

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Direktorin: Prof. Dr. med. Cordula Petersen

Bereich Strahlentherapie Ambulanzzentrum UKE GmbH

Direktor: PD Dr. med. Andreas Krüll

Das Analkarzinom - Behandlungsergebnisse der Strahlentherapie und Radioonkologie des UKE Hamburg im Zeitraum von 2009-2012 und Beurteilung der posttherapeutischen Lebensqualität

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
des Universitätsklinikums Eppendorf-Hamburg

vorgelegt von:

Julia Behner

geb. am 27.12.1984

in Rostock

Hamburg 2015

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.01.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. S. Tribius

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. G. von Amsberg

~~Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:~~

Inhaltsverzeichnis

1. Ziel der Arbeit	5
2. Einleitung	5
2.1. Anatomie und Histologie des Analkanals	6
2.2. Klassifizierung der Analkarzinome	7
2.3. Metastasierung	8
2.4. Risikofaktoren	9
2.5. Staging	11
2.6. Klinik	12
2.7. Therapeutische Verfahren	13
2.8. Entwicklung zum heutigen Therapiestandard	15
3. Material und Methodik	18
3.1. Art der Studie	18
3.2. Patientenkollektiv	18
3.3. Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.4. Staging	20
3.5. Radiotherapie	20
3.6. Chemotherapie	23
3.7. Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29	23
3.8. Nachsorge	24
3.9. Statistische Methoden	25
4. Ergebnisse	26
4.1. Patientenkollektiv	26
4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung	26
4.3. Histologie und Malignitätsgrad	27
4.4. Tumor-Staging	30
4.5. Schließmuskelfiltration und Inkontinenz	31
4.6. Therapie des Primärtumors	32
4.6.1. Behandlungstechniken	32

4.6.2. Toxizitäten der Primärtherapie	35
4.7. Ergebnisse der Primärtherapie	36
4.7.1. Überleben des Patientenkollektivs	36
4.7.2. Überleben in Abhängigkeit der Tumorstadien	40
4.7.3. Überleben in Abhängigkeit der Tumorgroße	42
4.7.4. Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus	45
4.7.5. Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik	47
4.7.6. Komplikationen in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik	50
4.8. Ergebnisse der Fragebögen	51
4.8.1. EORTC QLQ-C30	52
4.8.2. EORTC QLQ-CR29	64
5. Diskussion	72
6. Zusammenfassung	86
7. Literatur- und Quellenverzeichnis	89
8. Abkürzungsverzeichnis	98
9. Anhang	100
10. Danksagung	105
11. Lebenslauf	106
12. Eidesstattliche Erklärung	107

1. Ziel der Arbeit

Diese Arbeit verfolgt das Ziel, die Therapieergebnisse der Strahlentherapie des Ambulanzentrums sowie der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie im Hinblick auf die lokale Kontrolle und das krankheitsfreie Überleben nach kombinierter Radiochemotherapie (RCT) bei Patienten mit einem Analkarzinom, die zwischen 2009-2012 behandelt wurden, auszuwerten und mit bereits veröffentlichter Literatur zu vergleichen. Besondere Beachtung finden hierbei die verschiedenen Bestrahlungstechniken. Es wird analysiert, ob neue Techniken wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) oder Tomotherapie zu besseren Überlebensraten und geringeren Toxizitäten im Vergleich zu der konventionellen Mehrfeldtechnik führen. Hierbei wird das krankheitsfreie - und Gesamtüberleben in Abhängigkeit der UICC-Einteilung, der T- und N-Stadien und der Behandlungstechniken ermittelt.

Ergänzend wird die Lebensqualität der behandelten Patienten nach mehreren Jahren nach Therapieabschluss auf der Grundlage von Fragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ermittelt und mit den Angaben der deutschen Normbevölkerung verglichen (Schwarz und Hinz 2001).

2. Einleitung

Das Analkarzinom beschreibt einen malignen Tumor im Bereich des Anus. Es gehört mit einem Anteil von 1,5% aller gastrointestinalen Malignomen zu den eher seltenen Tumorerkrankungen. In den USA waren 2009 gerade einmal 0,35% aller Tumoren Analkarzinome (Jemal et al. 2009). Innerhalb der letzten Dekaden hat die Inzidenz in den westlichen Ländern jedoch stetig zugenommen (Ryan et al. 2000; Johnson et al. 2004). Nachdem die RCT die Abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) als Behandlungsmethode der Wahl abgelöst hat, sind die Heilungschancen wesentlich verbessert worden. (Nigro et al. 1974; Beahrs 1979; Rich et al. 1993; UKCCCR 1996; Ryan et al. 2000; Northover et al. 2010) Die APR wird nur noch bei Tumorpersistenz, sphinkterinfiltrierendem Tumor oder einem Tumorrezidiv angewendet (Pocard et al. 1998; Nilsson et al. 2002; Mariani et al. 2008). Durch die RCT ist ein Organ- und Funktionserhalt möglich. Der veränderte Therapieansatz bedingt jedoch ein anderes Nebenwirkungsspektrum. Es können im Laufe der Behandlung gastrointestinale und

dermatologische Toxizitäten wie Diarrhöen, Erytheme oder Epitheliolysen auftreten (UKCCCR 1996; Milano et al. 2005; Ajani et al. 2008). In einigen Studien wurde bereits festgestellt, dass neue Bestrahlungstechniken wie die intensitätsmodulierte Strahlentherapie die Nachbarorgane durch eine geringere Strahlendosis in Folge einer präziseren Bestrahlung besser schonen. Dadurch können die akuten und späten Toxizitäten reduziert und die gesundheitliche Lebensqualität optimiert werden (Milano et al. 2005; Salama et al. 2007; Saarilahti et al. 2008; Kachnic et al. 2013).

2.1. Anatomie und Histologie des Analkanals

Der Analkanal ist 3-5 cm lang und reicht vom oberen Rand der Puborektalschlinge bis zur Linea anocutanea (Gordon 1990; Cummings 1997). Der Analrand liegt distal der Linea anocutanea und bildet einen ca. 5 cm breiten Ring um den Anus. Zusammen bilden beide Bereiche die Analregion (Abb. 1). Umgeben wird der Analkanal vom Musculus sphincter ani internus mit seiner glatten, unwillkürlichen Muskulatur und dem Musculus sphincter ani externus mit seiner quergestreiften, willkürlichen Muskulatur (Schumacher 1997; Schiedeck 2006).

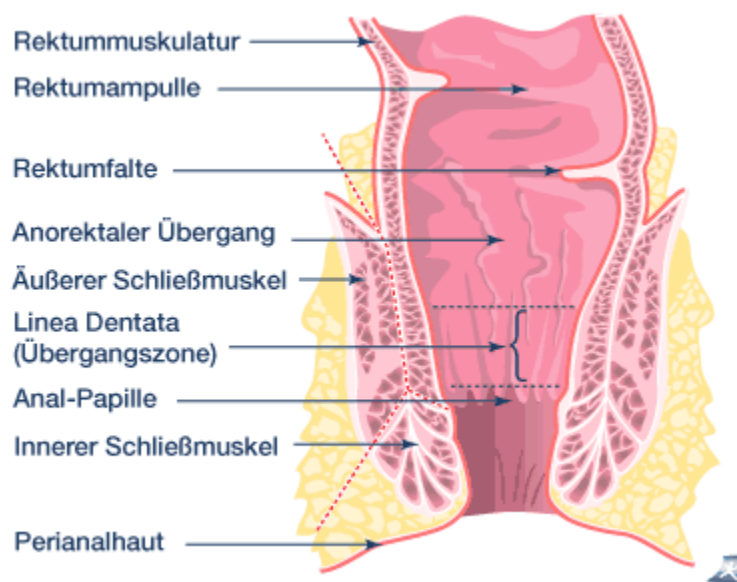


Abbildung 1: Anatomie des Analkanals (www.onmeda.de)

Bezüglich der Epithelausstattung wird der Analkanal in drei Zonen unterteilt:

Die Zona colorectalis liegt oberhalb der Linea anorectalis und weist die gleiche Mukosa wie im Kolon und Rektum auf. Die Übergangzone bildet die Zona transitionalis, welche sich zwischen der Linea anorectalis und Linea dentata befindet. Diese Region besteht aus einem Mosaik aus unverhorntem mehrschichtigem Plattenepithel und verschiedenen mehrschichtigen prismatischen Epithelien. Unterhalb der Linea dentata schließt sich die Zona squamosa an. Sie besteht durchgehend aus unverhorntem mehrschichtigem Plattenepithel, das durch Bindegewebe unverschieblich mit dem glatten Musculus sphincter ani internus verbunden ist (Abb. 2).

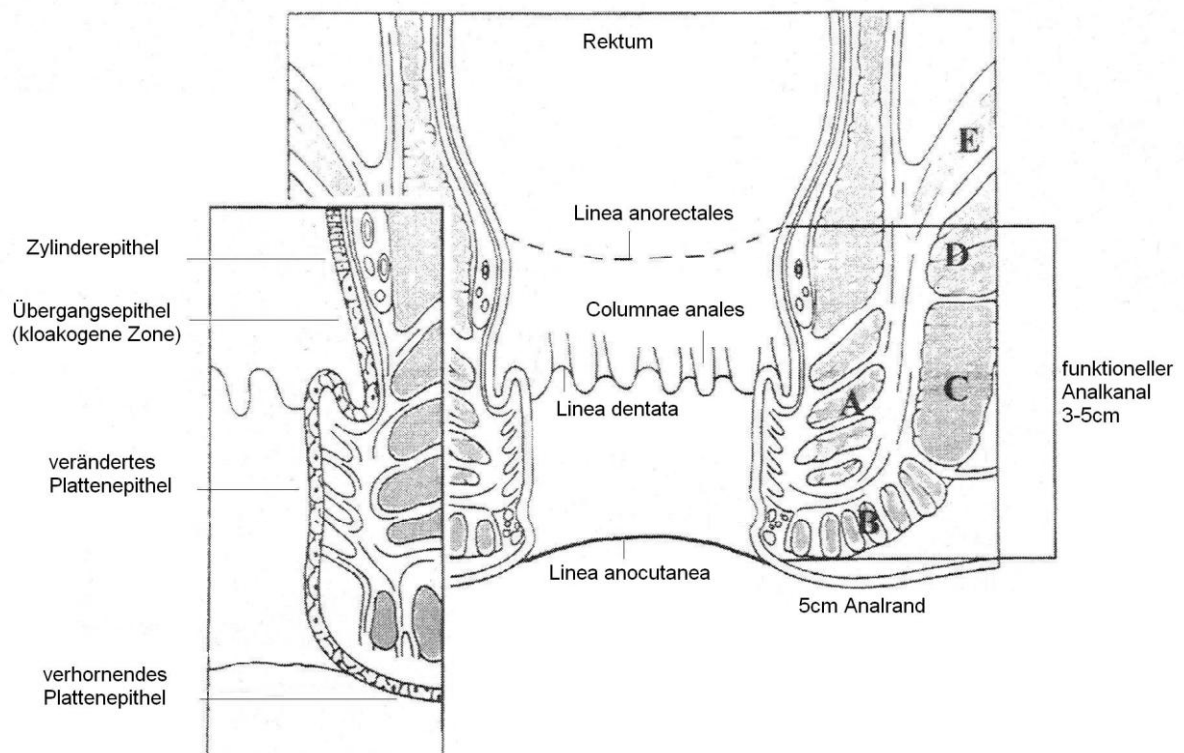


Abbildung 2: Histologie des Analkanals (Fuchshuber et al. 1997)

Der Analkanal wird überwiegend von der Arteria rectalis inferior mit arteriellem Blut versorgt. Die nervale Versorgung erfolgt über den Nervus praesacralis sowie die Nervi rectales inferiores und Äste des Nervus pudendus (Lüllmann-Rauch 2003).

2.2. Klassifizierung der Analkarzinome

Die Einteilung der Karzinome erfolgt über die Lokalisation des Tumors in Analkanal- sowie Analrandkarzinome und über deren Differenzierung. Die Analrandtumoren werden

den Hauttumoren zugeordnet (Brady et al. 1995; Jeffreys et al. 2006). Histologisch werden bei den Analkarzinomen folgende unterschieden (Salati und Al Kadi 2012):

- Plattenepithelkarzinome
- transitional kloakogene Karzinome
- basaloide Karzinome
- Melanome
- Lymphome
- Adenokarzinome

Das Plattenepithelkarzinom macht dabei etwa 80% aller Analkanalkarzinome aus. Diese sind histologisch an die Plattenepithelien angelehnt und werden zusätzlich in großzellig verhornende, großzellig nicht verhornende und basaloide Karzinome unterteilt. Das großzellig verhornende stellt mit 70% der Karzinome die häufigste Differenzierung dar (Cummings 1997; Frisch und Melbye 2006). Makroskopisch zeigt es sich häufig derb und ulzerierend, wobei es das Rektum und die Umgebung infiltrieren kann (Steinmetz 1987). Das Adenokarzinom, welches von den Drüsen des Anus ausgeht, kommt eher selten vor.

2.3. Metastasierung

Dadurch, dass die Gefäßversorgung des Analkanals ober- und unterhalb der Linea dentata unterschiedlich ist, differieren auch die Metastasierungswege. Oberhalb der Linea dentata erfolgt die arterielle Versorgung über die Arteriae rectalis superior und media. Der venöse Abfluss geht über die Vena rectalis superior zur Vena porta. Unterhalb dieser Linie findet die arterielle Versorgung über die Arteriae rectalis media und inferior statt. Der venöse Abfluss geht über die Vena rectalis inferior zur Vena cava (Aumüller et al. 2014). Hämatogene Fernmetastasen gelangen somit sowohl über das Pfortadersystem in die Leber als auch über die Vena cava inferior in die Lunge und in die anderen Organe des großen Kreislaufs (Zimmermann et al. 2007). Derartige Metastasen finden sich bei etwa 10% der Patienten (Coerper et al. 2009). Deutlich häufiger metastasieren die Tumore über direkte Ausbreitung in Nachbarorgane (z.B. Vulva und Vagina) oder über den lymphatischen Weg. Der Abschnitt oberhalb der Linea dentata wird dabei über perirektale, pelvine und paravertebrale Lymphbahnen drainiert, unterhalb der Linea dentata über die

inguinalen und femoralen Lymphbahnen (Ryan et al. 2000). Die Karzinome des Analkanals metastasieren lymphogen mit einer Häufigkeit von 40%. Wenn sie den kaudalen Anteil des Rektums erreicht haben, steigt die Häufigkeit auf 67% (Morson und Dawson 1979; Forst et al. 1984; Coerper et al. 2009). Die Metastasierung bei den Plattenepithelkarzinomen beläuft sich auf eine Häufigkeit von 40% (Behrs 1979).

2.4. Risikofaktoren

Innerhalb der letzten 30 Jahre ist die Inzidenz des Analkarzinoms stetig gestiegen. In den USA hat sie sich fast verdoppelt. Dort lag die Zahl der Neuerkrankungen zwischen 1973-1979 bei 1,39/100.000 bei den Frauen und bei 1,06/100.000 bei den Männern. Im Zeitraum zwischen 1994-2000 betrug sie bereits 2,06/100.000 bei den Frauen und 2,04/100.000 bei den Männern (Melbye et al. 1994; Johnson et al. 2004). Nach neuesten Veröffentlichungen wird die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr 2015 in den USA auf 7270 geschätzt, was einer Inzidenz von ca. 2/100.000 entspricht (American Cancer Society Atlanta 2015). Dänische Studien bestätigen diese Zunahme. Dort ist die Inzidenz im Jahr 2007 auf 1,9/100.000 gestiegen (Olsen et al. 2012). Der Altersgipfel liegt bei 54-68 Jahren (Cummings 1997; Van der Zee et al. 2013), wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer. Mit zunehmendem Alter steigt dabei die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr. Einige Studien zeigen, dass die Inzidenz bei homosexuellen Männern und HIV-infizierten Männern ebenso deutlich zunimmt (Rabkin und Yellin 1994; Jeffreys et al. 2006). Zurückzuführen ist dieser Anstieg auf das veränderte Sexualverhalten in den letzten Dekaden (Maggard et al. 2003).

Entgegen früherer Annahmen gelten heute entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn (Frisch und Johansen 2000) oder benigne Läsionen wie Analfisteln, -fissuren, Hämorrhoiden oder Abszesse nicht als Risikofaktoren für ein Analkarzinom (Cummings 1997; Frisch 2002). Diese treten zwar häufiger in Verbindung mit einem Analkarzinom auf, gelten aber nicht mehr als prädisponierend (Frisch et al. 1994). Als gesichert hingegen gelten die Faktoren in der nachstehenden Tabelle 1 (Daling et al. 2004; Salati und Al Kadi 2012):

Tabelle 1: Risikofaktoren

- Humanes Papilloma Virus -Infektion
- HIV- Infektion
- Chronische Immunsuppression
- Multiple Sexualpartner
- Weibliches Geschlecht
- Vorangegangenes Cervix-, Vulva oder Vaginalkarzinom
- Nikotinkonsum

Das onkogene Humane Papillomavirus (HPV) Subtyp 16 und 18 ist dabei der wichtigste ätiologische Faktor (Xi et al. 1998; Engstrom et al. 2010; Van der Zee et al. 2013). Diese Viren werden bei der Mehrheit aller Patienten (46%-89%) mit einem Analkarzinom nachgewiesen (Melbye und Frisch 1998; De Vuyst et al. 2009). Hier dominiert der Subtyp 16 (Gross und Pfister 2004; De Vuyst et al. 2009), wobei man in Analkarzinomen HIV-positiver Patienten regelmäßig auch andere HPV-Typen findet (Kreuter et al. 2010). Eine Infektion mit HPV-Viren kann durch eine Impfung verhindert werden (Garland et al. 2007, Future II 2007). Seit 2007 wird in Deutschland die Immunisierung für Mädchen im Alter von 12-17 Jahren zur Prävention von Zervixkarzinomen empfohlen (Robert Koch-Institut, 2015). Eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte belegen, dass die Impfung sowohl die Infektion mit HPV-Viren als auch die Entstehung einer analen intraepithelialen Neoplasie (AIN) bei homosexuellen Männern reduziert. Die Wirksamkeit wurde mit 59,4%-78,6% angegeben (Palefsky et al. 2011). Obschon sich diese Studie nur auf homosexuelle Männer bezieht, zeigt sie doch die hohe Effektivität des Impfstoffes. Da anale HPV-Infektionen, intraepitheliale Neoplasien, welche Vorstufen des Analkarzinoms sein können und HPV-assoziierte Analkarzinome sowohl bei Männern als auch Frauen vorkommen, können die Ergebnisse der Studie unter Umständen auch auf Frauen und heterosexuelle Männer übertragen werden. Demnach wäre durch eine Immunisierung ein Rückgang der HPV-assoziierten Krebsvorstufen und möglicherweise des Analkarzinoms zu erwarten. Bisher wurde allerdings noch nicht gezeigt, dass die Impfung- in Analogie zum Zervixkarzinom- die Inzidenz des Analkarzinoms senkt. Es wurde bisher lediglich

die Reduzierung von Präkanzerosen beobachtet (Giuliano et al. 2011; Palefsky et al. 2011).

