

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Retrospektive Studie an 71 Patienten mit Analkarzinom,
behandelt mit einheitlicher Radiochemotherapie

Dipl.-Phys. Alfred J. Wiesmeth

Dissertation

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie

Retrospektive Studie an 71 Patienten mit Analkarzinom,
behandelt mit einheitlicher Radiochemotherapie

Dipl.-Phys. Alfred J. Wiesmeth

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. Lindner
2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 21.11.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 17.07.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.) Einführung mit Fragestellung.....	2
Historischer Kontext der bearbeiteten Fragestellung.....	2
Aktueller Stand der Wissenschaft / Literatur	2
Fragestellung der Arbeit	3
2.) Allgemeine Einführung zum Analkarzinom	4
Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren	4
Anatomie	4
Histologie	5
Stadieneinteilung nach UICC	6
3.) Patienten und Methoden	8
Tabelle 3: Patienten- und Tumorcharakteristiken	11
Tabelle 4: Behandlungsmodalitäten	12
Radiotherapie	13
Chemotherapie.....	14
Statistische Methoden	15
Nachsorge, Verlaufskontrollen	15
4.) Ergebnisse	16
Eingetretene Ereignisse	16
Überleben des Gesamtkollektivs	17
Überleben in Abhängigkeit von Patienten-, Tumor-, Behandlungskriterien	18
Nebenwirkungen	38
5.) Diskussion der Ergebnisse	41
6.) Zusammenfassung.....	54
7.) Publikationsliste.....	56

1.) Einführung mit Fragestellung

Historischer Kontext der bearbeiteten Fragestellung

Seit Ende der 70er, Anfang der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts kam es weltweit zu einer Änderung der Behandlung von Karzinomen der Analregion (Analkanal / Analrand) und damit zu einer deutlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse, insbesondere im Hinblick auf die Lebensqualität. Bis in die 70er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde das Analkarzinom primär operativ behandelt, meistens mit einer abdomino-perinealen Rektumexstirpation und der damit notwendigen Anlage eines permanenten Colostomas.

1974 veröffentlichte der Franzose J. Papillon aus Lyon einen Artikel über „Radiation Therapy in the Management of Epidermoid Carcinoma of the Anal Region“. Dabei wird über das krankheitsfreie Überleben von 98 Patienten, die in der Zeit von 1949 – 1969 behandelt wurden, berichtet. Die Behandlung erfolgte hauptsächlich mittels interstitieller Brachytherapie, bei einigen Patienten kombiniert mit externer Kobalt-60-Bestrahlung. Es wurde ein krankheitsfreies Gesamtüberleben von 80 % über mehr als fünf Jahre berichtet. In der selben Zeitschrift berichtete 1974 Norman D. Nigro aus Detroit in einem Artikel mit dem Titel “Combined Therapy of Cancer of the Anal Canal: A Preliminary Report”. Es wurden speziell drei Patienten beschrieben, die 1971 und 1972 präoperativ bestrahlt wurden und eine simultane Chemotherapie, teilweise mit 5-FU 1500 mg 24-h-Dauerinfusion über fünf Tage erhielten. Diese Behandlung erfolgte im heutigen Sinne neoadjuvant. Die Strahlendosen lagen in der Größenordnung von 30-35 Gy. Bei den drei Patienten war im histologischen Op.-Präparat kein Tumor mehr nachweisbar. Wegen der hohen pathologischen Ansprechrate wurde versucht, die Radiochemotherapie als definitive Behandlung einzusetzen, um damit eine Alternative zur abdomino-perinealen Rektumexstirpation zu bieten.

Aktueller Stand der Wissenschaft / Literatur

In der Folgezeit wurden mehrere Phase-2-Studien veröffentlicht, in denen mindestens 50 Gy und zwei Zyklen Chemotherapie appliziert wurden (als definitive Radiochemotherapie = RCT); dabei zeigten sich Tumorkontrollraten von 80-90 % und kolostomiefreie Überlebensraten bis zu 70 % nach fünf Jahren (Dunst et al 1987). Es erfolgten mehrere Veröffentlichungen, z. B. Nigro et al 1983, Grabenbauer et al von 1989-2005, Cummings et al 1991 und 2004, Sischy et al 1989.

Weiterhin wurden drei Phase-3-Studien publiziert (UKCCCR Anal Cancer Working Party 1996 = ACT I-Studie), RTOG 87-04 (Flam et al 1996) sowie EORTC 22861-Studie (Bartelink et al 1997). In all diesen Studien erwies sich, dass das Konzept einer primären Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie, evtl. kombiniert mit 5-FU, überlegen ist.

In den folgenden Jahren wurden mehrere klinische Auswertungen und Studien veröffentlicht, in denen man versuchte, sowohl die Radio- als auch die Chemotherapiekonzepte zu verbessern. Unter anderem wurde ein neoadjuvanter Einsatz unter Verwendung von Cisplatin untersucht. Ajani et al 2008 (RTOG 98-11) und Peiffert et al 2012 (ACCORD 03-Studie). Dabei konnte kein Vorteil durch das neoadjuvante Vorgehen nachgewiesen werden. Die Studie der UKCCCR ACT II (James et al 2009) hat die Radiochemotherapie (RCT) in Kombination von 5-FU und Mitomycin-C oder Cisplatin im Vergleich zur gleichen RCT mit anschließender Erhaltungstherapie mit 5-FU und Cisplatin untersucht. Auch hier konnte keine Verbesserung der Ergebnisse nachgewiesen werden.

Mit keinem Regime konnte ein größerer Gewinn für den Patienten erzielt werden als durch die ursprüngliche Kombination einer Radiotherapie mit simultaner 5-FU/Mitomycin-C-Chemotherapie.

Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in einer nachträglich prospektiven Kohortenstudie die Behandlungsergebnisse (sowohl bezüglich der allgemeinen, lokalrezidiv- und colostomiefreien Überlebensrate als auch der Nebenwirkungsquoten) an einem weitgehend homogen und frühzeitig mit 3-D-basierter konformaler Radiotherapie behandelten und im Vergleich zu anderen Publikationen zahlenmäßig durchaus adäquaten Patientenkollektiv einer nichtuniversitären Klinik zu untersuchen und damit auch einen Beitrag zur Versorgungsforschung und zur Qualitätssicherung zu leisten.

2.) Allgemeine Einführung zum Analkarzinom

Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Die Karzinome des Analbereichs sind eher seltene maligne Erkrankungen, deren Inzidenz in den letzten Jahren jedoch deutlich zugenommen hat. Zum Beispiel wurde die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr im Jahr 2000 in den USA auf ca. 3400 geschätzt (Inzidenzrate etwa 1/100.000). Nach den aktuellen Schätzungen der American Cancer Society beträgt dagegen die geschätzte Zahl an Neuerkrankungen in den USA für 2012 6230 (entsprechend einer Inzidenzrate von knapp 2/100.000) und die der Todesfälle 780 (lt. der American Cancer Society, 2012, Atlanta). Das bevorzugte Erkrankungsalter liegt zwischen dem 58. und 64. Lebensjahr mit sinkender Tendenz in den letzten Jahren. Die Inzidenz des Analkanalkarzinoms war bei Frauen 2000 ca. doppelt so hoch (0,7/100.000) wie bei Männern (0,4/100.000) im Gegensatz zum Analrandkarzinom, das häufiger bei Männern auftritt. Im letzten Drittel des 20. Jahrhunderts hat in den USA bei jungen Patienten der Prozentsatz der Männer mit Analkarzinom deutlich zugenommen (Peters 1983). Die Risikofaktoren bestehen in der persistierenden Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV, bes. 16, seltener Typ 18 und 33) über die Vorstufen AIN 2 und AIN 3 und high grade squamous intraepithelial lesions, anamnestisch analem Geschlechtsverkehr, Verkehr mit mehr als 10 Sexualpartnern, Geschlechtskrankheiten in der Anamnese. Außerdem treten sie gehäuft auf bei vorangegangenen Zervix-, Vulva- oder Vaginalkarzinom, weiterhin bei Immunsuppression (100-faches Risiko bei nierentransplantierten Patienten gegenüber Normalbevölkerung; PENN 1986) sowie - ganz bedeutsam - Infektion mit dem HI-Virus. Zigarettenrauchen ist ein relevanter Faktor (2-5-fach erhöhtes Risiko) für die Entwicklung eines Analkarzinoms bei beiden Geschlechtern.

Anatomie

Die Analregion ist unterteilt in den Analkanal und den Analrand. Der Analkanal ist ca. 4 cm lang und reicht vom Beckenboden bis zur Anokutanlinie (oberer bis unterer Rand des Musculus sphinkter internus); unterhalb der Anokutanlinie beginnt der Analrand, er umfasst 2-3 cm der perianalen Haut. Die Schleimhautauskleidung des Analkanals wird in drei Zonen unterteilt: 1.) die obere oder kolorektale Zone, 2.) die mittlere oder transitionale Zone sowie 3.) die untere oder Plattenepithelzone zwischen Linea dentata und Analrand, siehe Abbildung 1.

(Modifiziert mit Ergänzungen: Aus Südwestdeutsches Tumorzentrum. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom. 3. Auflage Juni 2009)

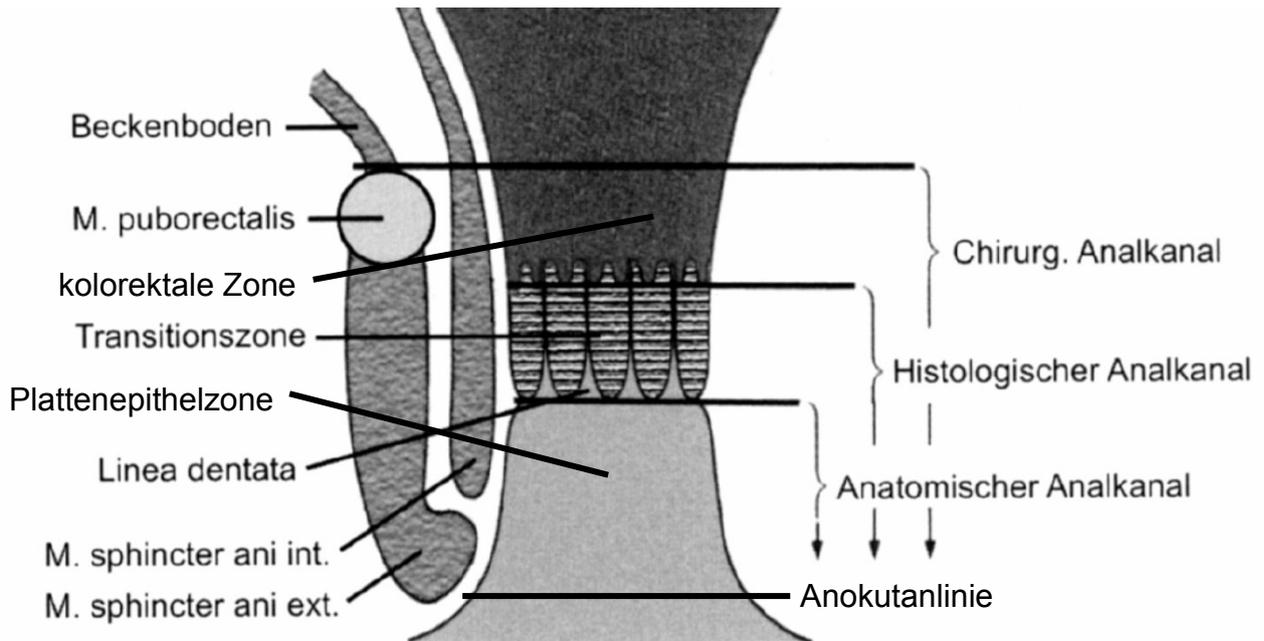


Abbildung 1: Anatomie des Analkarzinoms

Histologie

Die weitaus häufigsten Analkarzinome werden repräsentiert durch die Plattenepithelkarzinome (ca. 75-80 %) mit der Untergruppe der Transitionalzellkarzinome, kologene oder basaliode Karzinome (in der Nähe der Linea dentata liegend mit Übergang zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom), weiterhin die Adenokarzinome (je nach Literaturangabe zwischen 7 und 15 %). Sehr selten sind kleinzellige Karzinome und Melanome.

Die Graduierung sowohl der meisten Plattenepithelkarzinome als auch der Adenokarzinome in dieser Arbeit erfolgte vierstufig, wobei nach neuerer Literatur eher ein zweistufiges Grading der Plattenepithelkarzinome und der Adenokarzinome empfohlen wird. Low grade = G1, G2 und high grade = G3, G4 (Hermanek et al 2007).

Die Tumorausbreitung kann per continuitatem auf das untere Rektum erfolgen und auf die Nachbarorgane (z. B. Vulva und Vagina). Die Lymphabflusswege betreffen die Lymphknotenstationen pararektal (anorektal) und die Iliaca-interna-Lymphknoten sowie die Nodi lymphatici inguinales, zu denen insbes. die Lymphe des Analrandes drainiert. Fernmetastasen sind eher seltener und betreffen hauptsächlich Leber und Lunge.

Stadieneinteilung nach UICC

Die Einteilung des klinischen und pathologischen Stadiums erfolgt nach der TNM-Klassifikation der UICC, die für Analkanalbereich und Analrandbereich unterschiedlich ist, in dieser Arbeit hauptsächlich retrospektiv nach der 7. Auflage von 2010.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation / Stadiengruppierung UICC 2009 / 7. Auflage (Wittekind u. Meyer, 2010)

T - Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ, Morbus Bowen, hochgradige plattenepitheliale intraepitheliale Läsion (HISL), anale intraepitheliale Neoplasie (AIN II-III)
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber 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

Entsprechend der Zuordnung zu den verschiedenen Kategorien wird der Tumor in ein Stadium eingruppiert.

Stadiengruppierung

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2, T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadium IIIB	T4	N1	M0
	Jedes T	N2, N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

3.) Patienten und Methoden

Zwischen Januar 1991 und September 2010 wurden im Institut für Strahlentherapie und radiologische Onkologie des Klinikums Ingolstadt / Ärztliche Leitung Chefarzt Prof. Dr. med. Helmut Lindner (Strahlentherapie eines peripheren Großklinikums der Versorgungsstufe III) insgesamt 71 Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem Analkarzinom (60 Frauen und 11 Männer) behandelt.

Die Langzeitbeobachtung analysiert die Behandlungsergebnisse dieser Patientinnen und Patienten im Sinne einer „**nachträglich prospektiven Kohortenstudie**“. Der Nachbeobachtungszeitraum reichte bis incl. Februar 2012. Da bei dieser Beobachtung nur Patientinnen und Patienten ausgewertet werden sollten, die sich einer primären Radiotherapie und/oder Radiochemotherapie unterzogen, mussten von diesen 71 Patientinnen/Patienten noch 12 aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden:

Tabelle 2: Gründe für den Ausschluss von 12 Patienten aus unserem Kollektiv

Gesamtzahl der Patienten n = 12	Ausschlussgründe
n = 4	RCT erst nach abdominoperinealer Rektumexstirpation
n = 1	RCT nach Hartmann-OP
n = 3	Fernmetastasierung bereits bei Erstdiagnose
n = 2	RCT erst nach lok. / LK Rezidiv und Fernmetastasen
n = 1	Beginn der RCT deutlich verzögert wg. Wundheilungsstörung nach lokaler OP
n = 1	Abbruch der RT nach drei Fraktionen bei erheblich reduziertem AZ.

Eine Patientin erhielt die Radiochemotherapie erst nach einem Lymphknotenrezidiv inguinal. Bei einer weiteren Patientin begann die Radiochemotherapie erst nach deutlich verzögerter Wundheilung nach vorheriger operativer Entfernung eines kleinen Analkarzinoms. Bei einer Patientin musste wegen eines erheblich reduzierten Allgemeinzustands die Bestrahlung bereits nach drei Fraktionen endgültig abgebrochen werden. Eine weitere Patientin wurde erstmals bei einem lokalen Rezidiv mit zusätzlichen Fernmetastasen bestrahlt. In vier Fällen war eine abdominoperineale Rektumexstirpation vor Radiochemotherapie erfolgt, in einem Fall eine Hartmann-OP. In drei Fällen erfolgte der Ausschluss wegen Fernmetastasierung bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Die Altersspanne der Frauen betrug 36-88 Jahre bei Erstdiagnose (Mittelwert 64,7 und Median 68 Jahre) und der Männer bei Erstdiagnose 47-93 Jahre (Mittelwert 65,6 und Median 67,5 Jahre).

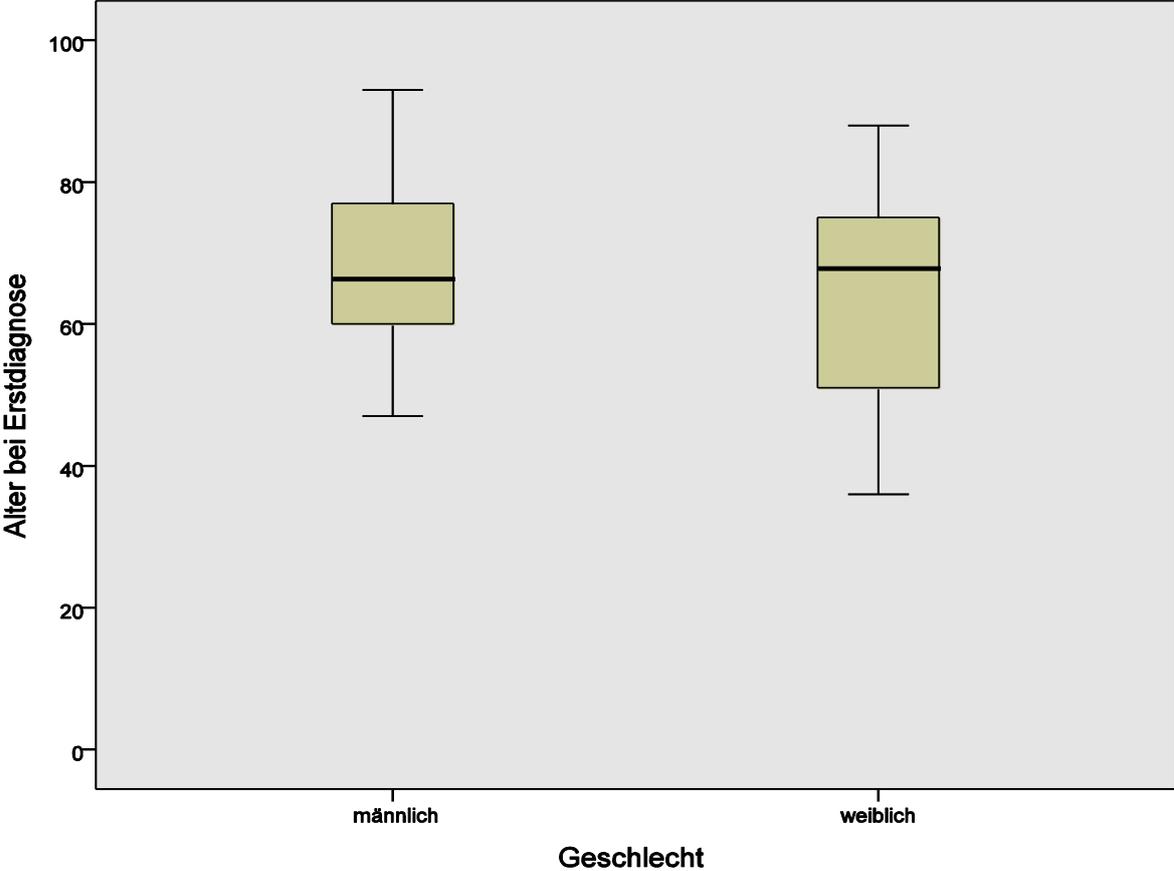


Abbildung 2: Altersmittel der Patienten aufgeteilt nach Geschlecht

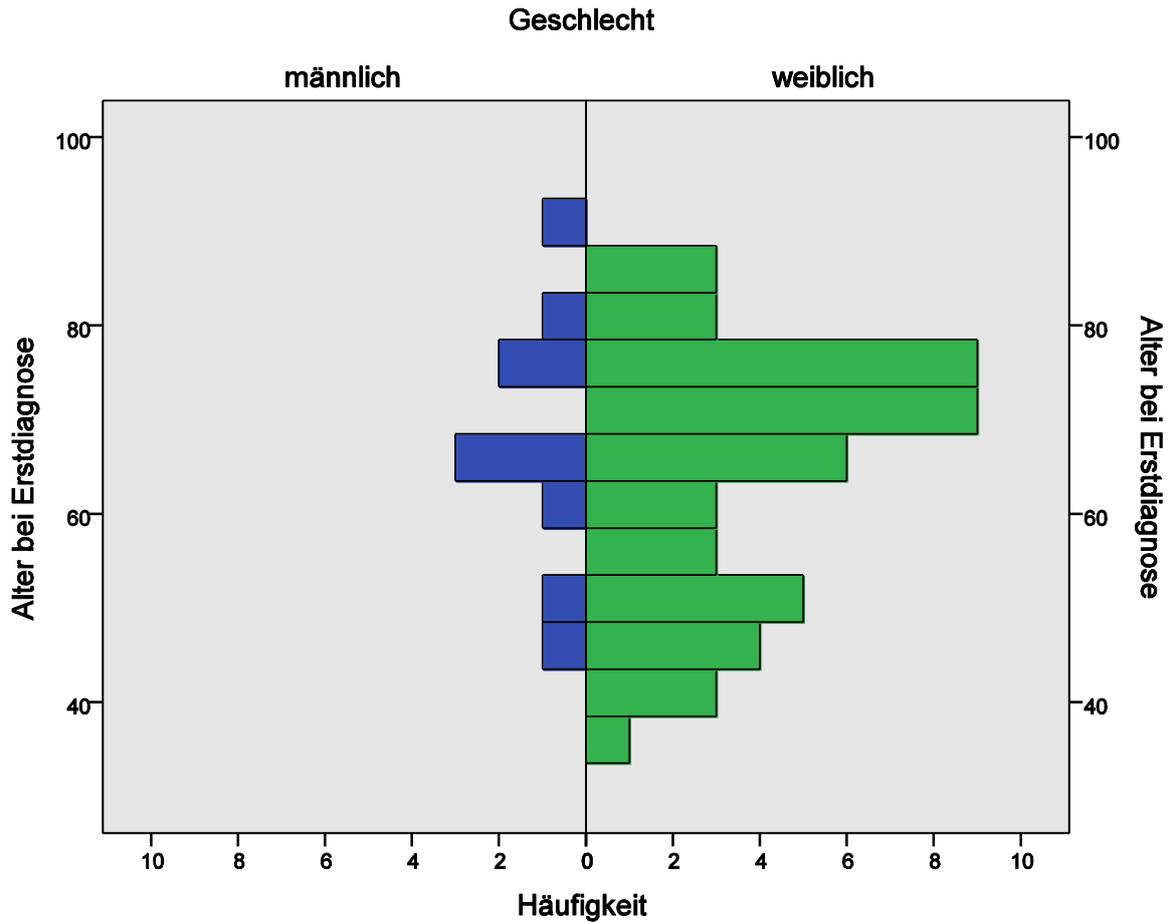


Abbildung 3: Altersverteilung der männlichen und weiblichen Patienten

Der Nachbeobachtungszeitraum für die letztlich 59 ausgewerteten Patientinnen/Patienten (49 Frauen und 10 Männer) erstreckte sich über eine Spanne von 2-174 Monaten mit einem Mittelwert von 57,3 Monaten und einem Median von 38 Monaten.

