Gabe von 5-FU musste aufgrund einer kardialen Vorerkrankung verzichtet werden.

19 Patienten (14%) wurden mit einer alleinigen Strahlentherapie behandelt. Bei 7 Patienten musste aufgrund von Komorbiditäten auf eine Chemotherapie verzichtet werden, bei 2 Patienten aufgrund des hohen Alters von über 80 Jahren. 3 Patienten lehnten eine Chemotherapie ab. Bei 6 Patienten wurde aufgrund des frühen Tumorstadiums (cT1/2 cN0) keine Chemotherapie verabreicht. Bei einer Patientin wurde aufgrund eines synchron aufgetretenen Mammakarzinoms ebenfalls eine alleinige Strahlentherapie durchgeführt.

Die mediane Gesamtdosis der Strahlentherapie lag bei 55,8 Gy mit einer Spanne von 3,6 bis 61,2 Gy. Das initiale Zielvolumen der Strahlentherapie wurde mit einer Dosis von 36 bis 45 Gy (1,8 Gy pro Fraktion) bestrahlt und bestand aus der Primärtumorregion, dem gesamten Analkanal und der perianalen Region sowie der perirektalen, präsakralen, iliacal internen, iliacal externen sowie inguinal superfizialen Lymphknoten beidseits. Für den Boost mit einer Dosis von 14,4 bis 21 Gy (1,8 Gy

pro Fraktion) wurde das Planungszielvolumen verkleinert und beschränkte sich auf die Primärtumorregion und die vergrößerten Lymphknoten. Es handelte sich stets um eine perkutane Strahlentherapie, eine interstitielle Brachytherapie kam nicht zum Einsatz. Als Strahlentherapietechnik wurde überwiegend die 3D-konformale Strahlentherapieplanung eingesetzt (108 Patienten, 78%). Von 1988 bis 1993 wurden 2D-nonkonformale Therapietechniken bei 13 Patienten (9%) verwendet und ab dem Jahr 2009 kamen ausschließlich moderne intensitätsmodulierte Techniken wie IMRT und Tomotherapie zum Einsatz (17 Patienten, 12%). Die inguinalen Lymphknoten wurden bei 102 Patienten (74%) in das Strahlenfeld integriert. Dies erfolgte 17 mal bei Befall der inguinalen Lymphknoten (12%), 83 mal als elektive Mitbestrahlung der inguinalen Lymphknoten ohne Befall (60%) und 2 mal bei unklarem inguinalen Lymphknotenstatus. Bei 36 Patienten (26%) wurden die inguinalen Lymphknoten nicht bestrahlt.

Variable	Patientenzahl	(%)
RT-Gesamtdosis (Gy)		
Median	55,8	
Spanne	3,6-61,2	
Chemotherapie		
5-FU/MMC	116	(84)
5-FU	2	(1)
MMC	1	(1)
Nur RT	19	(14)
RT-Technik		
2D	13	(9)
3D	108	(78)
IMRT/Tomo	17	(12)

Tabelle 5: Überblick über die Radio(chemo)therapie bei n=138 Patienten

2.7. Nachbeobachtung/ Nachsorge

Das klinische Ansprechen wurde erstmals 6 bis 12 Wochen nach Abschluss der Therapie mittels klinischer Untersuchung und Endoskopie beurteilt. Die weitere Nachsorge erfolgte anschließend für 2 Jahre in Abständen von 3 Monaten und danach alle 6 Monate. Sie bestand aus klinischer Untersuchung, Endoskopie und einer Bildgebung (CT / MRT Abdomen und Becken).

3. Ergebnisse

Die mediane Nachbeobachtungszeit der noch lebenden Patienten vom Therapiebeginn betrug 98 Monate (Spanne: 1-236 Monate).

3.1. Therapieansprechen

Eine Vollremission wurde bei 124 und eine Teilremission bei 5 Patienten beobachtet. Bei 3 Patienten wurde aufgrund eines Tumorprogresses eine chirurgische Resektion mit Anlage eines Kolostomas durchgeführt. Bei 4 Patienten sind keine Nachsorgeuntersuchungen dokumentiert. Bei 2 Patienten wurde die Strahlentherapie bereits bei 3,6 Gy abgebrochen, so dass ein Ansprechen des Tumors nicht möglich war. Bei einem dieser Patienten erfolgte der Abbruch aufgrund persistierender perianaler Blutungen. Nach erfolgter Salvage-operation verstarb der Patient innerhalb weniger Tage an den Folgen eines septischen Multiorganversagens. Beim anderen Patient musste wegen pektanginöser Beschwerden abgebrochen werden. Es erfolgte auch hier im Anschluss eine abdominoperineale Resektion.

Komplette Remission	124 Patienten (90%)
Partielle Remission	5 Patienten (4%)
Tumorprogress	3 Patienten (2%)
Unverändert (Therapieabbruch bei 3,6 Gy)	2 Patienten (1%)
Unbekannt	4 Patienten (3%)

Tabelle 6: Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen 6-12 Wochen nach Therapieende.

3.2. Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben

Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 167 Monate. Die Gesamtüberlebensrate betrug nach 2, 5 und 10 Jahren $88 \pm 3\%$, $82 \pm 4\%$ bzw. $59 \pm 6\%$ (Abbildung 1).

Das mediane krankheitsfreie Überleben (DFS) betrug 132 Monate. Die Rate des krankheitsfreien Überlebens betrug nach 2, 5 und 10 Jahren $81 \pm 4\%$, $71 \pm 4\%$ bzw. $53 \pm 5\%$ (Abbildung 1).

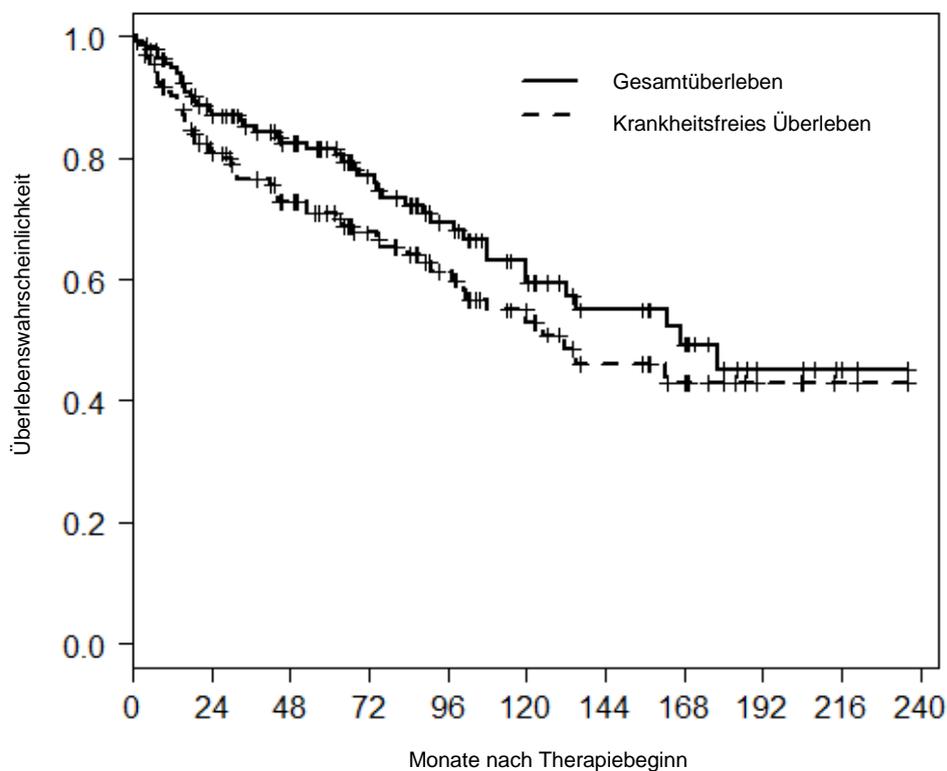


Abbildung 1: Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben bei n=138 Patienten

3.3. Rezidive und Metastasen

Bei 19 Patienten (14%) wurde nach einem medianen Zeitraum von 19 Monaten eine oder mehrere Fernmetastasen diagnostiziert. Die häufigsten Lokalisationen waren hierbei die Leber (n=11) und die Lunge (n=5).

Lokalrezidive wurden bei insgesamt 16 Patienten (12%) nach einem medianen Zeitraum von 19 Monaten (Spanne: 2-127 Monate) beobachtet. Bei zwei der Patienten lag zusätzlich ein loko-regionärer Befall der inguinalen Lymphknoten vor. Bei einem davon lag das inguinale Rezidiv im Strahlenfeld. Bei dem anderen Patienten mit einem cT3 cN0-Tumor wurde eine angestrebte elektive Bestrahlung der inguinalen Lymphknoten vom Patienten abgelehnt. Einen Überblick über die Verteilung der Rezidive und Metastasen gibt Abbildung 2. Bei 14 der 16 Patienten mit Rezidiv wurde eine abdominoperineale Resektion durchgeführt, bei einem Patienten lediglich eine lokale Exzision und bei einem Patienten wurde bei simultaner Fernmetastasierung eine Chemotherapie durchgeführt. Die kumulative Inzidenz für Lokalrezidive betrug nach 2 und 5 Jahren $8 \pm 2\%$ bzw. $11 \pm 3\%$.

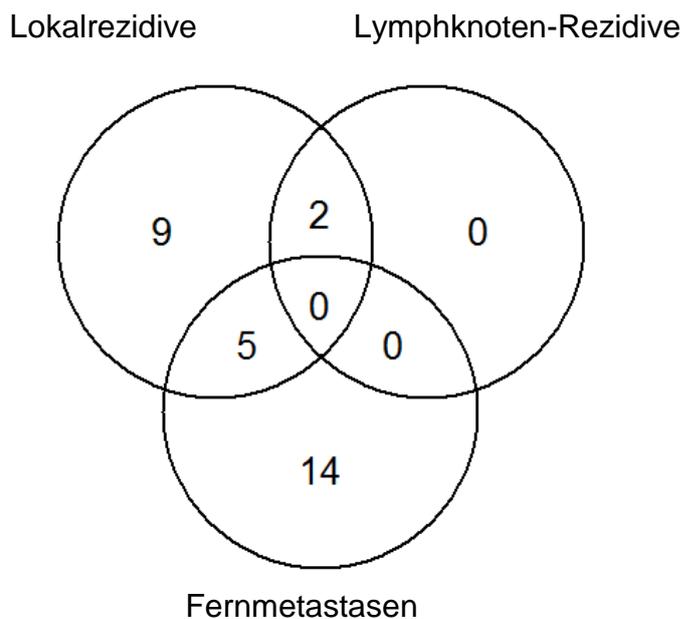


Abbildung 2: Verteilung von Lokalrezidiven, Lymphknoten-Rezidiven und Fernmetastasen bei 30 von 138 Patienten.