2.5. Staging

Die Karzinome werden nach der zuletzt im Jahr 2009 aktualisierten Klassifikation der American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der International Union Against Cancer (UICC) eingeteilt. Der wichtigste Unterschied zwischen der alten und der neuen UICC Klassifikation besteht in der Erfassung der Tumorgröße des Analkanalkarzinoms und dessen Einordnung in das TNM-System. Während in der alten Klassifikation des Analkarzinoms die Ausdehnung auf den Gesamtumfang des Analkanals dem entsprechenden T-Stadium zugeordnet wurde, wird heute die Größe in Zentimetern zur Klassifikation genommen (Tab. 2).

Tabelle 2: TNM -7 Klassifikation des Analkarzinoms nach UICC (2009)

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor ≤ 2 cm in größte Ausdehnung
T2	Tumor > 2cm; ≤5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 5cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration in benachbarte Organe, z. B. Vagina, Urethra oder Harnblase (Anmerkung: Die direkte Infiltration der Rektumwand, der perirektalen Haut oder Subkutis oder allein der Sphinktermuskulatur wird nicht als T4 klassifiziert.)
N	Lymphknotenstatus
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in perirektalen Lymphknoten

N2	Metastasen inguinaler und/oder iliakaler Lymphknotenmetastasen einseitig
N3	Metastasen in perirektale und inguinale Lymphknoten und/ oder in Lymphknoten an der Arteria iliaca interna beidseits und/ oder in bilateralen Leistenlymphknoten
M	Fernmetastasen
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen vorhanden

2.6. Klinik

Die Symptome richten sich nach Größe und Lokalisation des Tumors (Cummings 1997, Grabenbauer 2004). Zu Beginn der Erkrankung sind die Symptome meist noch uncharakteristisch und werden so dem Prodromalstadium zugeschrieben. Die häufigsten Beschwerden sind in absteigender Reihenfolge: Blutung, Vorhandensein von Hämorrhoiden, lokaler Schmerz, Veränderung des Druckgefühls im After, knotiges Gewebe, Pruritus und schleimig eitrige Exkretion (McConnell 1970, Singh et al. 1981, Schraut et al. 1983). Außerdem können allgemeine Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und eventuell Gewichtsverlust auftreten (Grabenbauer et al. 2009). Im Laufe der Zeit werden die Beschwerden spezifischer und dann den Spätsymptomen zugeordnet. Perianale Blutungen und Unwohlsein stellen dabei mit 50% die häufigsten Symptome dar (Cummings 1997). Hinzu können Schmerzen im gesamten Beckenbereich, zunehmende Obstruktion und Diarrhöen kommen, falls es bereits zu Stenosen im Analbereich gekommen ist (Hager und Hermanek 1986). Circa $\frac{1}{4}$ aller Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom berichten über keinerlei Beschwerden im Vorfeld (Beahr 1979). Die mittlere Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung liegt bei 5 bis 11 Monaten (Ryan et al. 2000).

2.7. Therapeutische Verfahren

Radiotherapie

Mehrfeldtechnik

Bei der Mehrfeldtechnik wird die Bestrahlung über mehrere Bestrahlungsfelder, die jeweils genau an ein beliebig geformtes Zielgebiet mittels speziellem Blendensystem (Multi Leaf Collimator) angepasst werden, vorgenommen. Der bewegliche Beschleunigerarm wird dazu nach jedem Feld in eine neue Position gebracht. Dadurch lässt sich die Strahlenbelastung im Eintrittsbereich verringern, während die Dosis im Zielvolumen durch Überlagerung der Dosisbeiträge aller Felder steigt.

Trotz der konventionellen konformalen Strahlentherapie gibt es Fälle, in denen keine zufriedenstellende Dosisverteilung bei gleichzeitig ausreichender Schonung naheliegender Risikoorgane möglich ist. Diese Fälle werden in der Regel mit der IMRT bestrahlt.

IMRT

Im Folgenden wird sich die Bezeichnung IMRT ausschließlich auf die Linac-basierte Methode beziehen. Die Tomotherapie, die eine Form der IMRT ist, wird als eigenständige Behandlungsmethode beschrieben.

Die IMRT ist eine Weiterentwicklung der computergestützten dreidimensionalen Bestrahlungstechnik. Die auf dreidimensionale Datensätze basierende Bestrahlungsplanung basiert auf der Schnittbildgebung der Computertomographie. Im Unterschied zu der nach wie vor genutzten konventionellen 3D-Planung, bei der die Intensität der einzelnen Bestrahlungsfelder über die gesamte Feldfläche konstant ist, wird bei der IMRT jedes Feld in viele Subfelder unterschiedlicher Intensität aufgeteilt. Die Summe aller Felder mit allen Subfeldern resultiert in einer dreidimensionalen Intensitätsmodulation im bestrahlten Volumen. Diese Modulation aus den verschiedenen Richtungen ermöglicht es, komplexe Tumorformen konformaler und genauer zu bestrahlen und gleichzeitig umgebendes Gewebe besser zu schonen. Bei der Linac-basierten IMRT erfolgt die Applikation der Strahlung mit einem Linearbeschleuniger (engl. LINear ACcelerator).

Exemplarisch gezeigt wird die Dosisverteilung eines IMRT-Planes mit hoher Konformalität im Bereich des mit hoher Dosis zu bestrahlenden Analkarzinoms und der Lymphabflüsse in den Leisten (Abb. 3).

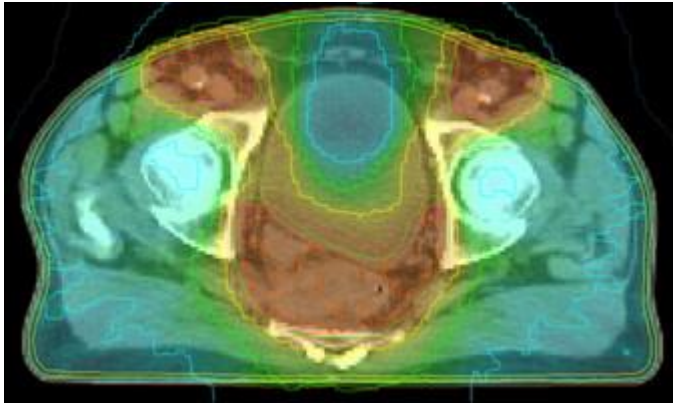


Abbildung 3: Dosisverteilung einer IMRT

Tomotherapie

Die Tomotherapie ist eine besondere Form der IMRT. Der hier verwendete Teilchenbeschleuniger rotiert während der Bestrahlung um den Patienten, wobei der Strahlengang durch seine komplexen und variablen Blenden sehr fein begrenzte Zielvolumina fokussieren und Schicht für Schicht bestrahlen kann. Während der Bestrahlung wird die Intensität des Strahls moduliert, d. h. den räumlichen Strukturen genau angepasst. Im Strahlengang hinter dem Patienten befindet sich ein Röntgenshirm, der eine genaue Lagerung und Therapiekontrolle ermöglicht. Auf diese Weise wird das umliegende Gewebe geschont ohne dabei Kompromisse bei der Dosis im zu bestrahlenden Zielvolumen eingehen zu müssen (Abb. 4).

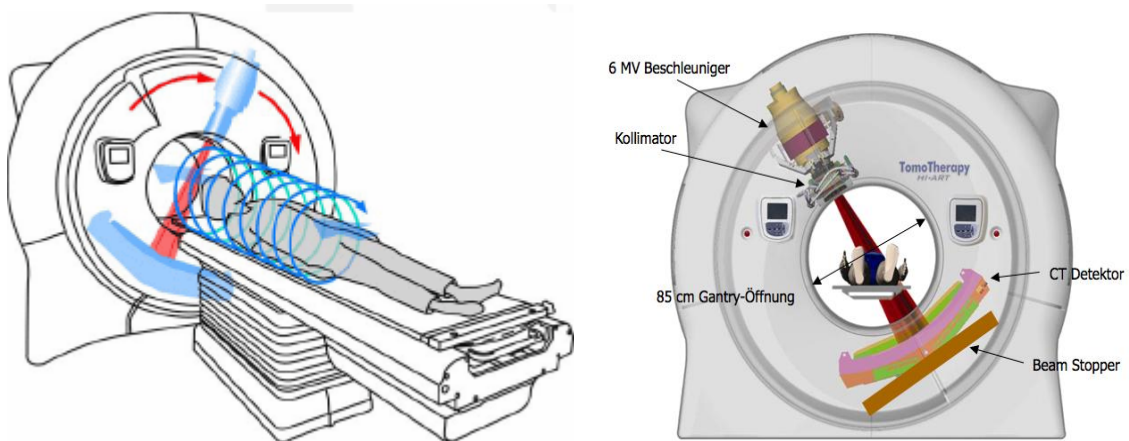


Abbildung 4: Tomotherapie

Chemotherapie

Die Chemotherapie beginnt zeitgleich mit der Radiotherapie. Die Patienten erhalten üblicherweise das 5-FU als kontinuierliche Infusion und MMC als intravenösen Bolus. MMC ist ein zytostatisch wirkendes Antibiotikum, welches die DNA beeinflusst; 5-FU ist ein selbst inaktives, fluoriertes Pyrimidinderivat, welches durch den Einbau in die RNS diverse Enzyme, u.a. die Thymidilatsynthetase hemmt (Lemmer und Brune 2010).

Die Chemotherapie ist eine systemische Behandlung, so dass es zu Toxizitäten in mehreren Organen kommen kann. Die häufigste Begleiterscheinung ist die Diarrhoe, die die Behandler nach Richtlinien des National Cancer Institute (NCI 2010) einteilen.

2.8. Entwicklung zum heutigen Therapiestandard

Die kombinierte RCT gilt als Goldstandard bei der Behandlung von Analkarzinomen (Engstrom et al. 2009; Glynn-Jones et al. 2010). Nigro beschrieb 1974 erstmals eine vollständige Remission des Tumors durch diese Therapiemethode. Er behandelte 12 Patienten präoperativ mit einer kombinierten RCT. Die Chemotherapie wurde mit Mitomycin C (MMC) und 5-Fluorouracil (5-FU), die Radiotherapie mit 30 Gy durchgeführt. Da Nigro diese Methode ursprünglich anwandte, um herauszufinden, ob es dadurch zu einer verringerten Lokalrezidivrate kommt, wurde die APR anschließend trotzdem durchgeführt. Erst bei der Untersuchung des postoperativen Präparats wurde festgestellt, dass bei 7 der 12 Patienten kein Tumor mehr nachgewiesen werden konnte. Daraufhin wurde bei 14 weiteren Patienten nach kombinierter RCT komplett auf die initial geplante Operation verzichtet und lediglich eine Probeexzision im ehemaligen Tumorbereich durchgeführt. Hier konnte in keinem Fall ein Tumor mehr nachgewiesen werden (Nigro et al. 1974, Nigro et al. 1981, Nigro et al. 1983). Bis zu diesem Zeitpunkt war die APR die Therapie der Wahl (Golden und Horsley 1976). Ein Vorteil der RCT gegenüber der APR ist für die Patienten der mögliche Schließmuskelerhalt. Die Anlage eines permanenten Anus praeter stellt eine massive Beeinträchtigung der Lebensqualität dar. In der Literatur wird die therapiebedingte Kolostomie mit 8-30% angegeben (Staib et al. 2000; Mariani et al. 2008; Sunesen et al. 2011). Ein weiterer wesentlicher Vorteil ist die bessere 5-Jahresüberlebensrate. Diese liegt bei der RCT, in Abhängigkeit der Tumorgöße, zwischen 65-94% (UKCCCR 1996; Rich et al. 1993, Osti et al. 2013; Leon et al. 2014). Im Gegensatz dazu beträgt sie bei der APR nur 40-70% (Beahrs 1979;

Ellenhorn et al. 1994; Ryan et al. 2000, Lefèvre et al. 2012). Zudem besteht bei der RCT nicht das Risiko einer perioperativen Morbidität, die bei der APR bei 0-5% liegt (Smith et al. 2001; Van der Wal et al. 2001; Akbari et al. 2004; Bai et al. 2004; Stewart et al. 2007; Mariani et al. 2008; Eeson et al. 2011). Durch diese Ergebnisse wurde der Therapiestandard geändert, so dass seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts die RCT als Standardmethode zur Behandlung eines Analkarzinoms gilt. Die APR wird nur bei persistierenden Tumoren, ausgedehnter Sphinkterinfiltration oder lokalem Rezidiv angewendet (Martin et al. 2009; Chao et al. 2000).

Nachdem Cummings 1982 eine Verbesserung der Tumorkontrollraten von 60% auf 93% durch Zugabe von MMC zu 5-FU nachwies und Flam et al. diese Ergebnisse bestätigten, setzte sich die Kombination aus Radiotherapie und Chemotherapie mit 5-FU und MMC als Erstbehandlung von Analkarzinomen endgültig durch (Cummings 1982; Flam et al. 1996). In der randomisierten Studie RTOG- 8704 der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) hatten Patienten, welche eine Kombination aus MMC und 5-FU erhielten, nach 4 Jahren ein signifikant besseres kolostomiefreies (71% vs. 59%) und krankheitsfreies Überleben (73% vs. 51%, $p=0,003$) und ein tendenziell besseres Gesamtüberleben (76% vs. 67%) als Patienten nach einer Chemotherapie mit 5-FU allein (Flam et al. 1996).

Darauffolgende Studien konnten außerdem beweisen, dass eine Kombination von Radio- und Chemotherapie bessere Heilungschancen bewirkt als die alleinige Radiotherapie. In zwei Phase-III-Studien des United Kingdom Coordination Commiteeon Cancer Research (UKCCCR-ACT I) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC- 22861) konnte gezeigt werden, dass eine kombinierte RCT mit 5-FU und MMC einer alleinigen Strahlentherapie überlegen ist (UKCCCR 1996; Bartelink et al. 1997; Northover et al. 2010). Der inguinale Lymphknotenstatus ist bei der Behandlung ein entscheidender Faktor für die Prognose des Therapieerfolges und des weiteren Überlebens (Clark et al. 1986; Ortholan et al. 2012). Desweiteren werden das T-Stadium und die UICC-Einteilung als prognostischer Faktor angegeben (Flam et al. 1996; Ajani et al. 2008; Das et al. 2008).

Als zweite chirurgische Maßnahme kann bei einigen Patienten auch eine lokale Exzision versucht werden, sofern die Kontinenz erhalten werden kann. Diese Therapie bleibt jedoch nur einem selektiven Patientenkollektiv vorbehalten, weil hierfür bestimmte Bedingungen gegeben sein müssen (Beahrs und Wilson 1976; Welch und Malt 1977; Al-Jurf et al. 1979; Quan 1983; Greenall et al. 1985; Grabenbauer 2004). Diese sind:

- die Tumorgöße darf 2 cm Durchmesser nicht überschreiten
- der Bereich der Columnae anales frei von Tumorgewebe
- mobiler Tumor
- kein Befall der Leistenlymphknoten
- differenzierte Karzinome (GII-III)
- im Analkanal kommt nur carcinoma in situ in Frage

Da diese Voraussetzungen bei den meisten Patienten nicht vorhanden sind, beschränkt sich diese Behandlungsform oftmals auf die Analrandkarzinome (Greenall et al. 1985).

Aufgrund der myelosuppressiven Wirkung wurde in diversen Studien der Ersatz von MMC durch Cisplatin (Cis) untersucht. James et al. wiesen eine höhere Rate an hämatologischen Grad 3 und 4 Nebenwirkungen bei der MMC-Gruppe und Ajani et al. eine höhere Kolostomierate (19% vs. 10%) und Lokalrezidivrate (33% vs. 25%) in der Cis-Gruppe nach. Ebenso zeigten 3 randomisierte Studien (RTOG 98- 11, ACCORD 03, ACT II) keinen Vorteil bei der Anwendung von 5-FU und Cis. Sowohl in der Studie RTOG- 9811 aus dem Jahr 2008 (Ajani et al. 2008) als auch in der UKCCCR-ACT II (James et al. 2013) wurden statistisch schlechtere Überlebensraten auf Seiten der Cis-Gruppe festgestellt (krankheitsfreies Überleben: 67,8% vs. 57,8%; $p= 0,06$; Gesamtüberleben: 78,3% vs. 70,7%; $p= 0,26$), so dass die Kombination 5-FU/MMC simultan zur Strahlentherapie bis heute der Standard ist.

3. Material und Methodik

3.1. Art der Studie

Die vorliegende Arbeit entspricht einer retrospektiven Studie, die eine Datenerhebung von 93 Patienten mit histologisch gesichertem Analkarzinom im Zeitraum vom 01.01.2009-31.12.2012 umfasst.

3.2. Patientenkollektiv

Alle Patienten wurden in der Strahlentherapie des Ambulanzentrums und der Klinik für Radioonkologie des UKE Hamburg kurativ behandelt. Sämtliche Daten zur Anamnese, Diagnostik, Therapie und Nachsorge wurden bis Dezember 2013 aus den Krankenakten der Patienten zusammengestellt. Hierbei wurden neben allgemeinen Daten wie Alter, Geschlecht oder körperlicher Allgemeinzustand auch die tumorspezifischen Daten, insbesondere das Datum der Erstdiagnose, Staging, Histologie des Tumors und die Bestrahlungsparameter wie z.B. Einzel- und Gesamtdosis erhoben. Zur Einschätzung des allgemeinen körperlichen Gesundheitszustands wurde der Karnofsky-Index verwendet. Die Skala reicht von 100 (keine Beschwerden, keine körperlichen Einschränkungen) bis 0 Prozent (Tod), siehe Tabelle 3. Neben der Tumorklassifikation (TNM, UICC) kann dieser Index als zusätzlicher Parameter zur Prognosestellung und gegebenenfalls Therapieentscheidung herangezogen werden (Karnofsky, Burchenal 1949).