Die Patientencharakteristika und die Behandlungsmodalitäten sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 3: Patienten- und Tumorcharakteristiken

Charakteristik	N (%) oder Median (Spanne)
Geschlecht	
m	10 (17)
w	49 (83)
Gesamt	59 (100)
Alter bei Erstdiagnose	
m	68 (47-93)
w	68 (36-88)
Gesamt	59 (100)
Tumorsitz	
Analkanal	52 (88)
Analrand	4 (7)
Beides	3 (5)
Gesamt	59 (100)
T-Stadium	
T1	12 (20)
T2	18 (31)
T3	15 (25)
T4	6 (10)
Tx	8 (14)
Gesamt	59 (100)
N-Stadium	
N0	32 (54)
N1	7 (12)
N2	7 (12)
N3	1 (2)
Nx	12 (20)
Gesamt	59 (100)
UICC-Stadium	
I	12 (20)
II	14 (24)
III A	11 (19)
III B	8 (13)
Nicht genauer klassifizierbar wegen Tx/Nx	14 (24)
Gesamt	59 (100)
Histologie	
Plattenepithelkarzinome	48 (81)
Transitionalzell-, basaloide-, kloagene und kleinzellige Karzinome	7 (12)
Adenokarzinome	4 (7)
Gesamt	59 (100)
Grading	
gut differenziert G1	3 (5)
mäßig differenziert G2	28 (48)
wenig differenziert/entdifferenziert G3-4	26 (44)
nicht genauer graduiert	2 (3)
Gesamt	59 (100)
low grade (G1-2)	31(52,5)
high grade (G3-4)	28 (47,5)
Gesamt	59 (100)

Tabelle 4: Behandlungsmodalitäten

Charakteristik	N (%) oder Median/Mittelwert (Spanne)
Lokale Excision vor RCT	
Ja	17 (29)
Nein	42 (71)
Gesamt	59 (100)
Gesamtdosis (Gray)	50,4/51,4 (45,0-64,8)
Gesamtbehandlungsdauer (in Tagen)	41/47,9 (35-94)
Brachytherapieboost	
Ja	1 (2)
Nein	58 (98)
Gesamt	59 (100)
Chemotherapie Mitomycin C	
Volle Dosis 2 Zyklen	41 (69,5)
Dosis reduziert	5 (8,5)
Keine	13 (22)
Gesamt	59 (100)
5-FU	
Volle Dosis 2 Zyklen	49 (83)
Dosis reduziert	6 (10)
Keine	4 (7)
Gesamt	59 (100)
Behandlungsunterbrechungen	
Keine	39 (66)
Geplant	6 (10)
Nicht geplant	14 (24)
Gesamt	59 (100)

Es wurde aufgeteilt nach den Stadien p/cT1 bis p/cT4/Tx und nach cN0 bis p/cN3/Nx. Weiterhin nach Histologie und Differenzierungsgrad. Untersucht wurden die Hämatotoxizitäten und die Hautreaktionen. Über die sonstigen gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen konnte aufgrund der nicht vollständigen Dokumentation keine aussagekräftige Beurteilung erfolgen.

Weiterhin wurde untersucht die lokale Kontrolle, das krankheitsfreie und colostomiefreie Überleben nach jeweils fünf Jahren sowie das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der UICC-Klassifikation I-III, gesondert auch noch nach der T- und N-Klassifikation. Außerdem wurde das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit von vollständig verabreichter Chemotherapie und dosisreduzierter und/oder abgebrochener und nicht verabreichter Chemotherapie untersucht. Eine Überlebensfunktion nach dem Alter (≥ 65 Jahre sowie ≤ 64 Jahre) wurde erstellt. Weiterhin wurden Behandlungsergebnisse für den Zeitraum vor 2000 und für den Zeitraum nach 2000 miteinander verglichen sowie das Gesamtüberleben nach Graduierungsgrad des Primärtumors dargestellt.

Praetherapeutische Untersuchungen beinhalteten ausführliche Anamnese, physikalische Untersuchung einschl. digital-rektaler Untersuchung und Palpation der Lymphknotenstationen, insbes. der Leisten, Recto-/Prokto- und Coloskopie, abdomineller Ultraschall und/oder CT-Untersuchung Becken/Abdomen. Außerdem erfolgte in den meisten Fällen eine Endosonografie, in den letzten Jahren auch eine zusätzliche Kernspintomografie des Beckens.

Radiotherapie

Von den letztlich 59 ausgewerteten Patientinnen/Patienten unterzogen sich alle einer definitiven externen perkutanen Radiotherapie mit einer Gesamtdosis incl. evtl. Boost von 45-64,8 Gy. Anfang der 90er Jahre wurde im ersten Zyklus meistens noch über isozentrische ap/pa-Felder mit 12 MV Photonen, ansonsten meistens in 3-D-geplanter isozentrischer konformierender 4- oder 5-Felder-Technik mit teilweise 6 MV, 12 MV Photonen, größtenteils jedoch mit 18 MV Photonen bestrahlt. Die Leistenfelder wurden teilweise integriert in den Mehrfelderplan mit 9-20 MeV Elektronenstehfeldern bestrahlt.

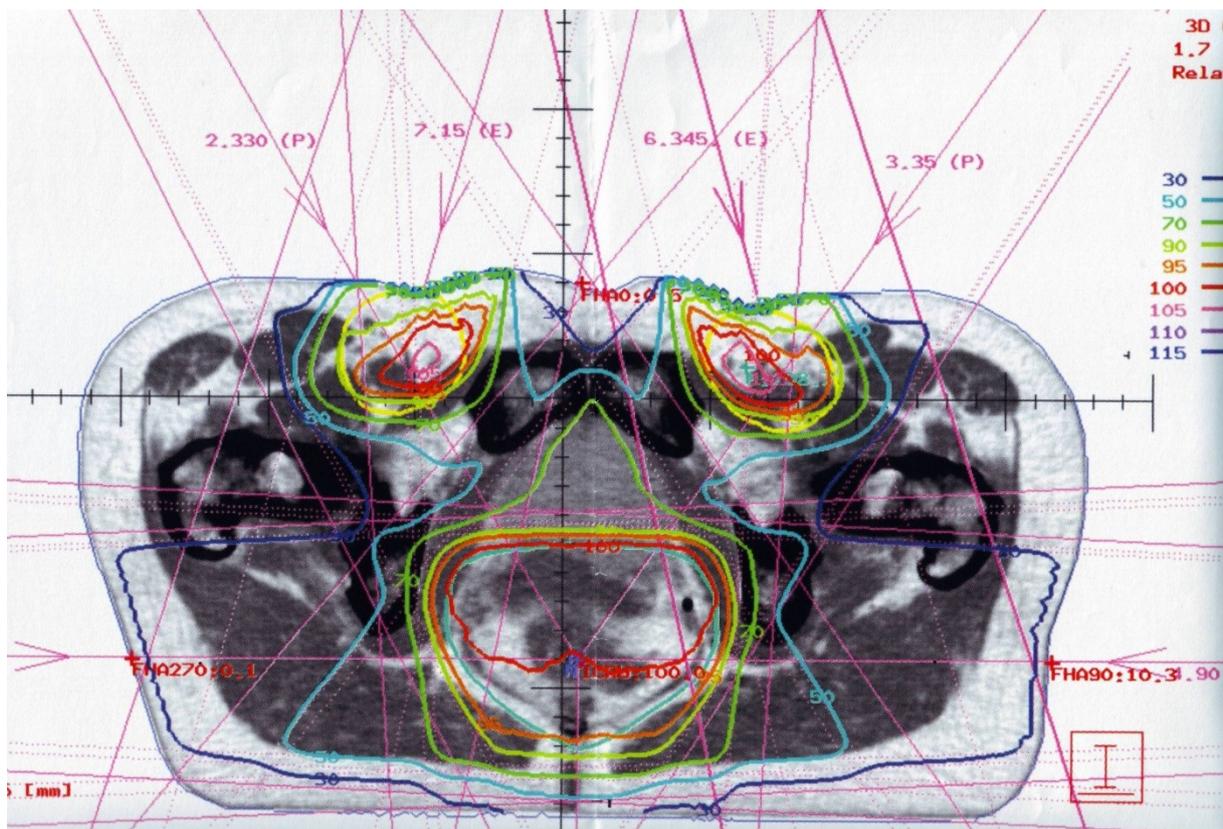


Abbildung 4: Planbeispiel für eine verwendete 3D-Bestrahlungstechnik (isozentrische 5-Felder Technik für Photonen sowie zwei integrierte Elektronenfelder zur Leistenbestrahlung)

27 der 59 Patientinnen/Patienten erhielten eine Boostbestrahlung auf den Tumor mit einer Dosisspanne von 9-14,4 Gy sowohl über Elektronenstehfelder als auch über 3-D-geplante Photonen-Zielvolumina, einige Patientinnen/Patienten erhielten einen Boost sequentiell mit Elektronen/Photonen, einmal wurde ein HDR-Brachytherapieboost (4,0 Gy) verabreicht.

Die Dosis im Bereich der bestrahlten Leistenregionen lag zwischen 36 und 57,6 Gy. Die Einzeldosis betrug meistens 1,8 Gy 5-mal wöchentlich. Bei 19 Patientinnen/Patienten wurden Bestrahlungspausen zwischen 5 und 43 Tagen (Median 17,5 Tage) eingelegt, Anfang der 90er Jahre aus konzeptionellen Gründen sowie ansonsten wegen Nebenwirkungen \geq Grad III (Hautreaktionen/Hämatotoxizität).

Die mit CT definierten Zielvolumina umschlossen den Primärtumor mit einem Sicherheitsabstand von 2,5-3 cm, außerdem inkludierten sie die perianalen und praesakralen sowie die Iliaca-interna-Lymphknotenstationen bds. bis in Höhe der Iliaca-communis-Gefäße (ca. Höhe Unterrand der ISG-Gelenke), außerdem die Iliaca-externa-Lymphknoten und insbes. die inguinalen Lymphknotenregionen bds. mit einem entsprechenden Sicherheitsabstand. Die Patientinnen/Patienten wurden ausschließlich in Rückenlage bestrahlt. Es wurden orthogonale Verifikationsaufnahmen mindestens einmal pro Woche durchgeführt, Anfang der 90er Jahre mit Film, später mit EPID.

Chemotherapie

Von den 59 Patientinnen/Patienten erhielten 42 die komplette Chemotherapie mit jeweils 2 Zyklen, Tag 1 und Tag 29 10 mg Mitomycin C pro m^2 KOF (maximal 18 mg absolut) sowie Tag 1 – 4 und Tag 29 – 32 jeweils 1000 mg 5-FU pro m^2 KOF (maximal 1980 mg täglich absolut).

Bei vier Patienten wurde keinerlei Chemotherapie verabreicht. Dreimal war der deutlich reduzierte Allgemeinzustand die Ursache; bei einer Patientin, die aufgrund ihrer HIV-Injektion eine retrovirale Behandlung erhielt, wurde von den konsultierten internistischen Onkologen die Chemotherapie damals abgelehnt, während nach heutigen Vorstellungen (Fraunholz et al 2012) keine Kontraindikation gegeben wäre. Bei neun Patienten erfolgte nur die Gabe von 5-FU. Bei drei Patienten musste wegen Hämatotoxizität die Dosis reduziert und bei weiteren drei deswegen die Chemotherapie abgebrochen werden.

Statistische Methoden

Die Datenauswertung wurde mit der Statistiksoftware SPSS für Windows Version 16,0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) vorgenommen. Als deskriptive Statistiken für quantitative Merkmale wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Quantilswerte sowie Spannweiten (Minimum und Maximum) angegeben. Für kategoriale Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten (in %) berichtet.

Die Analyse von Überlebenszeiten erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode sowie unter Einsatz von Cox-Regressionsmodellen. Im Zuge dieser Analysen wurden die geschätzten 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten (\pm Standardfehler) sowie die Schätzungen von Risikoverhältnissen (Hazard Ratios) mit 95 % Konfidenzintervallen (KI) angegeben. Explorative Gruppenvergleiche hinsichtlich der Ereigniszeitverteilungen wurden mit dem log-Rank-Test vorgenommen. Aufgrund der geringen Ereigniszahl konnten keine multivariablen Überlebenszeitanalysen vorgenommen werden. Alle statistischen Analysen erfolgten zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.

Die statistische Analyse erfolgte unter beratender Hilfestellung des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München, mit freundlicher Unterstützung von Herrn Diplom-Statistiker Dr. rer. nat. Tibor Schuster.

Nachsorge, Verlaufskontrollen

Die Verlaufsbeobachtungen erfolgten im Rahmen von regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen in unserem Institut sowie bei internistischen Onkologen, außerdem bei Gastroenterologen mit Kontroll-PE's sowie bei Chirurgen. Langjährige Verlaufsbeobachtungen über 5-10 Jahre wurden zum Teil über ausführliche telefonische Nachfragen bei den Hausarztpraxen und/oder bei den Praxen der internistischen Onkologen erhoben.

4.) Ergebnisse

Eingetretene Ereignisse

Von den 71 Patienten im Behandlungszeitraum von 1991 – 2010 wurden aus den oben genannten Gründen letztlich 59 ausgewertet. Die Tumor- und Behandlungscharakteristiken sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Die folgende Tabelle (Abb. 5) und graphische Darstellung zeigt den Altersmittelwert und Altersmedian bei Erstdiagnose der behandelten Patienten/Patientinnen in den Zeiträumen 1991-1995; 1996-2000; 2001-2005 und 2006-2010. Daraus ist die kontinuierliche Abnahme des durchschnittlichen Alters bei Erstdiagnose des Analkarzinoms im Zeitraum von 1991-2010 ersichtlich.

Tabelle 5: Alter bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Diagnosezeitraum

Erstdiagnose	1991 - 1995	1996 - 2000	2001 - 2005	2006 - 2010
Anzahl	11	12	23	13
Altersmittelwert bei ED	72,5	69,4	65,0	55,8
Altersmedian bei ED	77	71	68	55

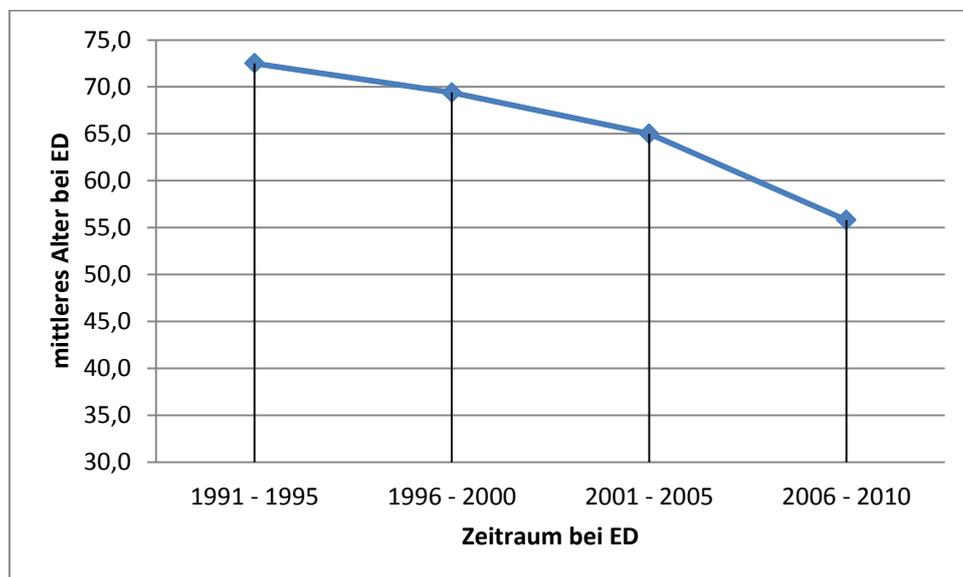


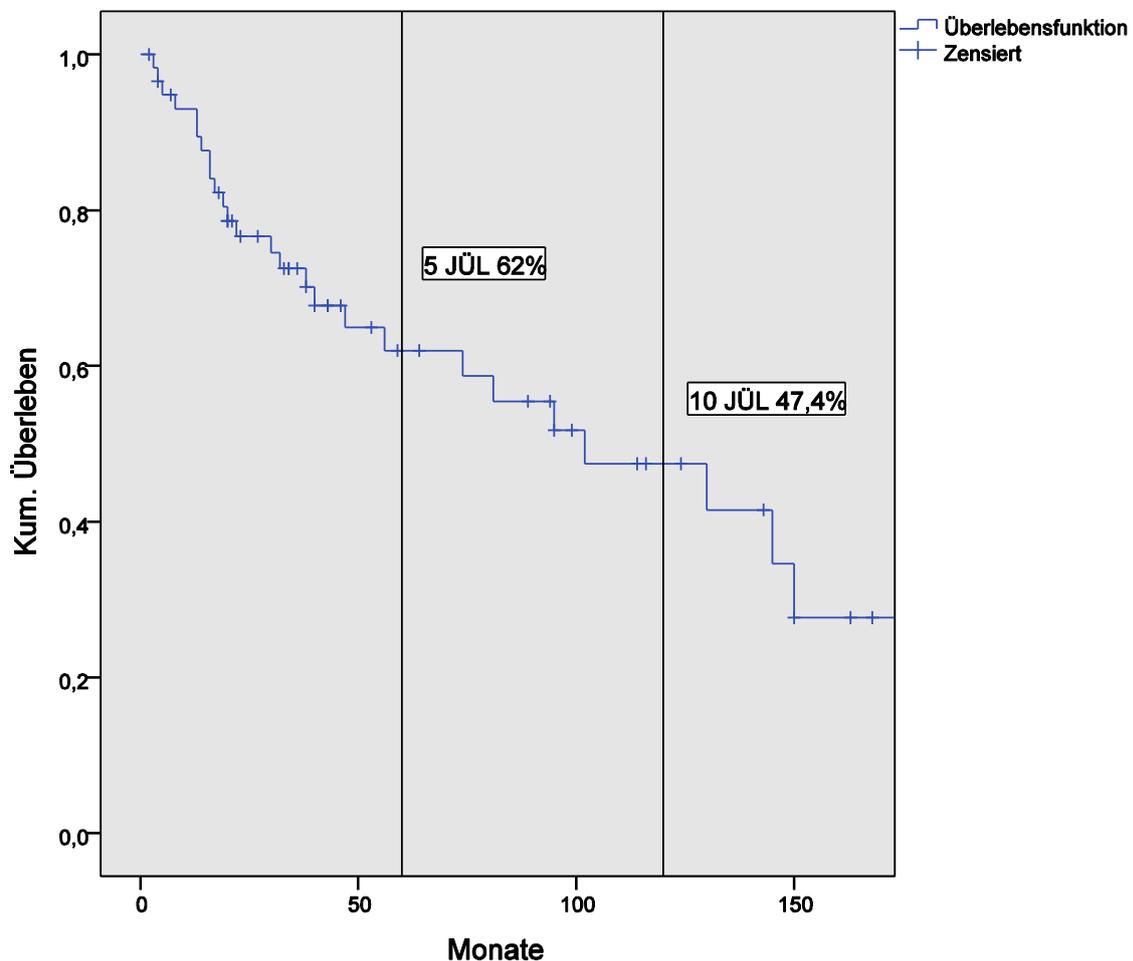
Abbildung 5: Graphische Darstellung zu Alter bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Zeitraum 1991 – 2010.

Eine komplette klinische Remission erreichten 52 (88%) der 59 Patienten in einem Zeitraum von sechs Wochen bis drei Monaten nach Abschluss der Behandlung.

Bei sechs kam es zu keiner kompletten Remission. Bei einer Patientin war der lokale Remissionsstatus fraglich (nicht entschieden). Eine sichere Persistenz des Primärtumors bestand somit bei sechs Patienten/Patientinnen (10%).