3.4. Kolostoma und kolostomiefreies Überleben

Bei 24 Patienten (17%) wurde im Verlauf ein Kolostoma angelegt: bei 4 Patienten mit großem stenosierendem Tumor erfolgte diese zur Ileusprävention bereits vor Therapiebeginn. Bei einem Patienten musste ein Kolostoma aufgrund einer chronischen Stuhlinkontinenz nach RCT angelegt werden, bei 2 Patienten wegen einer ano-vaginalen Fistel nach RCT und bei 17 Patienten aufgrund von Tumorrezidiv bzw. Tumorprogress. Das mediane kolostomiefreie Überleben (CFS) betrug 135 Monate. Die Rate des kolostomiefreien Überlebens betrug nach 2, 5 und 10 Jahren $78 \pm 4\%$, $72 \pm 4\%$ bzw. $54 \pm 6\%$.

3.5. Prognostische Faktoren

Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse zur Identifikation prognostischer Einflussgrößen für das Gesamtüberleben, kolostomiefreie Überleben, krankheitsfreie Überleben und die kumulative Inzidenz für Lokalrezidive sind in Tabelle 7 und 8 dargestellt.

Faktor	Gruppe	No. (OS und CFS)	5J-OS (%)	p-Wert	5J-CFS (%)	p-Wert	No. (DFS)	5J-DFS (%)	p-Wert	No. (KI-LR)	5J-KI-LR (%)	p-Wert
UICC Stadium	I	15	88 ± 12	0,004	91 ± 9	0,002	14	91 ± 9	0,025	15	9 ± 9	0,454
	II	80	82 ± 5		74 ± 5		77	70 ± 5		74	14 ± 4	
	III (A+B)	43	73 ± 7		60 ± 8		43	65 ± 8		35	11 ± 6	
cT-Kategorie	T 1/2	89	85 ± 4	0,005	79 ± 5	0,001	85	76 ± 5	0,003	84	10 ± 4	0,290
	T 3/4	49	76 ± 6		60 ± 7		49	63 ± 7		40	17 ± 6	
cN-Kategorie	N0	98	86 ± 4	0,013	78 ± 4	0,007	94	74 ± 5	0,155	91	13 ± 4	0,491
	N+	40	71 ± 8		57 ± 8		40	63 ± 8		33	11 ± 6	
Grading [‡]	G1/2	77	89 ± 4	0,002	82 ± 5	0,005	76	82 ± 5	0,002	69	10 ± 4	0,718
	G3/4	49	67 ± 7		58 ± 8		48	55 ± 8		45	15 ± 6	
ECOG	0-1	124	86 ± 3	<0,001	77 ± 4	<0,001	120	75 ± 4	<0,001	117	12 ± 3	0,911
	2-3	14	42 ± 14		29 ± 12		14	34 ± 13		7	14 ± 14	
Geschlecht	Männlich	38	73 ± 8	0,077	67 ± 8	0,146	37	61 ± 9	0,037	35	16 ± 7	0,146
	weiblich	100	85 ± 4		74 ± 5		97	75 ± 4		89	11 ± 4	
Simultane CTx	Ja	119	82 ± 4	0,085	73 ± 4	0,160	116	72 ± 4	0,191	109	12 ± 3	0,378
	nein	19	74 ± 12		61 ± 13		18	59 ± 13		15	19 ± 13	
RT-Technik	2D	13	72 ± 14	0,355	73 ± 13	0,155	10	40 ± 16	0,022	9	38 ± 19	0,006
	3D, IMRT, Tomo	125	82 ± 4		83 ± 4		124	74 ± 4		115	11 ± 3	
RT-Dosis	≤54 Gy [‡]	53	94 ± 3	0,002	86 ± 5	0,011	51	86 ± 5	0,009	50	6 ± 3	0,276
	>54 Gy	79	77 ± 5		65 ± 6		78	65 ± 6		74	17 ± 5	

Tabelle 7: Ergebnisse der univariaten Analyse: OS, CFS, DFS und die kumulative Inzidenz für Lokalrezidive in Abhängigkeit verschiedener prognostischer Faktoren.

‡: Bei 12 Patienten lag kein histopathologisches Grading vor

‡: Patienten mit Therapieabbruch vor Erreichen einer Gesamtdosis von 45 Gy wurden aus dieser Gruppe ausgeschlossen.

No.=Patientenzahl, OS=Gesamtüberleben, CFS=kolostomiefreies Überleben, DFS=krankheitsfreies Überleben, KI-LR=kumulative Inzidenz für Lokalrezidive, CTx=Chemotherapie, RT=Strahlentherapie, 2D=konventionelle zweidimensionale RT, 3D=konformale dreidimensionale RT, IMRT=intensitätsmodulierte Strahlentherapie, Tomo=Tomotherapie.

Faktor	OS (Monate)			DFS (Monate)			CFS (Monate)		
	p-Wert	95%CI	HR	p-Wert	95%CI	HR	p-Wert	95%CI	HR
UICC Stadium (II vs. I)	0,069	0,86 - 49,85	6,56	0,032	1,21-68,84	9,09	0,39	1,11-61,88	8,29
UICC Stadium (III vs. I)	0,044	1,06-62,94	8,17	0,037	1,14-65,84	8,67	0,019	1,48-84,28	11,15
Grading	0,016	1,16-4,41	2,27	0,010	1,21-4,02	2,21	0,031	1,06-3,61	1,96
ECOG	<0,001	2,64-15,16	6,32	<0,001	2,41-12,21	5,43	<0,001	2,03-9,82	4,46
Geschlecht	0,002	1,48-6,09	3,00	0,001	1,56-5,50	2,92	0,006	1,29-4,56	2,42
RT-Technik	-	-	-	0,138	0,23-1.23	0,53	-	-	-

Tabelle 8: Unabhängige prognostische Faktoren für OS, DFS und CFS in der multivariaten Analyse.

OS=Gesamtüberleben, CFS=kolostomiefreies Überleben, DFS=krankheitsfreies Überleben, HR=Hazard Ratio, CI=Konfidenzintervall

cT-Klassifikation, UICC-Stadium, histopathologisches Grading und der ECOG Performance Status hatten einen signifikanten Einfluss auf OS, DFS und CFS (Abbildungen 3 und 4). Die Strahlentherapietechnik war signifikant mit DFS und KI-LR assoziiert. Die cN-Klassifikation hatte einen signifikanten Einfluss auf OS und CFS. Weibliche Patienten hatten in unserem Kollektiv tendenziell ein besseres Outcome. Statistische Signifikanz wurde jedoch nur für das krankheitsfreie Überleben erreicht (5-Jahres-OS, DFS, CFS und KI-LR 85% (vs. 73%, $p=0,077$), 75% (vs. 61%, $p=0,037$), 74% (vs. 67, $p=0,146$) und 11%. (vs 16%, $p=0,146$). Dennoch wurde das Geschlecht auch für OS und CFS in die multivariate Analyse aufgenommen. In der multivariaten Analyse zeigte sich das Geschlecht als unabhängiger prognostischer Faktor für OS, DFS und CFS.

Da sowohl die cT- als auch die cN-Klassifikation in das UICC-Stadium einfließen, wurden zwei multivariate Analysen durchgeführt: eine ohne UICC-Stadium sowie eine ohne cT- und cN-Klassifikation. Im ersten Cox-Modell wurden UICC-Stadium, Geschlecht, Grading und ECOG als unabhängige prognostische Faktoren für das Outcome (OS, DFS, CFS) bestätigt (Tabelle 8). Im zweiten Cox-Modell wurde das UICC-Stadium durch die cT- und cN-Kategorie ersetzt, wobei die anderen Faktoren (Geschlecht, ECOG, Grading) in der Analyse verblieben.

Demnach hatte die cT-Kategorie statistisch gesehen einen größeren Einfluss auf OS ($p=0,054$, CI95%: 0,99-3,60, HR: 1,89), DFS ($p=0,006$, CI95%: 1,28-4,23, HR: 2,32) und CFS ($p=0,003$, CI95%: 1,36-4,70, HR: 2,53) als die cN-Kategorie: OS ($p=0,51$, CI95%: 0,62-2,64, HR: 1,28), DFS ($p=0,83$, CI95%: 0,47-1,83, HR: 0,93) und CFS ($p=0,53$, CI95%: 0,65-2,34, HR: 1,23). Der Einfluss der anderen unabhängigen Faktoren blieb im zweiten Modell dabei unverändert.