Tabelle 3: Karnofsky-Index

100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine Manifeste Erkrankung
90	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
20	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
0	Tod

Bei Patienten, deren Nachsorgeuntersuchungen nicht im UKE erfolgten, wurden ab Januar 2014 die Befunde durch Telefonate mit den betreuenden Hausärzten und Onkologen oder mit den Betroffenen oder Angehörigen selbst ermittelt. Die Nachbeobachtungszeit reichte bis zum 31.07.2014, wobei am 26.05.2014 die Fragebögen zur Lebensqualität verschickt wurden. Der letzte Fragebogen, der zurückgeschickt wurde, war mit dem 10.07.2014 datiert.

3.3. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patienten mit einem Karzinom des Analkanals ohne Fernmetastasen aufgenommen. Nicht dazu gehörten die Tumoren der Analhaut oder des Analrands. Außerdem ausgeschlossen wurden diejenigen Patienten, die vor der Radiotherapie eine APR hatten oder sich mit einem Rezidiv erstmals vorstellten.

3.4. Staging

Bei den Patienten wurde die Diagnose durch ein histopathologisches Gutachten gesichert. Gemäß der Richtlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) wurden zunächst mehrere Biopsien aus der auffälligen Region entnommen. Es folgte eine digitale rektale Untersuchung und die Palpation der inguinalen Lymphknoten. Frauen unterzogen sich zusätzlich einer vaginalen Untersuchung. Für die vollständige Stadieneinteilung wurden zusätzlich die Befunde von Proktoskopie, Röntgen-Thorax, Computertomographie (CT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Sonographie hinzugezogen, wobei nicht bei allen Patienten jedes bildgebende Verfahren durchgeführt wurde. Die PET/CT gehört beispielsweise noch nicht zu den Routineuntersuchungen beim Staging und muss individuell erwogen werden. Als Indikation hierfür werden T2-T4-Tumore ohne Lymphknotenbefall und alle Tumorgrößen mit positivem Lymphknotenstatus genannt (Benson et al. 2012; NCCN 2015). Die Karzinome wurden dann nach der Klassifikation UICC eingeteilt.

3.5. Radiotherapie

Bestrahlungsplanung

Nach Abschluss der Diagnostik wird jeder Patient in der interdisziplinären Konferenz diskutiert und eine Therapieempfehlung formuliert. Es erfolgt eine Planungs-CT, bei der der Patient in Rückenlage reproduzierbar gelagert und ausgerichtet wird. Der Anus und die Referenzpunkte werden markiert. Die Planungs-CT wird in einer 5mm-Schichtung gefahren. Anschließend werden die Daten über das abteilungsinterne Netz an den Planungsrechner geschickt. Danach erfolgt die Konturierung der Zielvolumina und der

Risikoorgane nach RTOG-Kriterien. Man unterscheidet folgende Volumina: das Gross Tumour Volume (GTV), das Clinical Target Volume (CTV) und das Planning Target Volume (PTV). Das GTV beinhaltet das diagnostisch nachgewiesene Tumorgewebe, welches auch befallene Lymphknoten umfasst. Das CTV umfasst räumlich zusammenhängende GTVs, in denen ein radioonkologisches Ziel erreicht werden soll. Beispielsweise ist das CTV als GTV mit definiertem Sicherheitssaum aufgebaut oder es kann typische potentielle Tumorausbreitungsgebiete und Infiltrationszonen beinhalten. Bei dem PTV handelt es sich um ein Volumen, in dem physikalisch technische Bedingungen ebenso berücksichtigt werden. Es beinhaltet das CTV mit einem Sicherheitssaum, durch den potentielle Lageänderungen des Tumors, wie z.B. durch Positionierungs- und Lagerungsunsicherheiten, verschiedene Organfüllungszustände und durch die Eigenbeweglichkeit der Organe, erfasst werden (Schlegel und Bille 2002; Krieger 2009). Der Sicherheitssaum um das CTV herum beträgt im UKE 0,7 - 1,0 cm.

Die kraniale Grenze des Zielvolumens bildet das Promontorium bei einem primär kleinen Tumor ohne Lymphknotenbeteiligung oder das Iliosakralgelenk bei einem größeren Tumor. Die kaudale Grenze liegt mindestens 2 cm unterhalb des Tumors. Ausschließlich bei tiefsitzenden Tumoren wird die anorektale Haut gegebenenfalls mit in das Zielvolumen einbezogen. Die anteriore Grenze befindet sich mindestens 2 cm ventral des Tumors, ca. 1 cm in die dorsale Harnblase hineinreichend. Die inguinofemorale Lymphabflusswege werden nur medial mit einbezogen, wenn keine suspekten Lymphknoten nachweisbar sind. Bei suspekten Lymphknoten werden auch die lateralen Leisten mit einbezogen. Bei der posterioren Grenze wird ab Höhe der Iliosakralgelenke das Sakrum vollständig in das Zielvolumen eingeschlossen. Die lateralen Grenzen liegen mindestens 2 cm lateral des Tumors oder grenzen an die Beckenwandmuskulatur.

Durchführung

Die Strahlentherapie wird häufig unter ambulanten Bedingungen durchgeführt. Es werden hochenergetische Photonen eines Linearbeschleunigers (Röntgenstrahlung) mit einer Energie von 6- bzw. 15-Megavolt verwendet. Die Strahlentherapie wird konventionell fraktioniert mit 1,8 Gy Einzeldosis, 5 Fraktionen pro Woche. Die Gesamtdosis für die Zielvolumina liegt zunächst zwischen 36 und 50 Gy für den Primärtumor und das lokoregionale Lymphabflussgebiet. In fast allen Fällen erfolgt anschließend eine

Dosisaufsättigung um 10 bis 20 Gy im Bereich des Primärtumors (Boost), sodass eine Gesamtdosis von 50 bis 59,4 Gy erreicht wird.

Während der Therapie werden die Patienten einmal wöchentlich von einem Strahlentherapeuten visitiert und akute Nebenwirkungen nach RTOG- und NCI-Kriterien standardisiert und dokumentiert (Tab. 4).

Tabelle 4: Akute Toxizitäten nach RTOG/EORTC- und NCI-Kriterien (Cox, Stetz, Pajak 1995; NCI 2010)

	Haut-Toxizitäten nach RTOG	Diarrhoe nach NCI
Grad 0	Keine Veränderung zur Baseline	Keine Diarrhoe
Grad 1	Schwaches Erythem oder Trockene Desquamation oder Haarausfall oder Verringertes Schwitzen	Stuhlfrequenz <4 über dem Ausgangswert
Grad 2	2a: Ausgeprägtes Erythem 2b: Feuchtschuppige Effloreszenz oder Moderates Ödem	Stuhlfrequenz 4-6 über dem Ausgangswert
Grad 3	Flächenhafte Desquamation oder Ausgeprägte Ödeme	Stuhlfrequenz >7 über dem Ausgangswert oder Stuhlinkontinenz oder parenterale Flüssigkeitssubstitution
Grad 4	Ulzeration oder Hämorrhagie oder Nekrose	Potentiell lebensbedrohliche Situation mit Notwendigkeit der Intensivtherapie
Grad 5		Tödliche Komplikation durch Diarrhoe

Der Tumor wurde bei 36 Patienten durch die Mehrfeldtechnik und in 39 Fällen durch die IMRT bestrahlt. Bei 18 Patienten kam die Tomotherapie zum Einsatz.

3.6. Chemotherapie

Die Chemotherapie beginnt simultan mit der Radiotherapie. Die Patienten erhalten üblicherweise das 5-FU als kontinuierliche Infusion (1000 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Tag) an den Tagen 1-4/5 sowie 29-32/33 und MMC als intravenösen Bolus an den Tagen 1 und 29 (10 mg/m² KOF pro Tag). Die akuten Nebenwirkungen werden durch die behandelnden Strahlentherapeuten wie bei der Radiotherapie in wöchentlichen Untersuchungen standardisiert und dokumentiert.

90 der 93 Patienten erhielten einen oder 2 Zyklen mit 5-FU und MMC jeweils in der 1. und 5. Behandlungswoche. Bei 3 Patienten konnte aufgrund bestehender Vorerkrankungen und Multimorbidität keine Chemotherapie durchgeführt werden.

3.7. Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CR29

In der Onkologie wird der Erfolg einer Therapie meist anhand der klassischen Endpunkte wie Tumorheilungsrate (Response-Rate) und rezidivfreie- oder Gesamtüberlebenszeit bewertet. Diese Parameter lassen sich sowohl in Forschung als auch in der Routinebehandlung valide erheben und erlauben eine adäquate Beschreibung des Verlaufes einer Tumorerkrankung (Olschewski et al. 1994). Das subjektive Empfinden der Patienten über ihre körperliche und seelische Verfassung wird dabei jedoch nicht berücksichtigt. Die EORTC hat 1986 den "Quality of life questionnaire" (QLQ) Fragebogen entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit einer Tumorerkrankung in internationalen klinischen Studien messen zu können. Neben der Betrachtung der Überlebenszeit und der lokalen bzw. systemischen Tumorkontrolle als klinische Hauptkriterien konnte mittels der Fragebögen und vor allem der subjektiven Einschätzung der Nebenwirkungen durch die Patienten ein weiterer Parameter zur Beurteilung des onkologischen Therapieerfolgs erfasst werden.

Der hier verwendete Fragebogen EORTC QLQ-C30 in der aktuellsten 3.0 Version besteht aus 30 Fragen, die entweder mit einer Skala von „1-4“ (überhaupt nicht-wenig-mäßig-sehr) oder „1-7“ (sehr schlecht - ausgezeichnet) beantwortet werden können. Er beinhaltet

5 Funktionsskalen, welche sich jeweils auf die körperliche, kognitive, emotionale und soziale Funktion sowie auf die Rollenfunktion beziehen. Es gibt zusätzliche Skalen, welche die Symptome Ermüdung/Fatigue, Schmerz, diverse Einzelsymptome und Übelkeit/Erbrechen erfragen sowie eine weitere Skala zur Bewertung der allgemeinen Lebensqualität (Aaronson et al. 1993). Dieses Basismodul (C30) wurde um tumorspezifische Module erweitert. In dieser Studie wurde das Modul für das kolorektale Karzinom (CR29) ergänzt. Im Gegensatz zum Basismodul wird in dem spezifischen Modul des QLQ-CR29 Fragebogens auf die typischen Symptome und Nebenwirkungen der Patienten nach Therapie kolorektaler Karzinome eingegangen. Die aktuelle Version besteht aus insgesamt 27 Fragen für Patienten mit einem künstlichen Darmausgang und aus 26 Fragen für Patienten ohne einen solchen. Erneut können die Befragten auf einer Skala von „1-4“ die Intensität ihrer Symptome bewerten. Das Vorhandensein eines Stomas wird mit „ja/nein“ beantwortet.

Auch hier wurden wieder unterschiedliche Skalen betrachtet. Zum einen die Funktionsskalen, welche sich auf das Körperbild bzw. die Körperwahrnehmung beziehen und zum anderen die Symptomskalen, welche die spezifischen Symptome wie z.B. Gesäßschmerzen, Stuhlinkontinenz, Blähungen, Unterleibsbeschwerden sowie Impotenz berücksichtigen. Je höher dabei der Indexwert ist, desto besser ist die Funktionalität bzw. desto stärker die Symptomverschlechterung.

Am Ende lagen den Patienten damit 2 Fragebögen zur Beantwortung vor (Anhang 1 und 2). Für diese Studie wurden die Ergebnisse der Fragebögen schließlich mit den Daten einer deutschen Normstichprobe verglichen. 2001 publizierten Schwarz/Hinz eine Studie mit 2041 Teilnehmern zur Ermittlung der Scores der deutschen „Normalbevölkerung“. Diese wurde von der EORTC als Test/Retest-Studie konzipiert, um den Fragebogen EORTC-C30 auf Reliabilität und Validität zu prüfen (Schwarz und Hinz 2001). Sie stellt in diesem Teil die Normalbevölkerung dar.

3.8. Nachsorge

Die Nachsorgeuntersuchungen wurden sowohl im UKE Hamburg als auch in mitbehandelnden Praxen von internistischen Onkologen oder Gastroenterologen in Intervallen von 3-12 Monaten durchgeführt. Während der klinischen Untersuchung wurde geprüft, ob der Tumor auf die Behandlung ansprach. Im Fall der Tumorpersistenz erfolgte

eine APR, eine erneute Chemotherapie oder eine lokale Nachresektion mit wiederholter Chemotherapiebehandlung als Salvage-Therapie.

Leider war die Dokumentation der Spättoxizitäten nur sehr lückenhaft, so dass keine ausreichenden Daten zur Auswertung vorlagen. Spättoxizitäten sind solche, die definitionsgemäß 90 Tage nach Therapieabschluss auftreten bzw. persistieren. Um einen Anhaltspunkt für den Gesundheitszustand unserer Patienten zu erhalten, haben wir sie zu ihrer aktuellen Lebensqualität befragt. Hierzu haben wir ihnen die Fragebögen der EORTC QLQ-C30 und QLQ-CR29 mit einem frankierten Rückumschlag zugeschickt.

3.9. Statistische Methoden

Die statistischen Berechnungen wurden mithilfe der Stata-Software, Version 14.0 durchgeführt. Für die Berechnung des krankheitsfreien Überlebens wurden folgende Ereignisse berücksichtigt: das Auftreten eines Rezidivs oder Zweittumors oder das Eintreten des Todes.

Die 3-Jahres-Therapieergebnisse wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode errechnet. Mit dem Log-Rank-Test wurden aufgetretene Unterschiede auf statistische Signifikanz geprüft. Bei einem p-Wert $\leq 0,05$ im Log-Rank-Test wurde dieses Ergebnis als statistisch signifikant gewertet. Bei der Bewertung der Lebensqualität wurde auf den Log-Rank-Test verzichtet, da die Patientenzahlen der Schwarz/Hinz-Referenzgruppe (n=2041) und unserer Studie (n=54) zu stark differierten. Hier beschränkten wir uns auf die deskriptive Statistik.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

In der Zeit von 2009-2012 wurden in der Strahlentherapie des Ambulanzentrums und der Klinik für Radioonkologie 93 Patienten mit der Diagnose Analkarzinom kurativ behandelt. Von diesen 93 Patienten verstarben innerhalb des Untersuchungs- und Nachsorgezeitraums 12 Patienten.

4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei den 93 untersuchten Patienten handelte es sich um 63 Frauen und 30 Männer (Tab. 5).

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv

	gesamt	männlich	weiblich
Anzahl n	93	30	63
Anteil in %	100	32,26	67,74

Der Altersdurchschnitt des Kollektivs lag bei 64 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnose 26 Jahre und der älteste 88 Jahre alt. Das mediane Alter der Frauen betrug 68 Jahre und das der Männer 62 Jahre (Tab. 6).

Tabelle 6: Altersverteilung im Gesamtkollektiv

	männlich	weiblich
Anzahl n	30	63
Mittelwert in Jahren	61,2	65,3
Standardabweichung in Jahren	11,0	12,4
Median in Jahren	62	68
min. Alter in Jahren	40	26
max. Alter in Jahren	82	88

Die Altersverteilung zeigte eine Häufung vom Ende der 5. bis Mitte der 7. Lebensdekade (Abb. 5).

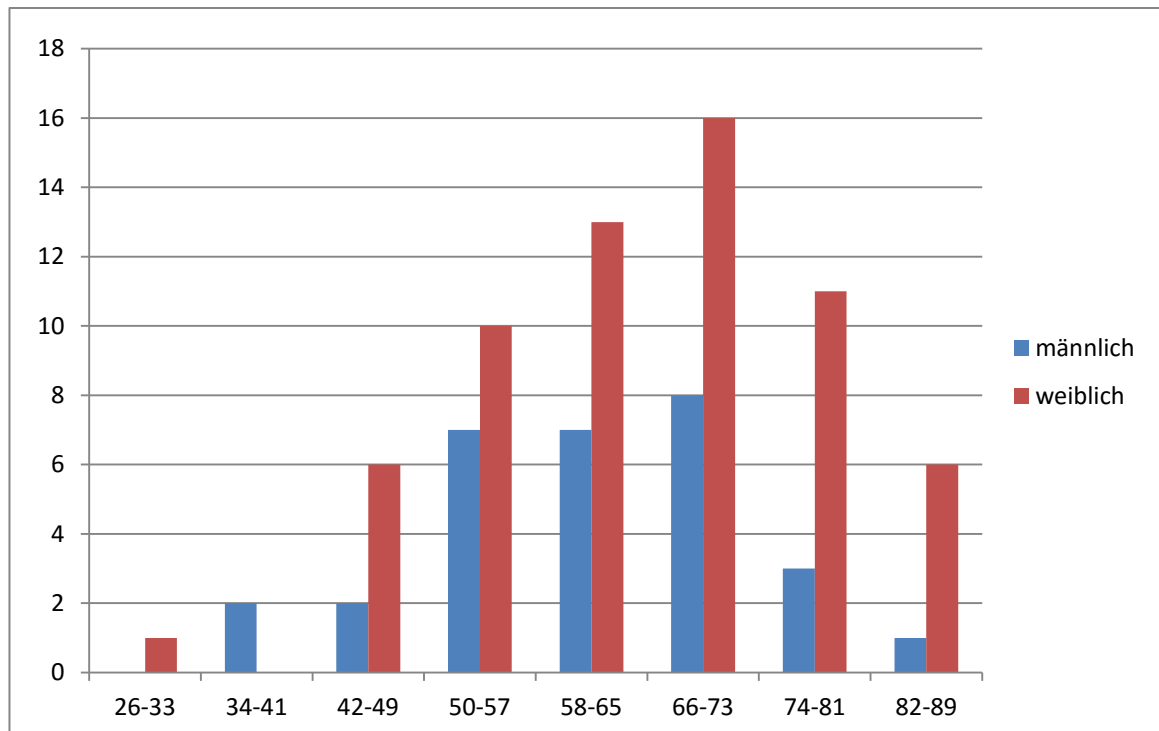


Abbildung 5: Altersverteilung mit Bezug auf das Geschlecht

4.3. Histologie und Malignitätsgrad

Bei allen 93 Patienten wurde histologisch ein Analkarzinom nachgewiesen. In 77 Fällen handelte es sich um ein Plattenepithelkarzinom, in 12 Fällen um den basaloiden Subtyp und bei 2 Patienten um ein Adenokarzinom (Abb. 6).