Überleben des Gesamtkollektivs

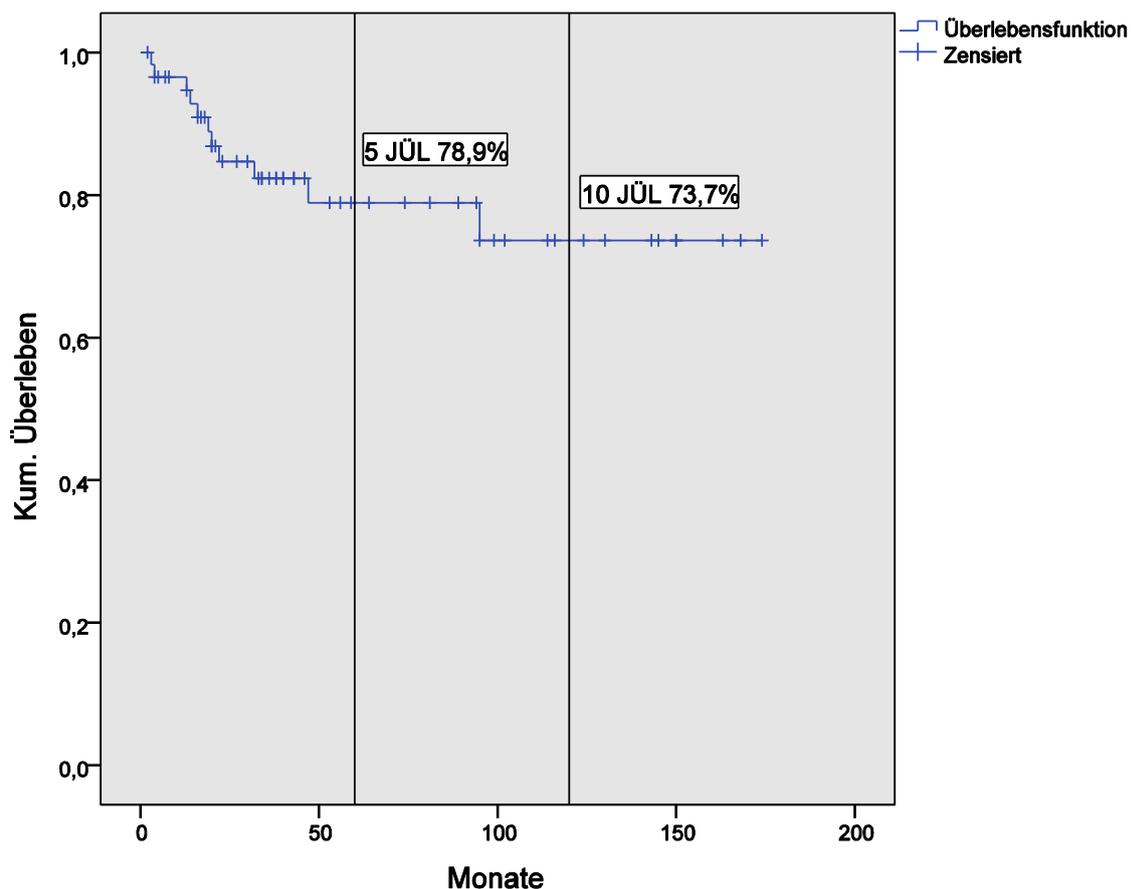
Die Kaplan-Meier-Darstellung 1 zeigt das Gesamtüberleben aller nachbeobachteten Patienten unter Einschluss der tumorbedingten und nichttumorbedingten Todesfälle als Ereignisse.



Kaplan-Meier Darstellung 1: Gesamtüberleben aller Patienten (tumorspez. + nichttumorspez.)

Überleben in Abhängigkeit von Patienten-, Tumor-, Behandlungskriterien

Das tumorspezifische Überleben wird in der Kaplan-Meier-Darstellung 2 gezeigt. Es betrug nach zwei Jahren 84,7% mit einem 95 % Konfidenzintervall von 94,7 – 74,7%. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 78,9% mit einem Konfidenzintervall von 90,9 – 66,9 %, die 10-Jahresüberlebensrate 73,7% mit einem Konfidenzintervall von 89,1% - 58,3%.



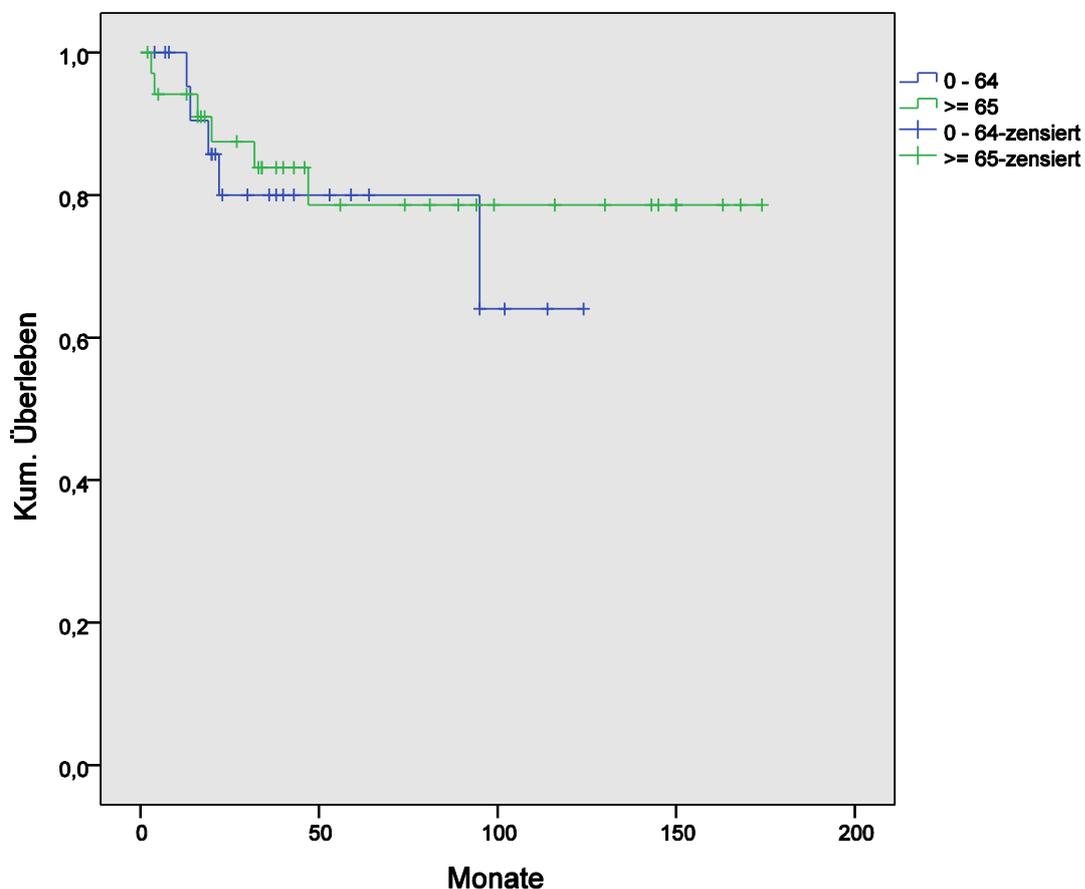
Kaplan-Meier Darstellung 2: Tumorspezifisches Überleben

Insgesamt kam es in einem maximalen Nachbeobachtungszeitraum von 174 Monaten zu 11 durch den Tumor bedingten Todesfällen (18,6% der nachbeobachteten Patienten).

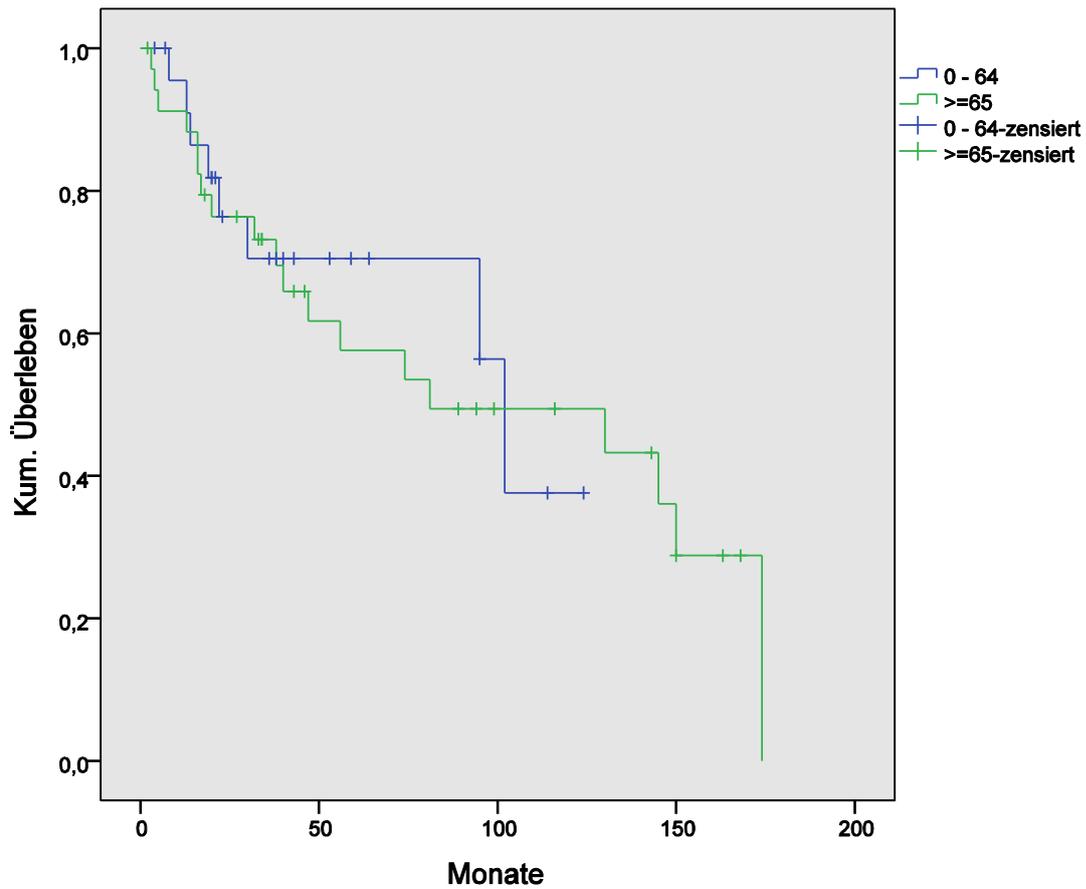
15 Patienten verstarben an einem nicht tumorbedingten Tod, darunter sieben Patienten an kardialer Problematik in einem Zeitraum zwischen 19 und 146 Monaten nach Erstdiagnose (sechs an Herzinfarkt und einer an Herzversagen).

Ein Patient verstarb 131 Monate nach Erstdiagnose (ED) an metastasierendem Prostatakarzinom, eine Patientin 14 Monate nach ED an COPD, eine Patientin 57 Monate nach Op. einer Sigmastenose (Spätfolge der vorangegangenen Bestrahlung), eine Patientin verstarb 22 Monate nach ED durch Suizid, zwei Patientinnen an Altersschwäche im Zustand der Demenz 74 und 150 Monate nach ED. Ein Todesfall war bedingt durch eine Hirnblutung zehn Monate nach ED und ein Todesfall durch Leberzirrhose/Diabetes 18 Monate nach ED.

Die Überlebensfunktionen nach Einteilung in Altersgruppen von 0-64 Jahren sowie von 65 Jahren und älter mit 24 bzw. 35 Patienten zeigen die Kaplan-Meier-Darstellungen 3 und 4.



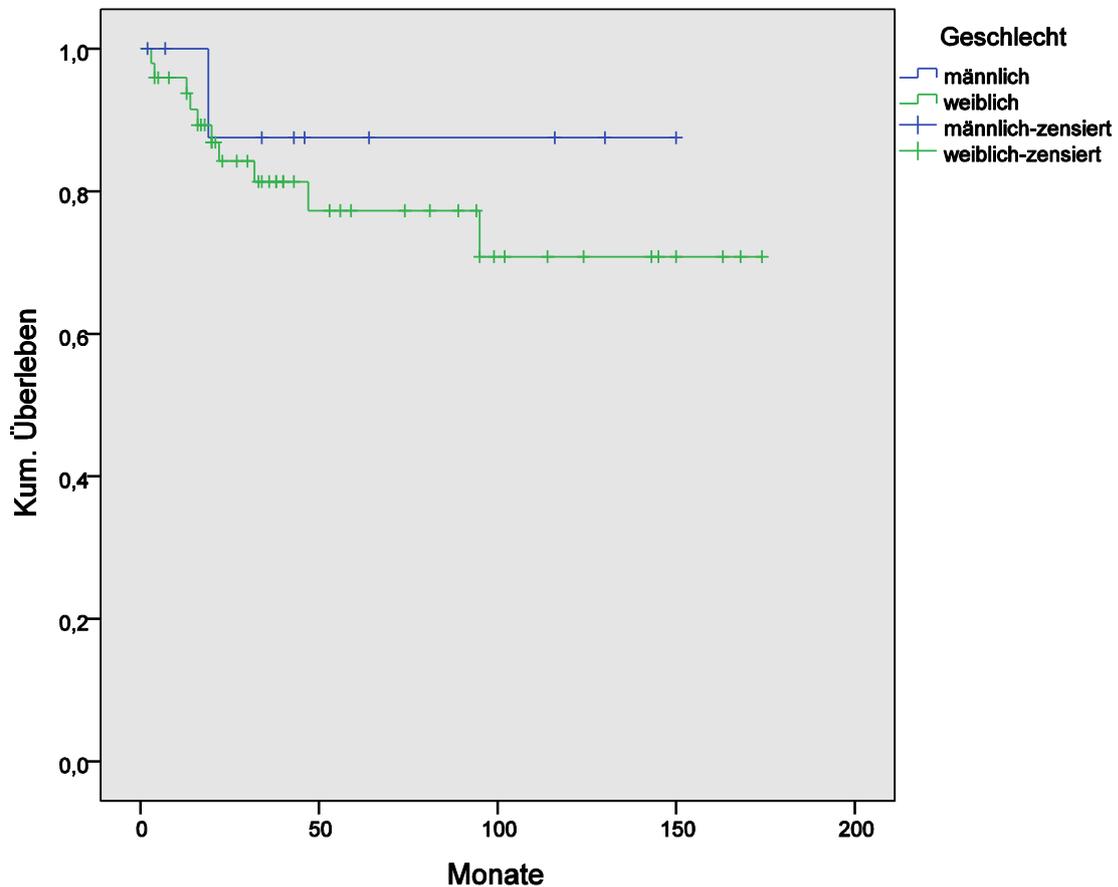
Kaplan-Meier-Darstellung 3: tumorspezifisches Überleben in zwei Altersgruppen



Kaplan-Meier-Darstellung 4: Gesamtüberleben (tumorspez. + nichttumorspez.) in zwei Altersgruppen

Beim tumorspezifischen und allgemeinen Überleben war kein Unterschied festzustellen ($p=0,634$ bzw. $0,854$).

Die tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht (männlich 10 und weiblich 49) zeigt die Kaplan-Meier-Darstellung 5. Bei einem Trend zur höheren Überlebensquote bei Männern ist kein signifikanter Unterschied ($p=0,487$) festzustellen.



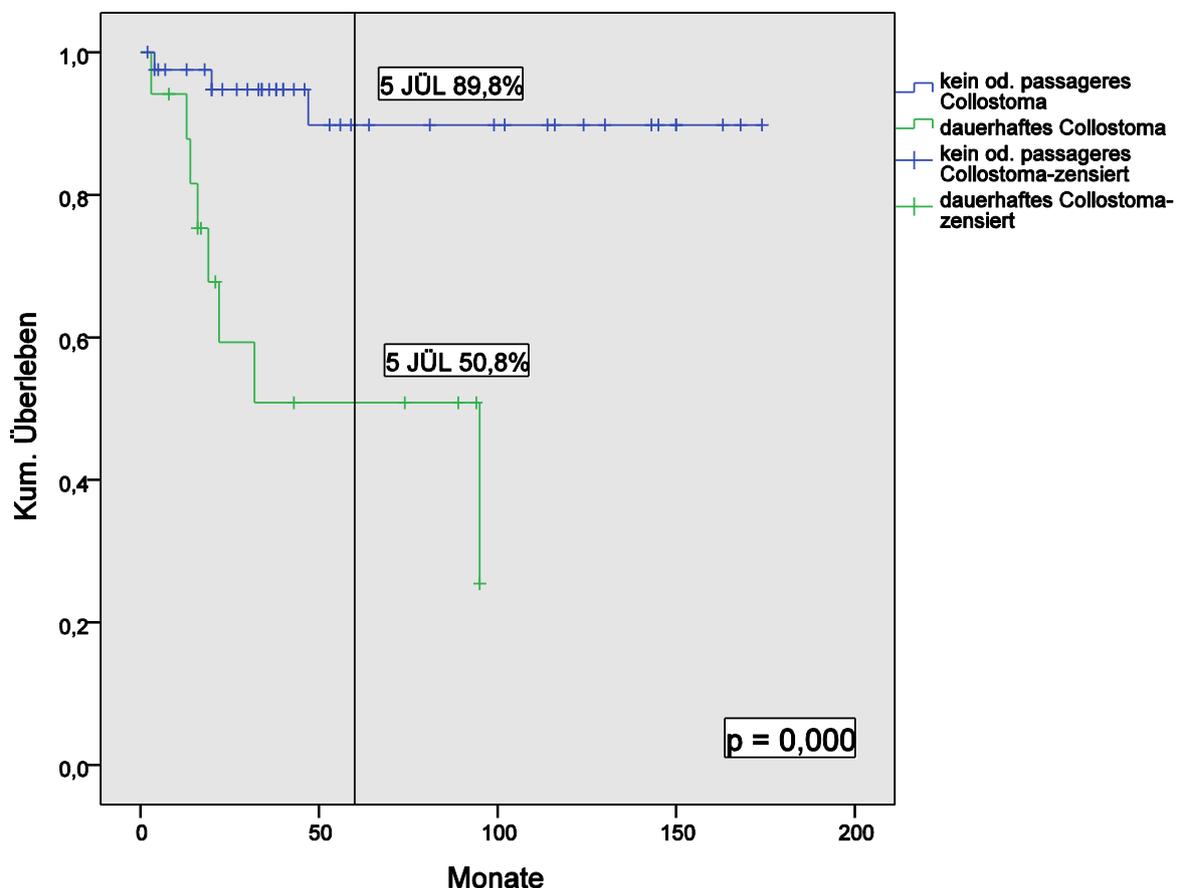
Kaplan-Meier-Darstellung 5: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts

Nach 5 Jahren waren entsprechend der Kaplan-Meier-Methode 63,9 % aller Patienten colostomiefrei überlebend.

Die Kaplan-Meier-Darstellung 6 zeigt die Überlebensfunktion der Patienten, die entweder kein oder nur ein passageres (hier erfolgte eine Anus-praeter-Rückverlagerung) Colostoma hatten im Vergleich zu denen, die ein dauerhaftes Colostoma hatten.

Die 5-Jahresüberlebensrate der ersten Gruppe (42 Pat.) betrug 89,8 % mit einem Konfidenzintervall von 100 – 78 %. Dieser Wert blieb ab 47 Monaten konstant. Die 5-Jahresüberlebensrate der 17 Pat. mit dauerhaftem Colostoma lag bei 50,8 % mit einem Konfidenzintervall von 78,2 % - 23,4 %.

Die tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit dieser beiden Gruppen weist eine sehr hohe Signifikanz auf mit einem p-Wert von 0,000.



Kaplan-Meier-Darstellung 6: Tumorspezifisches Überleben ohne und mit Colostoma

Die Kaplan-Meier-Darstellungen 7 und 8 zeigen die tumorspezifische und allgemeine Überlebensfunktion entsprechend der Einteilung nach der UICC-Klassifikation von 2010.

Stadium I: 12 Pat.

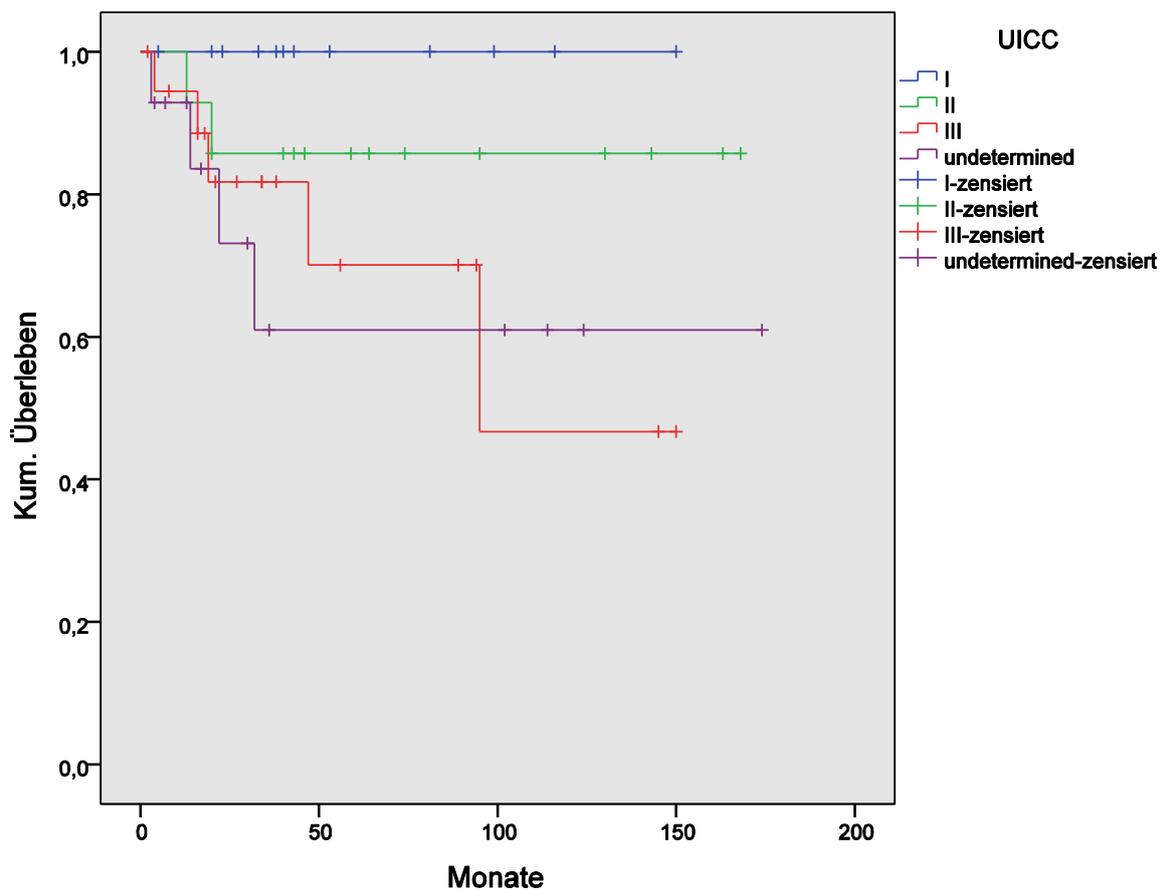
Stadium II: 14 Pat.

Stadium III: 19 Pat.