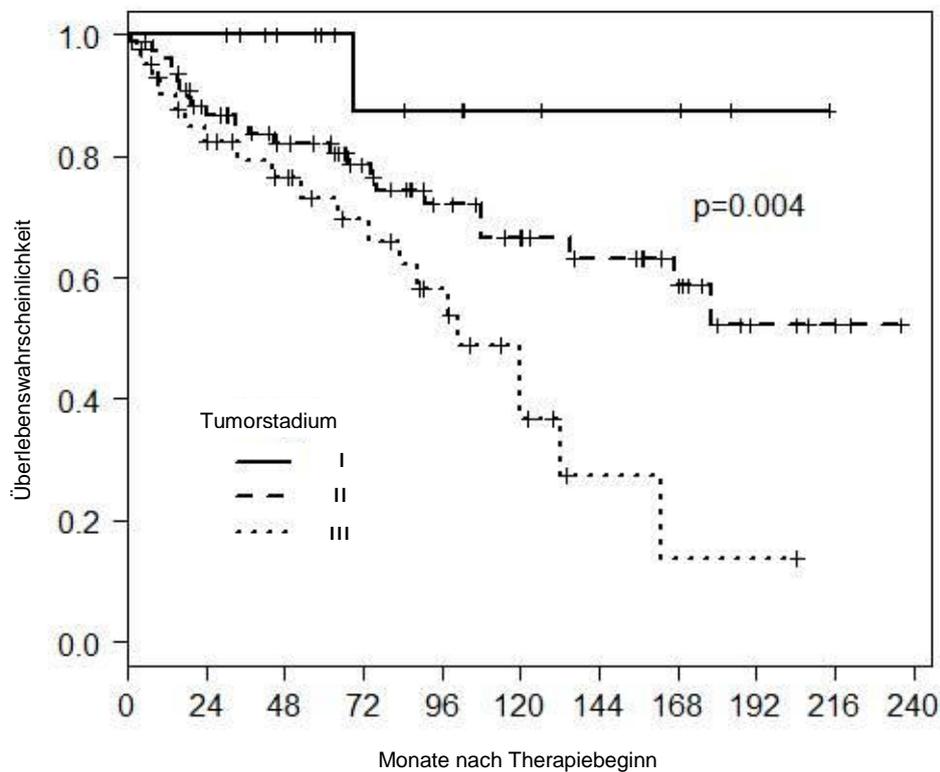


Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium (IIIA und IIIB zusammengefasst)

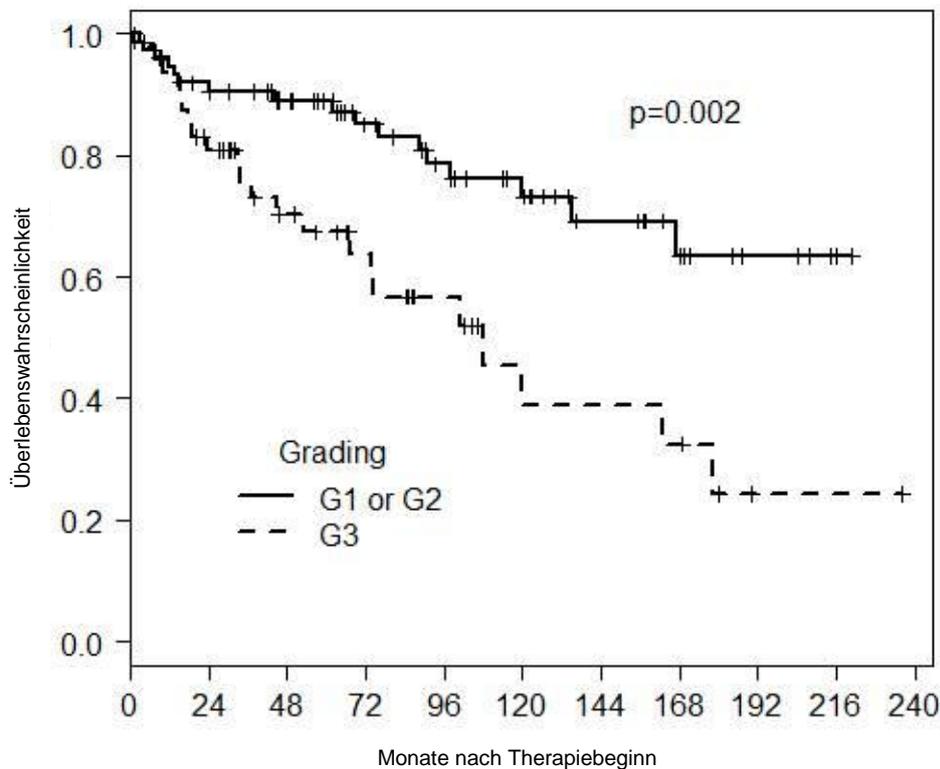


Abbildung 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histopathologischen Grading

Eine Schätzung der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz-Funktion für Kolostoma wird in Tabelle 9 dargestellt. Patienten mit einer niedrigeren cT-Kategorie ($p=0,006$) oder einem besseren ECOG Performance Status ($p<0,001$) hatten eine signifikant niedrigere geschätzte kumulative Inzidenz für Kolostoma. Andere Variablen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die kumulative Inzidenz-Kurve für Kolostoma.

Um die Auswirkung der Strahlendosis auf das Outcome zu untersuchen, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: erhaltene Gesamtdosis > 54 Gy und ≤ 54 Gy. Patienten mit Therapieabbruch vor Erreichen einer Strahlendosis von 45 Gy ($n=6$) wurden aus der Analyse ausgeschlossen, um eine negative Selektion in der Gruppe mit niedrigerer Strahlendosis zu vermeiden.

Faktor	Gruppe	kumulative Inzidenz (5 Jahre)	Standard- abweichung	p-Wert
UICC Stadium	I	0,09	0,09	0,189
	II	0,15	0,04	
	III	0,26	0,07	
cT-Kategorie	cT 1/2	0,11	0,04	0,006
	cT 3/4	0,29	0,07	
cN-Kategorie	cN0	0,13	0,04	0,075
	cN+	0,29	0,08	
Grading	G 1/2	0,14	0,04	0,717
	G 3/4	0,20	0,06	
ECOG	0-1	0,14	0,03	<0,001
	2-3	0,56	0,16	
Geschlecht	Männlich	0,14	0,07	0,78
	Weiblich	0,19	0,04	

Tabelle 9: Vergleich der 5-Jahres kumulativen Inzidenz-Funktion für Kolostoma in Abhängigkeit von möglichen Risikofaktoren.

Eine höhere Strahlengesamtdosis von mehr als 54 Gy war signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben ($p=0,002$), DFS ($p=0,009$) und CFS ($p=0,011$) verbunden. Patienten mit einer höheren Strahlendosis hatten tendenziell eine höhere 5-Jahres KI-LR (6 ± 3 bei ≤ 54 Gy und 17 ± 5 bei > 54 Gy, $p=0,276$). Patienten mit einem größerem Tumordurchmesser (cT3/4) wurden im Vergleich zu kleineren Tumoren (cT1/2) mit einer höheren medianen Gesamtdosis behandelt (58 Gy vs. 54 Gy), daher scheint das schlechtere Gesamtüberleben bei Patienten mit höherer Gesamtdosis am ehesten auf den höheren Anteil an bereits fortgeschrittenen Tumoren zurückzuführen zu sein. Deshalb wurde eine Subgruppen-Analyse durchgeführt, die die Tumorausdehnung berücksichtigt. Eine höhere Gesamtdosis (> 54 Gy) brachte demnach für das Gesamtüberleben und die kumulative Inzidenz

für Lokalrezidive weder bei Patienten mit kleinen Tumoren noch bei Patienten mit großen Tumoren einen Vorteil (Tabelle 10).

cT-Kategorie	Dosis	5-Jahres-OS (CI95%)	p-Wert	5-Jahres-KI-LR (CI95%)	p-Wert
cT1/2	≤54 Gy*	97% (82 - 100%)	0,006	5% (0 - 15%)	0,421
	>54 Gy	78% (61 - 89%)		14% (5 - 27%)	
cT3/4	≤54 Gy*	89% (43 - 98%)	0,274	0	0,344
	>54 Gy	75% (56 - 87%)		22% (8 - 38%)	

Tabelle 10: Subgruppenanalyse für den Einfluss der Strahlendosis auf OS und KI-LR bei cT1/2 und cT3/4-Tumoren.

‡: Patienten mit Therapieabbruch mit einer Gesamtdosis von < 45 Gy (n=6) wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Eine Analyse des Einflusses unterschiedlicher Strahlentherapietechniken auf das Outcome war schwierig durchführbar, da bei den Patienten, die mit modernen Therapietechniken wie Tomotherapie und IMRT behandelt wurden (17 Patienten, 13%) eine nur sehr kurze Nachbeobachtungszeit von im Median 20 Monaten (Spanne: 4-32 Monate) vorlag und noch keine Ereignisse (Tod, Rezidiv, Metastase) auftraten. Die 5-Jahres KI-LR war mit $38 \pm 19\%$ für 2D-konventionelle Therapieplanung deutlich höher als die $11 \pm 3\%$ für konformale Strahlentherapietechniken (3D + IMRT/Tomotherapie; $p=0,006$).

3.6. Akute Nebenwirkungen

Die Behandlung wurde vom Großteil der Patienten gut toleriert. Therapiebezogene Todesfälle wurden nicht beobachtet. Die Häufigkeit und die Schwere der akuten Toxizität ist in Tabelle 11 dargestellt. Insgesamt wurden bei 80 Patienten (58%) mäßige bis schwere Akuttoxizitäten CTCAE Grad 3/4 beobachtet (nicht-hämatologisch: 71 Patienten (51%); hämatologisch 19 Patienten (14%)). Die häufigsten Grad-3/4-Toxizität waren die Radiodermatitis (n=43, 31%), anorektale Schmerzen (n=38, 28%) und Diarrhoe (n=35, 26%). Patienten, die eine Gesamtdosis von > 54 Gy erhalten haben, hatten signifikant öfter eine Radiodermatitis Grad 3 (38% vs. 22%, p=0,045) und anorektale Schmerzen Grad 3 (34% vs. 19%, p=0,043) im Vergleich zu Patienten mit einer Gesamtdosis von ≤ 54 Gy. Abgesehen davon konnte kein weiterer Zusammenhang zwischen Gesamtdosis und akuter Toxizität beobachtet werden.

Akuttoxizität	Patientenzahl (%)				
	Total	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Radiodermatitis	135 (98)	19 (14)	73 (53)	43 (31)	0
Hämatologische Toxizität					
Anämie	39 (28)	21 (15)	15 (11)	3 (2)	0
Leukozytopenie	63 (46)	22 (16)	25 (18)	14 (10)	2 (1)
Thrombozytopenie	6 (4)	2 (1)	4 (3)	0	0
Gastrointestinale Toxizität					
Übelkeit	54 (39)	27 (20)	24 (17)	3 (2)	0
Erbrechen	14 (10)	11 (8)	2 (1)	1 (1)	0
Diarrhoe	103 (75)	36 (26)	32 (23)	35 (26)	0
Obstipation	15 (11)	8 (6)	7 (5)	0	0
Stuhlinkontinenz	20 (14)	14 (10)	5 (4)	1 (1)	0
Gastrointestinale Fistelbildung	2 (1)	0	0	2 (1)	0
Perianale Blutungen	41 (30)	32 (23)	7 (5)	1 (1)	1 (1)
Urogenitale Toxizität					
Dysurie	57 (41)	29 (21)	24 (17)	4 (3)	0
Hämaturie	1 (1)	1 (1)	0	0	0
Harnverhalt	13 (9)	6 (4)	5 (4)	2 (1)	0
Harninkontinenz	12 (9)	8 (6)	3 (2)	1 (1)	0
Harndrang	52 (38)	29 (21)	23 (17)	0	0
Anorektale Schmerzen	102 (74)	22 (16)	42 (30)	38 (28)	0

Tabelle 11: Überblick über die Häufigkeit von Akuttoxizitäten bei n=138 Patienten nach CTCAE Version 4.03.