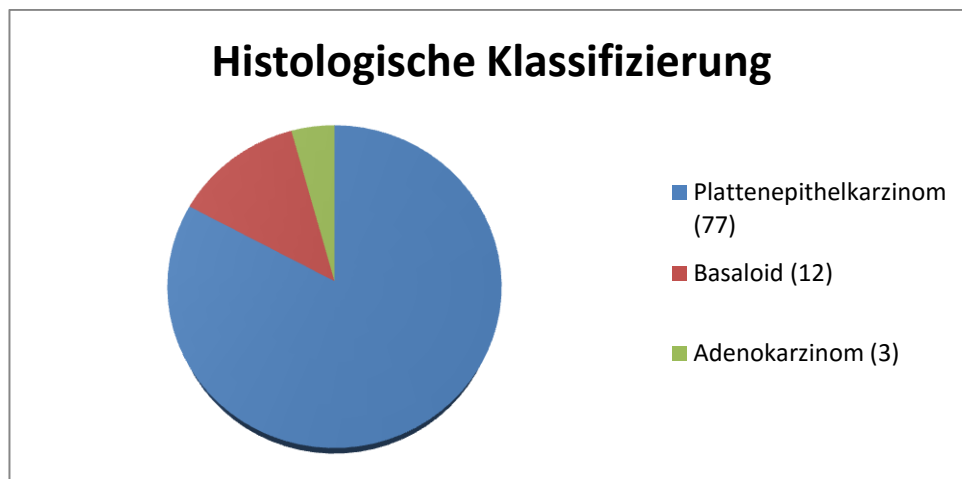


Abbildung 6: Histologische Klassifizierung des Gesamtkollektivs

In Hinblick auf die Geschlechtsverteilung gab es insoweit einen signifikanten Unterschied, als dass bei den männlichen Patienten 96,6% der Tumore ein Plattenepithelkarzinom waren. Hingegen waren es bei den Frauen nur 77,8%. Auch beim basaloiden Subtyp war eine deutliche Differenz von 17,5% bei den weiblichen Patienten und 3,4% bei den Männern zu erkennen. Das Adenokarzinom kam bei beiden Geschlechtern wie erwartet verhältnismäßig selten vor (Tab. 7).

Tabelle 7: Verteilung der histologischen Diagnosen

	gesamt	Anteil in %	männlich	Anteil in %	weiblich	Anteil in %
Anzahl n	93	100	30	100	63	100
Plattenepithelkarzinom	77	83,7	28	96,6	49	77,8
Basaloider Subtyp	12	13	1	3,4	11	17,5
Adenokarzinom	3	3,3	0	0	3	4,8

Bei der histologischen Aufarbeitung wurde zudem der Malignitätsgrad des Tumors bestimmt. In 4 Fällen war diese Bestimmung nicht möglich, so dass in Bezug auf den Malignitätsgrad 89 Patienten verblieben. 3 Tumore wurden als „niedrigmaligne“ und 32 als „hochmaligne“ eingestuft. Das ist ein prozentualer Anteil von jeweils 3,4% und 36% in Relation zum Gesamtkollektiv. Die Mehrheit der Karzinome, insgesamt 54, wurden als

„mäßig maligne“ oder „mäßig differenziert“ angegeben, was mit 60,7% den größten prozentualen Anteil ausmachte (Abb. 7).

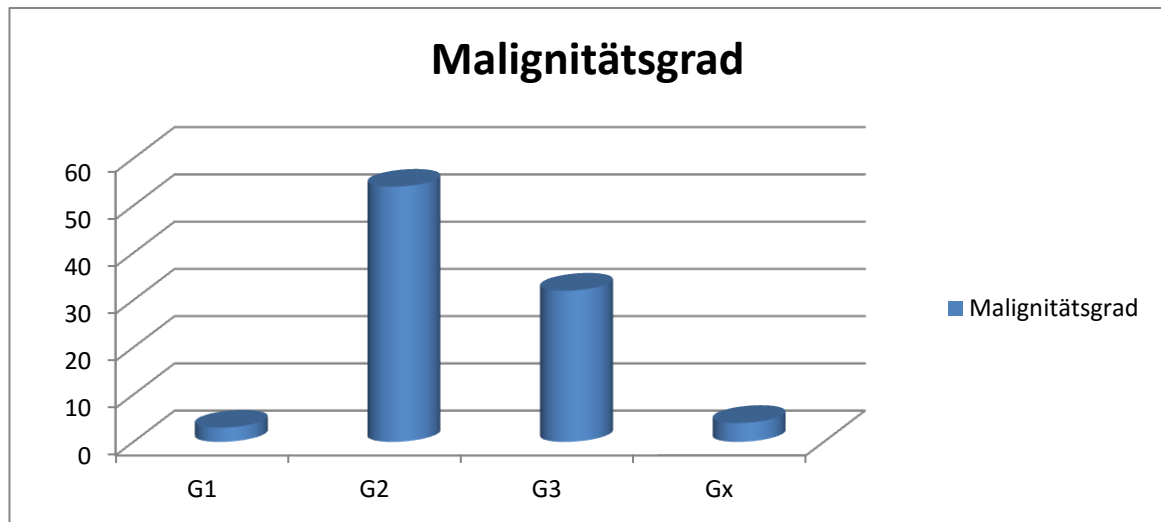


Abbildung 7: Histologisches Grading

In Hinblick auf die Geschlechtsverteilung wurden diese Ergebnisse zunächst bestätigt. Es ergaben sich allerdings auch Unterschiede. Zwar kam der Malignitätsgrad 2 sowohl bei den Männern (72,4%) als auch bei den Frauen (55%) am häufigsten vor, jedoch gab es deutliche Unterschiede bei Grad 3. Während bei 6 Männern und damit einem Anteil von 20,7% der Männer ein hochmaligner Tumor nachgewiesen wurde, waren es bei den Frauen mit 43,3% deutlich mehr. Grad 1 kam bei beiden Geschlechtern verhältnismäßig selten vor (Tab. 8).

Tabelle 8: Grading mit Bezug auf das Geschlecht

	gesamt	Anteil in %	männlich	Anteil in %	weiblich	Anteil in %
Anzahl n	89	100	29	32,6	60	67,4
G1	3	3,4	2	6,9	1	1,7
G2	54	60,7	21	72,4	33	55
G3	32	36	6	20,7	26	43,3

4.4. Tumor-Staging

Die Mehrheit wies einen T2- (40 Patienten, 43,5%) oder einen T3-Tumor (21 Patienten, 22,8%) auf. 14,4% des Gesamtkollektivs (13 Patienten) wurden mit einem T4 vorstellig. Bei den übrigen 18 Patienten, das entspricht 19,6% vom Patientenkollektiv, konnte ein T1 nachgewiesen werden. Bei einem Patienten konnte keine Tumoreinteilung festgelegt werden. Somit wurde das Staging bei insgesamt 92 Patienten vorgenommen. Die Tumore hatten eine Durchschnittsgröße von 30 mm, wobei der kleinste mit 10 mm und der größte mit 80 mm angegeben wurde.

Bei 27 Patienten hatte der Tumor bereits lymphogen metastasiert. In 13 Fällen (14,4%) wurde N1, bei 10 Fällen (11,1%) N2 und bei 4 Fällen (4,4%) N3 festgestellt. Bei 63 Patienten (70,1%) waren die Lymphknoten nicht befallen. Bei 3 Patienten war eine Bestimmung des Lymphknotenbefalls nicht möglich.

Patienten mit Fernmetastasen wurden ausgeschlossen. Aus der Beurteilung des Primärtumors und des Lymphknotenstatus ergab sich folgende klinische Stadienverteilung (Tab. 9).

Tabelle 9: Klinisches Tumor-Staging

	N0	N1	N2	N3	Nx
T1	13	2	1	0	2
T2	28	8	3	0	1
T3	13	1	4	3	0
T4	8	2	2	1	0
Tx	1	0	0	0	0

Gemäß der UICC sieht die Häufigkeit der Tumorstadien der Analkarzinome wie folgt aus (Tab. 10):

Tabelle 10: UICC-Staging

	Anzahl n	Anteil in %
Stadium I	13	14,0
Stadium II	41	44,1
Stadium IIIA	19	20,4
Stadium IIIB	16	17,2
fehlend	4	4,3
gesamt	93	100

4.5. Schließmuskelinfiltration und Inkontinenz

Bezüglich der Inkontinenz zum Zeitpunkt der Diagnose gab es von einem Patienten keine Angaben. Die der Schließmuskelinfiltration waren hingegen vollständig. Demnach war bei 62 Patienten, das entspricht 66,7% des Patientenkollektivs, der Schließmuskel vor Behandlungsbeginn nicht infiltriert. Bei 31 Patienten und somit 33,3% war der Tumor bereits bis in den Sphinkterapparat infiltriert. Das entspricht einem Verhältnis von 2/3 zu 1/3. Betrachtete man dabei zusätzlich die Geschlechtsverteilung konnte man feststellen, dass es bei Männern und Frauen deutliche Unterschiede gab. Während bei nur 16 der 63 weiblichen Patienten, das entspricht 25,4%, eine Schließmuskelinfiltration nachgewiesen werden konnte, lag der prozentuale Anteil bei den Männern mit 50% deutlich höher. Hier war bei 15 von 30 männlichen Patienten der Schließmuskel vor Therapiebeginn infiltriert (Tab. 11).

Tabelle 11: Schließmuskelinfiltration mit Bezug auf das Geschlecht

	gesamt	Anteil in %	männlich	Anteil in %	weiblich	Anteil in %
Anzahl n	93	100	30	32,2	63	67,8
Keine Schließmuskelinfiltration	62	66,7	15	50	47	74,6

Schließmuskelinfiltration	31	33,3	15	50	16	25,4
---------------------------	----	------	----	----	----	------

Verglich man zusätzlich die Angaben zur Inkontinenz vor Behandlungsbeginn, konnte man folgendes Ergebnis erkennen. Obwohl, insbesondere bei den Männern, relativ häufig eine Sphinkterinfiltration festgestellt wurde, beschrieben insgesamt nur 10 Patienten vorab eine Inkontinenz; jeweils 5 Frauen und 5 Männer. Im Vergleich konnte man hier keine relevanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen feststellen (Tab. 12).

Tabelle 12: Inkontinenz mit Bezug auf das Geschlecht

	gesamt	Anteil in %	männlich	Anteil in %	weiblich	Anteil in %
Anzahl n	92	100	30	32,6	62	67,4
Keine Inkontinenz	82	89,1	25	83,3	57	91,9
Inkontinenz	10	10,9	5	16,7	5	8,1

4.6. Therapie des Primärtumors

4.6.1. Behandlungstechniken

Als primäre Therapie wurde bei 90 Patienten die Standardtherapie- eine Kombination von Radio- und Chemotherapie angewendet. 3 Patienten erhielten aufgrund des Alters oder bekannter Vorerkrankungen eine alleinige Radiotherapie. Im Beobachtungszeitraum änderten sich bei der Radiotherapie die Techniken, so dass bis Mitte 2010 ausschließlich die Mehrfeldtechnik eingesetzt wurde. Danach kam vermehrt die IMRT (Linac-basiert oder mit der TomoTherapy®) zum Einsatz. Mit dieser neuen Technik kann der Tumor gezielter bestrahlt und das umliegende Gewebe besser geschont werden. Bei 36 Patienten wurde die Mehrfeldtechnik, bei 39 die IMRT und bei 18 Patienten die Tomotherapie angewendet (Abb. 8).

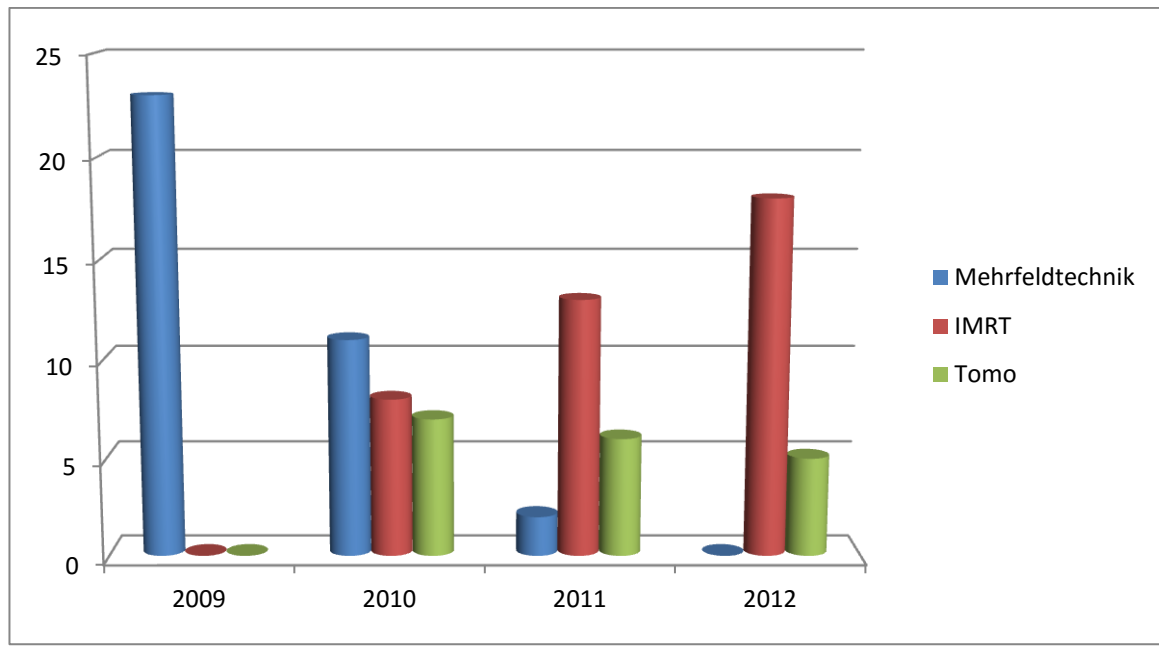


Abbildung 8: Behandlungstechniken im Zeitraum 2009-2012 am UKE Hamburg

Die Patienten wurden in der Regel über einen Zeitraum von 6 Wochen mit einer Gesamtdosis zwischen 39,6 - 59,4 Gy perkutan bestrahlt. Die Einzeldosis pro Tag betrug 1,8 Gy. Alle Patienten wurden fünfmal pro Woche bestrahlt. Bei 92 Patienten wurden neben dem Primärtumor auch die inguinalen Lymphknoten beidseitig bestrahlt. Dies war auch der Fall, wenn die Leiste gar nicht oder nur einseitig befallen war. Die Dosis im Bereich der bestrahlten Leistenregionen lag zwischen 36 und 59,4 Gy. Im Laufe der Behandlung mussten 9 Patienten die Radiotherapie aufgrund starker Nebenwirkungen unterbrechen, so dass sich in diesen Fällen die Behandlungsdauer um einige Tage (bis zu max. 5 Tagen) verlängerte (Tab. 13).

Tabelle 13: Bestrahlungsparameter

Radiotherapie	gesamt
Gesamtdosis in Gy (Spanne)	56 (39,6 - 59,4)
Einzeldosis in Gy (Spanne)	1,8 (1,8 - 1,8)
Leisten-RT, befallene Seite, Dosis in Gy (Spanne)	56 (39,6 - 59,4)
Leisten-RT, nicht befallene Seite, Dosis in Gy (Spanne)	45 (36-59,4)
RT-Pause n	9

Die Chemotherapie bestand in 90 Fällen aus der Standardkombination der Präparate Mitomycin C und 5-Fluorouracil (MMC/5-FU). Die Dosierung von 5-FU betrug 1000 mg/m² KOF pro Tag an den Tagen 1-4/5 sowie 29-32/33 als kontinuierliche Infusion. MMC wurde an den Tagen 1 und 29 als intravenöser Bolus mit einer Dosierung von 10 mg/m² KOF pro Tag verabreicht. 86 Patienten erhielten 2 Zyklen, in der 1. und 5. Woche des Therapiezeitraums. Vier Patienten bekamen nur den 1. Zyklus wegen starker Myelotoxizität. Bei 2 Patienten konnte aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes keine Chemotherapie gegeben werden, bei einem weiteren Patienten nicht wegen einer bekannten HIV-Erkrankung und assoziierter Morbidität (Tab. 14). Nach der aktuellen Datenlage stellt eine HIV Infektion per se keine Kontraindikation zur Chemotherapie dar (Fraunholz et al. 2012).

Tabelle 14: Charakteristika der Chemotherapie

Chemotherapie	gesamt n
MMC/5-FU	90
2 Zyklen, 1. und 5. Woche	86
1 Zyklus	4
Keine Chemotherapie	3

4.6.2. Toxizitäten der Primärtherapie

Bei allen Patienten kam es im Laufe der RCT zu schwachen, d.h. Grad 1 bis stärkeren, d.h. Grad 3 Komplikationen. Frauen wie Männer waren gleichermaßen betroffen. Diarrhöen und radiogene Dermatiden wurden am häufigsten beobachtet. In keinem Fall wurde ein Grad 4 beschrieben. Hämatoxizitäten wurden nicht erwähnt. Zu schwerwiegenden Komplikationen mit Todesfolge kam es ebenfalls nicht.

Als Hauptkomplikationen der Strahlentherapie treten Erytheme und Epitheliolysen im Bereich des Bestrahlungsfeldes auf. Grad 2 trat bei dem Patientenkollektiv am häufigsten auf (45,2%). Grad 0 gab es bei niemandem. Bei 35 der 93 (37,6%) Patienten wurde eine Dermatitis Grad 3 festgestellt. Somit zeigten sich bei 77 der 93 Patienten, das entspricht 82,8% des Gesamtkollektivs, mäßige bis schwerere Komplikationen durch die Radiotherapie. Im Vergleich der Geschlechter gab es diesbezüglich keine relevanten Unterschiede (Abb. 9).