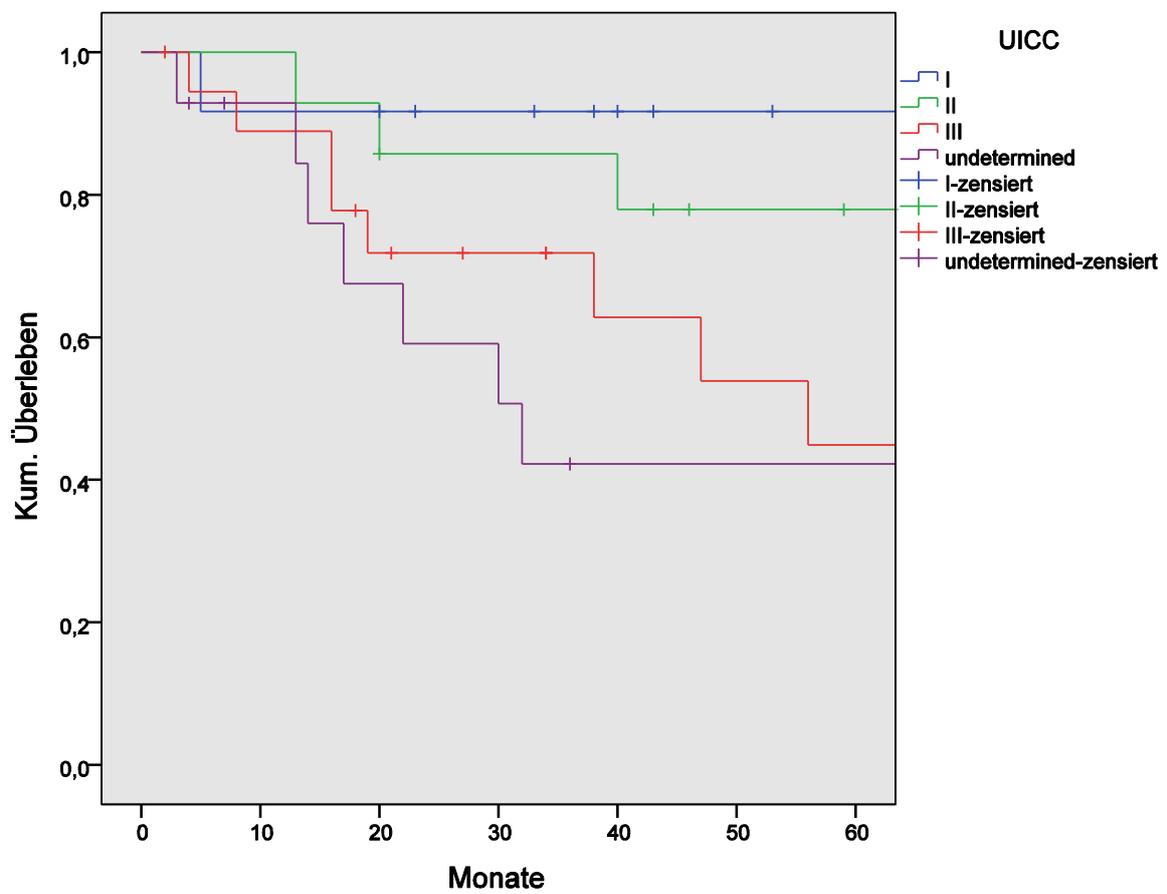
Stadium nicht genauer bestimmbar: 14 Pat. (meistens Stadium II/III)

In der Gruppe UICC I starb kein Patient durch die Primärtumorerkrankung und/oder Metastasen. In der Gruppe UICC II starben 2 von 14 Pat., in der Gruppe UICC III 5 von 19 Pat. und in der nicht genauer definierbaren Gruppe starben 4 von 14 Patienten.

Zwischen I und III besteht bezüglich des tumorspezifischen Überlebens eine Signifikanz mit $p=0,048$ ebenso auch bezüglich Gesamtüberlebens mit $p=0,044$.



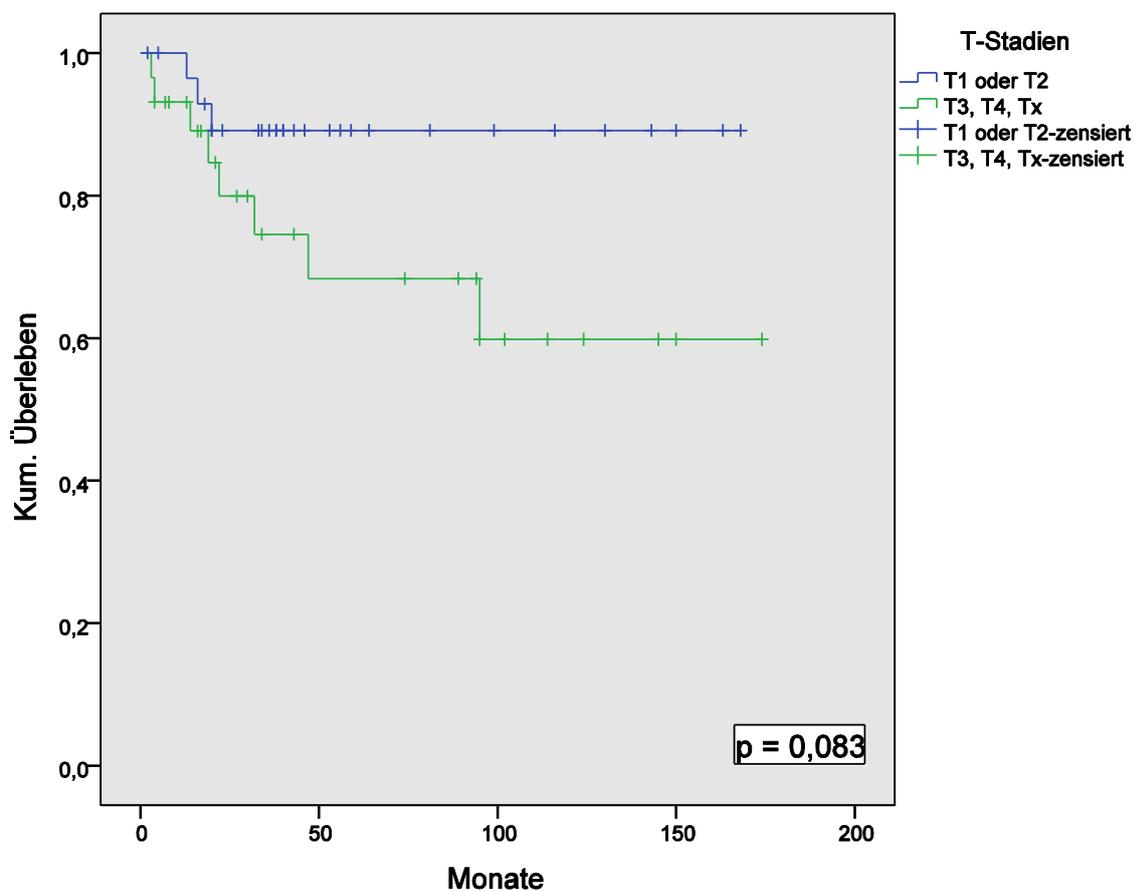
Kaplan-Meier-Darstellung 7: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der UICC-Klassifikation



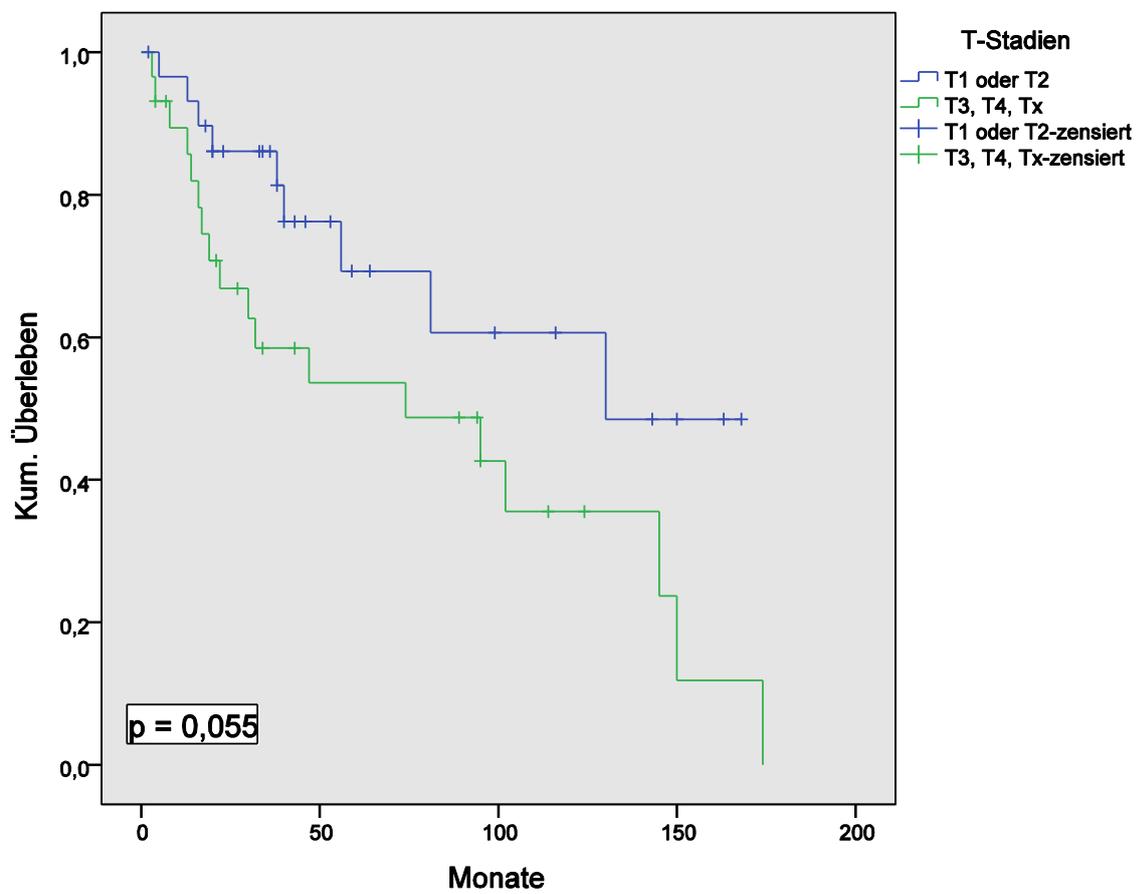
Kaplan-Meier-Darstellung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der UICC-Klassifikation

Die in der Kaplan-Meier-Darstellung 9 aufgetragene tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit der Gruppen T1/T2 (30 Pat.) und T3/T4/Tx (29 Pat.) zeigt in der Gruppe T1/T2 gegenüber der Gruppe T3/T4/Tx einen deutlichen Trend zur Erhöhung der Überlebensrate mit einem p-Wert von 0,083. Auch die allgemeinen Überlebensraten (Kaplan-Meier-Darstellung 10) weisen mit einer Signifikanz von $p=0,055$ in die gleiche Richtung.

Festzuhalten ist, dass die Klassifikation T_x fast ausschließlich bei Tumoren erfolgte, bei denen nicht sicher zwischen T_3 und T_4 unterschieden werden konnte.



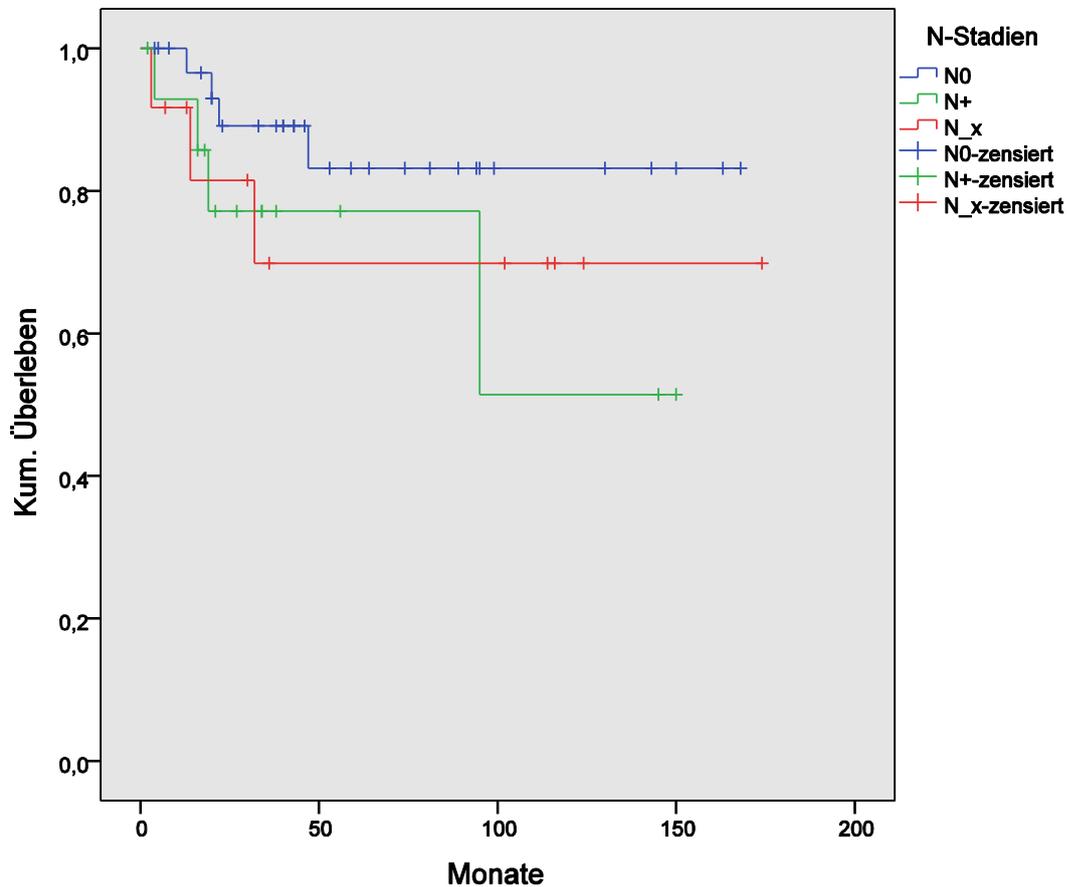
Kaplan-Meier-Darstellung 9: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Tumorgroße



Kaplan-Meier-Darstellung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorgöße

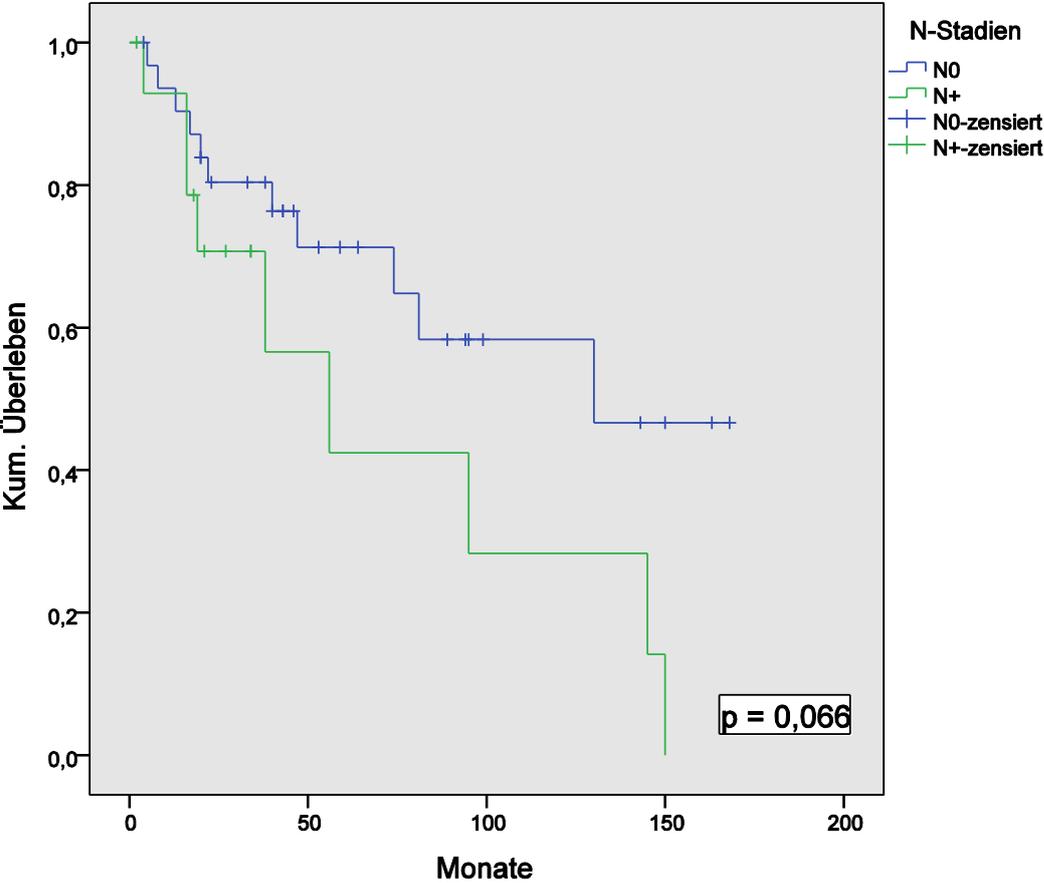
Die Kaplan-Meier-Darstellung 11 zeigt die tumorspezifische Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus.

Der Vergleich der Gruppe N0 mit der Gruppe N+/Nx ergibt einen p-Wert von 0,156, der Vergleich der N0-Gruppe mit der N+-Gruppe einen p-Wert von 0,179.



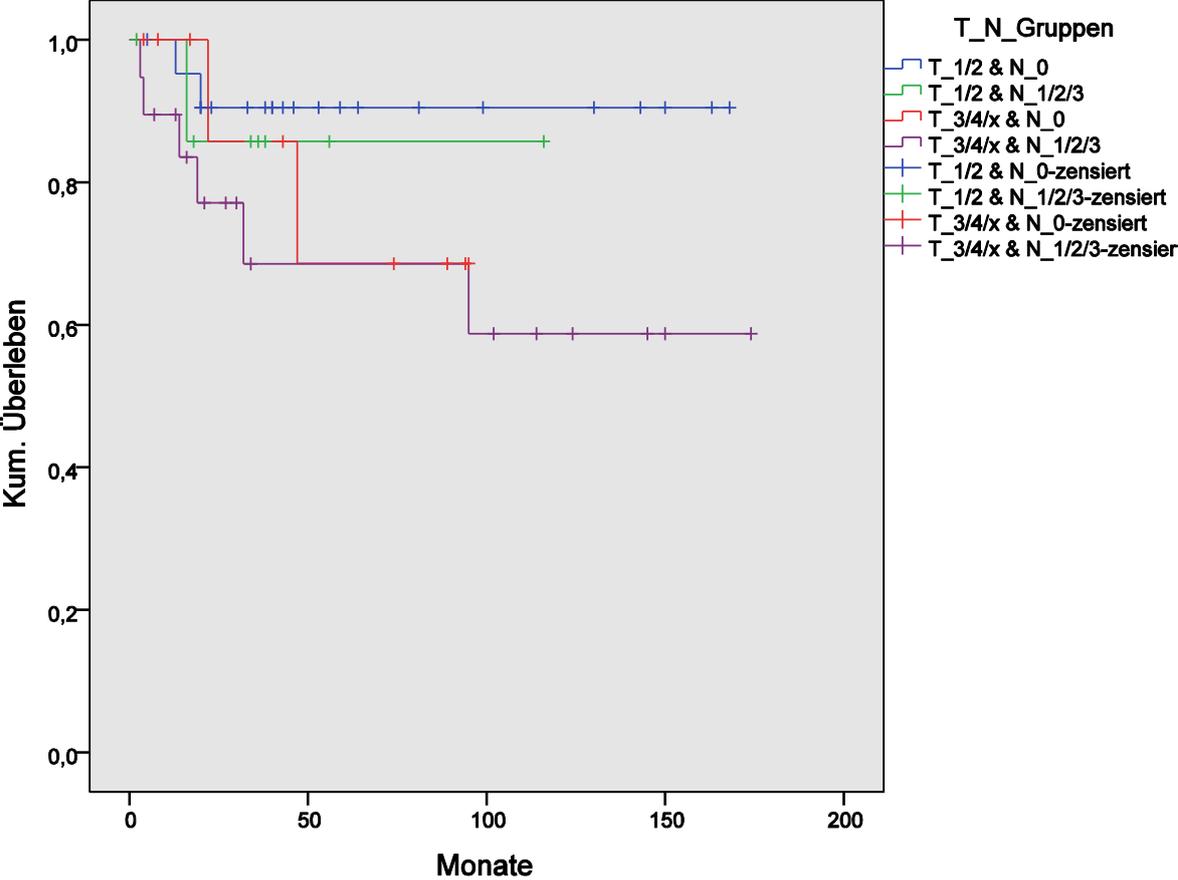
Kaplan-Meier-Darstellung 11: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von N₀ / N₊ / N_x

Die Kaplan-Meier-Darstellung 12 weist im Gesamtüberleben der Patienten mit N0 gegenüber N+ einen deutlichen Trend zur höheren Überlebensrate bei der N0-Gruppe auf. Der Unterschied geht mit $p=0,066$ knapp am Signifikanzniveau vorbei.