3.7. Therapieabbruch

Bei 8 Patienten musste die Strahlentherapie vorzeitig abgebrochen werden. Bei 2 Patienten mit alleiniger Strahlentherapie musste die Behandlung nach bereits 2 Fraktionen (3,6 Gy) abgebrochen werden. Grund hierfür waren bei einem Patienten akute Thoraxschmerzen und bei dem anderen eine massive kontinuierliche Tumorblutung. Beide Patienten hatten chronische Begleiterkrankungen und einen deutlich reduzierten Allgemeinzustand (ECOG 3). Der eine Patient litt an einer COPD, an einem Diabetes mellitus, an Z.n. Myokardinfarkt und Z.n. Apoplex und der andere Patient hatte eine bekannte koronare Herzerkrankung, Z.n. Aorten- und Mitralklappenersatz sowie eine Leberzirrhose. Bei beiden Patienten wurde schließlich eine abdominoperineale Resektion durchgeführt. Andere Gründe für einen Therapieabbruch waren mangelnde Compliance des Patienten (n=1, nach 39,6 Gy), Ablehnung einer weiteren Behandlung durch den Patienten (n=2, 39,6 Gy und 28,8 Gy) und bei 2 Patienten wurde auf die letzte Fraktion der Strahlentherapie aufgrund von akuten Nebenwirkungen verzichtet (52,2 Gy bzw. 57,6 Gy). Bei einem Patienten musste die Therapie nach 30,6 Gy aufgrund der Verabreichung einer sehr intensiven Chemotherapieprävention abgebrochen werden. Dieser Patient hatte 2 Jahre später ein Lokalrezidiv, welches lokal exzidiert wurde. Er starb 12 Jahre später im Alter von 75 Jahren ohne Hinweis auf Tumorrezidiv.

3.8. Chronische Nebenwirkungen

Bei 49 Patienten (12 Männer, 37 Frauen) konnten die chronischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie erfragt werden (Tabelle 12). Das mediane Alter dieser Patienten bei Befragung betrug 64 Jahre (Spanne: 50 bis 86 Jahre). Der mediane zeitliche Abstand zum Therapieende betrug 67 Monate (Spanne: 9 bis 222 Monate). 48 Patienten erreichten nach Radio(chemo)therapie eine Vollremission; nur in einem Fall wurde lediglich eine partielle Remission erzielt, eine geplante Salvage-Operation wurde durch den Patienten abgelehnt. Bei zwei Patienten bestand Z.n. abdominoperinealer Resektion mit Anlage eines Kolostomas bei Rezidiv. Bei einem der befragten Patienten lag eine Fernmetastasierung vor.

Insgesamt litten 68% an einer reduzierten Libido; eine Stuhlinkontinenz bzw. erhöhte Stuhlfrequenz lag bei 62% bzw. 51% aller Patienten vor. Bei den weiblichen Patienten berichteten 65% bzw. 59% über vaginale Symptome und Dyspareunie. Bei den männlichen Patienten berichteten 60% über eine erektile Dysfunktion. Urogenitale chronische Nebenwirkungen lagen bei etwa einem Drittel aller Patienten vor.

Insgesamt lagen bei 18 von 49 Patienten (37%) chronische Nebenwirkungen Grad 3 vor. Die häufigsten chronischen Grad-3-Nebenwirkungen waren Dyspareunie und vaginale Symptome (Jucken, Brennen, Trockenheit) bei 35% bzw. 22% der weiblichen Patienten, gefolgt von Stuhlinkontinenz und erhöhter Stuhlfrequenz bei 13% bzw. 8% aller Patienten. Chronische Nebenwirkungen Grad 4 wurden nicht beobachtet.

Eine Harninkontinenz Grad 1-3 war signifikant häufiger bei Frauen als bei Männern anzutreffen (43% vs. 8%, $p=0,037$). Bis auf das Geschlecht, bei dem Frauen eine höhere Rate an Grad-3-Nebenwirkungen aufweisen als Männer (18 von 37 Frauen (49%) vs. 2 von 12 Männern (17%); $p=0,089$), konnten keine patienten- oder therapiebezogenen Faktoren identifiziert werden, die einen Einfluss auf das Auftreten von chronischen Nebenwirkungen Grad 3 hatten.

Chronische Toxizität	Anzahl der Patienten (%)			
	Grad 1/2	Grad 3	Summe	No.*
Stuhlinkontinenz	23 (49)	6 (13)	29 (62)	47
Erhöhte Stuhlfrequenz	21 (43)	4 (8)	25 (51)	47
Anorektale Schmerzen	12 (24)	0	12 (24)	49
Perianale Blutungen	16 (33)	0	16 (33)	49
Dysurie	3 (6)	0	3 (6)	49
Harninkontinenz	16 (33)	1 (2)	17 (35)	49
Harndrang	17 (35)	0	17 (35)	49
Erhöhte Harnfrequenz	19 (39)	0	19 (39)	49
Erektile Dysfunktion	5 (50)	1 (10)	6 (60)	10
Libido	30 (68)	0	30 (68)	44
Vaginale Symptome	16 (43)	8 (22)	24 (65)	37
Dyspareunie	9 (24)	13 (35)	22 (59)	37

Tabelle 12: Überblick über die Häufigkeit chronischer Toxizitäten bei n=49 Patienten nach CTCAE Version 4.03.

No.*: Anzahl der Patienten, die diesbezüglich Auskunft gegeben haben

4. Diskussion

Diese retrospektive Studie bietet einen weiteren Beleg für die sehr gute Prognose nach kombinierter Radiochemotherapie bei Patienten mit Analkarzinomen. Die 5-Jahres-OS, -DFS und -CFS von 82%, 71% bzw. 72% stehen in Einklang mit den Ergebnissen anderer retrospektiver Studien (Tabelle 13) [Allal et al. 1993, Cummings et al. 1991, Deniaud-Alexandre et al. 2003, Grabenbauer et al. 2005, Graf et al. 2003, Peiffert et al. 1997, Tomaszewski et al. 2012, Wagner et al. 1994, Widder et al. 2008]. In unserem Patientenkollektiv erreichten 90% eine vollständige Remission und nur 11% der Patienten hatten nach 5 Jahren ein Rezidiv entwickelt. Dies zeigt wie hocheffektiv die RCT bei Plattenepithelkarzinomen des Anus ist.

Autor	No.	RT / RCT	Medianes Follow up	5-Jahres -OS	5-Jahres -DFS	5-Jahres -CFS	5-Jahres -LC
Cummings et al. 1991	192	57x alleinige RT 135x RCT (5-FU ± MMC)	> 3 Jahre	58%	---	---	---
Allal et al. 1993	125	57x alleinige RT 68x RCT (5-FU/MMC)	4 - 5,4 Jahre	66%	---	---	70%
Wagner et al. 1994	108	59x alleinige RT 59x RCT (5-FU/MMC bzw. 5-FU/CDDP)	3 - 4,3 Jahre	64%	---	---	---
Peiffert et al. 1997	118	87x alleinige RT 31x RCT (5-FU/MMC)	6 Jahre	60%	---	---	---
Graf et al. 2003	111	111x RCT (5-FU/MMC)	3,9 Jahre	71%	56%	---	67%
Deniaud-Alexandre et al. 2003	305	286x alleinige RT 19x RCT (5-FU/MMC bzw. 5-FU/CDDP)	7 Jahre	67%	72%	---	14% (LRR)
Grabenbauer et al. 2005	101	101x RCT (5-FU/MMC)	7,5 Jahre	72%	81%	86%	---
Widder et al. 2008	129	34x alleinige RT 95x RCT (5-FU/MMC)	8 Jahre	57%	51%	51%	87%
Tomaszewski et al. 2012	284	284x RCT (5-FU/MMC)	5,3 Jahre	82%	72%	73%	83%
Klinikum rechts der Isar	138	19x alleinige RT 119x RCT (5-FU/MMC)	8,2 Jahre	82%	71%	72%	11% (KI-LR)

Tabelle 13: Ausgewählte retrospektive Studien zum Outcome nach RCT bei Analkarzinomen.

No.=Patientenzahl, OS=Gesamtüberleben, CFS=kolostomiefreies Überleben, DFS=krankheitsfreies Überleben, LC=lokale Kontrolle, KI-LR=kumulative Inzidenz für Lokalrezidive, LRR=Lokalrezidivrate, RT=Strahlentherapie, RCT=Radiochemotherapie, MMC=Mitomycin C, 5-FU=5-Fluoruracil, CDDP=Cisplatin.

In unserer Studie war das klinische Stadium ein signifikanter prognostischer Faktor für OS, DFS und CFS. Die cT-Klassifikation als statistische Störgröße des klinischen Stadiums hatte einen größeren Einfluss auf das Outcome als der Lymphknotenstatus; dies steht im Einklang mit anderen Studien [Gerard et al. 1998, Peiffert et al. 1997]. Die Rolle des Geschlechts auf die Prognose des Analkarzinoms wurde in der Literatur bislang kontrovers diskutiert. Während einige Autoren keinen Einfluss des Geschlechts auf das Outcome sahen [Grabenbauer et al. 2005, Gerard et al.