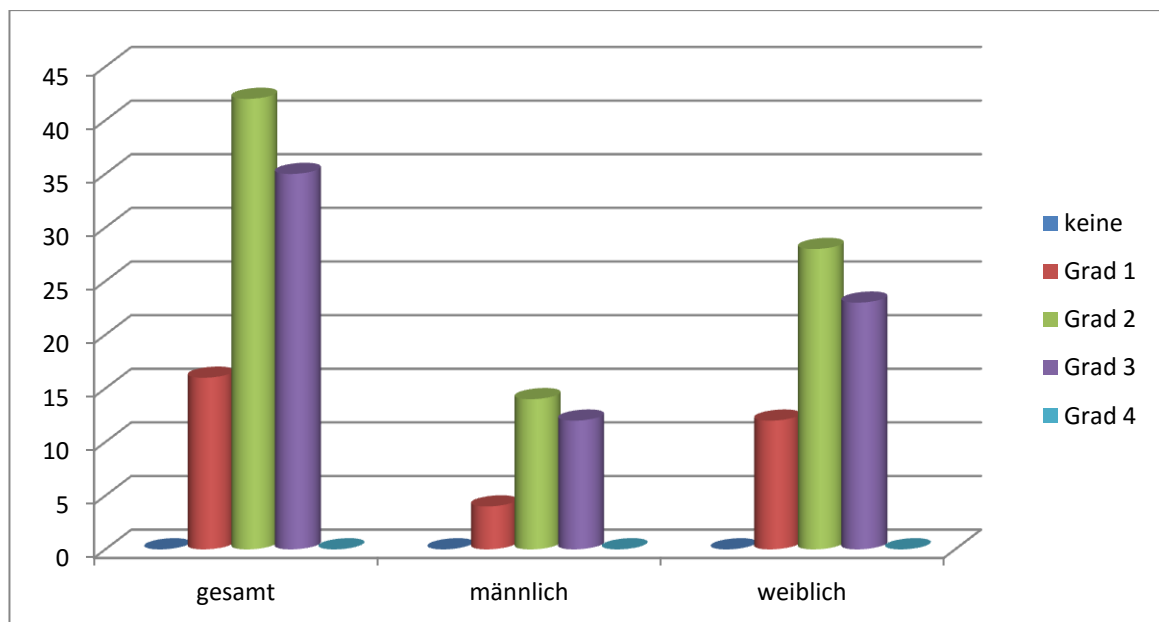


Abbildung 9: Akute Toxizität am Beispiel der radiogenen Dermatitis mit Bezug auf das Geschlecht

Bei knapp $\frac{3}{4}$ der 93 Patienten kam es im Laufe der Therapie zu leichten (Grad 1) bis schwereren (Grad 3) Diarrhöen. Auch in diesem Fall wurde bei dem Gesamtkollektiv am häufigsten der Grad 2 festgestellt (51,6%). Grad 1 trat bei 12,9% auf, Grad 3 bei lediglich

8,6%. Mit 26,9 % hatten mehr als $\frac{1}{4}$ des Gesamtkollektivs keinerlei Komplikationen durch Diarrhöen erlitten (Abb. 10).

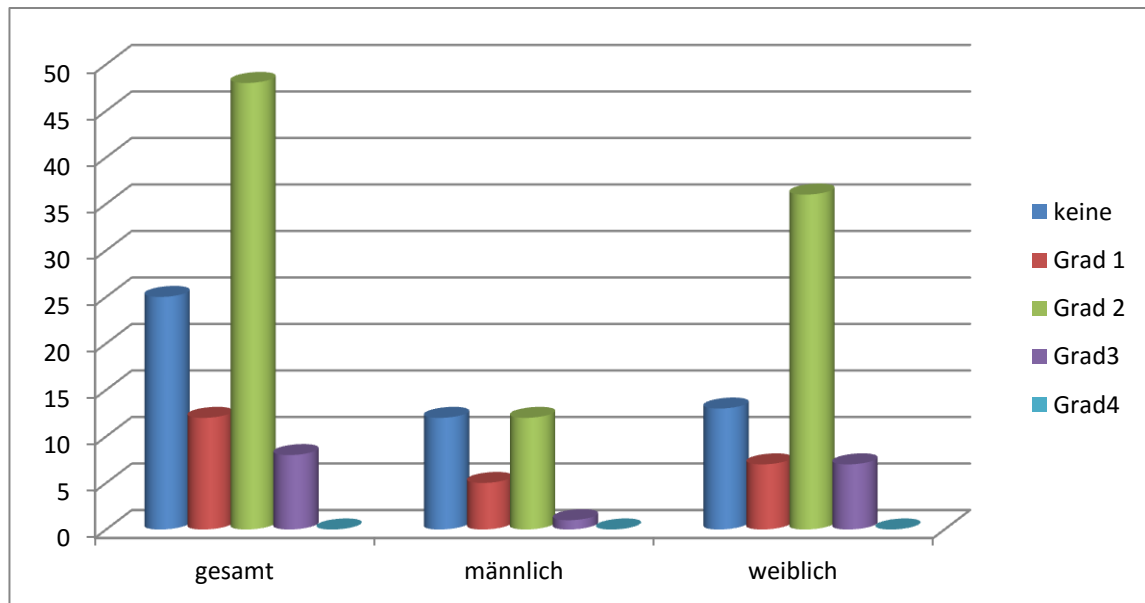


Abbildung 10: Akute Toxizität am Beispiel der Diarrhoe mit Bezug auf das Geschlecht

Knapp 1/3 des Gesamtkollektivs berichteten auch Monate später noch über anhaltende Durchfälle.

4.7. Ergebnisse der Primärtherapie

4.7.1. Überleben des Patientenkollektivs

Von den 93 Patienten, die in der Zeit von 2009-2012 in der Strahlentherapie des Ambulanzentrums und der Klinik für Radioonkologie des UKE kurativ behandelt wurden, kam es bei 75 Patienten zu einer kompletten klinischen Remission des Tumors. 12 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. Das mittlere Überleben betrug 54,6 Monate bei einem medianen Follow-Up von 30 Monaten. Die Gesamtüberlebensrate betrug im ersten Jahr 94% und reduzierte sich nach 3 Jahren auf 83%. In der Darstellung 11 wird das Gesamtüberleben aller nachbeobachteten Patienten unter Einschluss der tumorbedingten und nicht tumorbedingten Todesfälle als Ereignisse in einer Kaplan-Meier-Kurve gezeigt (Abb. 11).

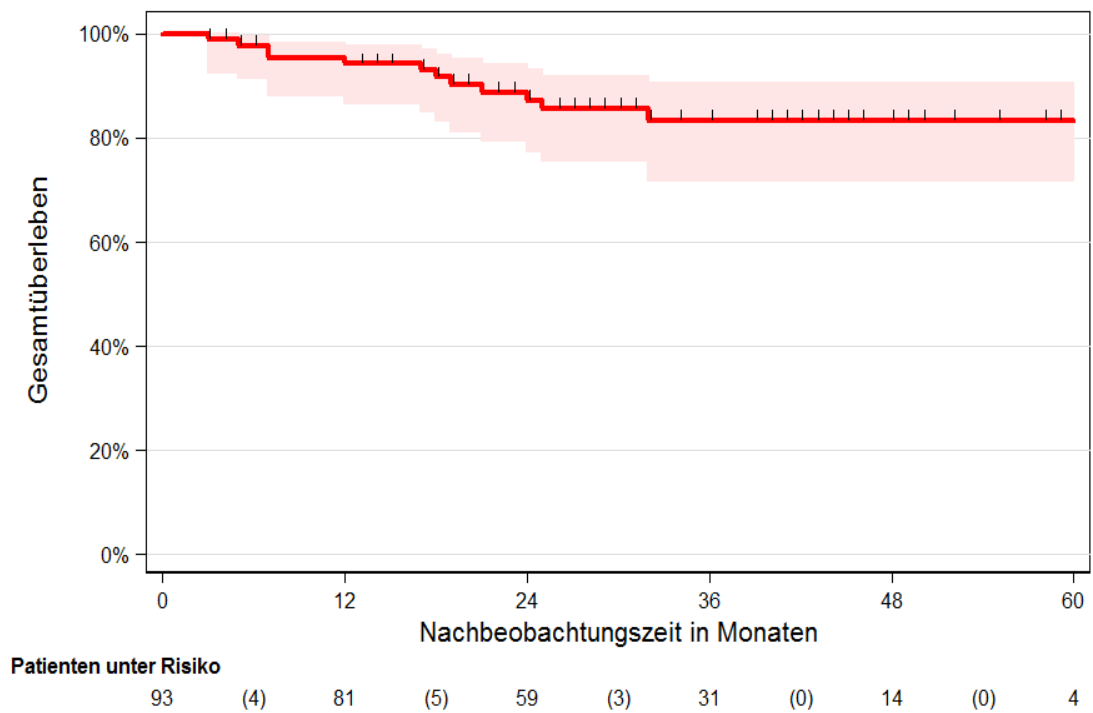


Abbildung 11: Gesamtüberleben

Das krankheitsfreie Überleben betrug nach 12 und 36 Monaten 87% und 77% bei einem Konfidenzintervall von 95%. Im Mittel hatte das Patientenkollektiv ein krankheitsfreies Überleben von 50,9 Monaten bei einem medianen Follow-Up von 30 Monaten (Abb. 12).

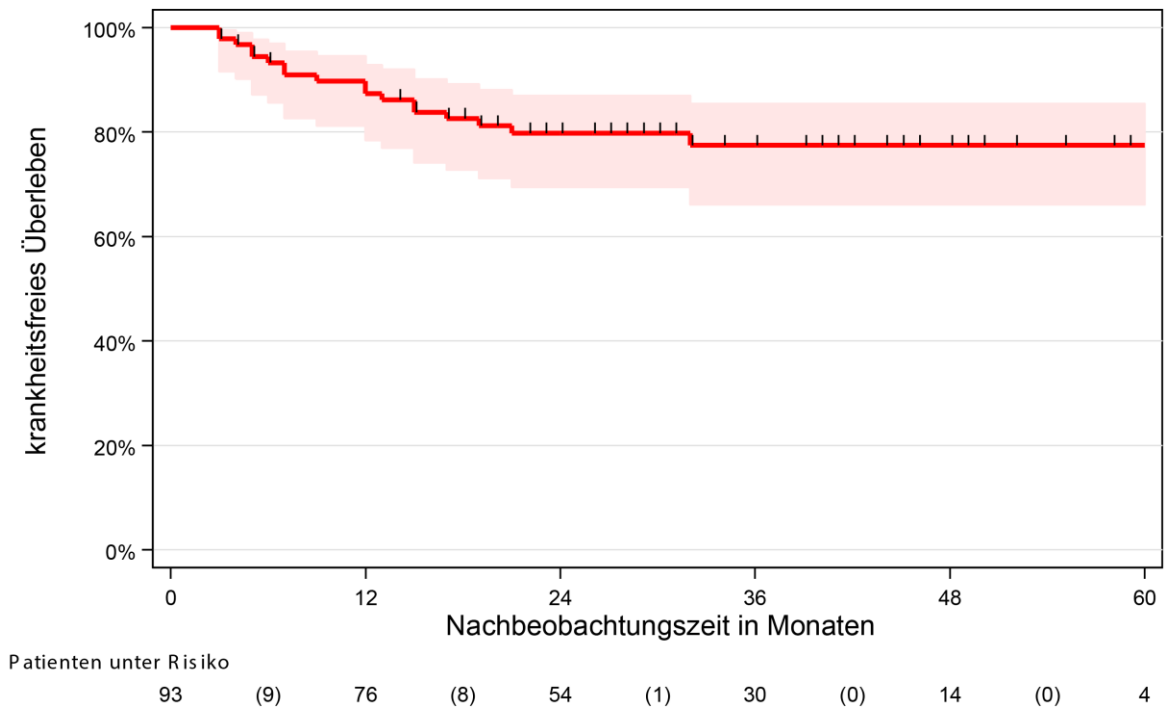


Abbildung 12: Krankheitsfreies Überleben

In 13 Fällen wurden entweder Lokalrezidive, lokoregionäre Rezidive und/oder Fernmetastasen festgestellt (Tab. 15).

Tabelle 15: Übersicht Rezidivrate

	gesamt	Männlich	Weiblich
Anzahl n	13/80	5/25	8/55
Lokalrezidiv	4	0	4
Lokalrezidiv + Lymphknoten	2	1	1
Lokalrezidiv + Fernmetastase	2	0	2
Lymphknoten ohne Lokalrezidiv	2	2	0

Fernmetastase ohne Lokalrezidiv	3	2	1
------------------------------------	---	---	---

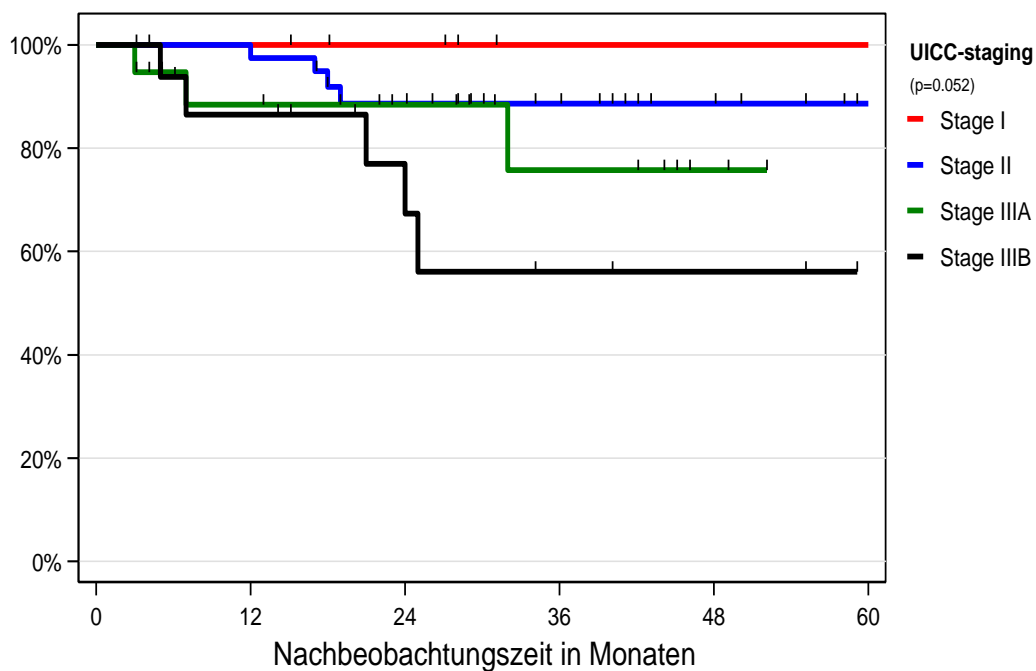
Von den 13 Patienten mit nachgewiesenem Rezidiv oder Fernmetastasen wurden bei 9 Salvage-Therapien begonnen. Die verbliebenen 4 Patienten wurden palliativ behandelt. Sie verstarben innerhalb von 2 Wochen bis 12 Monaten nach Diagnose des Rezidivs. Bei 8 der 9 Patienten wurde der Tumor operativ entfernt ohne erneute Gabe eines Chemotherapeutikums. Hiervon sind im Beobachtungszeitraum weitere 2 Patienten (Rezidiv und Fernmetastasen) verstorben, ebenfalls nach 2 Wochen bis 12 Monaten. Ein Patient (Rezidiv und Fernmetastase) erhielt eine Operation mit zusätzlicher Chemotherapie. Dieser verstarb ein Jahr nach Feststellen des Rezidivs. Als Todesursache wurde hier jedoch nicht das Analkarzinom angegeben. Die Todesursache 3 weiterer Patienten ohne Rezidiv war ebenfalls nicht das Analkarzinom. Hier war in 2 Fällen eine andere Erkrankung für den Tod verantwortlich. Von einem Patienten ist die Todesursache unbekannt. In 2 Fällen traten nach Behandlungsende keine Rezidive mehr auf, trotzdem führte die Tumorerkrankung nach 1-6 Monaten zum Tode (Tab. 16):

Tabelle 16: Übersicht des Patientenstatus mit Überleben und Tod

	Kein Rezidiv oder Fernmetastasen vorhanden	Rezidiv oder Fernmetastasen vorhanden
Überlebende Patienten	76	5
Verstorbene Patienten; Todesursache: Analkarzinom	2	6
Verstorbene Patienten; Todesursache: andere Erkrankung	2	1
Verstorbene Patienten; Todesursache unbekannt	1	0

4.7.2. Überleben in Abhängigkeit der Tumorstadien

Die Wahrscheinlichkeit 3 Jahre zu überleben, betrug bei den 13 Patienten mit der Tumoreinteilung Stadium I 100%. Von den 41 Fällen mit einem Stadium II-Tumor verstarben im Beobachtungszeitraum 4. Das entspricht einer Überlebensrate von 89%. Bei den 19 Stadium IIIA-Patienten ergab sich durch 3 Todesfälle eine Überlebensrate von 76% nach 3 Jahren. Deutlich schlechter fiel diese bei den 16 Patienten mit einem Stadium IIIB-Tumor aus. Hier lag die 3-Jahresüberlebensrate bei 56%. Die Kaplan-Meier-Darstellung 13 befindet sich zwar nur am Rand der Signifikanzschwelle ($p=0,052$), aber sie zeigt einen gewissen Trend zum besseren tumorspezifischen Überleben der Patienten mit den kleineren Stadien I und II (Abb. 13).



Patienten unter Risiko											
Stage I	13	(0)	12	(0)	9	(0)	2	(0)	2	(0)	2
Stage II	41	(0)	39	(4)	28	(0)	16	(0)	7	(0)	2
Stage IIIA	19	(2)	14	(0)	10	(1)	6	(0)	2	(0)	0
Stage IIIB	16	(2)	12	(1)	8	(2)	4	(0)	2	(0)	0

Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorstadien (UICC); Teil I

Fasste man Stadium I und II sowie IIIA und IIIB zusammen, so wurde dieser Eindruck bestätigt. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren war bei den früheren Stadium I/II- Tumoren mit 91% im Vergleich zu 68% bei den höheren Stadium III-Tumoren signifikant höher ($p=0,024$). Patienten mit einem Stadium I oder II-Tumor überlebten im Mittel 58,1 Monate bei einem medianen Follow-Up von 29 Monaten. Hingegen überlebten Patienten mit den höheren Stadium III-Tumoren 45,7 Monate bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 31 Monaten. Das UICC-Stadium hatte damit einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs (Abb. 14).