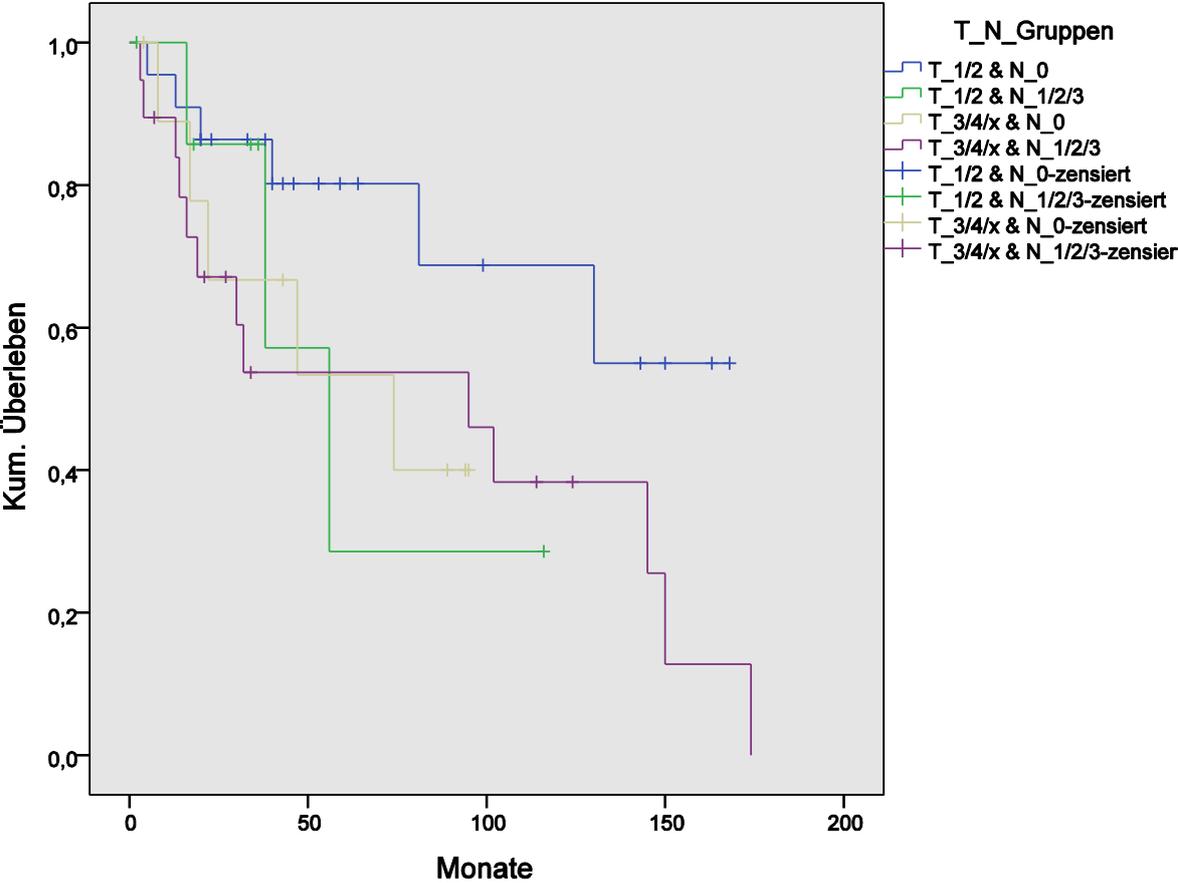
Kaplan-Meier-Darstellung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von N₀ / N+

Die Kaplan-Maier-Darstellung 13 nach Einteilung in die vier verschiedenen Gruppen T1/T2 N0 (22 Pat.), T1/T2 N+ (8 Pat.), T3/T4 N0 (10 Pat.) und T3/T4/Tx N+ (19 Pat.) ergab einen Trend zur schlechteren tumorspezifischen Überlebensrate in der Reihenfolge dieser vier Gruppen von T1/T2 N0 bis T3/T4/Tx N+.



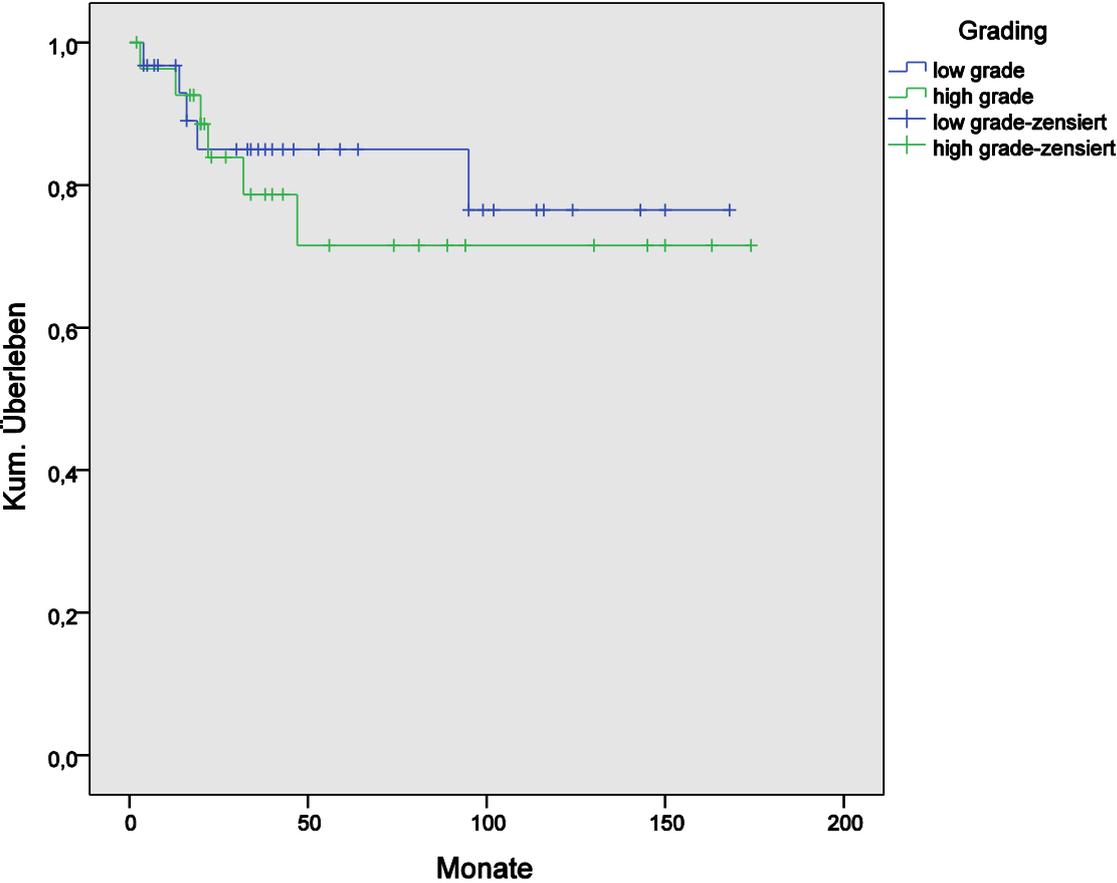
Kaplan-Meier-Darstellung 13: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von T kombiniert mit N

Im Cox-Regressionsmodell ergibt sich in der Kaplan-Meier-Darstellung 14 bezüglich des Gesamtüberlebens für T3/T4/Tx N+ gegenüber T1/T2 N0 ein Hazard von 2,693 bei einer Signifikanz von $p = 0,049$.



Kaplan-Meier-Darstellung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von T kombiniert mit N

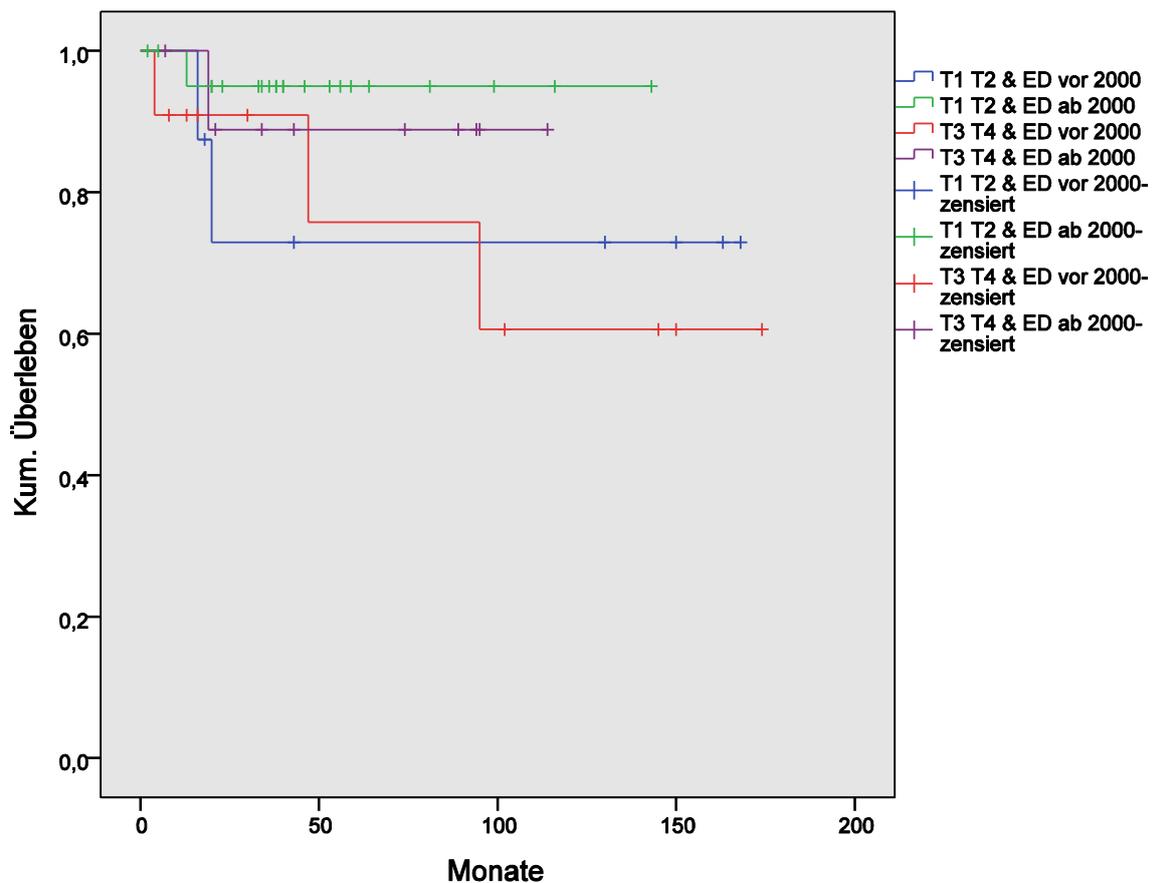
Die Kaplan-Meier-Darstellung 15 der tumorspezifischen Überlebensfunktion der Patienten, eingeteilt nach Tumorgrading in low grade (G1/G2) und in high grade (G3/G4), zeigt keine Signifikanz ($p=0,617$).



Kaplan-Meier-Darstellung 15: Tumorspezifisches Überleben nach low / high grade

Weiterhin wurden die Behandlungsergebnisse in der Zeit vor 2000 und in der Zeit nach 2000 abhängig von der Tumorgröße T1/T2 und T3/T4 untersucht. Die Kaplan-Meier-Darstellung 16 zeigt zwar keine Signifikanz im Cox-Regressionsmodell, aber einen gewissen Trend zum besseren tumorspezifischen Überleben der Pat. sowohl mit kleineren Tumoren (T1/T2) als auch mit größeren Tumoren (T3/T4) in der Zeit ab 2000 im Vergleich zum Behandlungszeitraum von 1991 - 1999.

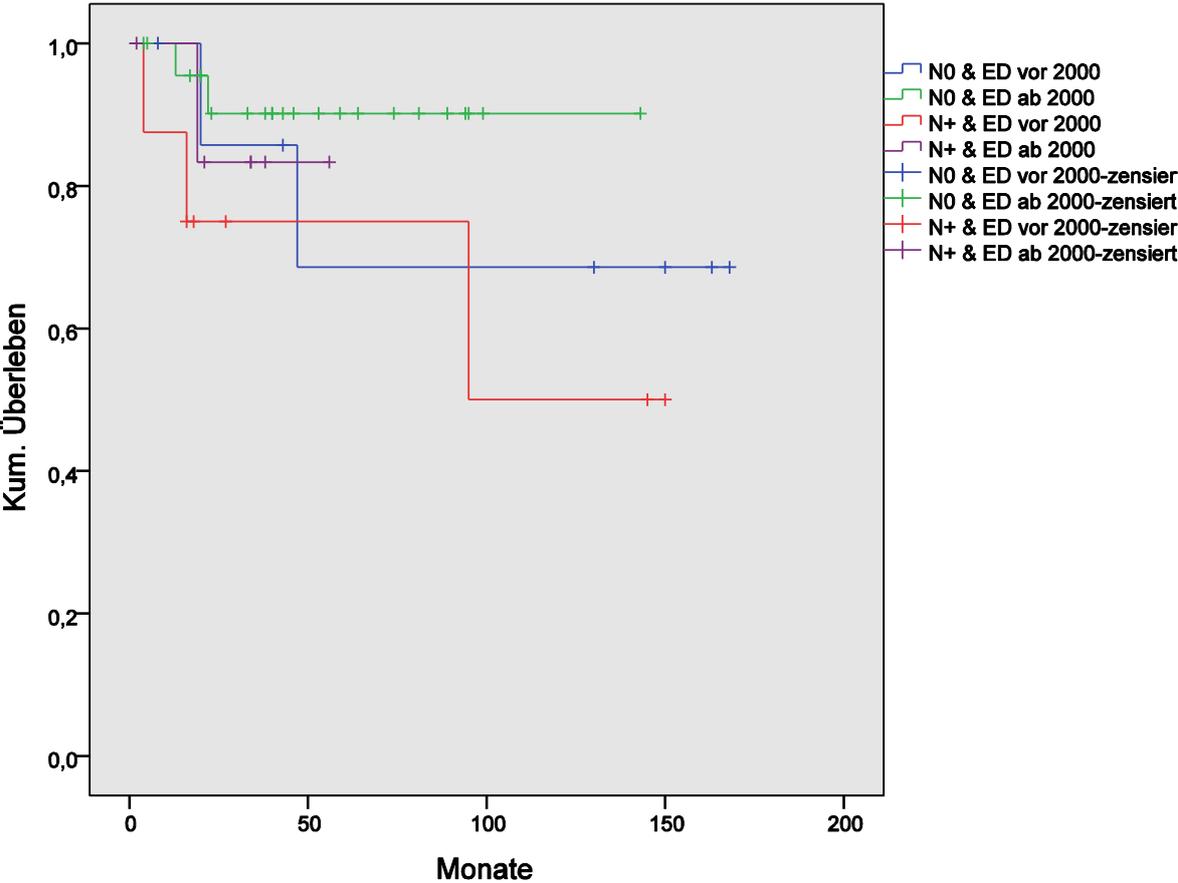
Der p-Wert bei T1/T2 Tumoren beträgt diesbezüglich 0,127 bei T3/T4 Tumoren 0,424.



Kaplan-Meier-Darstellung 16: Tumorspezifisches Überleben bezogen auf T-Stadien in Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum

Die Kaplan-Meier-Darstellung 17 bei Einteilung der Patienten nach Gruppen mit N0 und N+ vor und nach 2000 zeigt einen Trend zu besserem tumorspezifischen Überleben der N0-Patientengruppe, die nach 2000 behandelt wurde, gegenüber der N0-Gruppe im Behandlungszeitraum vor 2000 ($p=0,301$).

Bei den Patientengruppen mit positiven Lymphknoten ist der Unterschied geringer.

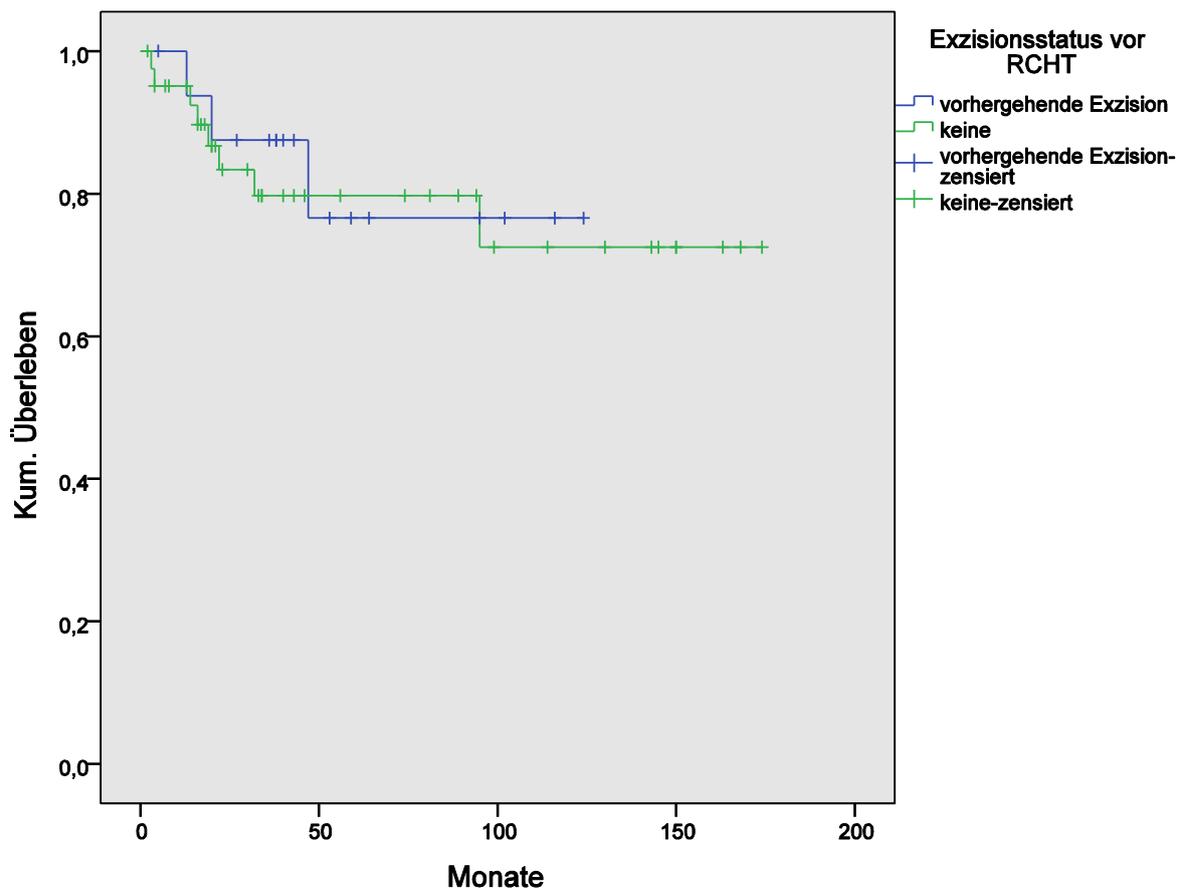


Kaplan-Meier-Darstellung 17: Tumorspezifisches Überleben bezogen auf N-Stadien in Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum

Die Einteilung der Patienten in die zwei folgenden Gruppen:

- 1) Lokale Exzision vor primärer Radiochemotherapie (17 Pat.)
- 2) Keine Exzision vor Beginn der Radiochemotherapie (42 Pat.)

ergibt keinen signifikanten Unterschied der beiden Kurven ($p=0,75$) bezüglich des tumorspezifischen Überlebens (Kaplan-Meier-Darstellung 18).



Kaplan-Meier-Darstellung 18: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Exzisionsstatus vor RCHT

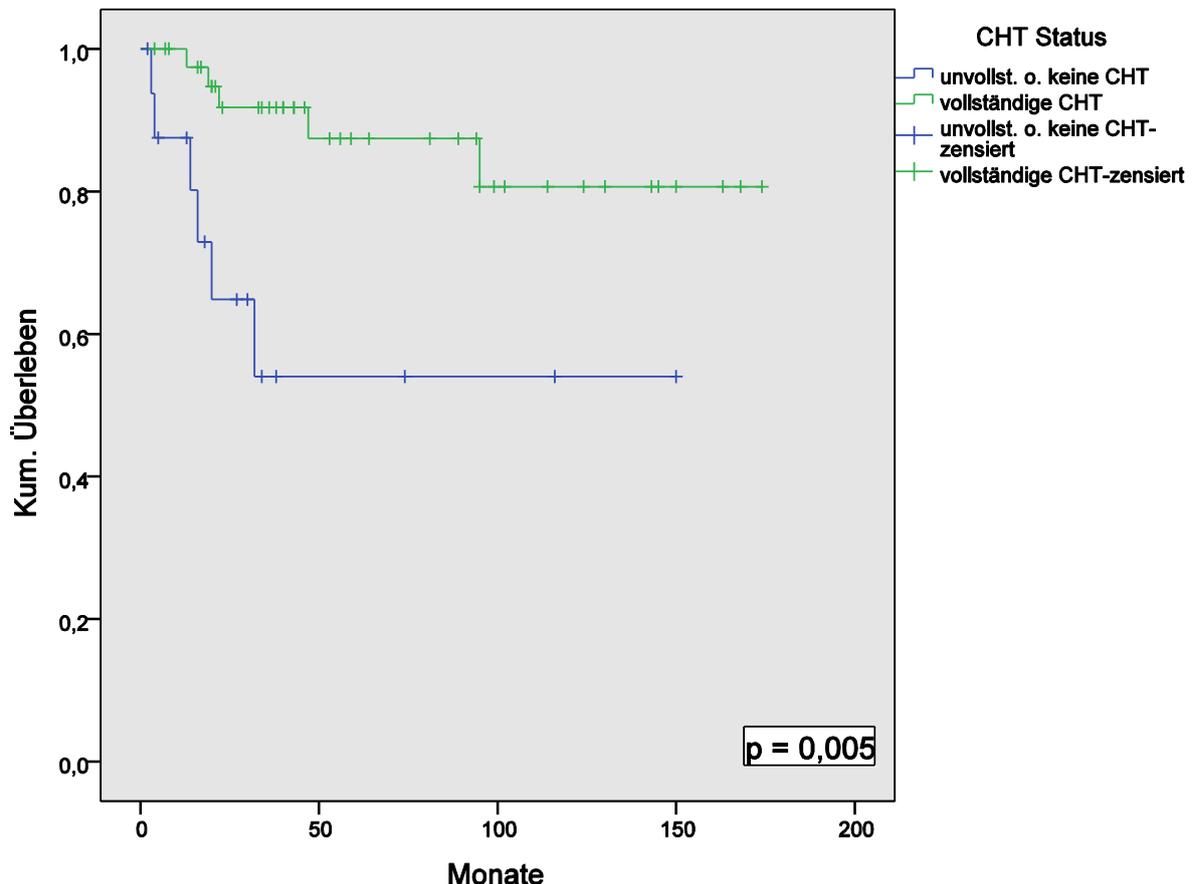
Wie die Kaplan-Meier-Darstellung 19 erkennen lässt, ergeben sich erhebliche Unterschiede in der tumorspezifischen Überlebensfunktion der Patienten in Abhängigkeit vom Ausmaß der verabreichten Chemotherapie.

Die Chemotherapie mit der jeweils vollen Dosis von Mitomycin C und 5-FU in 2 Zyklen (1. und 5. Behandlungswoche) erhielten 42 Patientinnen/Patienten.

Bei 17 Patienten/Patientinnen musste die Chemotherapie dosisreduziert oder abgebrochen werden, hauptsächlich aufgrund der Hämatoxizität sowie der sonstigen Nebenwirkungen (Hautreaktionen, Übelkeit, Diarrhoe, allgemein gastrointestinale Beschwerden), die den Allgemeinzustand der Patienten/Patientinnen deutlich reduzierten.