1998] stützen unsere Ergebnisse die Annahme, dass weibliche Patienten möglicherweise ein besseres Outcome im Vergleich zu den männlichen Patienten haben [Bartelink et al. 1997, Ajani et al. 2008, Ajani et al. 2010]. Wenig Beachtung in der Literatur fand bislang der Einfluss der histologischen Differenzierung auf das Outcome [Gerard et al. 1998, Grabenbauer et al. 2005]. Nur eine von sechs randomisierten Studien beschäftigte sich mit der histologischen Differenzierung ihrer Patienten [Glynne-Jones et al. 2011]. Möglicherweise wird der Einfluss der histologischen Differenzierung jedoch unterschätzt. In der multivariaten Analyse unseres Patientenkollektivs hatten Patienten mit gut bzw. mäßig differenzierten Tumoren (G1/G2) ein signifikant besseres Outcome. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von Chapet et al. [Chapet et al. 2007]. Die Autoren berichteten, dass gut differenzierte Tumoren eine 5-Jahres-Überlebensrate von 86% hatten, während mäßig und schlecht differenzierte Tumoren mit 67% bzw. 50% ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben hatten.

Die optimale Strahlendosis in der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Anus ist bislang noch immer strittig. Die Leitlinien des NCCN empfehlen eine minimale Dosis von 45 Gy für alle Patienten mit einem zusätzlichen Boost von 10-14 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 55-59 Gy für Patienten mit T3/T4-Tumoren, bei T2-Tumoren mit Resttumor nach 45 Gy oder bei Tumoren mit Lymphknotenbefall [Benson et al. 2012, NCCN 2012]. Einige Autoren berichteten über ein besseres Outcome bei Verabreichung einer höheren Strahlendosis [Hughes et al. 1989, John et al. 1996B, Renehan et al. 2005]. So berichtete zum Beispiel Constantinou et al. in einer Studie mit 50 Patienten mit einem Analkarzinom, dass eine Strahlendosis ≥ 54 Gy im Vergleich zu einer niedrigeren Dosis mit einem signifikant besseren OS (84% vs. 47%), DFS (74% vs. 56%) und lokaler Kontrolle (77% vs. 61%) verbunden ist [Constantinou et al. 1997]. Aber auch die Inzidenz von akuten (hämatologischen und nicht-hämatologischen) sowie chronischen Toxizitäten sind ebenfalls abhängig von der Höhe der Dosis und stellen somit einen limitierenden Faktor dar [Allal et al. 1993, Welzel et al. 2011]. In unserer Studie konnten wir keine Verbesserung des Outcomes bei Strahlentherapiedosen über 54 Gy sehen. Dies gilt sowohl für große als auch für kleine Tumoren. Jedoch kam es durch eine höhere Strahlentherapiedosis zu einem signifikantem Anstieg der Rate an Akuttoxizitäten Grad 3 (Radiodermatitis, anorektale Schmerzen).

Die Rate von 51% bei nicht-hämatologischen akuten Nebenwirkungen Grad 3/4 mit einer Häufigkeit einer Diarrhoe Grad 3/4 von 26% und einer Dermatitis Grad 3/4 von 31% entsprechen in etwa den Zahlen anderer Studien. In der Studie von Grabenbauer et al. und in der EORTC-22861-Studie wurden über eine akute Diarrhoe Grad 3/4 bei 33% bzw. 20% und eine akute Dermatitis Grad 3/4 bei 45% bzw. 57% der Patienten berichtet [Bartelink et al. 1997, Grabenbauer et al. 2005]. In der Studie UKCCR-ACT II werden im Mitomycin-Arm 61% nicht-hämatologische Akuttoxizitäten beobachtet [James et al. 2009]. In der Studie RTOG-9811 zeigten sich mit 74% nicht-hämatologischer Grad 3/4 Akuttoxizitäten etwas höhere Werte (Diarrhoe: 23%, Dermatitis 48%) [Ajani et al. 2008]. Vor allem aber die hohe Rate von 52% an schweren hämatologischen akuten Nebenwirkungen ist auffällig (Mitomycin-Arm: 61%, Cisplatin-Arm: 42% vs. 14% in unserer Studie). Die mediane RT-Dosis unterschied sich mit 55 Gy kaum zu unserer Studie (55,8 Gy). Die eingesetzte Dosis der Chemotherapeutika war prinzipiell identisch mit der bei uns in der Regel eingesetzten Dosis (5-FU: 1000 mg/m²/d, Tag 1-4 und 29-32 sowie Mitomycin C: 10 mg/m²/d, Tag 1 und 29). Jedoch wurde beim Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen bei unseren Patienten individuell das Therapieschema frühzeitig verändert und z.B. die Dosis reduziert bzw. die Zytostatika-Gabe verschoben oder ausgesetzt und womöglich dadurch höhergradige hämatologische Akuttoxizitäten vermieden. Grabenbauer et al. berichtete über eine Leukozytopenie Grad 3/4 bei 26% der Patienten und in der Studie UKCCR-ACT II wurden über hämatologische Akuttoxizitäten bei 25% der Patienten im Mitomycin-Arm berichtet, welche eher den Ergebnissen in unserem Patientenkollektiv entsprechen [Grabenbauer et al. 2005, James et al. 2009].

Aufgrund des guten Langzeitüberlebens der Patienten mit Analkarzinomen ist die Berücksichtigung von chronischen Nebenwirkungen der Patienten nach Radiochemotherapie in der Beurteilung des strahlentherapeutischen Ergebnisses zwingend erforderlich. In unserer Studie lagen schwere chronische Nebenwirkungen bei 18 von 49 Patienten (37%) vor. Dies ist eine deutlich höhere Zahl als in anderen Studien, in denen höhergradige chronische Nebenwirkungen nach RCT lediglich bei 8-15% der Patienten beobachtet wurden [Ajani et al. 2008, John et al. 1996A, Tomaszewski et

al. 2011]. Die häufigste chronische Nebenwirkung Grad 3 war in unserer Studie die sexuelle Dysfunktion. 13 der 37 Frauen (35%) hatten eine schwere Dyspareunie und einer der 10 Männer hatte eine erektile Dysfunktion Grad 3. In der Studie RTOG-9811 wird bei lediglich 5 von 644 Patienten über eine sexuelle Dysfunktion Grad 3/4 berichtet, in der Studie von Tomaszewski et al. hatten nur 9 von 324 Patienten eine sexuelle Dysfunktion und bei John et al. nur 2 von 26 Patienten [Ajani et al. 2008, John et al. 1996A, Tomaszewski et al. 2011]. Chronische gastrointestinale Beschwerden Grad 3 lagen in unserer Studie bei 8 von 49 Patienten (16%) vor und urogenitale Beschwerden Grad 3 nur bei einem Patienten (2%). Diese Zahlen stehen in Einklang mit den Ergebnissen der anderen Studien.

Es ist jedoch bemerkenswert, dass in unserer Studie etwa zwei Drittel der weiblichen Patienten über eine mehr oder weniger ausgeprägte chronische Dyspareunie und vaginale Symptome berichteten und somit den Großteil aller schweren chronischen Nebenwirkungen darstellen. Die große Diskrepanz zu den oben erwähnten Studien ist am ehesten mit einer unvollständigen Erfassung der sexuellen Funktion in der Dokumentation und Nachsorge der Patienten in deren Analysen zu erklären. Jephcott et al. und Das et al. berichteten in Einklang mit unserer Studie über eine signifikante Reduktion der sexuellen Funktion nach Radiochemotherapie bei Analkarzinompatienten [Das et al. 2010, Jephcott et al. 2004]. Es ist bekannt, dass sich eine Bestrahlung des Beckens signifikant negativ auf die sexuelle Funktionsfähigkeit weiblicher Patienten auswirkt [Bruner et al. 1993, Rodrigues et al. 2012]. Nach Beckenbestrahlung bei Patienten mit Rektumkarzinomen und gynäkologischen Tumoren wurde in mehreren Studien eine Prävalenz der chronischen Dyspareunie von 16-59% berichtet [Barraclough et al. 2012, Bergmark et al. 1999, Bruner et al. 1993, Lange et al. 2009]. Insgesamt bleiben Störungen in der weiblichen Sexualität allerdings ein weitestgehend vernachlässigter Aspekt in der routinemäßigen Nachsorge von Krebspatienten. White et al. berichtete, dass in der Nachsorge von Patienten nach Beckenbestrahlung der Fokus vor allem auf den gastrointestinalen (81%) und urologischen (70%) Symptomen lag, während die vaginale Toxizität und sexuelle Probleme nur in 42% bzw. 25% der Konsultationen erfragt wurden [White et al. 2011].

Vaginale Symptome wie Trockenheit, Jucken und Brennen sowie Beschwerden beim Geschlechtsverkehr sind sehr wahrscheinlich Spätfolgen der Strahlentherapie. Das Auftreten und das Ausmaß dieser Beschwerden sind abhängig von der Strahlendosis [Bruner et al. 1993, Welzel 2011, Wolf et al. 2006].

In einigen Studien mit Analkarzinompatienten wurde gezeigt, dass die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) die Dosis auf Risikoorgane wie das weibliche Genital reduzieren kann [Chen et al. 2005, Kachnic et al. 2012, Menkarios et al. 2007, Milano et al. 2005]. Weitere dosimetrische und klinische Studien sind nötig, um den Nutzen moderner Strahlentherapietechniken wie Tomotherapie oder den Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie in der Bestrahlungsplanung zu bewerten [Alt et al. 2011, Brocker 2011, Fraunholz et al. 2010, Mai 2009].

In der postoperativen Brachytherapie bei Endometrium- /Zervixkarzinomen wurde über eine erfolgreiche Reduzierung der Dosis auf die Risikoorgane, insbesondere der Vaginalschleimhaut, durch das Einbringen intravaginaler Ballons berichtet [Miller et al. 2010, Saini et al. 2011]. Briere et al. berichteten bei weiblichen Patienten mit Analkarzinomen über eine Dosisreduktion an den Genitalien mittels Einlage eines Vaginaldilators aus Silikon während der Strahlentherapie [Briere et al. 2012]. Weitere Studien sind nötig, um den Nutzen solcher Instrumente zur optimalen Positionierung der Risikoorgane zu evaluieren und, ob diese zu einer Reduktion der Prävalenz und Schwere einer sexuellen Dysfunktion bei weiblichen Patienten führt.