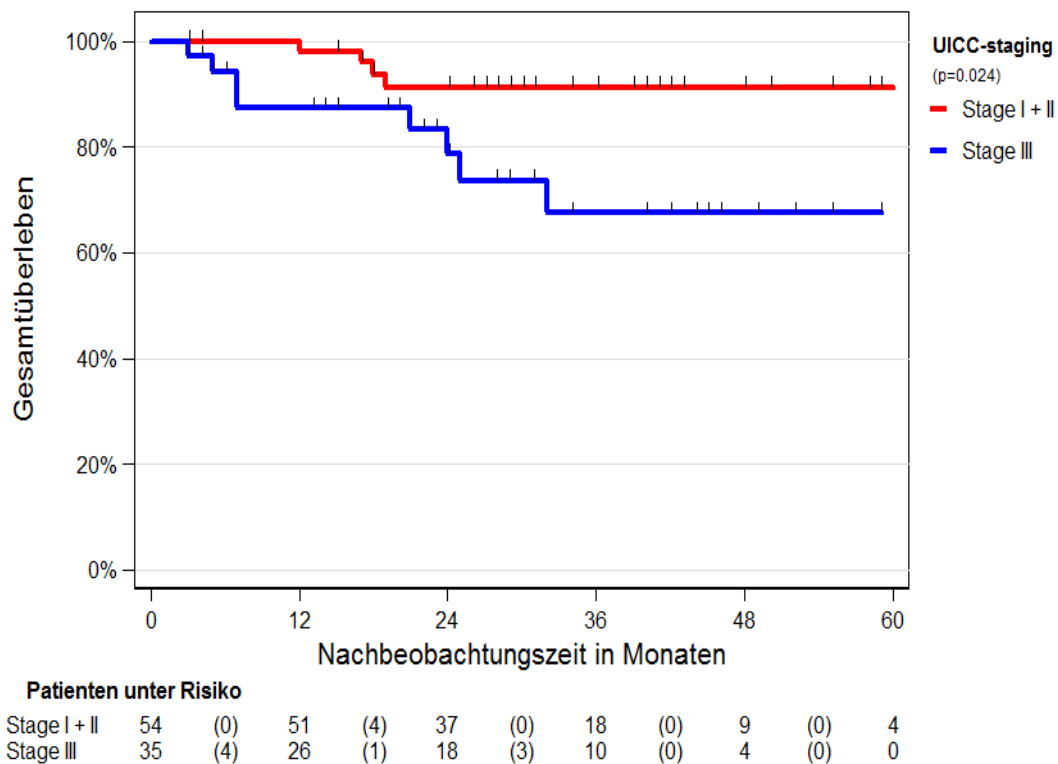


Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorstadien (UICC); Teil II

Bei Betrachtung des krankheitsfreien Überlebens nach 3 Jahren zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede ($p= 0,017$) zwischen den einzelnen Stadien. Die Werte variierten von 47% (Stadium IIIB), über 66% (Stadium IIIA) und 85% (Stadium II) bis hin zu 100% bei Stadium I. Patienten mit den früheren Stadium I oder II-Tumoren hatten eine deutlich höhere krankheitsfreie Überlebenschance als diejenigen mit einem Stadium IIIA- oder Stadium IIIB-Tumor.

Von den 13 Patienten mit einem Stadium I-Tumor wurde bei keinem in den folgenden Nachsorgeuntersuchungen ein Rezidiv festgestellt. Bei Stadium II betrug die krankheitsfreie Überlebenszeit 52,9 Monate bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 30 Monaten. Patienten mit einem Stadium IIIA-Tumor hatten im Mittel ein krankheitsfreies Überleben von 39,6 Monaten, Patienten mit einem IIIB-Tumor von 34,7 Monaten. Die krankheitsfreie Überlebenszeit betrug im Durchschnitt 50,3 Monate bei einem Konfidenzintervall von 95% (Abb. 15).

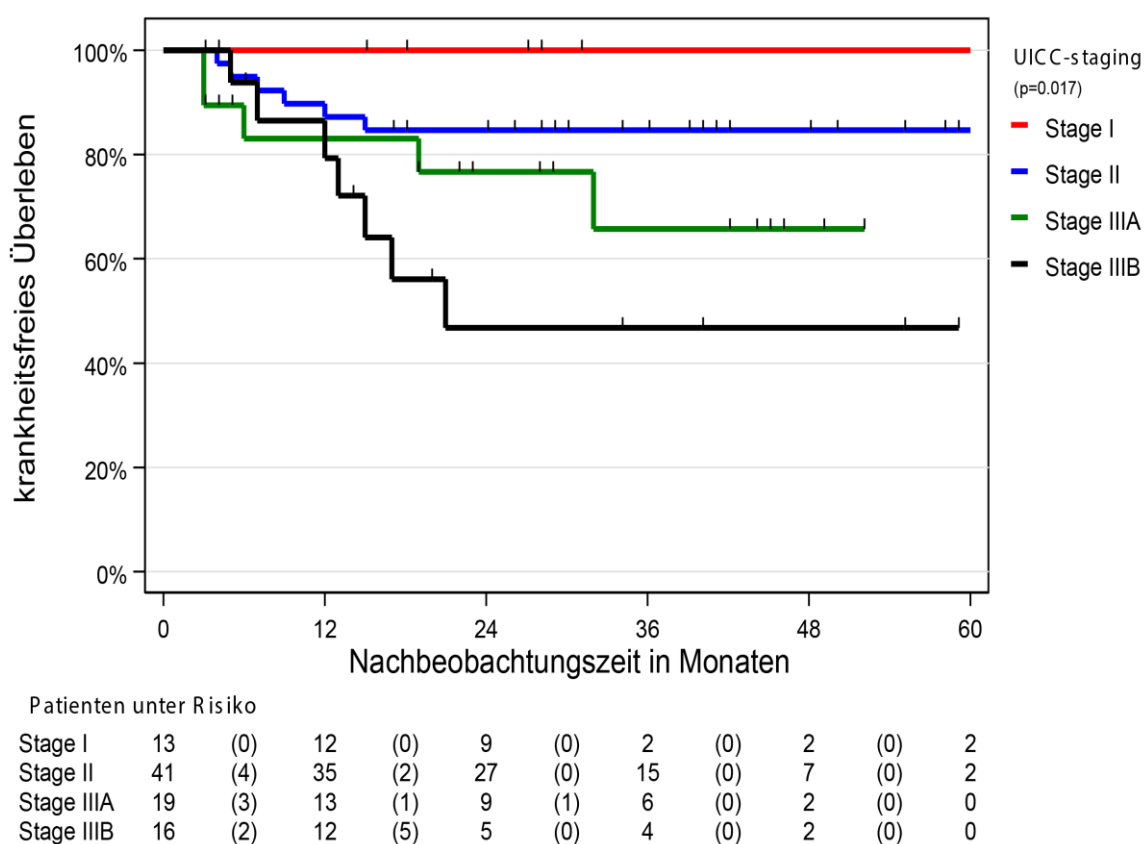


Abbildung 15: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der Tumorstadien (UICC)

4.7.3. Überleben in Abhängigkeit der Tumorgröße

40 der 93 Patienten, das entspricht 43,5 % des Gesamtkollektivs, wurden erstmals mit einem T2-Karzinom vorstellig. Bei 21 Patienten (22,8%) wurde ein T3 und bei 18 Patienten (19,6%) ein T1-Tumor festgestellt. Die restlichen 13 Patienten (14,4%) wurden wegen eines T4-Karzinoms behandelt. Im Vergleich der Tumorgrößen untereinander

ließen sich signifikante Unterschiede ($p=0,003$) feststellen. Die Wahrscheinlichkeit die ersten 3 Jahre zu überleben lag bei den T1-Tumoren bei 100%, bei den T2-Tumoren bei 94%. Deutlich schlechter war die Überlebensrate mit 71% bereits bei den T3-Tumoren. Patienten eines T4-Stadiums hatten mit 51% nach 3 Jahren signifikant schlechtere Überlebenschancen im Vergleich zu den anderen Stadien (Abb. 16).

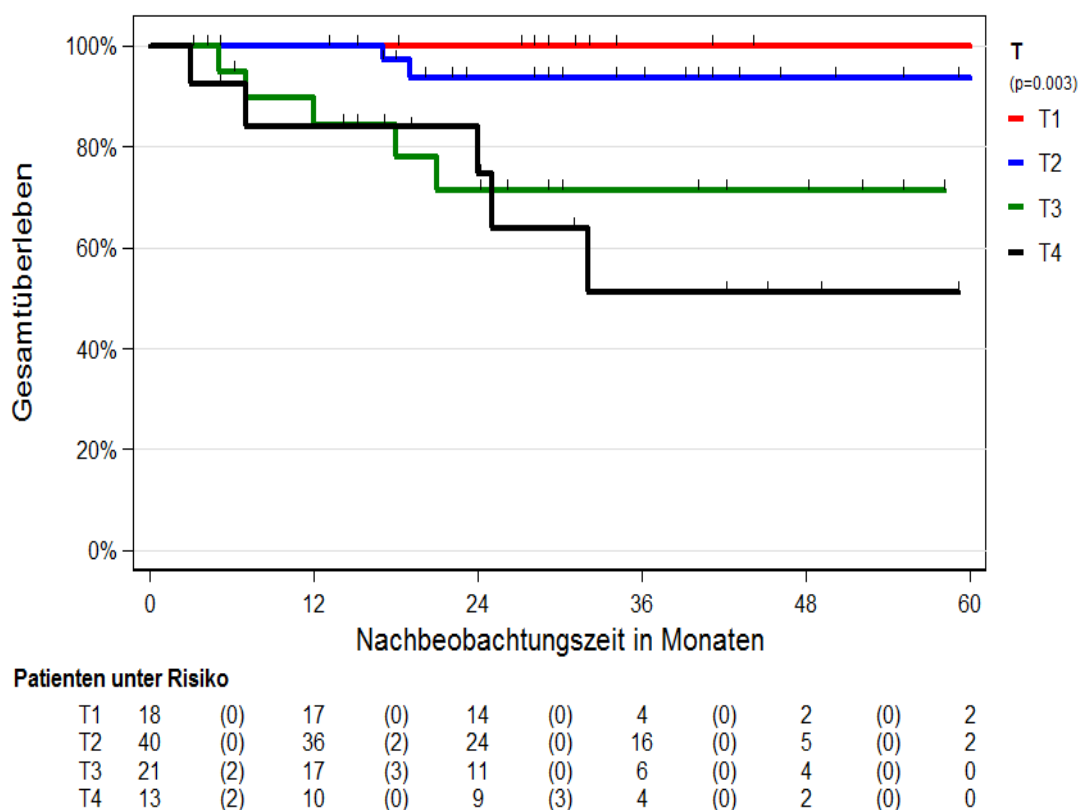
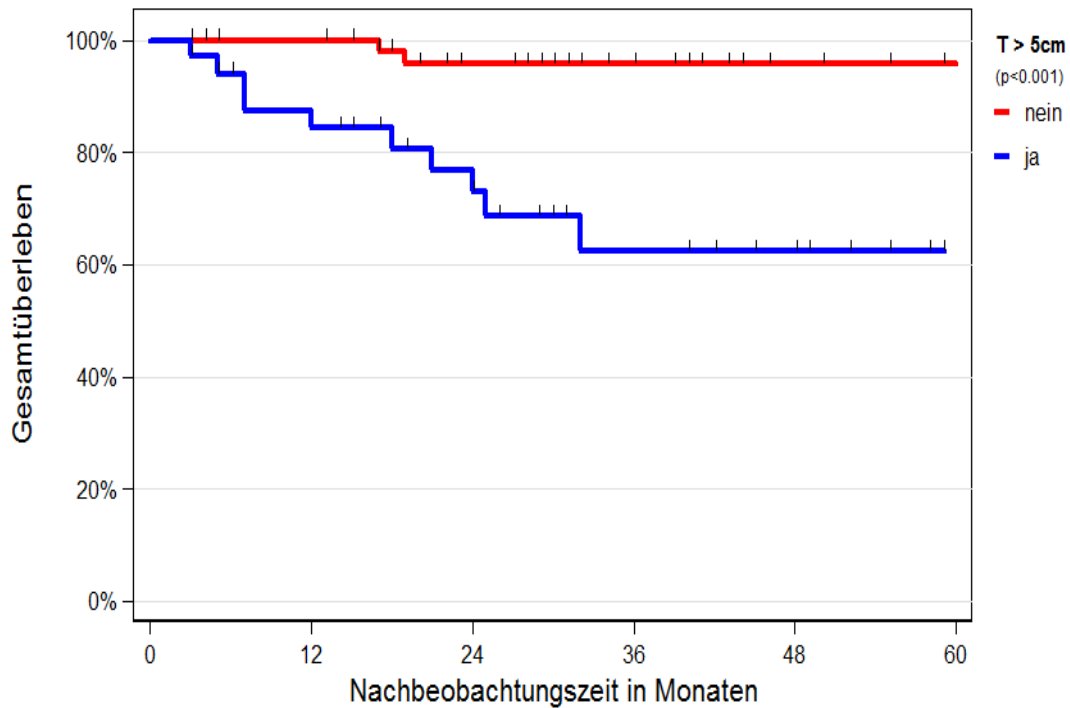


Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des T-Stadiums

Die kleineren T1- und T2-Stadien (Tumor ist kleiner als 5 cm) hatten eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit im Gesamtüberleben ($p<0,001$) als die größeren T3- und T4-Stadien. Diese lag bei T1/T2 bei 96% und bei den T3/T4 bei 62% nach 3 Jahren. Die Patienten mit den kleineren Stadien überlebten im Mittel 60,1 Monate bei einem medianen Follow-Up von 29 Monaten. Patienten mit einem T3 oder T4-Tumor überlebten hingegen im Mittel 43,4 Monate bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 31 Monaten (Abb. 17).

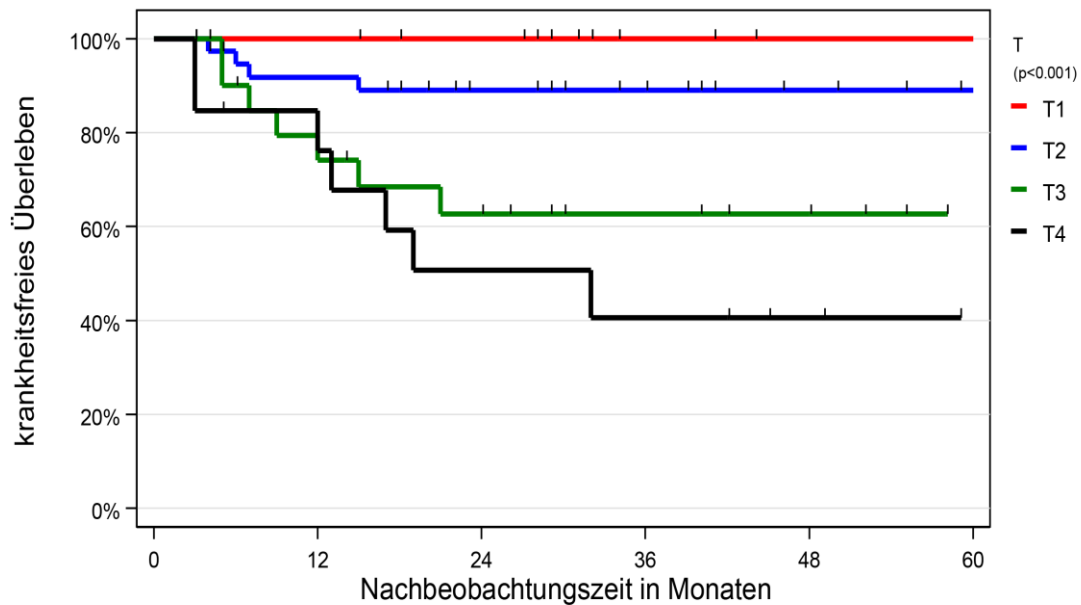


Patienten unter Risiko											
nein	58	(0)	53	(2)	38	(0)	20	(0)	7	(0)	4
ja	34	(4)	27	(3)	20	(3)	10	(0)	6	(0)	0

Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorgöße

Statistisch signifikant ist ebenfalls das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit der T-Kategorie ($p < 0,001$). Hierbei fällt die Wahrscheinlichkeit die ersten 3 Jahre krankheitsfrei zu überleben von 100% und 89% bei T1 und T2 auf 63% bei T3 und 41% bei den T4-Tumoren. Patienten mit einem T4-Tumor überlebten im Mittel 32,8 Monate krankheitsfrei bei einem medianen Follow-Up von 45 Monaten. Bei einem T3 lag das krankheitsfreie Überleben im Mittel bei 40,4 Monaten; bei einem T2 bei 50,2 Monaten, jeweils bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 30 Monaten. Patienten mit einem T1-Tumor überlebten im Mittel 62 Monate krankheitsfrei bei einem medianen Follow-Up von 28 Monaten (Abb. 18).

Die T-Kategorie hatte somit einen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben der Patienten.



Patienten unter Risiko											
T1	18	(0)	17	(0)	14	(0)	4	(0)	2	(0)	2
T2	40	(3)	33	(1)	23	(0)	15	(0)	5	(0)	2
T3	21	(4)	15	(3)	11	(0)	6	(0)	4	(0)	0
T4	13	(2)	10	(4)	5	(1)	4	(0)	2	(0)	0

Abbildung 18: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des T-Stadiums

4.7.4. Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus

Bei 3 der 93 Patienten konnte keine Lymphknoteneinteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorgenommen werden, so dass 90 Patienten zur Auswertung verblieben. Von den 90 Patienten wiesen 63 Patienten (70%) keinen lymphogenen Befall auf. Von den verbliebenen Patienten zeigte sich bei 13 ein N1, bei 10 ein N2 und bei 4 Patienten ein N3-Befund. Verglichen wurde das Gesamtüberleben der Patienten ohne Lymphknotenbefall (N0) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit dem Überleben der Patienten mit befallenen Lymphknoten (N+).