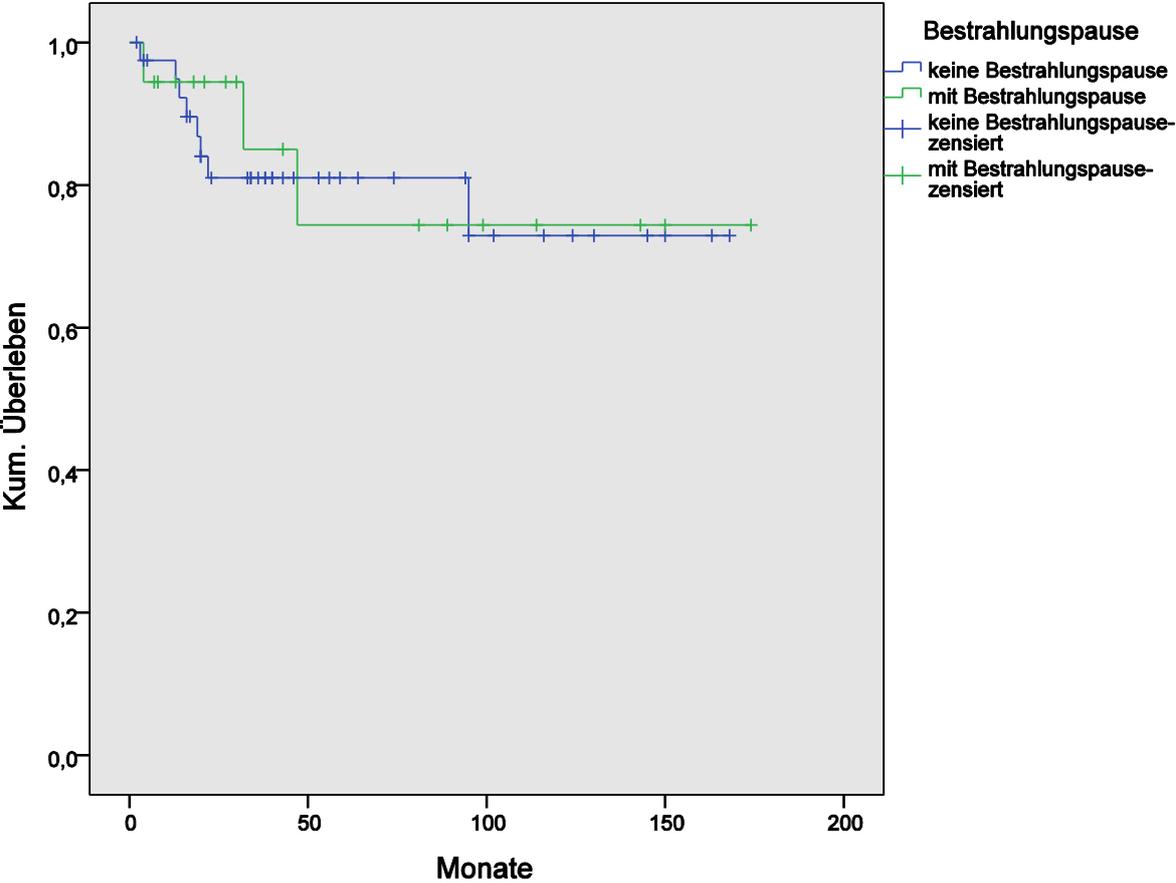
Vier dieser Patienten erhielten keine Chemotherapie (Gründe siehe Kapitel 3).

Es ergibt sich ein hochsignifikanter p-Wert von 0,005.



Kaplan-Meier-Darstellung 19: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom CHT-Status

Bei der Aufgliederung der Patienten (Kaplan-Meier-Darstellung 20) je nach Bestrahlungspause (ja/nein) ergibt sich in unserem Kollektiv kein Einfluss auf das tumorspezifische Überleben durch eine Bestrahlungspause ($p=0,551$).



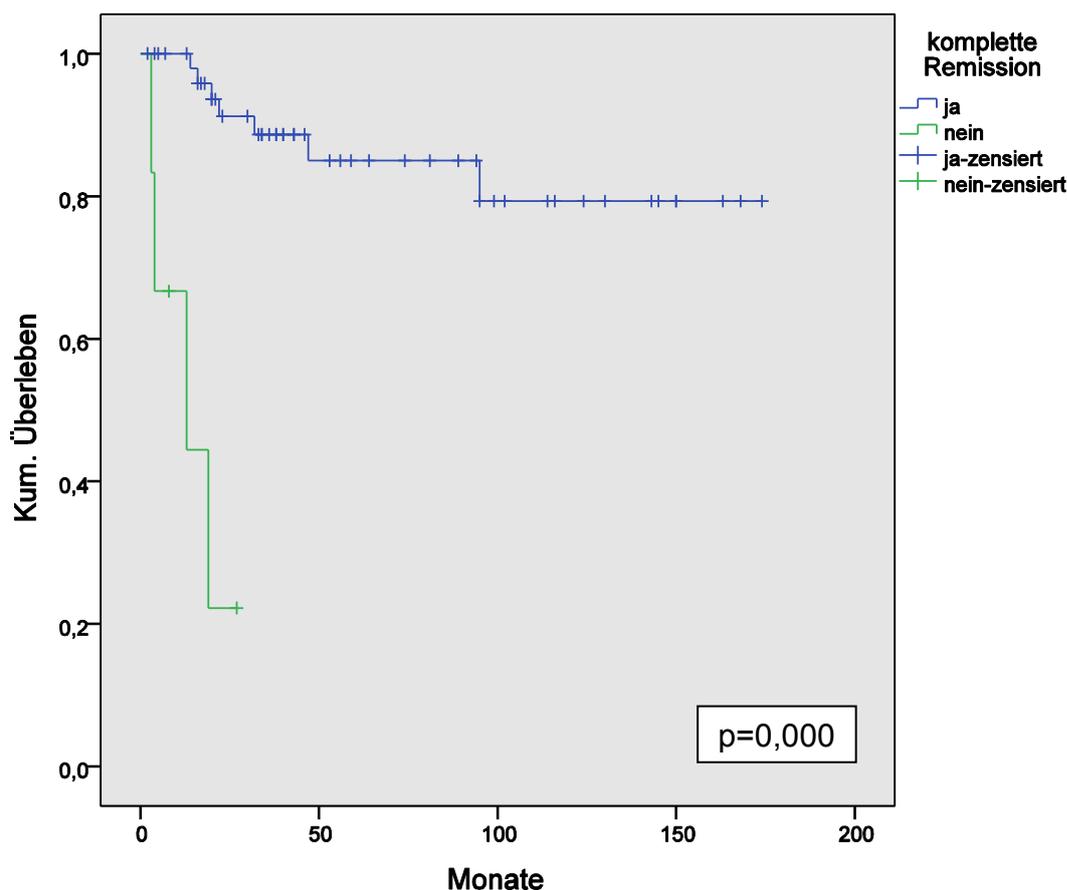
Kaplan-Meier-Darstellung 20: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von Bestrahlungspause (ja/nein)

Die Kaplan-Meier-Darstellung 21 zeigt das rezidivfreie Überleben der 52 Patienten mit kompletter Remission nach primärer Radiochemotherapie im Vergleich zu den 7 Patienten ohne komplette Remission.

Das rezidivfreie Überleben nach kompletter Remission betrug nach fünf Jahren 86,8 % mit einem Konfidenzintervall von 96,9 % und 76,7 %. Nach 99 Monaten trat bei einem maximalen Nachbeobachtungszeitraum von 174 Monaten in dieser Gruppe kein tumorbedingter Tod mehr auf. Vier der sechs tumorbedingten Todesfälle in dieser Gruppe ereigneten sich innerhalb von 17 Monaten. Ein weiterer Todesfall trat nach 47 Monaten auf.

Fünf der sieben Patienten/Patientinnen ohne komplette Remission nach primärer Radiochemotherapie verstarben innerhalb von 19 Monaten. Die zwei weiteren waren nach acht bzw. 27 Monaten nicht mehr nachverfolgbar.

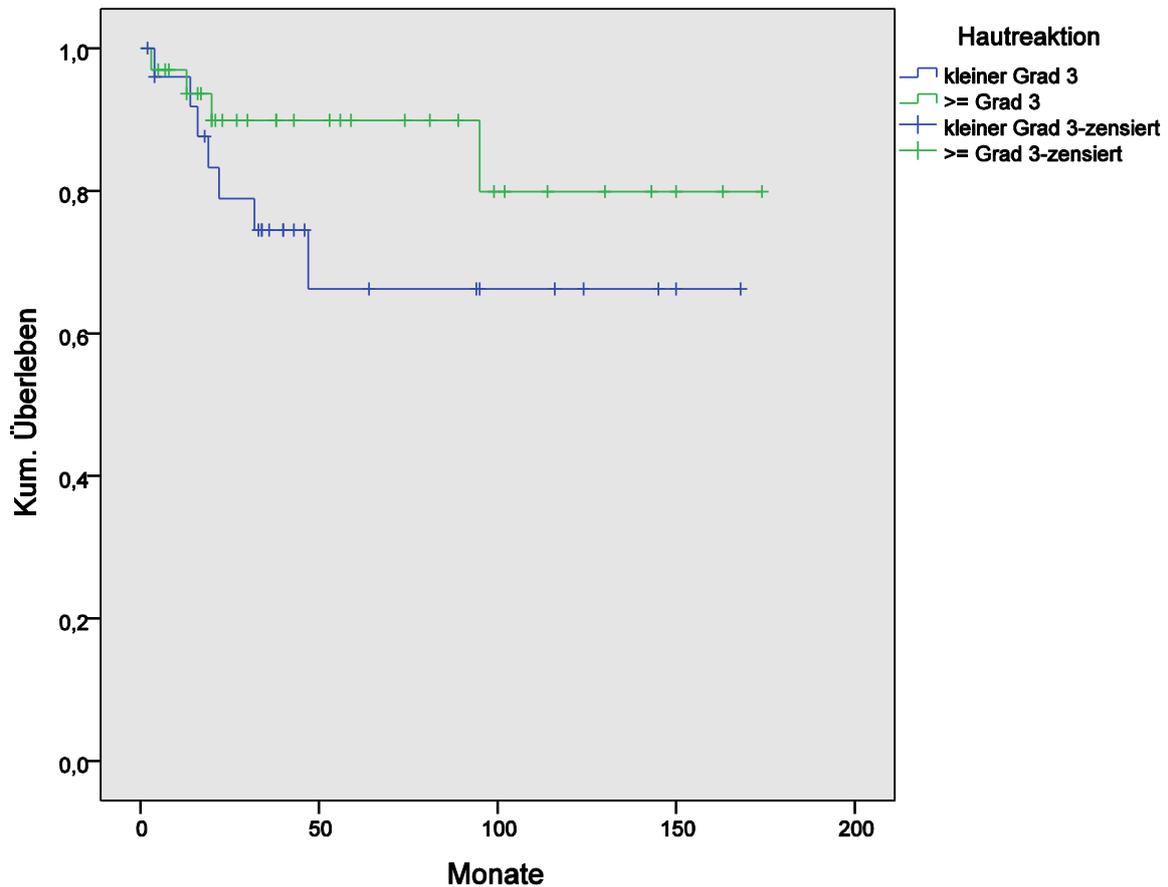
Der Unterschied im Gesamtüberleben dieser beiden Gruppen (CR vs. nicht-CR) ist hochsignifikant mit einem $p=0,000$.



Kaplan-Meier-Darstellung 21: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Remissionsstatus nach RCT

Nebenwirkungen

Die Kaplan-Meier-Darstellung 22, bei der die Patienten nach Hautreaktionen \geq Grad III (33 Pat.) und \leq Grad II (26 Pat.) eingeteilt werden, zeigt einen Trend zu einem besseren tumorspezifischen Überleben mit Hautreaktionen \geq Grad III. Der p-Wert hierfür beträgt 0,19.



Kaplan-Meier-Darstellung 22: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Hautreaktion

Die Nebenwirkungen in Bezug auf die Hämatotoxizität und die Hautreaktionen im Verlauf der Radiochemotherapie werden in Tabelle 6 bis Tabelle 8 dargestellt.

Zu Beginn sowie während der Behandlung wöchentlich erfolgten Kontrollen des kleinen Blutbildes. Die Leukozytenwerte blieben bei 22 der 59 Pat. während der gesamten Behandlung im Normbereich. Eine Leukopenie Grad I trat bei 22 der Pat. auf, eine Leukopenie Grad II bei 9 Pat., Grad III bei 5 Pat. und Grad IV bei 1 Patienten.

Bei Grad III und Grad IV Leukopenie wurde die Behandlung jeweils unterbrochen sowie ggf. die Chemotherapiedosis reduziert oder der zweite Zyklus nicht mehr verabreicht.

Thrombozytopenien traten weniger häufig auf. 46 Patienten/Patientinnen zeigten im Verlauf der gesamten Behandlungszeit normale Thrombozytenwerte. Bei 9 Pat. trat eine Thrombozytopenie Grad I auf, bei 1 Pat. Grad II. 2 Pat. entwickelten Thrombopenien Grad III und bei 1 Patientin trat eine Thrombopenie Grad IV auf. Bei Grad III/IV Thrombopenien wurde die Behandlung unterbrochen und ggf. die Chemotherapiedosis reduziert oder die Chemotherapie abgebrochen.

Tabelle 6: Blutbildreaktionen während der RCT

Blutbildreaktionen	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Leukopenie Anzahl der Pat.	22	22	9	5	1
Thrombozytopenie Anzahl der Pat.	46	9	1	2	1

Der Hb-Nadir im Behandlungsverlauf lag bei 3 Pat. unter 9 g/dl, bei 9 Pat. zwischen 9 und <10 g/dl, bei 5 Pat. zwischen 10 und <11 g/dl, bei 22 Pat. zwischen 11 und <12 g/dl. 11 Pat. wiesen Hb-Nadir-Werte zwischen 12 und 13 g/dl auf und bei 9 Pat. lag der Hb-Nadir zwischen 13 und 14 g/dl. Bei den Pat. mit einem Hb von <10 g/dl erfolgte während der Behandlung die Gabe von Erythrozytenkonzentraten.

Tabelle 7: Hb-Nadir im Verlauf der RCT

HB-Nadir	< 9	< 10	< 11	< 12	< 13	< 14
Anzahl der Patienten	3	9	5	22	11	9

Hautreaktionen \geq Grad III, besonders im Anal-, Perineal- und Inguinalbereich, traten bei 33 Pat. (56 %) auf, 26 Pat. zeigten geringere Hautreaktionen bis maximal Grad II. Es ergab sich ein gewisser Trend (Kaplan-Meier-Darstellung 22) zu höherer Überlebenswahrscheinlichkeit zugunsten der Gruppe mit Hautreaktionen \geq Grad III. In dieser Gruppe traten auch weniger tumorbedingte Todesfälle gegenüber der Gruppe mit geringeren Hautreaktionen auf.

Tabelle 8: Häufigkeit der Hautreaktionen im Behandlungsverlauf

Hautreaktionen	\leq Grad II	\geq Grad III
Anzahl der Patienten	26	33

5.) Diskussion der Ergebnisse

Insbesondere seit ca. 1990 steigt die Inzidenz des Analkarzinoms deutlich an, während das Patientenalter bei Erstdiagnose zunehmend abnimmt. Das spiegelt sich auch in unserem Patientenkollektiv wieder mit einem Median von 77 und einem Mittelwert von 72,55 Jahren in der Zeit von 1991-1995. Die entsprechenden Werte für die Zeit von 1996-2000 lagen bei 71 bzw. 69,42, in der Zeit von 2001-2005 bei 68 bzw. 64,96 und in der Zeit von 2006-2010 bei 55 bzw. 55,85 Jahren. Daling et al (2004) beschreiben als einen der Gründe für die zunehmende Inzidenz des Analkarzinoms bei jüngeren Patienten die zunehmende Prävalenz der Risikofaktoren wie HPV- und HIV-Infektionen. Wegen des retrospektiven Charakters unserer Untersuchung lagen über HPV- und HIV-Infektionen nur bei einigen Patienten Untersuchungsergebnisse vor.

Auffällig in unserem Patientenkollektiv war die geringe Anzahl der männlichen Patienten. Bei der Erstvorstellung hatten nur 11 von 71 Patienten das männliche Geschlecht. Dieser Prozentsatz ist gegenüber dem männlichen Anteil von ca. 1/3 der Patienten in den meisten randomisierten und nichtrandomisierten veröffentlichten Studien (siehe Tabelle 9) statistisch signifikant vermindert. Der Prozentsatz männlicher Patienten betrug somit 16,7 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von 8,9-27,3 %. Im Binominaltest gibt der Vergleich mit einer Häufigkeit von 33 % (ca. durchschnittlicher Anteil der Männer in den veröffentlichten Studien) einen p-Wert von 0,0025.

Gründe hierfür könnten darin liegen, dass die männlichen Patienten hauptsächlich aus der Region 10, einer ländlich kleinstädtischen, katholisch geprägten Umgebung von Ingolstadt, mit insgesamt ca. 450.000 Einwohnern stammten. Bei diesen männlichen Patienten dürften die in großstädtischen Zentren vorherrschenden Risikofaktoren wie HPV-Infektionen, HIV-Infektionen (kein Patient war HIV-positiv), Homosexualität mit vorwiegend analem Verkehr und übermäßigem Zigarettenkonsum weniger deutlich vorliegen. Eine immunsuppressive Behandlung wurde bei keinem Patienten durchgeführt.

Tabelle 9: Prozentualer Anteil der Männer in Analkarzinomstudien

ACT I	ca. 45 %
ACT II	62 %
EORTC	33 %
RTOG 8204	ca. 35 %
RTOG 9811	31 %
ACCORD 03	19 %
BENTZEN	28 %
OLIVATTO	12 %
BILIMORIA	66 %

Die Ergebnisse unserer Studie wurden mit den sechs randomisierten Phase-III-Studien (Tabelle 10) verglichen. Im Einzelnen handelt es sich dabei um die Studien ACT I (UKCCCR, 1996) (1987-1994); EORTC 22861 (Bartelink, 1997) (1987-1994); RTOG 87-04/ECOG (Flam, 1996) (1988-1991); RTOG 98-11 (Ajani, 2008) (1998-2005); ACCORD 03 (Peiffert, 2008 und 2012) (1999-2005) und ACT II (James, 2009) (2001-2008).

In diesen sechs Studien wurden insgesamt 2882 Patienten eingeschlossen. Die medianen Nachbeobachtungszeiten lagen zwischen 30 und 43 Monaten, in unserem Kollektiv betrug der Median 38 Monate und der Mittelwert 57 Monate. Die primären Endpunkte waren lokales Rezidiv, krankheitsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle, lokoregionäres rezidivfreies Überleben und colostomiefreies Überleben.

Tabelle 10: Behandlungscharakteristiken und Ergebnisse der sechs randomisierten Studien

Studie	n Pat.	Follow-up / Mon.	Behandl.-Schema	Pause	Prim. Endpkt	Kompl. Remiss.	DFS	Lok. Rate	Rez.	Gesamt-überleben
ACT I	585	42	45 Gy ± 5FU/MMC		Lok. Rez.	30 % bei RT vs 39 % CRT / 6 Wo		61 % m. RT vs 39 % m. CRT n. 3J		58 % m. RT vs 65 % m. CRT n. 3J
ACT I updated	577				Lok. Rez.	30 % bei RT vs 39 % CRT / 6 Wo	Rez.frei 5JÜL 34 % RT vs 47 % CRT	47 % RT vs 32 % CRT n. 5J		53 % m. RT vs 58 % m. CRT n. 5J 34 % bzw. 41,5 % n. 10J
EORTC 22861	110	42	RT ± 5FU/MMC	6 Wo n. 45 Gy	DFS	54 % bei RT vs 80 % CRT / 6 Wo		50 % n. RT vs 32 % m. 5FU/MMC n. 5J		54 % m. RT vs 58 % m. RT/5FU/MMC n. 5J
RTOG 87-04/ ECOG	291	36	45-50,4 Gy 5FU± MMC Falls Rest 9 Gy Boost/ 5FU/CP	4-6 Wo n. 45-50,4 Gy	Loko-reg. Kontr.	CR n. 4-6 Wo 86 % (5FU) 92,2 % MMC/5FU	51 % 5FU vs 73 % 5FU/ MMC n. 4J	Colost.frei ÜL: 59 % m. 5FU vs 71 % 5FU/MMC n. 4J		71 % m. 5FU vs. 78,1 % m. 5FU/MMC n. 4J
RTOG 98-11	644	30	45-49 Gy + 5FU/MMC od. 5FU/CP	max. 10 Tg	DFS		60 % m. 5FU/ MMC vs 5FU/CP n. 5J	25 % m. 5FU/MMC vs 33 % m. 5FU/CP Colost. 10 % m. 5FU/MMC vs. 19 % m. 5FU/CP nach 5J		75 % m. 5FU/MMC vs 70 % 5FU/CP n. 5J
ACCORD-03	307	50	45 Gy/ 5FU/CP od. vorher 2 Zyklen Induktions-CHT 5FU/CP + 15 Gy Boost Standard od. 20-25 Gy Hochdosis	3 Wo n. 45 Gy	Colost.f rei ÜL		Neo-adjuv. CT + CRT 5FU/CP 70 % vs HDRT 78 % CRT (5FU/CP) 67 % vs HDRT 68 %	5JÜLR colost.frei in den Armen A, B, C, D 69,6 %, 82,4 %, 77,1 % und 72,7 %		71-74 % n. 5J
UKCCCR ACT II	940	36	50,4 Gy/5FU/MC vs. 5FU/CP ± Erhalt.-CHT 5FU/CP 2 Zykl. 5FU/CP als Erhalt.-CHT	ohne	Rez-freies ÜL	94,5 % 5FU/MMC/ RT vs. 95 % 5FU/CP/ RT	75 % in bd. Armen n. 3J	Colost.-Rate in bd. Armen 5 % vs 4 %		85 % m. Erhalt.-CHT n. 3J 84 % ohne Erhalt.-CHT

Die Gesamtüberlebensraten der 59 in die Nachbeobachtung eingeschlossenen Patienten (als Ereignisse wurden gewertet: tumorbedingter Tod und nicht tumorbedingter Tod) betragen in unserem Kollektiv nach fünf Jahren 62 % und nach zehn Jahren 47,4 %. Die entsprechenden Werte, soweit sie in den sechs randomisierten Phase-III-Studien angegeben sind, betragen nach fünf Jahren (ACT I updated und EORTC 22861) nach primärer Radiochemotherapie (5FU/MMC) jeweils 58 %, in der RTOG 98-11-Studie 75 % (5FU/MMC) und in der RTOG 87-04-Studie 78 % (5FU/MMC). Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate aller Patienten/Patientinnen in unserer Untersuchung betrug 47,4 %. In den sechs angegebenen randomisierten Phase-III-Studien wird das 10-Jahres-Gesamtüberleben nur in der ACT I updated-Studie angegeben und beträgt 41,5 % (ohne genauere Berücksichtigung der Stadien und der Geschlechtsverteilung).