Ein weiterer wichtiger Aspekt sind die supportiven Maßnahmen zur Prävention und Behandlung sexueller Beschwerden. Die Effektivität der konventionellen Supportivmaßnahmen, welche vaginale Cremes, vaginale Dilatoren und vaginale Sitzbäder beinhalten, sind in der Literatur kontrovers diskutiert worden und scheinen bei einem großen Teil der Patienten nicht auszureichen um vaginale Symptome zu verhindern bzw. suffizient zu behandeln [Jeffries et al. 2006, Johnson et al. 2010]. Insbesondere der regelmäßige Einsatz vaginaler Dilatoren während bzw. unmittelbar nach Abschluss der Strahlentherapie könnten, bei noch nicht abgeheilten vaginaler Mukositis, zu einer Verschlimmerung von Fibrosierung und Narbenbildung führen [Johnson et al. 2010]. Zur Prävention und Behandlung radiogener Spättoxizitäten

findet auch die hyperbare Sauerstofftherapie Anwendung. In wie weit diese gynäkologische Symptome verbessern kann ist noch unklar [Bui et al. 2004, Craighead et al. 2011]. Weitere Studien sind notwendig, um zu untersuchen welche Rolle intensivere Maßnahmen bzw. neue Methoden während und im Anschluss an die Radiochemotherapie spielen.

Die kombinierte Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C hat sich als Standard in der Therapie des Analkarzinoms durchgesetzt [Lim et al. 2011]. In unserer Studie bekamen die Patienten regelmäßig eine Chemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C; bei 3 Patienten musste auf eines der beiden Zytostatika verzichtet werden. Für Patienten, die keine Chemotherapie erhielten zeigte sich ein tendenziell schlechteres Outcome. Jedoch sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren, da bei 12 der 19 Patienten ohne Chemotherapie aufgrund eines deutlich reduzierten Allgemeinzustand oder Komorbiditäten auf die Verabreichung einer Chemotherapie verzichtet werden musste.

Technologische Fortschritte in der Strahlentherapie tragen zu einer deutlichen Verbesserung der Behandlung des Analkarzinoms bei. Die dreidimensionale konformale Strahlentherapie oder die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) reduziert die Toxizität an den Risikoorganen durch Optimierung der Dosisverteilung und führt zu einer besseren lokalen Kontrolle. In Studien mit 3D-konformaler Strahlentherapie und neuerdings mit IMRT oder Tomotherapie wird über eine signifikante Reduzierung der Akuttoxizitäten sowie der dadurch verursachten Therapieunterbrechungen berichtet [Milano et al. 2005, Salama et al. 2007]. Studien belegen die Überlegenheit einer Therapieplanung mit IMRT bzw. Tomotherapie bezüglich Dosisanpassung und Schonung der Risikoorgane [Joseph et al 2010, Salama et al. 2007]. Im Vergleich von IMRT mit 3D-konformaler Strahlentherapie weisen mehrere retrospektive Studien auf eine mögliche Reduktion der Grad-3/4-Akuttoxizität durch IMRT hin [Devisetty et al. 2009, Saarilahti et al. 2008].

In einem vorläufigen Bericht der Phase-II-Studie RTOG-0529 wurde das Outcome bei einer Therapie bestehend aus IMRT und 5-FU/MMC mit dem des 5-FU/MMC Kontrollarmes der RTOG-9811 Studie verglichen, in dem nicht intensitätsmodulierte Strahlentherapietechniken zur Anwendung kamen [Kachnic et al. 2009]. Unter IMRT zeigten sich signifikant niedrigere Raten an akuter Grad 3/4 dermatologischer (20%

in RTOG-0529 vs. 47% in RTOG-9811) und gastrointestinaler/genitourinaler Toxizität (22% vs. 36%). Jedoch muss erwähnt werden, dass die Patienten in RTOG-9811 eine Strahlentherapie bis zu 59 Gy erhielten, während in RTOG-0529 die maximale Dosis für fortgeschrittene Tumore 54 Gy betrug. Dies könnte ebenfalls zu einer Reduktion der Akuttoxizität beigetragen haben.

In unserem Patientenkollektiv zeigten sich signifikante Vorteile durch eine 3D-konformale Strahlentherapie im Vergleich zu einer 2D-nonkonformalen Technik durch ein besseres DFS und eine niedrigere kumulative Inzidenz für Lokalrezidive. Die RT-Technik hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf OS und CFS. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass lediglich 13 Patienten mit einer 2D-konventionellen Therapieplanung behandelt wurden und bei den Patienten mit IMRT oder Tomotherapie bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit keine Ereignisse (Rezidiv, Metastase oder Tod) vorlagen.

Sunesen et al. berichtete in einer retrospektiven Analyse mit 235 Patienten mit einem medianen Follow-up von 5 Jahren, dass nach Radio- bzw. Radiochemotherapie mit kurativem Ansatz ein Drittel der Patienten aufgrund der Tumorerkrankung ein Kolostoma erhielten; ein Drittel davon als Folge von Therapietoxizitäten [Sunesen et al. 2011]. Bei unserem Patientenkollektiv hingegen bekamen im Verlauf lediglich 17% der Patienten (n=24) ein Kolostoma und davon waren nur 12% (n=3) durch die Toxizität der Radiochemotherapie bedingt. Es gibt mehrere Erklärungsmöglichkeiten, warum bei Sunesen et al. eine höhere Rate an Patienten mit Kolostoma vorlag. Fast 70% der Patienten in deren Studie erhielten keine Chemotherapie, bei den restlichen Patienten war es eine überwiegend auf Cisplatin basierende Chemotherapie und keiner dieser Patienten erhielt Mitomycin C. Es ist bekannt, dass eine begleitende Chemotherapie die lokale Kontrolle und das Outcome verbessern [Allal et al. 1993, Bartelink et al. 1997]. Darüber hinaus konnte in der Studie RTOG-9811 gezeigt werden, dass eine Chemotherapie mit Mitomycin C zu einem besseren kolostomiefreien Überleben führt, als eine auf Cisplatin basierende Chemotherapie. Die Kolostomierate nach 5 Jahren lag demnach bei 10% mit Mitomycin C und 19% mit Cisplatin [Ajani et al. 2008]. Eine höhere Strahlendosis könnte zu einer erhöhten therapiebedingten Toxizität führen und könnte somit ein weiterer Grund für die höhere Kolostomierate bei Sunesen et al. sein. Die mediane Gesamtdosis lag bei Sunesen et al. bei 64 Gy verglichen mit 56 Gy in unserem Patientenkollektiv.

5. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Analyse handelte es sich um 138 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Anus (38 Männer, 100 Frauen). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 98 Monate (Spanne: 1-236 Monate). Bei Erstdiagnose befanden sich 15 Patienten (11%) im Stadium I, 80 Patienten (58%) im Stadium II und 43 Patienten (31%) im Stadium III. Die mediane Bestrahlungsdosis lag bei 55,8 Gy (Spanne: 3,6-61,2 Gy). 119 der 138 Patienten (86%) erhielten eine kombinierte simultane Radiochemotherapie in der Regel mit den Zytostatika 5-FU und Mitomycin C. 19 Patienten (14%) wurden mit einer alleinigen Strahlentherapie behandelt. Nach der Strahlentherapie befanden sich 124 Patienten (90%) in Vollremission und 5 Patienten (4%) in Teilremission. Das mediane Gesamtüberleben betrug 167 Monate. Die Gesamtüberlebensrate betrug nach 5 und 10 Jahren $82 \pm 4\%$ bzw. $59 \pm 6\%$. Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug 132 Monate. Die Rate des krankheitsfreien Überlebens betrug nach 5 und 10 Jahren $71 \pm 4\%$ bzw. $53 \pm 5\%$. Bei 19 Patienten (14%) wurden nach einem medianen Zeitraum von 19 Monaten Fernmetastasen diagnostiziert. Lokalrezidive wurden bei 16 Patienten (12%) nach einem medianen Zeitraum von 19 Monaten beobachtet. Die kumulative Inzidenz für Lokalrezidive betrug nach 5 Jahren $11 \pm 3\%$. Bei 24 Patienten wurde im Verlauf ein Kolostoma angelegt. Das mediane kolostomiefreie Überleben betrug 135 Monate. Die Rate des kolostomiefreien Überlebens betrug nach 5 und 10 Jahren $72 \pm 4\%$ bzw. $54 \pm 6\%$.

cT-Klassifikation, UICC-Stadium, histopathologisches Grading und der ECOG Performance Status hatten einen signifikanten Einfluss auf Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und kolostomiefreies Überleben. Die Strahlentherapietechnik war signifikant mit dem krankheitsfreien Überleben und der kumulativen Inzidenz für Lokalrezidive assoziiert. Das weibliche Geschlecht hatte einen signifikant positiven Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben. Die cN-Klassifikation hatte einen signifikanten Einfluss auf Gesamtüberleben und kolostomiefreies Überleben. Patienten mit einer niedrigeren cT-Kategorie oder einem besseren ECOG Performance Status hatten eine signifikant niedrigere geschätzte kumulative Inzidenz für Kolostoma.