Es zeigte sich, dass die Patienten ohne Lymphknotenbefall nicht signifikant ($p = 0,21$) länger überlebten als Patienten mit Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Im Mittel überlebten N0-Patienten 55,7 Monate bei einem medianen Follow-Up von 30 Monaten. N+-Patienten überlebten 47,5 Monate bei einem medianen Follow-Up von 28 Monaten. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben betrug bei N0 86%, bei N+ 72% (Abb. 19).

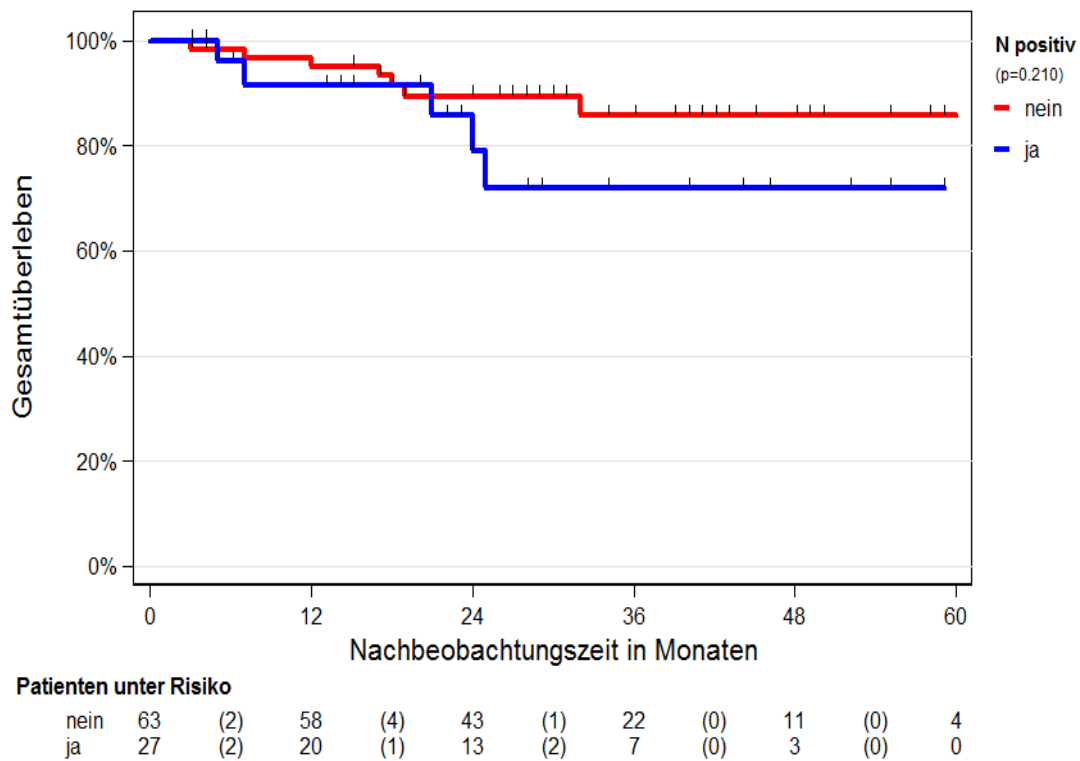


Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus

Die Darstellung 20 weist im krankheitsfreien Überleben der Patienten mit N0 gegenüber N+ einen Trend zur höheren Überlebensrate bei der N0-Gruppe auf. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,085$). Die mittlere krankheitsfreie 3-Jahres-Überlebensrate lag bei den N0-Patienten bei 81%, bei den N+-Patienten bei 63%. Bei einem medianen Follow-Up von 29 Monaten überlebten Patienten mit einem positiven Lymphknotenbefund im Mittel 41,7 Monate. Patienten mit einem negativen Lymphknotenbefund zum Zeitpunkt der Diagnose überlebten 52,8 Monate bei einem medianen Follow-Up von 30 Monaten (Abb. 20).

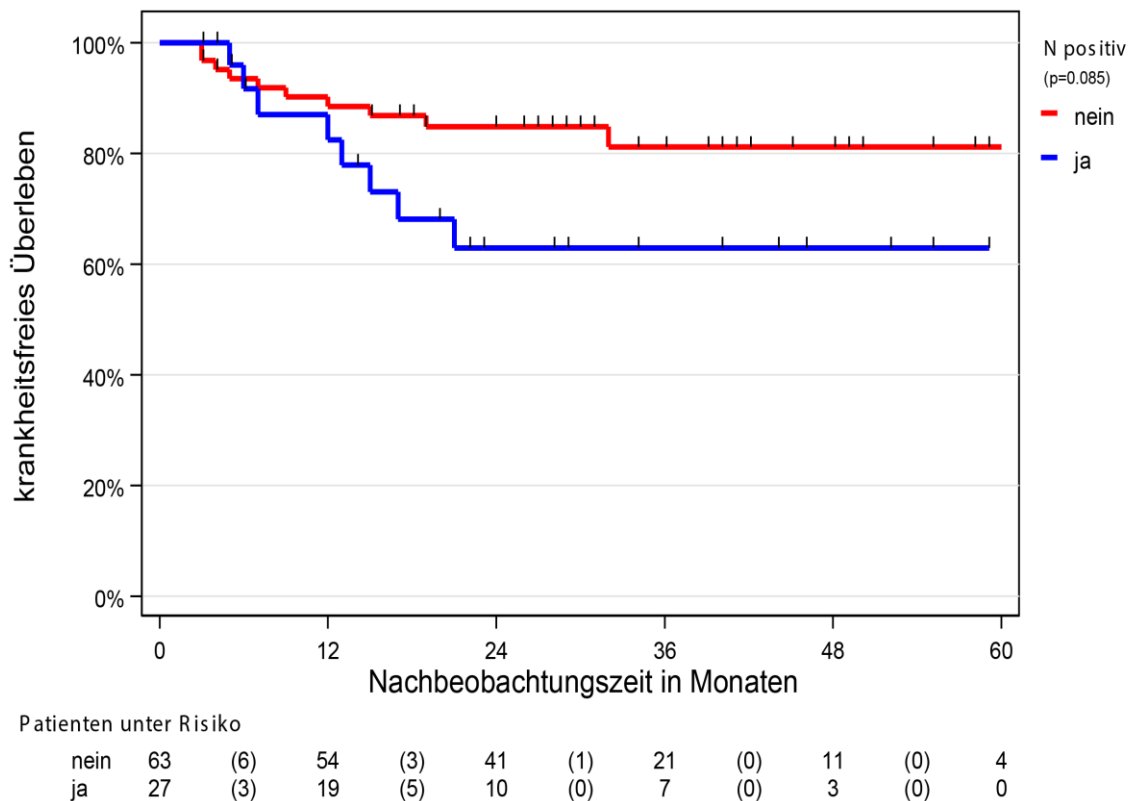


Abbildung 20: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus

4.7.5. Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

Die Radiotherapie erfolgte bei allen 93 Patienten in der Strahlentherapie des Ambulanzentrums und der Klinik für Radioonkologie des UKE Hamburg. Die Patienten bekamen in Abhängigkeit ihres Alters, Allgemeinzustandes und der Tumorausdehnung eine individuelle Behandlungsplanung, so dass die Bestrahlungsparameter und –techniken variierten. Im Mittel erhielten die Patienten eine Gesamtdosis von 56,4 Gy bei einer täglichen Einzeldosis von 1,8 Gy über einen Zeitraum von 46 Tagen (Tab. 17).

Tabelle 17: Bestrahlungsparameter

	n	mean	std	median	min.	max.
Alter_ED in Jahren	93	64.0	12.1	64	26	88
Bestrahlungsdauer in Tagen	93	45.9	7.7	45	19	97
Gesamtdosis in Gy	93	56.4	3.5	56	39.6	59.4
Einzeldosis in Gy	93	1.8	.0	2	1.8	1.8

81,7%, der bestrahlten Patienten wurde eine Gesamtdosis im Bereich von 55,8 -59,4 Gy appliziert (Abb. 21).

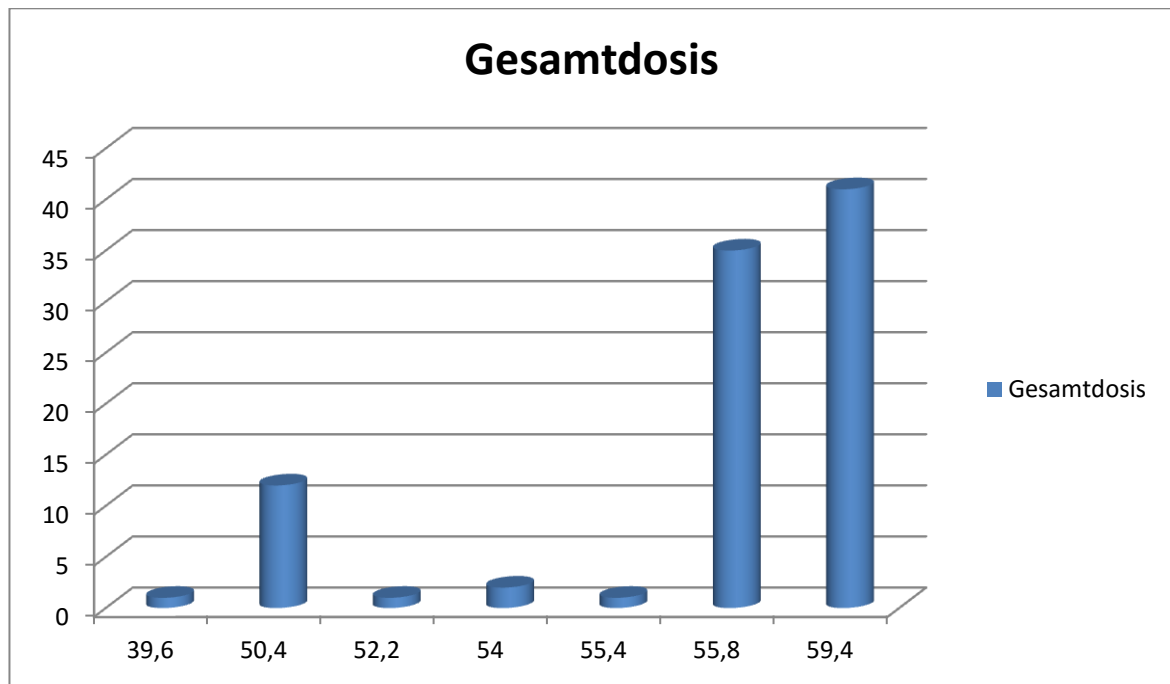


Abbildung 21: Gesamtdosis

Der Tumor wurde bei 36 Patienten durch die Mehrfeldtechnik bestrahlt. In 39 Fällen wurde die IMRT eingesetzt. Bei den verbliebenen 18 Patienten kam die Tomotherapie zum Einsatz. In der Auswertung wurde die IMRT und Tomotherapie (IMRT/Tomo) zusammengefasst. Zum einen, um die ältere Mehrfeldtechnik mit den neueren Behandlungsmethoden IMRT/Tomo vergleichen zu können. Zum anderen, weil nur eine geringe Patientenzahl, mit der Tomo-Technik behandelt wurde.

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit beider Gruppen wies keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,628$). Die IMRT/Tomo-Patienten hatten im ersten Jahr eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 92% beim Gesamtüberleben. Die Patienten der Mehrfeldtechnik hatten mit 96% ein ähnliches Ergebnis. Nach 3 Jahren wiesen die Patienten der IMRT/Tomo-Behandlung mit 86% Gesamtüberlebensrate das bessere Ergebnis gegenüber der Mehrfeldtechnik mit 74% auf. Im Mittel überlebten die Patienten, die mit der Mehrfeldtechnik behandelt wurden, 36,3 Monate bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten. Das Gesamtüberleben der Patienten mit Tomotherapie oder IMRT betrug 55,1 Monate bei einem medianen Follow-Up von 45 Monaten (Abb. 22).

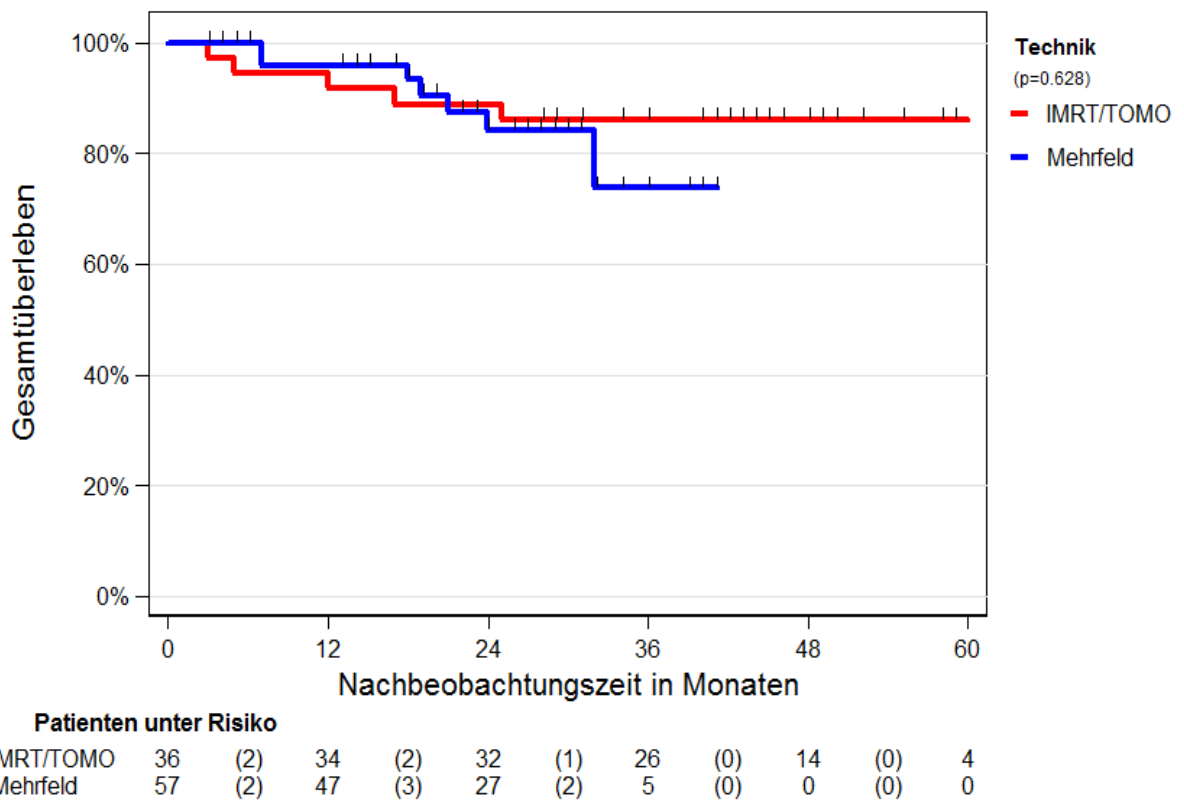


Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

Bei der Betrachtung des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit der Bestrahlungstechniken waren keine Signifikanzen zwischen den einzelnen

Bestrahlungstechniken zu erkennen ($p=0,313$). Das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren betrug bei der Mehrfeldtechnik 67%, bei der IMRT/Tomo 83% (Abb. 23).

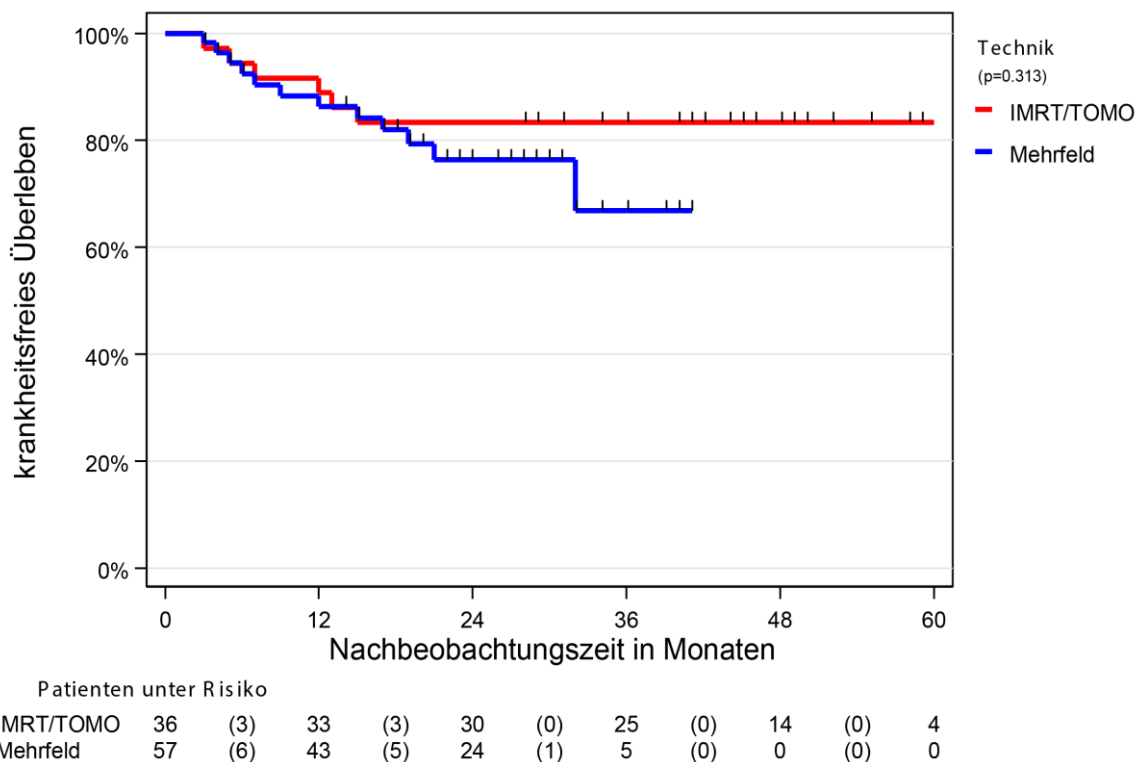


Abbildung 23: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

Die Mehrfeldtechnik schien sowohl beim Gesamtüberleben als auch bei dem krankheitsfreien Überleben eine leichte Tendenz zu einer schlechteren Überlebenschancen im Gegensatz zu den anderen beiden Techniken aufzuweisen.