Unsere 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten liegen somit innerhalb der Bandbreite der sechs prospektiv randomisierten Phase-III-Studien.

Das 5-Jahres- und 10-Jahres-tumorspezifische Gesamtüberleben der Patienten in unserer Studie betrug 78,9 bzw. 73,4 %, bei dieser Beobachtung sind alle Tumorstadien eingeschlossen. In der ACT II-Studie betrug das tumorspezifische Überleben nach fünf Jahren 80 % bei Tumoren < 5 cm; bei Tumoren > 5 cm betrug das 4-Jahres-Überleben 48 % (10-Jahres-Daten liegen nicht vor). Auch hier liegen unsere Werte innerhalb der Spannweite der angegebenen Studien. In der ACCORD 03-Studie fand man eine krankheitsspezifische 5-Jahresüberlebensrate je nach Therapie von 60-89 %. Insgesamt muss zusätzlich bedacht werden, dass in randomisierten Studien wegen der Selektion meist bessere Resultate erzielt werden.

Wenn wir unsere Ergebnisse mit denen aus mehreren nichtrandomisierten Studien (Tab. 11) vergleichen, liegen pauschal unsere Resultate im oberen Drittel der Spannweite, wobei allerdings die bedingte Aussagekraft solcher Vergleiche berücksichtigt werden muss.

Tabelle 11: Ergebnisse aus nichtrandomisierten Studien

Autoren	Therapie	5-Jahresgesamt- überlebensraten (evtl. 10 J)	5-Jahres-tumor- spezifische Überlebensrate (evtl. 10 J)
GEINITZ (Tu-Register München) 2010 (n=809) ♂ 29,7 % ♀ 70,3 %	nicht genannt	56 % (37 %) UICC I 78 % (66 %) II 65 % (48 %) III 42 % (24 %)	62 % (55 %) UICC I 86 % (75 %) II 71 % (60 %) III 48 % (29 %)
BENTZEN 2012 (n=328)	RCT (T1/2: 5FU/MMC) Lokal fortgeschr. T3/4: neoadjuv. 2xCDDP, dann RT+CDDP)	66 %	75 % T1: 92 %, T2 82 %, T3 79 % ♂ ca. 70 %, ♀ ca. 80 %
OLIVATTO 2011 n=179	RCT (5FU+MMC od. CP)	61 % (MMC) (53 %) 65 % (CP) (49 %)	5J-DFS 52 % (MMC) 54 % (CP)
NILSSON 2005 n=276	neoadjuvante ChT RT+Bleo	60 % (44 %) UICC I 82 % (68 %) II 71 % (60 %) III 53 % (40 %)	
BILIMORIA 2008 n=5014 (2003-2005) n=1523 National Cancer Data Base	RCT (entspr. Leitlinien) nicht entspr. Leitlinien	64 % 58 %	
BILIMORIA 2009 n=19199	71,1 % RCT ± Op	58 % (Stad. AJCC: I 69,5 %, II 59,0 %, III 40,6 %, IV 18,7 %) N0: 62,9 % N+ 37,1 %	
GRABENBAUER 2005 n=101	RT+5FU/MMC	72 % (colostomiefrei 86 %) T1/2 82 %, T3/4 60 %	82 %

Das krankheitsfreie Überleben der 52 Patienten mit kompletter Remission nach Radiochemotherapie betrug in unserem Kollektiv nach fünf Jahren 86,8 % sowie nach zehn Jahren 81,0 %. Diese Werte entsprechen ebenfalls den Ergebnissen der vorbezeichneten großen internationalen Studien.

Bei der nun folgenden Betrachtung des Einflusses patienten-, tumor- und behandlungsbezogener Merkmale auf die Überlebensraten muss bedacht werden, dass nach Meinung unseres beratenden Statistikers die Größen unser Subkollektive nicht ausreichen, um multivariate Abhängigkeiten zu ermitteln.

Die Einteilung nach **Alter** ≥ 65 und < 65 Jahre bei Erstdiagnose ergab bei uns wie in der randomisierten EORTC-Studie (Bartelink 1997), aber im Gegensatz zu den von Grabenbauer 2005, Bilimoria 2009 und Bentzen 2012 veröffentlichten Daten keinen Unterschied im Überleben (allgemeines und tumorspezifisches Überleben). Der fehlende Unterschied unserer Patienten im tumorspezifischen Überleben könnte auf sorgfältige Planung und Durchführung der Radiotherapie auch bei alten Patienten zurückzuführen sein.

Der im Vergleich zu den internationalen Veröffentlichungen eher gegenteilige Trend bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit ($\text{ÜL } \text{♂} > \text{ÜL } \text{♀}$) in Abhängigkeit vom **männlichen Geschlecht** (siehe Kaplan-Meier-Darstellung 5) könnte u. a. dadurch bedingt sein, dass in unserem Kollektiv keine männlichen Patienten mit nachgewiesener HPV-Infektion und insbesondere HIV-Infektion vorlagen.

Bei uns hatten relativ viele Patienten vor der Radiochemotherapie ein **Colostoma**, nämlich 26 von 59; bei neun Patienten erfolgte in den Monaten nach Therapieabschluss, im Einzelfall bis höchstens nach zwei Jahren, eine Colostomarückverlagerung. 33 Patienten waren bereits während der Primärtherapie colostomafrei. Im Verlauf erfolgte nur bei zwei dieser Patienten eine Colostomaanlage, einmal wegen OP eines lokalen Rezidivs; bei der anderen Patientin musste wegen einer Sigmastenose eine lokale OP durchgeführt werden mit Anlage eines Ileostomas. Diese Patientin verstarb kurz nach der OP an perioperativen Komplikationen.

Das 5-Jahres-krankheitsfreie Überleben der 42 Patienten ohne primären Anus praeter oder nach posttherapeutischer Anus-praeter-Rückverlagerung betrug 89,8 % (Kaplan-Meier-Darstellung 6), während die 5-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate der 17 Patienten mit dauerhaftem Colostoma bei 50,8 % lag ($p=0,000$).

Die Gründe für die nicht erfolgte Rückverlagerung bei diesen 17 Patienten mit dauerhaftem Colostoma waren in vier Fällen nichtkomplette Remission, in vier Fällen relativ früh aufgetretenes Rezidiv; in drei Fällen konnte wegen persistierender erheblicher Analstenose keine Rückverlagerung erfolgen und in sechs Fällen wegen insuffizienter Sphinkterfunktion. Diese Insuffizienz des Sphinkters bestand in mindestens zwei Fällen bereits vor Radiochemotherapie wegen vorangegangener ausgedehnter lokaler Resektion des Tumors.

Bei den Patienten ohne Colostoma handelte es sich hauptsächlich um T1- und T2-Tumore; die Patienten mit passagerem oder dauerhaftem Colostoma hatten hauptsächlich T3-/T4-Tumore oder nicht genauer klassifizierte Tumore, die meist ein Stadium > T2 aufwiesen.

Der signifikant bessere Verlauf (krankheitsfreies Überleben) der Patienten ohne Colostoma oder nur mit passagerem Colostoma gegenüber den dauerhaften Stomaträgern erklärt sich wohl hauptsächlich dadurch, dass T1-/T2-Tumoren, die bei den Nichtstomaträgern deutlich überrepräsentiert waren, eine bessere Prognose aufweisen als T3-/T4-/Tx-Tumoren, die hauptsächlich bei den dauerhaften Stomaträgern vorlagen. Ähnliche Verhältnisse lagen auch bei Ajani 2009 vor.

Durch den relativ hohen Prozentsatz eines Stomas während der RCT mussten außerdem wegen therapiebedingter intestinaler Nebenwirkungen weniger häufig Therapiepausen eingelegt werden.

Insgesamt beträgt in unserem Kollektiv die 5-Jahres-colostomiefreie Überlebensrate 63,9 %.

Das tumorspezifische Überleben als Funktion der **UICC-Stadien I, II und III** zeigt einen deutlichen Trend zu schlechterem Überleben in höheren Stadien (siehe Kaplan-Meier-Darstellungen 7 und 8). Signifikante Unterschiede ergeben sich nur zwischen Stadium I und III und Stadium I und den nicht genauer klassifizierten Tumoren (hier handelt es sich hauptsächlich um fortgeschrittene Stadien). Die Nichtsignifikanz zwischen I und II sowie II und III dürfte in erster Linie bedingt sein durch die nicht ausreichende Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen.

Die gleiche Tendenz zeigt sich beim Vergleich der Ergebnisse nach Einteilung der Tumorgröße, nämlich zusammengefasst **T1/T2 und T3/T4 sowie Tx** (hauptsächlich fortgeschrittene Tumoren >T2). Hier findet sich (Kaplan-Meier-Darstellungen 9 und 10) statistisch ein deutlicher Trend zugunsten der T1/T2-Tumoren verglichen mit der Gruppe der T3/T4/Tx-Tumoren, beim tumorspezifischen Überleben mit einem $p=0,083$, beim Gesamtüberleben sogar mit einem $p=0,055$.

Auch die Gegenüberstellung von **N0 und N+/Nx** als Prognosefaktor bezüglich des tumorspezifischen Gesamtüberlebens erbringt einen deutlichen Trend bezüglich des besseren Überlebens in der N0-Gruppe (Kaplan-Meier-Darstellungen 11 und 12). Die in mehreren internationalen Veröffentlichungen dargestellte Signifikanz von $p<0,05$ konnte höchstwahrscheinlich wegen der geringeren Fallzahl nicht erreicht werden.

Interessant erscheint die Korrelation zwischen Tumorstadium bei Erstdiagnose und dem im Verlauf nichttumorbedingten Tod. Wie früher schon ausgeführt und genauer aufgeschlüsselt, verstarben 15 der 59 nachbeobachteten Patienten nicht tumorbedingt. Diese Todesfälle beziehen sich schwerpunktmäßig auf höhere Stadien bei Erstdiagnose. Nur 6 der 15 Patienten hatten eine gesicherte N0-Situation (40 %), 2 von 12 Patienten (18 %) hatten T1-Tumore, 4 von 20 T2-Tumore (20 %), jedoch 8 von 14 T3-Tumore (57 %). Da das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose bei

diesen Patienten bei 72,6 Jahren lag, im Gegensatz zu 65 Jahren beim Gesamtkollektiv, dürfte die vermehrte Anzahl der Nichttumortodesfälle bedingt sein durch die grundsätzlich verringerte Lebenserwartung. Sie könnte jedoch auch zusätzlich bedingt sein durch eventuell späteren Arztkontakt im Krankheitsfall, was zumindest belegt ist durch die fortgeschritteneren Karzinome bei Erstdiagnose. Vermehrte nichttumorbedingte Todesfälle durch die vorangegangene Chemotherapie erscheinen weniger wahrscheinlich, da sich keine Unterschiede in der verabreichten Chemotherapie abhängig vom Tumorstadium ergaben. Die erhöhte Strahlentherapiedosis bei diesen Patienten bezog sich fast ausschließlich auf die lokale Situation. Ein früheres Ableben dadurch erscheint eher weniger wahrscheinlich. Ein späterer und weniger häufiger Arztkontakt im Krankheitsfall könnte für die vorbeschriebene Situation mitverantwortlich sein.

Das tumorspezifische Überleben nach Einteilung **Tumorgrading** low grade (G1/G2) und high grade (G3/G4) ergab in unserem Kollektiv keine Signifikanz (Kaplan-Meier-Darstellung 15). Außer bei Bilimoria 2009, der bei G3-Tumoren ein höheres Todesrisiko (Hazard ratio: 1,09; $p=0,003$) fand als bei Patienten mit G2-Tumoren, finden sich in der Literatur keine Angaben über die prognostische Bedeutung des Tumorgradings.

Wir haben die Behandlungsergebnisse aus den **Zeiträumen 1991-1999 und 2000-2010** miteinander verglichen. Sowohl beim Kollektiv der T1/T2-Tumoren (Kaplan-Meier-Darstellung 16) wie auch beim Kollektiv der T3/T4/Tx-Tumoren war ein Trend zum günstigeren tumorspezifischen Überleben in der zweiten Behandlungsdekade festzustellen.

Bessere Behandlungsergebnisse zeigten sich auch bei unseren Patienten ohne Lymphknotenmetastasen in der zweiten Behandlungsdekade (Kaplan-Meier-Darstellung 17). Dies könnte u. a. bedingt sein durch die Verbesserung der Bestrahlungstechniken (isozentrische 5-7-Felder-Techniken) sowie die Einführung der IMRT-Technik, evtl. auch durch eine genauere Festlegung der N0-Stadien mittels CT und MR, im Einzelfall auch mit PET-CT.

Bei den fortgeschritteneren Tumoren sind diese Diagnose- und Therapieverbesserungen anscheinend nicht ausreichend, um zu eindeutig besseren Behandlungsergebnissen zu führen.

Bei 17 Patienten erfolgte vor Radiochemotherapie eine **lokale Exzision** des Primärtumors (teilweise R0, teilweise R1/R2). Die tumorspezifische Überlebensrate war bei diesen Patienten gegenüber den 42 Patienten ohne vorherige Exzision nicht erhöht ($p=0,754$) (Kaplan-Meier-Darstellung 18). Diesbezügliche Daten waren in der gesamten Literatur nicht zu finden. Auch wenn man unsere relativ kleinen Fallzahlen bedenkt, schließen wir daraus, dass aufgrund der Potenz der Radiochemotherapie eine lokale Exzision oder Teilexzision (abgesehen von kleinen Analrandkarzinomen) vor Radiochemotherapie im Verlauf keinen Überlebensvorteil zeigt.

Ein deutlicher Überlebensvorteil bestand in unserem Kollektiv für die Gruppe der 42 Patienten/Patientinnen, die die **volle Chemotherapiedosis** mit 2 Zyklen Mitomycin-C/5-FU erhielten, gegenüber der Gruppe mit 17 Patienten, bei der die Chemotherapiedosis unter 75 % (bei Hämatotoxizität \geq Grad III) reduziert werden oder die Chemotherapie komplett abgebrochen werden musste. Hier besteht eine Signifikanz von $p=0,005$ (Kaplan-Meier-Darstellung 19). Dies entspricht etwa den Ergebnissen der randomisierten Studien, die die alleinige Radiotherapie mit der Radiochemotherapie verglichen haben (ACT I und EORTC 22861). Grabenbauer (2005) fand eine signifikant höhere overall survival-Rate für Patienten mit mehr als 75 % der Chemotherapiedosis versus weniger als 75 %.

Insgesamt erreichten in unserer unselektierten Studie 52 Patienten (= 88 %) eine klinisch **komplette Remission (CR)**. Die Werte in den randomisierten Studien: RTOG 87-04 87 %; UKCCCR 39 %; EORTC 22861 80 %; ACCORD 03 79 %; in RTOG 9811 keine Angaben. Die Vergleichbarkeit mit diesen Werten ist wegen der verschiedenen Zeitpunkte der Auswertung und wegen der verschiedenen Verfahren für die Beurteilung der CR eingeschränkt. Von den sieben Patienten in unserer Studie, die nach primärer Radiochemotherapie keine komplette lokale Kontrolle erreichten, verstarben fünf innerhalb von 19 Monaten, zwei wurden wegen des nicht mehr verfolgbareren Verlaufs zensiert. Wie die Kaplan-Meier-Darstellung 21 zeigt, ist das Erreichen einer kompletten Remission auf die Primärtherapie hin also ein entscheidender Faktor für das rezidivfreie Gesamtüberleben ($p=0,000$).

Bei 15 Patienten musste die Therapie wegen behandlungsbedingter Nebenwirkungen (Hämatotoxizität \geq Grad III und Hauttoxizität \geq Grad III) unterbrochen werden (mediane Pausendauer: 17,5 Tage). Die **Gesamtbehandlungszeit** verlängerte sich dadurch maximal auf 72 Tage.

Bei unseren Patienten hatte die **Behandlungspause** keinen Einfluss auf das tumorspezifische Überleben (Kaplan-Meier-Darstellung 20).

Hauttoxizitäten \geq Grad III bei 33 von 59 Patienten traten relativ häufig (56 %) auf, möglicherweise auch bedingt durch die meistens über zusätzliche Elektronenstehfelder oder in den Photonenplan eingearbeiteten Elektronenfelder bei Leistenbestrahlung. Wir liegen damit im oberen Bereich der Literaturangaben (41-55 %), wobei allerdings der Literaturvergleich aufgrund unterschiedlicher Angaben zum Toxizitätsgrad und spärlicher Daten in den nichtrandomisierten Studien erschwert ist.

In der Veröffentlichung von Wolff 2011, wurde eine signifikante Korrelation bei Pat. mit hochgradigen akuten Organtoxizitäten (\geq Grad III, insbesondere Hautreaktionen) gegenüber Pat. mit geringgradigen Toxizitäten (\leq Grad II) bezüglich günstigerem Gesamtüberleben, lokoregionärer Kontrolle und stomafreiem Überleben aufgezeigt. Auch bei uns zeigte sich bei den 33 Patienten mit Hautreaktionen \geq Grad III ein Trend zu einer höheren tumorspezifischen Überlebensrate gegenüber den 26

Patienten mit geringeren Hauttoxizitäten (Kaplan-Meier-Darstellung 22). Der p-Wert beträgt diesbezüglich 0,19.

Die **Hämatotoxizitäten** mit einer Leukopenie \geq Grad III bei sechs Patienten (=10 %) und einer Thrombozytopenie \geq Grad III bei drei Patienten lagen im Vergleich zu den Literaturangaben deutlich unter den durchschnittlich berichteten Häufigkeiten (10-61 %). Dies könnte unter anderem auch dadurch bedingt sein, dass in unserem Patientenkollektiv die kraniale Grenze des PTV meistens in Höhe Unterrand der ISG-Gelenke lag und daher die Knochenmarkbelastung reduziert war. Ein weiterer Grund für die relativ geringe Belastung des Knochenmarks könnte die bereits seit Anfang der 90er Jahre in fast allen Fällen durchgeführte Bestrahlung in 3-D-geplanter Mehrfeldertechnik sein.

Aus der Nachsorge sind mit Ausnahme einer hochgradigen, wohl therapiebedingten Sigmastenose keine bedeutsamen späten intestinalen Nebenwirkungen bekannt. Ebenso wenig sind chronische gravierende Hautreaktionen im Sinne von Ulzerationen, Fistelbildungen etc. aufgetreten. Die Häufigkeit in der Literatur liegt bei 2-4 % (z. B. Nilsson 2005, Grabenbauer 2005, Ajani 2008).

Insgesamt sind die Ergebnisse nach Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Tumorstadien unbefriedigend. Dies beruht in erster Linie auf der bei diesen Tumoren geringeren lokoregionären Kontrolle und damit niedrigeren Rate an kompletten Remissionen nach RCT. So lag auch die tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne komplette Remission und/oder mit Rezidiv in unserem Patientenkollektiv, wie auch sonst in der Literatur publiziert, signifikant mit einem $p=0,000$ unter der der Patienten mit kompletter Remission und/oder ohne lokalem Rezidiv (Kaplan-Meier-Darstellung 21).

Die Stadieneinteilung könnte bei konsequentem Einsatz des PET-CT entsprechend den Publikationen von Svestrup et al 2012 und Winton et al 2009, besonders bezüglich des N2-/N3-Stadiums und der M-Kategorie noch exakter sein und damit zu einer besseren Diskriminierung der Risikogruppen führen.

Überlegungen zur Verbesserung der Therapieergebnisse bei fortgeschrittenen Analkarzinomen gründen darauf, dass bei derartigen Tumoren eine sehr große zu vernichtende Tumormasse besteht und andererseits eine größere Neigung zur Fernmetastasierung vorliegt. Effektivere Therapien können also einerseits in einer optimaleren Lokalthherapie (Radio- und Chemotherapie), andererseits in einer optimaleren systemischen Therapie zur Behandlung von latenten Fernmetastasen bestehen.

Dass größere Tumoren eine höhere Strahlendosis zur Sterilisation der Tumorzellen benötigen, ist seit langem bekannt. So wurde auch in den retrospektiven Studien von Doci et al 1996 und Peiffert et al 1997 wegen der schlechteren Ansprechrate bei T3-

und T4-Tumoren gefordert, dass die **Gesamtdosis** bei diesen Tumoren **angehoben** wird.

Aus diesem Grunde wurden in der vierarmigen ACCORD 03-Studie (Peiffert et al 2012) nach unterschiedlicher vorausgegangener Radiochemotherapie zwei unterschiedlich dosierte Boosttherapien angefügt, einmal mit 15 Gy und einmal mit 20-25 Gy. Die in dieser Studie als Zielpunkt verwendete colostomiefreie Überlebensrate war jedoch in den Armen mit höherer Boostdosis nicht signifikant erhöht ($p=0,067$).

Eine lokale Dosisescalation bei T3-/T4-Tumoren kann auch durch die Brachytherapie (Hwang, 2004) vorgenommen werden; diese Therapie benötigt jedoch viel Erfahrung und technische Fähigkeiten. In den Studien ACT I und RTOG 87-04 war bereits ein Brachytherapieboost vorgenommen worden, allerdings erst sechs Wochen nach der primären Radiochemotherapie mit perkutaner Bestrahlung, und ohne dass verschiedene Dosis Höhen verglichen wurden.

Eine Optimierung der Radiotherapie könnte auch in einer **Optimierung des Planungszielvolumens** bestehen. Dieses erfasst in den meisten randomisierten und nichtrandomisierten Studien den Analbereich, das Perineum, die inguinalen Lymphknoten und die iliakalen Lymphknoten, wobei meistens die obere Zielvolumengrenze in Höhe L5/S1 gelegen war. In der ACT II-Studie (James et al, 2009) wurde die kraniale Zielvolumengrenze ab einer Dosis von 30,6 Gy bis in Höhe des Unterrands der Iliosakralgelenke zurückgezogen. Dies basierte auf einer retrospektiven Studie von Cummings et al, 2004, die bereits eine Verkleinerung des Zielvolumens von kranial her nach der ersten Behandlungsphase mit 30,6 Gy empfahlen. Ein randomisierter Vergleich der Behandlungsergebnisse mit dieser unterschiedlichen Zielvolumenerfassung liegt allerdings nicht vor.