Bei 80 Patienten (58%) wurden schwere Akuttoxizitäten Grad 3/4 beobachtet (nicht-hämatologisch: 71 Patienten (51%); hämatologisch 19 Patienten (14%)). Die häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten waren Radiodermatitis (31%), anorektale Schmerzen (28%) und Diarrhoe (26%). Eine Gesamtdosis von > 54 Gy war signifikant mit einer höheren Rate an Grad-3/4-Akuttoxizitäten assoziiert. Therapiebezogene Todesfälle wurden nicht beobachtet. Die häufigsten chronischen Grad-3-Nebenwirkungen waren Dyspareunie und vaginale Symptome bei 35% bzw. 22% der weiblichen Patienten sowie Stuhlinkontinenz und erhöhte Stuhlfrequenz bei 13% bzw. 8% aller Patienten. Diese retrospektive Studie bietet einen weiteren Beleg für die sehr gute Prognose nach kombinierter Radiochemotherapie bei Patienten mit Analkarzinomen bei insgesamt vertretbarer Toxizität. Die hohe Rate an chronischer sexueller Dysfunktion der weiblichen Patienten nach Radiochemotherapie sollte in künftigen Studien Beachtung finden. Moderne Strahlentherapietechniken, wie die intensitätsmodulierte Strahlentherapie, sowie Instrumente zur optimalen Positionierung, wie intravaginale Ballons / Dilatatoren, könnten helfen die Dosis auf Risikoorgane zu reduzieren und damit die Rate an schweren Nebenwirkungen zu reduzieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB 3rd, Thomas CR Jr, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett C. Fluorouracil, mitomycin and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomised controlled trial. *JAMA*. 299 (2008) 1914–21.
2. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL. Prognostic Factors Derived from A Prospective Database Dictate Clinical Biology of Anal Cancer, *Cancer*. 116 (2010) 4007-13.
3. Allal A, Kurtz JM, Pipard G, Marti MC, Miralbell R, Popowski Y, Egeli R. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 27(1993) 59-66.
4. Alt CD, Brocker KA, Eichbaum M, Sohn C, Arnegger FU, Kauczor HU, Hallscheidt P. Imaging of female pelvic malignancies regarding MRI, CT, and PET/CT: Part 2. *Strahlenther Onkol*. 187 (2011) 705-14.
5. Barraclough LH, Routledge JA, Farnell DJ, Burns MP, Swindell R, Livsey JE, Davidson SE. Prospective analysis of patient-reported late toxicity following pelvic radiotherapy for gynaecological cancer. *Radiother Oncol*. 103 (2012) 327-32.
6. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, Peiffert D, van Glabbeke M, Pierart M. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European organization for research and treatment of cancer radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups. *J Clin Oncol*. 15 (1997) 2040–9.
7. Bazan JG, Hara W, Hsu A, Kunz PA, Ford J, Fisher GA, Welton ML, Shelton A, Kapp DS, Koong AC, Goodman KA, Chang DT. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 117 (2011) 3342-51.

8. Benson AB 3rd, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Dilawari RA, Engstrom PF, Enzinger PC, Fakhri MG, Fleshman JW Jr, Fuchs CS, Grem JL, Leong LA, Lin E, May KS, Mulcahy MF, Murphy K, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Small W Jr, Sofocleous CT, Venook AP, Willett C, Freedman-Cass DA; National Comprehensive Cancer Network. Anal Carcinoma, Version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 10 (2012) 449-54.
9. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med*. 340 (1999) 1383-9.
10. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, Scott M, Weiland LH, Beart RW, Gunderson LL, Spencer RJ. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer*. 54 (1984) 114-25.
11. Brewster DH, Bhatti LA. Increasing incidence of squamous cell carcinoma of the anus in Scotland, 1975-2002. *Br J Cancer*. 95 (2006) 87.
12. Briere TM, Crane CH, Beddar S, Bhosale P, Mok H, Delclos ME, Krishnan S, Das P. Reproducibility and genital sparing with a vaginal dilator used for female anal cancer patients. *Radiother Oncol*. 104 (2012) 161-6.
13. Brocker KA, Alt CD, Eichbaum M, Sohn C, Kauczor HU, Hallscheidt P. Imaging of female pelvic malignancies regarding MRI, CT, and PET/CT : part 1. *Strahlenther Onkol*. 187 (2011) 611-8.
14. Bruner DW, Lanciano R, Keegan M. Vaginal stenosis and sexual function following intracavitary radiation for the treatment of cervical and endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 27 (1993) 825-30.
15. Bui QC, Lieber M, Withers HR, Corson K, van Rijnsoever M, Elsaleh H. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 60 (2004) 871-8.
16. Chapet O, Gerard JP, Mornex F. Prognostic factors of squamous cell carcinoma of the anal margin treated by radiotherapy: the Lyon experience. *Int J Colorectal Dis*. 22 (2007) 191-199.
17. Chen YJ, Liu A, Tsai PT, Vora NL, Pezner RD, Schultheiss TE, Wong JY. Organ sparing by conformal avoidance intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: dosimetric evaluation of coverage of pelvis and inguinal/femoral nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 63 (2005) 274-281.

18. Conroy T, Ducreux M, Lemanski C. 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.* 27 (2009) 176s [abstract 4033].
19. Constantinou EC, Daly W, Fung CY, Willett CG, Kaufman DS, DeLaney TF. Time-dose considerations in the treatment of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 39 (1997) 651.
20. Craighead P, Shea–Budgell A, Nation J, Esmail R, Evans AW, Parliament M, Oliver TK, Hagen NA. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury in gynecologic malignancies. *Curr Oncol.* 18 (2011) 220–227.
21. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 21 (1991) 1115-25.
22. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK: Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer.* 101 (2004) 270-80.
23. Das P, Cantor SB, Parker CL, Zampieri JB, Baschnagel A, Eng C, Delclos ME, Krishnan S, Janjan NA, Crane CH. Long-term quality of life after radiotherapy for the treatment of anal cancer, *Cancer.* 116 (2010) 822.
24. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E, Sezeur A, Houry S, Gallot D, Parc R, Huang R, Qu SH, Huart J, Pène F, Schlienger M. Results of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 56 (2003) 1259-73.
25. Devisetty K., Mell LK., Salama JK. A multi-institutional acute gastrointestinal toxicity analysis of anal cancer patients treated with concurrent intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and chemotherapy, *Radiother Oncol.* 93 (2009) 298–301.
26. Eschwege F, Lasser P, Chavy A, Wibault P, Kac J, Rougier P, Bognel C. Squamous cell carcinoma of the anal canal: treatment by external beam irradiation. *Radiother Oncol.* 3 (1985) 145-50.

27. 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 of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 14 (1996) 2527–39.
28. Fraunholz I, Rabeneck D, Weiß CH, Rödel C. Combined-Modality Treatment for Anal Cancer. *Current Strategies and Future Directions, Strahlenther Onkol.* 186 (2010) 361–6.
29. Frisch M, Melbye M, Møller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ.* 306 (1993) 419.
30. Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull.* 49 (2002) 194-209.
31. Frost DB, Richards PC, Montague ED, Giacco GG, Martin RG. Epidermoid cancer of the anorectum. *Cancer.* 53 (1984) 1285-93.
32. Geinitz H, Rosenberg R, Tympner C, Engel J, Heitland W, Wilkowski R. Analkarzinom. In: *Manual Gastrointestinale Tumoren*, 8. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag München. (2010) 214-228.
33. Gerard JP, Ayzac L, Hun D, Romestaing P, Coquard R, Ardiet JM, Mornex F. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatinium. Long-term results in 95 patients. *Radiother Oncol.* 46 (1998) 249-56.
34. Glynne-Jones R., Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 79 (2011) 1290–1301.
35. Goldman S, Glimelius B, Nilsson B, Pählman L, Incidence of anal epidermoid carcinoma in Sweden 1970-1984. *Acta Chir Scand.* 155 (1989) 191.
36. Grabenbauer GG, Hohenberger W, Belka C: Analkanal. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.): *Radioonkologie Band 2 Klinik*. 2. Auflage. W. Zuckerschwerdt Verlag München (2009) 435-455.
37. Grabenbauer GG, Kessler H, Matzel KE, Sauer R, Hohenberger W, Schneider IH. Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: long-term results of 101 patients. *Dis Colon Rectum.* 48 (2005) 1742-51.
38. Graf R, Wust P, Hildebrandt B, Gögler H, Ullrich R, Herrmann R, Riess H, Felix R. Impact of overall treatment time on local control of anal cancer treated with radiochemotherapy. *Oncology.* 65 (2003) 14-22.

39. Greenall MJ, Quan SH, Urmacher C, DeCosse JJ. Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Surg Gynecol Obstet.* 161 (1985) 509-17.
40. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/). Stand: 15.08.2012.
41. Hughes LL, Rich TA, Delclos L, Ajani JA, Martin RG. Radiotherapy for anal cancer: experience from 1979-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 17 (1989) 1153.
42. James R, Wan S, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Kadalayil L, Northover J, Cunningham D, Meadows H, Ledermann J. A randomised trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus. *J Clin Oncol.* 27 (2009) 797s [abstract LBA-4009].
43. Jeffries SA, Robinson JW, Craighead PS, Keats MR. An effective group psychoeducational intervention for improving compliance with vaginal dilation: a randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 65 (2006) 404-11.
44. Jephcott CR, Paltiel C, Hay J, Quality of life after non-surgical treatment of anal carcinoma: a case control study of long-term survivors, *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 16 (2004) 530.
45. John M, Flam M, Palma N. Ten-year results of chemoradiation for anal cancer: focus on late morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 34 (1996A) 65-9.
46. John M, Pajak T, Flam M, Hoffman J, Markoe A, Wolkov H, Paris K. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am.* 2 (1996B) 205.
47. Johnson N, Miles TP, Cornes P. Dilating the vagina to prevent damage from radiotherapy: systematic review of the literature. *BJOG.* 117 (2010) 522-31.
48. Joseph KJ, Syme A, Small C, Warkentin H, Quon H, Ghosh S, Field C, Pervez N, Tankel K, Patel S, Usmani N, Severin D, Nijjar T, Fallone G, Pedersen J. A treatment planning study comparing helical tomotherapy with intensity-modulated radiotherapy for the treatment of anal cancer, *Radiother Oncol.* 94 (2010) 60–66.

49. Kachnic L, Winter K, Myerson R, Goodyear M, Willins J, Esthappan J, Haddock M, Rotman M, Parikh P, Willett C. RTOG 0529: A phase II evaluation of dose-painted IMRT in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 75 (2009) S5 [abstract 10].
50. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, Blaszkowsky LS, Hartshorn K, Kwak EL, Willins JD, Ryan DP, Hong TS. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 82 (2012) 153-8.
51. Krebsregister Bayern. (http://www.krebsregister-bayern.de/PHP/Abfrage_D.php). Stand: 15.08.2012.
52. Lange MM, Marijnen CA, Maas CP, Putter H, Rutten HJ, Stiggelbout AM, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van de Velde CJ; Cooperative clinical investigators of the Dutch. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer.* 45 (2009) 1578-88.
53. Lim F, Glynne-Jones R. Chemotherapy/chemoradiation in anal cancer: A systematic review, *Cancer Treatment Reviews.* 37 (2011) 520–532.
54. Mai SK, Welzel G, Hermann B, Wenz F, Haberkorn U, Dinter DJ. Can the radiation dose to CT-enlarged but FDG-PET-negative inguinal lymph nodes in anal cancer be reduced? *Strahlenther Onkol.* 185 (2009) 254-9.
55. Menkarios C, Azria D, Laliberte B, Moscardo CL, Gourgou S, Lemanski C, Dubois JB, Aillères N, Fenoglietto P. Optimal organsparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans. *Radiat Oncol.* 2 (2007) 41.
56. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, Rash C, Heimann R, Chmura SJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 63 (2005) 354-361.
57. Miller DA, Richardson S, Grigsby PW. A new method of anatomically conformal vaginal cuff HDR brachytherapy. *Gynecol Oncol.* 116 (2010) 413-8.
58. National Cancer Institute 2010. (http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf). Stand: 15.08.2012.
59. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf. Stand: 15.08.2012.

60. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 51 (1983) 1826-9.
61. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 17(1974) 354-6.
62. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Wan S, Jitlal M, Ledermann J. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 102 (2010) 1123-8.
63. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 5 (1982) 649-655.
64. Papillon J, Mayer M, Montbarbon JF, Gerard JP, Chassard JL, Bailly C. A new approach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 51 (1983) 1830-7.
65. Papillon J, Montbarbon JF, Gerard JP, Chassard JL, Ardiet JM. Interstitial curietherapy in the conservative treatment of anal and rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 17 (1989) 1161-9.
66. Papillon J. Radiation therapy in the management of epidermoid carcinoma of the anal region. *Dis Colon Rectum*. 17 (1974) 181-7.
67. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*. 48 (1995) 1503-10.
68. Peiffert D, Bey P, Pernot M, Guillemin F, Luporsi E, Hoffstetter S, Aletti P, Boissel P, Bigard MA, Dartois D, Baylac F. Conservative treatment by irradiation of epidermoid cancers of the anal canal: prognostic factors of tumoral control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 37 (1997) 313-24.
69. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard JP, Lemanski C, François E, Giovannini M, Cvitkovic F, Mirabel X, Bouché O, Luporsi E, Conroy T, Montoto-Grillot C, Mornex F, Lusinchi A, Hannoun-Lévi JM, Seitz JF, Adenis A, Hennequin C, Denis B, Ducreux M. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol*. 30 (2012) 1941-8.

70. Pepek JM, Willett CG, Wu QJ, Yoo S, Clough RW, Czito BG. Intensity-modulated radiation therapy for anal malignancies: a preliminary toxicity and disease outcomes analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 78 (2010) 1413-9.
71. Poletti PA, Halfon A, Marti MC. Papillomavirus and anal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 13 (1998) 108-11.
72. Ramamoorthy S, Liu YT, Luo L, Miyai K, Lu Q, Carethers JM. Detection of multiple human papillomavirus genotypes in anal carcinoma. *Infect Agent Cancer.* 5 (2010) 17.
73. Renehan AG, Saunders MP, Schofield PF, O'Dwyer ST. Patterns of local disease failure and outcome after salvage surgery in patients with anal cancer. *Br J Surg.* 92 (2005) 605.
74. Rodrigues AC, Teixeira R, Teixeira T, Conde S, Soares P, Torgal I. Impact of pelvic radiotherapy on female sexuality. *Arch Gynecol Obstet.* 285 (2012) 505-14.
75. Saarilahti K, Arponen P, Vaalavirta L, Tenhunen M. The effect of intensitymodulated radiotherapy and high dose rate brachytherapy on acute and late radiotherapy-related adverse events following chemoradiotherapy of anal cancer. *Radiother Oncol.* 87 (2008) 383–90.
76. Saini AS, Zhang GG, Finkelstein SE, Biagioli MC. Dose reduction study in vaginal balloon packing filled with contrast for HDR brachytherapy treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 80 (2011) 1263-7.
77. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, Miller RC, Devisetty K, Jani AB, Mundt AJ, Roeske JC, Liauw SL, Chmura SJ. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 25 (2007) 4581–6.
78. Salmon RJ, Fenton J, Asselain B, Mathieu G, Girodet J, Durand JC, Decroix Y, Pilleron JP, Rousseau J. Treatment of epidermoid anal canal cancer. *Am J Surg.* 147(1984) 43-8.
79. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 61 (2011) 212-36.
80. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC: TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh Edition. Wiley-Blackwell Verlag Oxford. (2009) 106-109, 162-168.
81. Sunesen KG, Nørgaard M, Lundby L, Havsteen H, Buntzen S, Thorlacius-Ussing O, Laurberg S. Cause-Specific Colostomy Rates After Radiotherapy for Anal Cancer: A Danish Multicentre Cohort Study, *J Clin Oncol.* 29 (2011) 3535–3540.

82. Tomaszewski JM, Link E, Leong T, Heriot A, Vazquez M, Chander S, Chu J, Foo M, Lee MT, Lynch CA, Mackay J, Michael M, Tran P, Ngan SY. Twenty-five-year experience with radical chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 83 (2012) 552-8.
83. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid Anal Cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and Mitomycin. *Lancet.* 348 (1996) 1049–54.
84. Varnai AD, Bollmann M, Griefingholt H, Speich N, Schmitt C, Bollmann R, Decker D. HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN). Impact of HPV analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis. *Int J Colorectal Dis.* 21 (2006) 135-42.
85. Vieillot S, Fenoglietto P, Lemanski C, Moscardo CL, Gourgou S, Dubois JB, Aillères N, Azria D. IMRT for locally advanced anal cancer: clinical experience of the Montpellier Cancer Center. *Radiat Oncol.* 7 (2012) 45.
86. Wagner JP, Mahe MA, Romestaing P, Rocher FP, Berger C, Trillet-Lenoir V, Gerard JP. Radiation therapy in the conservative treatment of carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 29 (1994) 17-23.
87. Welzel G, Hägele V, Wenz F, Mai SK. Quality of life outcomes in patients with anal cancer after combined radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol.* 187 (2011) 175-82.
88. White ID, Allan H, Faithfull S., Assessment of treatment-induced female sexual morbidity in oncology: is this a part of routine medical follow-up after radical pelvic radiotherapy? *Br J Cancer.* 105 (2011) 903-10.
89. Widder J, Kastenberger R, Fercher E, Schmid R, Langendijk JA, Dobrowsky W, Pötter R. Radiation dose associated with local control in advanced anal cancer: retrospective analysis of 129 patients. *Radiother Oncol.* 87 (2008) 367-75.
90. Wolf JK. Prevention and treatment of vaginal stenosis resulting from pelvic radiation therapy. *Commun Oncol.* 3 (2006) 665–671.

7. Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensionale konventionelle Strahlentherapie
3D	dreidimensionale konformale Strahlentherapie
5-FU	5-Fluoruracil
APR	Abdominoperineale Rektumresektion
CDDP	Cisplatin
CFS	kolostomiefreies Überleben
CI95%	Konfidenzintervall 95%
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTx	Chemotherapie
DFS	krankheitsfreies Überleben
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group; hier: ECOG Performance Status
EORTC	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer
Gy	Gray; Einheit der Strahlendosis bei der Strahlentherapie
HDRT	Hochdosis Strahlentherapie mit Gesamtdosis > 59 Gy
HR	Hazard Ratio
ICT	Induktionschemotherapie
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
KI-LR	kumulative Inzidenz für Lokalrezidive
LC	lokale Kontrolle
LRR	Lokalrezidivrate
MCT	Erhaltungskemotherapie

MMC	Mitomycin C
MRT	Magnetresonanztomographie
n / No.	Patientenzahl
OS	Gesamtüberleben
RCT	Radiochemotherapie
RFS	Rezidivfreies Überleben
RT	Strahlentherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
Tomo	Tomotherapie
UICC	Union internationale contre le cancer
UKCCCR	United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research
Z.n.	Zustand nach

8. Anhang

T – Primärtumor			
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ, Morbus Bowen, hochgradige plattenepitheliale intraepitheliale Neoplasie (HISL), anale intraepitheliale Neoplasie (AIN II/III)		
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung		
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung		
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung		
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration benachbarter Organe, z. B. Vagina, Urethra oder Harnblase		
Anmerkung: 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/oder in Lymphknoten an der A. iliaca interna beidseits und/oder in bilateralen Leistenlymphknoten		
M – Fernmetastasen			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Stadiengruppierung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2, T3	N0	M0
Stadium III A	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadium III B	T4	N1	M0
	jedes T	N2, N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 14: TNM-Klassifikation der Analkanakarzinome nach UICC [Sobin et al. 2009].

T – Primärtumor			
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung		
T2	Tumor mehr als 2 cm in größter Ausdehnung		
T3	Tumor infiltriert tiefe extradermale Strukturen wie Skelettmuskel, Knochen, Knorpel		
T4	Tumor infiltriert das Achsenskelett		
Anmerkung: Im Falle multipler simultaner Tumoren wird der Tumor mit der höchsten T-Kategorie klassifiziert und die Anzahl abgrenzbarer Tumoren in Klammern angegeben, z. B. T2 (5).			
N – Regionäre Lymphknoten			
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Regionäre, solitäre Lymphknotenmetastase < 3 cm		
N2	Regionäre, solitäre LK-Metastase ≥ 3 cm bis 6 cm oder multiple LK-Metastasen ≤ 6 cm		
N3	Regionäre LK-Metastasen > 6 cm		
M – Fernmetastasen			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Stadiengruppierung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, 2, 3	N1	M0
Stadium IV	T1, 2, 3	N2, N3	M0
	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 15: TNM-Klassifikation perianaler Karzinome nach UICC [Sobin et al. 2009].

9. Danksagung

Allen, die zur Entstehung und zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben, möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank aussprechen:

Herrn Prof. Dr. med. Michael Molls, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der Technischen Universität München, danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Hans Geinitz danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die Betreuung bei der Erstellung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Khashayar Fakhrian für die hervorragende Betreuung während aller Phasen der Arbeit.

Für die umfangreiche und zeitintensive Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten danke ich Bernhard Haller und Tibor Schuster aus dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie.

Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie für die freundliche und kollegiale Aufnahme in der Abteilung bedanken.

Ich bedanke mich bei meinem Bruder Jürgen Sauer für seine bedingungslose Unterstützung in allen Lebensbereichen.

Zuletzt geht mein Dank an alle, die sich die Zeit für Korrekturlesen genommen und hilfreiche Vorschläge zur Gestaltung der Arbeit gegeben haben.