In vielen, vor allem älteren randomisierten Studien wurde noch eine Bestrahlungstechnik mit ap/pa-Feldern vorgenommen, während andere Studien bereits eine 3-D-konformale Radiotherapie einsetzten. Die im letzten Jahrzehnt eingeführte **IMRT-Technik** erlaubt, z. B. entsprechend den Arbeiten von Wright et al 2010 und Bazan et al 2011, eine genauere Erfassung der zu bestrahlenden Strukturen unter Dosisersparung der normalen umgebenden Gewebe, verglichen mit bisheriger 3-D-Bestrahlungsplanung. Insbesondere können durch die IMRT-Technik die externen Genitalien, die perineale Haut und die Blase besser geschont werden, aber auch der Dünndarm und die Hüftknochen. Bei adipösen Patienten und Patienten mit perianaler Tumorausbreitung kann diese Bestrahlungstechnik bei Unsicherheiten in der Reproduzierbarkeit der täglichen Lagerung zu lokalen Unter- und Überdosierungen führen; sie muss hier mit Vorsicht und Zurückhaltung angewandt werden. Im niedrigen und mittleren Dosisbereich ist bei IMRT-Technik eine Ausweitung der Volumina möglich; dadurch kann z. B. mehr Knochenmark belastet werden, was zu einer höheren Hämatoxizität führen kann. Einen gewissen Konsensus bezüglich des PTV bei IMRT-Bestrahlung haben Myerson et al 2009, publiziert. In den Richtlinien der Standards Practice Task Force der American Society

of Colon and Rectal Surgeons (Steele et al 2012) wird immer noch die Empfehlung zur IMRT-Therapie mit dem Evidenzgrad 2b versehen. Dies beruht auch darauf, dass die randomisierte RTOG 0529-Studie (Kachnik et al 2011) zur Anwendung der IMRT zwar eine Reduktion der dermatologischen Nebenwirkungen, jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil der so behandelten Patienten erbrachte.

Gesicherte Daten zur **Protonentherapie** mit deren Vorteilen in der Dosisverteilung liegen entsprechend Meyer et al 2007 noch nicht vor.

Eine Dosiserhöhung zur besseren Effektivität bei T3- und T4-Tumoren kann auch in einer **Erhöhung der biologischen Dosis** bestehen. Diese ergibt sich aus der Vermeidung von Bestrahlungspausen und der Verminderung der Gesamtbehandlungszeit (Davis et al 2000).

In den älteren Studien, besonders in Europa, wurde nach dem 1. Radiotherapiekurs vor der Verabreichung des Boost häufig eine Bestrahlungspause von bis zu 6 Wochen eingesetzt, um den Effekt der bisherigen Therapie abzuwarten. Mit Radiochemotherapie ist dies bei schnellerem Effekt der Behandlung auf den Tumor nicht mehr nötig. Pausen müssen jedoch manchmal wegen dermatologischer und vor allem hämatologischer Toxizität eingelegt werden. Steele et al (2012) geben in ihrem großen Kollektiv Pausen in der Radiochemotherapie in einer Häufigkeit von 40-60 % an. In der großen norwegischen retrospektiven Studie (Bentzen et al 2012), erfolgten in 8 % Therapieabbrüche und in 10 % Therapieunterbrechungen.

Eine lange Gesamtbehandlungszeit verringert wahrscheinlich die lokale Kontrollrate. Bei Graf et al 2003 und bei Janssen et al 2009 wurde auf eine lange Gesamtbehandlungszeit als negativer Faktor bezüglich der lokalen Kontrolle hingewiesen, wobei kurze Unterbrechungen besonders bei kleinen Tumoren eher keinen Einfluss hatten. In den RTOG 87-04- und RTOG 98-11-Studien zeigte sich eine Zunahme der Colostomie rate mit zunehmender Behandlungszeit (Ben-Josef et al 2010).

In unserem Kollektiv sind eher geringe Therapieunterbrechungen nachzuweisen. Dies beruht in erster Linie auf konsequenter 3-D-Planung mit dadurch verminderter Toxizität. Wohl deswegen war auch in unserem Kollektiv kein signifikanter Effekt der Therapiepausen auf die tumorspezifische Überlebensrate nachzuweisen.

Zur Erhöhung der lokalen Kontrollrate und zur Verminderung der Fernmetastasierung wurden auch vom bisherigen Radiochemotherapieschema **abweichende Zytostatika, Zytostatika-Applikationen und Antikörper** verwendet. Der Ersatz von Mitomycin C durch Cisplatin in der RTOG 98-11-Studie (Ajani et al 2009) und in der ACT II-Studie (James et al 2009) hat zu keiner signifikanten Überlebensratenerhöhung geführt. Auch der Einsatz von neoadjuvanter Chemotherapie in der RTOG 98-11-Studie (Ajani et al 2009) und in der ACCORD 03-Studie (Peiffert et al 2012) und der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie in der ACT II-Studie (James et al 2009) hat die Resultate nicht verbessern können.

Die Blockade des EGFR-Rezeptors wurde bisher erfolgreich in die primäre Radiotherapie von HNO-Tumoren und in die Radiochemotherapie von Ösophagustumoren integriert. Auch das Plattenepithelkarzinom des Anus überexprimiert EGFR. Eine potentielle Rolle der EGFR-Inhibitoren auch beim Analkarzinom stellten 2010 van Damme et al dar. Der kombinierte Einsatz von 5-FU und Mitomycin C oder Cisplatin mit Cetuximab wird derzeit in Studien getestet. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass in der französischen ACCORD 16-Studie (Deutsch et al 2011) der Arm mit Radiochemotherapie und Cetuximab wegen hoher Toxizität vorzeitig beendet werden musste.

Insgesamt existieren derzeit also keine Daten aus randomisierten Studien, die eine Abweichung von den derzeit gültigen internationalen Richtlinien nahelegen, wobei berücksichtigt werden muss, dass diese Studien aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristiken, unterschiedlicher Bestrahlungsdosen und -techniken, unterschiedlicher Chemotherapieschemata, unterschiedlicher zeitlicher Behandlungsschemata und einer im Vergleich zu nichtrandomisierten Studien ausgeprägteren Patientenselektion nicht optimal vergleichbar sind und daher nicht 1:1 in die tägliche Behandlung übersetzt werden können.

Eine strikte Einhaltung der derzeit existierenden Leitlinien, z. B. der Empfehlungen des Tumorzentrums München (Geinitz et al 2010), der ESMO-Empfehlungen (Glynne-Jones et al 2010), der SEOM-Guidelines (Mauret et al 2011), der NCCN-Guidelines (Benson et al 2012) und der Empfehlungen der Standards Practice Task Force der American Society of Colon and Rectal Surgeons (Steele et al 2012) ist dringlich erforderlich. Dabei ist es entsprechend den Ergebnissen unserer Studie unbedingt notwendig, durch konsequente primäre Radiochemotherapie eine möglichst hohe Rate an kompletten Remissionen zu erreichen, die Chemotherapiedosis möglichst vollständig zu applizieren und nebenwirkungsbedingte oder konzeptionelle Behandlungspausen möglichst zu vermindern oder zu vermeiden, was durch Verwendung einer optimalen Bestrahlungsplanung und -durchführung erleichtert wird.

6.) Zusammenfassung

Im Zeitraum 1991-2010 wurden im Institut für Strahlentherapie und radiologische Onkologie des Klinikums Ingolstadt 71 Patienten mit Analkarzinom nach einheitlichen Grundsätzen mit Radiochemotherapie behandelt. Aufgrund verschiedener Ausschlusskriterien waren letztlich 59 Patienten auszuwerten. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 57,3 Monate (2-174 Monate); der Median lag bei 38 Monaten. Es handelte sich um 10 Männer und 49 Frauen. Das mittlere Lebensalter beider Geschlechter lag bei 68 Jahren (36-93 Jahre). Alle Tumoren waren histologisch gesichert: 48 Plattenepithelkarzinome, 4 Adenokarzinome, 7 Transitionalzell-, basaloide, kloagene und kleinzellige Karzinome.

UICC-Stadienverteilung: I: 12 Patienten, II: 14 Patienten, IIIA : 11 Patienten, IIIB: 8 Patienten, nicht genau klassifizierbar: 14 Patienten.

Radiotherapie: 45 Gy Primärtumor und inguinale und iliakale Lymphknoten, ED 1,8 Gy, in den ersten Jahren dann Bestrahlungspause 2-3 Wochen, später keine Pause, lokaler Boost bis maximal 59,4 Gy; Boost auf inguinale Lymphknoten je nach Befund. In fast allen Fällen dreidimensionale, CT-gestützte Planung. Chemotherapie bei fast allen Patienten mit 2 Zyklen 1000 mg/qm 5-FU und 10 mg/qm Mitomycin C. Dosisreduzierung oder Chemotherapieabbruch bei wenigen Patienten wegen Hämatoxizität.

5- bzw. 10-Jahresüberlebensrate: OS: 62 bzw. 47,4 %, tumorspezifisch: 78,9 bzw. 73,7 %. 15 Patienten (25,4 %) starben nichttumorbedingt. Komplette Remissionen nach Radiochemotherapie: 88 %.

Die tumorspezifischen Überlebensraten werden differenziert ausgewertet je nach Alter, Geschlecht, UICC-Stadien, Grading, Colostomiefreiheit, kompletter Remissionsrate, Vollständigkeit der Chemotherapie, Behandlungsdekade und Stärke der Hautreaktionen.

Quote an akuten Nebenwirkungen: Leukopenie Grad ≥ 3 : 11 %, Thrombopenie Grad ≥ 3 : 5 %, Hautreaktionen Grad ≥ 3 : 56 %. Nur sehr geringe Spätreaktionen. Wegen Akuttoxizität Behandlungsunterbrechung bei 15 Patienten nötig.

Faktoren für signifikant günstigere Überlebensraten : niedrigeres UICC-Stadium, Erreichen einer kompletten Remission, Fehlen eines dauerhaften Colostomas, Vollständigkeit der Chemotherapie. Faktoren für einen Trend zur günstigeren Überlebensrate : niedrigere T-Kategorie, N0-Status, männliches Geschlecht, Behandlung in der Dekade 2000-2010.

Aufgrund der relativ niedrigen Fallzahlen war statistischerseits eine Multivariatanalyse nicht möglich/sinnvoll.

Insgesamt ist die Quote der akuten und der späten Nebenwirkungen aufgrund der besseren Dosisplanung geringer als in der Literatur; die Überlebensraten entsprechen den auch in randomisierten Studien erzielten Ergebnissen.

Es werden Ansatzpunkte für eine weitere Verbesserung der lokalen Kontrollrate und der insgesamt eher geringen Fernmetastasierungsrate aufgezeigt.

7.) Publikationsliste

Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson III AJB, Thomas Jr ChR, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett Ch (2008): Fluorouracil, mitomycin and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 199: 1914-1921.

Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benso III AJB, Thomas Jr ChR, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett Ch (2009): US Intergroup Anal Carcinoma Trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 27: 1116-1121.

Bartelink H, Roelofson F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, Peiffert D, van Glabbeke M, Pierart M (1997): Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups. *J Clin Oncol* 15: 2040-2049.

Bazan JG, Hara W, Hsu A, Kunz PA, Ford J, Fisher GA, Welton ML, Shelton A, Kapp DS, Kong AC, Goodman KA, Chang DT (2011): Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 117: 3342-3351.

Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, Flam M, Gunderson L, Pollock JD, Myerson R, Anne R, Rosenthal SA, Willett Ch (2010): Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group Trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol* 28: 5061-5066.

Benson III AB, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen Yi-J, Choti MA, Cooper HS, Dilawari RA, Engstrom PF, Enzinger PC, Fakih MG, Fleshman Jr JW, Fuchs ChS, 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 Jr W, Sofocleous CT, Venook AP, Willett Ch, Freedman-Cass DA (2012): Anal Carcinoma, Version 2.2012: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 10: 449-454.

Bentzen AG, Guren MG, Wanderas EM, Frykholm G, Tveit KM, Wilsgaard T, Dahl O, Balteskard L (2012): Chemoradiotherapy of anal carcinoma: survival and recurrence in an unselected national cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83: e173-e180.

Bilimoria KY, Bentrem DJ, Rock CE, Steward AK, Ko CY, Halverson A (2009): Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Dis Colon Rectum* 52: 624-631.

Chiao EY, Krown SE, Stier EA, Schrag D (2005): A population-based analysis of temporal trends in the incidence of squamous anal canal cancer in relation to the HIV epidemic. *J. Acquir Immune Defic Syndr* 40: 451-455.

Conroy T, Ducreux M, Lemanski C, Francois E, Giovannini M, Cvitkovic F, Mirabel X, Bouché O, Montoto-Grillot C, Peiffert D (2009): Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC): definitive analysis of the Intergroup ACCORD-03 trial. *J Clin Oncol* 27: 15S (Part I of II): 176s (abstract 4033).

Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN (1991): Epidermoid anal cancer: Treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 1115-1125.

Cummings BJ, Brierly JD (2004): Anal canal. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, p 1630-1648.

Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK (2004): Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 101: 270-80.

Davis AJ, Tannock JF (2000): Repopulation of tumour cells between cycles of chemotherapy: a neglected factor. *Lancet Oncol* 1: 86-93

Deutsch E, Lemanski C, Paris E, Delarochefordiere A, Martel-Lafay I, Rio E, Miglianico L, Becouarn Y, Pignon J, Berille J, Ezra P, Azria D (2011): Cetuximab plus radiochemotherapy in locally advanced anal cancer: interim results of the French multicenter phase II trial ACCORD 16. *J Clin Oncol* 29 (suppl): abstr 4098.

Docì R, Zucali R, La Monica G, Meroni E, Kenada R, Ebohi M, Lozza L (1996): Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol* 14: 3121-3125.

Dunst J, Reichard U, Wolf N, Sauer R (1987): Funktionserhaltende Therapie des Analkarzinoms durch simultane Radio-Chemotherapie. *Dtsch. Med. Wschr.* 112: 1201-1205.

Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Roman M, Kerman H, Coia L, Murray K (1996): Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol* 14: 2527-2539.

Fraunholz I (2012): Simultane Radiochemotherapie des Analkarzinoms bei Patienten mit HIV-Infektion. *Onkologe* 18: 684-691.

Geinitz H, Rosenberg R, Tympner C, Engel J, Heitland W, Wilkowski R (2010): Analkarzinom. In: *Gastrointestinale Tumoren*. Manual des Tumorzentrums München. Zuckschwerdt, München. S. 214-228.

Glynne-Jones R, Northover J, Cervantes A (2010): ESMO Guidelines Working Group. Anal Cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 (Suppl 5): v87-v92.

Grabenbauer GG, Kessler H, Matzel KE, Sauer R, Hohenberger W, Schneider IHF (2005): Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: long-term results of 101 patients. *Dis Colon Rectum* 48: 1742-1751.

Graf R, Wust P, Hildebrandt B, Gögler H, Ullrich R, Herrmann R, Riess H, Felix R (2003): Impact of overall treatment time on local control of anal cancer treated with radiochemotherapy. *Oncology* 65: 14-22.

Hermanek P, Merkel S (2007): Pathologische Anatomie und Klassifikation des Analkarzinoms. *Onkologie* 13: 982-992.

Hwang JM, Rao AR, Cosmatos HA, Wang R, Kaptein JS, Kagan RA, Hsiang JY, Tome M (2004): Treatment of T3 and T4 anal carcinoma with combined chemoradiation and interstitial ¹⁹²Ir implantation: a 10 year experience. *Brachytherapy* 3: 95-100.

James R, Wan S, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Kadalayil L, Northover J, Cunningham D, Meadows H, Ledermann J (2009): A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II). *J Clin Oncol* 27: 18S (part II of II); 797s (abstract LBA-4009).

Janssen S, Meier zu Eissen J, Kolbert G, Bremer M, Karstens JH, Meyer A (2009): Anal cancer treated with radio-chemotherapy: correlation between length of treatment interruption and outcome. *Int J Colorectal Dis* 24: 1421-1428.

Kachnik LA, Winter KA, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappen J, Haddock MG, Rotman M, Parikh PJ, Willett CG (2011): Two-year outcomes of 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. *J Clin Oncol* 29 (suppl 4): abstr 368.

Mauret J, Fernandes-Martos C, Feliu J, Isla D (2011): SEOM clinical guidelines for the treatment of anal cancer. *Clin Transl Oncol* 13: 525-527.

Meyer J, Czito B, Yinff (2007): Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensity-modulated photon therapy and proton therapy. *Clin colorectal cancer* 6: 348-356.

Myerson RJ, Garofalo MC, Naqa IE, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, Das P, Gunderson LL, Hong TS, Kim JJJ, Willett ChG, Kachnik LA (2009): Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy

oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 824-830

Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B (1974): Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 17: 354-356.

Nigro ND, Seydel HG, Considine B (1983): Combined radiotherapy and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 51: 1826-1829.

Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Ljungqvist O, Glimelius B (2005): Epidermoid anal cancer: a review of a population-based series of 308 consecutive patients treated according to prospective protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 92-102.

Olivatto LD, Cabral V, Rosa A, Bezerra M, Santarem E, Fassizoli A, Castro L, Simoes JH, Small IA, Ferreira CG (2011): Mitomycin-C- or cisplatin-based chemoradiotherapy for anal canal carcinoma: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79: 490-495.

Papillon J (1974): Radiation therapy in the management of epidermoid carcinoma of the anal region. *Dis Col Rect* 17: 181-187.

Papillon J, Montbarbon JF (1987): Epidermoid carcinoma of the anal canal: a series of 276 cases. *Dis Colon Rectum* 30: 324-333.

Peiffert D, Seitz JF, Rougier P, Francois E, Cvitkovic F, Mirabel X, Nasca S, Ducreux M, Hannoun-Levi JM, Lusinchi A, Debrigode E, Conroy T, Pignon JP, Gérard JP (1997): Preliminary results of a phase II study of high-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant 5-fluorouracil with CDDP chemotherapy for patients with anal canal cancer: a French cooperative study. *Ann Oncol* 8: 575-581.

Peiffert D, Gerard JP, Ducreux M, Lemanski C, Francois E, Giovannini M, Cvitkovic F, Mirabel X, Bouché O (2008): Induction chemotherapy (ICTA) and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma (LAACC): Definitive analysis of the Intergroup ACCORD 03 trial (Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer) Fondation Francaise de Cancérologie Digestive. *Radiother Oncol* 88 (Suppl 2): S20 (abstract 65).

Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard JP, Lemanski C, Francois 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 (2012): 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: 1941-1948.

Penn I (1986): Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients: analysis of 65 cases. *Cancer* 58: 611-616.

Peters RK, Mack TM (1983): Patterns of anal carcinoma by gender and marital status in Los Angeles County. *Br J Cancer* 48: 629-636.

Sischy B, Doggett RLS, Krall JM, Taylor DG, Sause WT, Lipsett JA, Seydel HG 1989: Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: interim report on Radiation Therapy Oncology Group study no. 8314. *J Natl Cancer Inst* 81: 850-856.

Steele SR, Yarma MG, Melton GR, Ross HM, Rafferty JF, Buie WD on behalf of the Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons (2012): Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 55: 735-749.

Sveistrup J, Loft A, Berthelsen AK, Henriksen BM, Nilsson MB, Engelholm SA (2012): Positron emission tomography /computed tomography in the staging and treatment of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83: 134-141.

UKCCCR Anal Cancer Working Party (1996): Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin. *Lancet* 348: 1049-1054.

Van Damme N, Deron P, van Roy N, Demetter P, Bols A, Van Dorpe J, Baert F, Van Laethem JL, Speleman F, Pauwels P, Peeters M (2010): Epidermal growth factor receptor and K-RAS status in two cohorts of squamous carcinomas. *BMC Cancer* 10 (article 189).

Vuong T, Kopek N, Ducruet T, Portelance L, Faria S, Bahoric B, Devic S (2007): Conformal therapy improves the therapeutic index of patients with anal canal cancer treated with combined chemotherapy and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 1394-1400.

Winton Ed, Heriot AG, Ng M, Hicks RJ, Hogg A, Milner A, Leong T, Fay M, MacKay J, Drummond E, Ngan SY (2009): The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer. *Br J Cancer* 100: 693-700.

Wittekind C, Meyer H-J (Hrsg.) (2010): TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-Blackwell, Weinheim, S. 100-103.

Wolff HA, Raus I, Jung K, Schüler P, Herrmann MK, Hennies S, Vorwerk H, Hille A, Hess CF, Christiansen H (2011): High grade acute organ toxicity as a positive prognostic factor in primary radiochemotherapy for anal carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 79: 1467-1478.

Wright JL, Patil SM, Temple LKF, Minsky BD, Saltz LB, Goodman KA (2010): Squamous cell carcinoma of the anal canal: patterns and predictors of failure and implications for intensity-modulated radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78: 1064-1072.

Danksagung

Meinem langjährigen Chef Direktor Prof. Dr. med. H. Lindner, der bis 2010 28 Jahre lang am Klinikum Ingolstadt die Strahlentherapie als Chefarzt leitete, danke ich für die Themenstellung, die gute Betreuung und Unterstützung während der Arbeit sowie für die zahlreichen Diskussionen bezüglich der Fragestellung und Auswertung, insbesondere auch für die vielfältigen Hinweise auf laufende und abgeschlossene Studien zu diesem Thema sowie auf weitere internationale Veröffentlichungen. Sehr hilfreich für die vorliegende Dissertation war auch die akribische Aktenführung über Diagnose, Behandlung, Nebenwirkungen und Nachsorge, die er über Jahrzehnte in seinem Institut pflegte.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. med. M. Molls, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, für die Möglichkeit, diese Dissertation an seinem Lehrstuhl einzureichen.

Außerdem vielen Dank an Herrn Dipl.-Statistiker Dr. rer. nat. T. Schuster vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München für seine beratende Hilfestellung bei der statistischen Analyse sowie an meinen Sohn Michael, B.Sc., zur Zeit Diplomstudent für Elektro- u. Informationstechnik an der TU München, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Nicht zuletzt ein liebes Dankeschön an meine Ehefrau Christel für die geduldige Rücksichtnahme im Alltag, die nötig war, um diese Dissertation zusätzlich zu meiner beruflichen Tätigkeit ungestört erstellen zu können.