4.7.6. Komplikationen in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

Die Hauptkomplikationen der Strahlentherapie waren Hautverbrennungen und andere Hautreaktionen im Bereich des Bestrahlungsfeldes, z.B. Epitheliolysen. Ebenso traten Diarrhöen gehäuft auf. Verglich man die einzelnen Bestrahlungstechniken miteinander, so zeigte sich, dass es keine signifikanten Unterschiede ($p>0,05$) bei den akuten Toxizitäten zwischen den Techniken gab (Tab. 18).

Tabelle 18: Komplikationen in Abhängigkeit der Bestrahlungstechniken

	IMRT/ Tomo n	% innerhalb der Technik	Mehrfeld	% innerhalb der Technik	gesamt	%
Anzahl n	57		36		93	
Diarrhoe						
Keine Diarrhoe	15	26,3	10	27,8	25	26,9
Diarrhoe Grad 1	7	12,3	5	13,9	12	12,9
Diarrhoe Grad 2	29	50,9	19	52,8	48	51,6
Diarrhoe Grad 3	6	10,5	2	5,6	8	8,6
Dermatitis						
Keine Dermatitis	0	0	0	0	0	0
Dermatitis Grad 1	9	15,8	7	19,4	16	17,2
Dermatitis Grad 2	27	47,4	15	41,7	42	45,2
Dermatitis Grad 3	21	36,8	14	38,9	35	37,6

Keine der Bestrahlungstechniken zeigte im Vergleich zu den anderen weniger Komplikationen. Sowohl bei der Mehrfeldtechnik als auch bei IMRT/Tomo kam es am häufigsten zu Diarrhöen und Dermatiden Grad 2.

4.8. Ergebnisse der Fragebögen

Bei der Befragung zur Lebensqualität wurden zwei Patienten aufgrund unbekannter Adressen und eine Patientin aufgrund einer neuen Tumorerkrankung ausgeschlossen. Abzüglich der zu dem Zeitpunkt bereits verstorbenen Patienten konnten 82 Patienten zur Beantwortung der Fragebögen angeschrieben werden. Insgesamt 60 Briefe wurden zurückgesendet, was einer Antwortquote von 73,17% entspricht. Ein Patient hat die Briefannahme verweigert. Eine Patientin konnte die Fragen wegen einer Demenzerkrankung nicht beantworten und 4 weitere Patienten waren mittlerweile verstorben. 54 Fragebögen konnten ausgewertet werden, was einer Response-Rate von 65,85% entspricht.

Im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung innerhalb des Fragebogen-Kollektivs ergab sich folgendes: 43 Patienten waren weiblich und 11 männlich (Tab. 19).

Tabelle 19: Geschlechtsverteilung des Fragebogen-Kollektivs

	gesamt	männlich	weiblich
Anzahl n	54	11	43
Anteil in %	100	20,37	79,63

4.8.1. EORTC QLQ-C30

Im Vergleich der untersuchten Patienten zur Normalbevölkerung wurden Prozentpunktdifferenzen von 10 und weniger als eine „leichte Veränderung“ betrachtet. Gab es einen Unterschied von 10-20 Prozentpunkten wurde dieser als „moderate Veränderung“, bei mehr als 20 Prozentpunkten als „starke Veränderung“ bezeichnet. In der Auswertung des Fragebogens wurden die 3 Skalen folgendermaßen bewertet:

- Allgemeine Gesundheit (Global health status); beige: Je höher der Wert, desto positiver ist die Gesundheitseinschätzung
- Funktionsskalen (Functional scales); grün: Je höher der Wert, desto besser ist die Funktionalität
- Symptomskalen (Symptom scales), grau: Höherer Indexwert bedeutet Symptomverschlechterung

Bei der Auswertung der QLQ-C30 Fragebögen ergaben sich folgende Werte (Tab. 20).

Tabelle 20: Skalen des QLQ-C30 Fragebogens

	n	Mittelwert	Standardabweichung
Globaler Gesundheitsstatus	54	58,6420	20,97986
Körperliche Funktion	53	68,0503	24,83866
Rollenfunktion	54	61,1111	34,26374

Emotionale Funktion	54	62,5000	27,50786
Kognitive Funktion	54	76,5432	25,80334
Soziale Funktion	54	59,8765	36,56053
Mattigkeit	54	51,6461	29,52827
Übelkeit/Erbrechen	54	7,0988	15,72892
Schmerzen	54	31,7901	33,84335
Atemprobleme	54	41,9753	34,98139
Schlaflosigkeit	53	49,0566	33,71815
Appetitlosigkeit	53	19,4969	32,31387
Verstopfung	54	22,8395	34,15593
Diarrhoe	52	35,2564	38,15658
Finanzielle Probleme	54	28,3951	35,70635

Bei der körperlichen Funktionsfähigkeit ergab sich im Mittel ein Wert von 68,05. Für die Rollenfunktion wurde ein Wert von 61,11 und für die emotionale Funktion von 62,5 errechnet. Desweiteren lag der Wert für die kognitive Funktionsfähigkeit bei 76,54 sowie für die soziale Funktion bei 59,88.

Im Vergleich zur deutschen Normstichprobe ergaben sich deutliche Differenzen (Abb. 24 und Tab. 21).

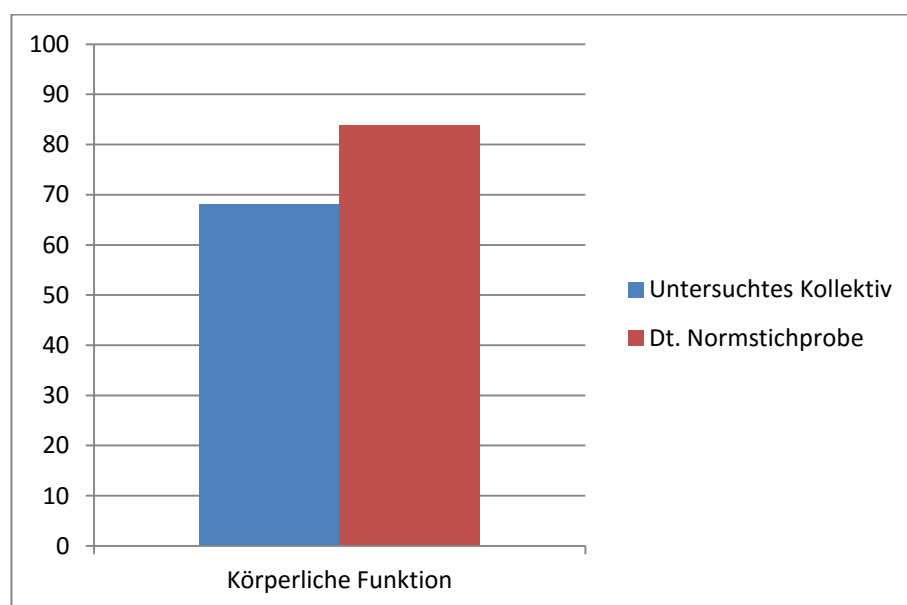


Abbildung 24: Körperliche Funktion

Tabelle 21: Körperliche Funktion

	Mittelwert	Standardabweichung
Untersuchtes Kollektiv (n= 54)	68,0503	24,83866
Deutsche Normstichprobe	90,1	16,7

Bei der körperlichen Funktion war bei den Tumor-Patienten posttherapeutisch eine deutliche Verschlechterung im Vergleich zur deutschen Normstichprobe zu erkennen (-22,05). Sie haben ihr physisches Wohlbefinden als stark eingeschränkt empfunden.

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Rollenfunktion (Abb. 25 und Tab. 22).

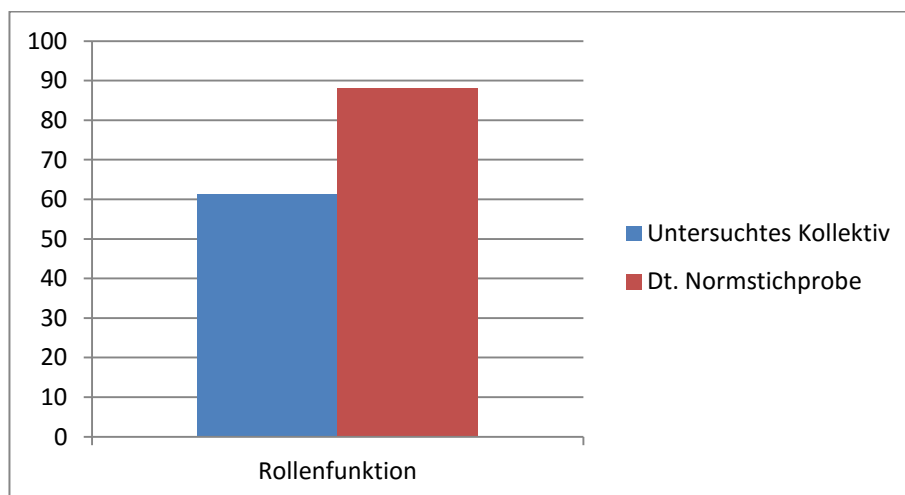


Abbildung 25: Rollenfunktion

Tabelle: 22: Rollenfunktion

	Mittelwert	Standardabweichung
Untersuchtes Kollektiv (n= 54)	61,111	34,26374
Deutsche Normstichprobe	88,0	22,9

Bei der Rollenfunktion zeigte sich eine erhebliche Verschlechterung der Werte der therapierten Patienten im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung (-26,9). Die Patienten mit einer Tumorerkrankung fühlten sich im Verrichten der alltäglichen Arbeiten eingeschränkter und ihnen fiel die Bewältigung ihres „normalen“ Lebens schwerer.

Es zeigte sich im Vergleich der emotionalen Funktion eine moderate Verschlechterung der Werte seitens der Tumor-Patienten (-16,2). Die Referenzgruppe der Normalbevölkerung war weniger oft angespannt, gereizt oder niedergeschlagen (Abb. 26 und Tab. 23).

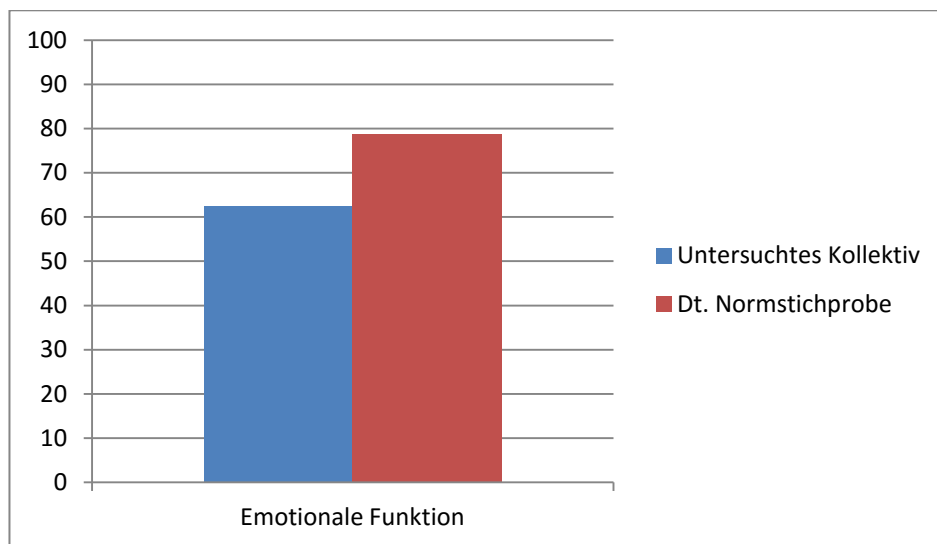


Abbildung 26: Emotionale Funktion

Tabelle 23: Emotionale Funktion

	Mittelwert	Standardabweichung
Untersuchtes Kollektiv (n= 54)	62,5000	27,50786
Deutsche Normstichprobe	78,7	21,0

Die soziale Funktion stellte sich im untersuchten Kollektiv dieser Studie stark verändert dar. Das Familienleben, sowie das zwischenmenschliche und gesellschaftliche Leben war durch die Tumorerkrankung massiv eingeschränkt. Von allen Items auf der Funktionsskala

fühlten sich die Patienten hier am stärksten beeinträchtigt. In diesem Bereich gab es einen Unterschied von über 31 Prozentpunkten im Vergleich zur Normalbevölkerung (Abb. 27 und Tab. 24).

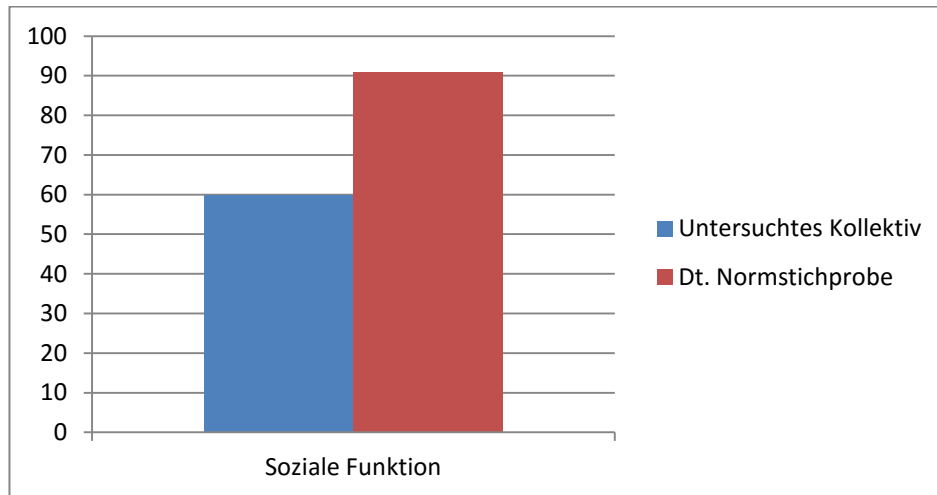


Abbildung 27: Soziale Funktion

Tabelle 24: Soziale Funktion

	Mittelwert	Standardabweichung
Untersuchtes Kollektiv (n= 54)	59,8765	36,56053
Deutsche Normstichprobe	91,0	19,4

Nicht so stark war der Unterschied in Bezug auf die kognitive Funktion (Abb. 28 und Tab. 25).

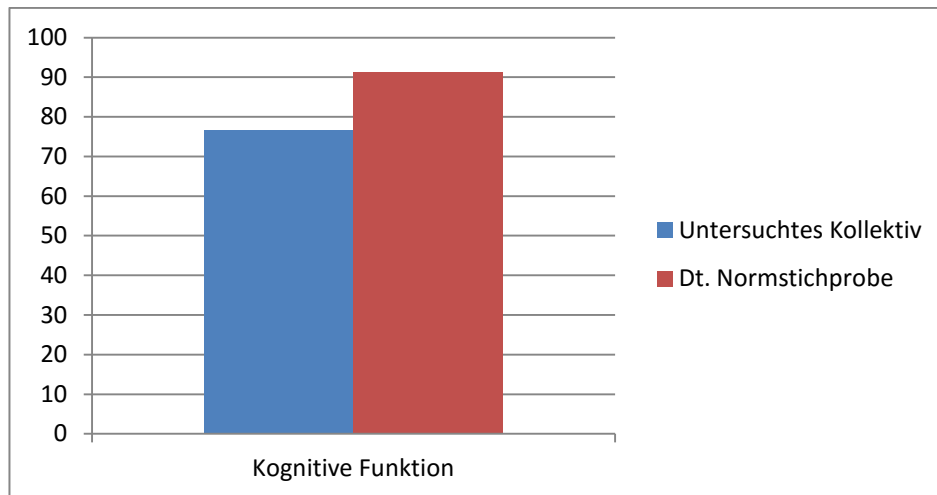


Abbildung 28: Kognitive Funktion

Tabelle 25: Kognitive Funktion

	Mittelwert	Standardabweichung
Untersuchtes Kollektiv (n= 54)	76,5432	25,80334
Deutsche Normstichprobe	91,2	17,0

Die kognitive Funktion war bei den untersuchten Patienten mäßig verändert. Hier gab es eine Differenz von 15 Prozentpunkten im Vergleich zur Normalbevölkerung. Den Tumor-Patienten fiel es schwerer sich zu konzentrieren oder sich Dinge zu merken.

Der globale Gesundheitsstatus ergibt sich aus einer Einschätzung des Gesundheitszustands als auch der Lebensqualität der Patienten. Er lag bei einem Mittelwert von 58,6420 im untersuchten Kollektiv (Abb. 29 und Tab. 26).

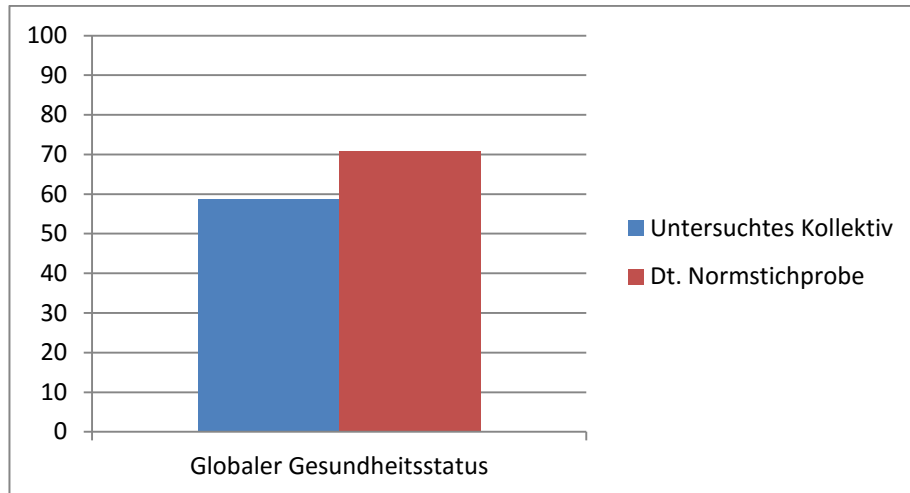


Abbildung 29: Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 26: Globaler Gesundheitsstatus

	Mittelwert	Standardabweichung
Untersuchtes Kollektiv (n= 54)	58,6420	20,97986
Deutsche Normstichprobe	70,8	22,1

Im Vergleich beider Kollektive ist eine moderate Veränderung feststellbar (-12,2). Die Patienten dieser Studie empfanden ihre allgemeine Gesundheit und Lebensqualität posttherapeutisch mäßig beeinträchtigt.

Bei den Symptomskalen waren ebenso leichte bis starke Veränderungen im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung zu erkennen (Abb. 30).

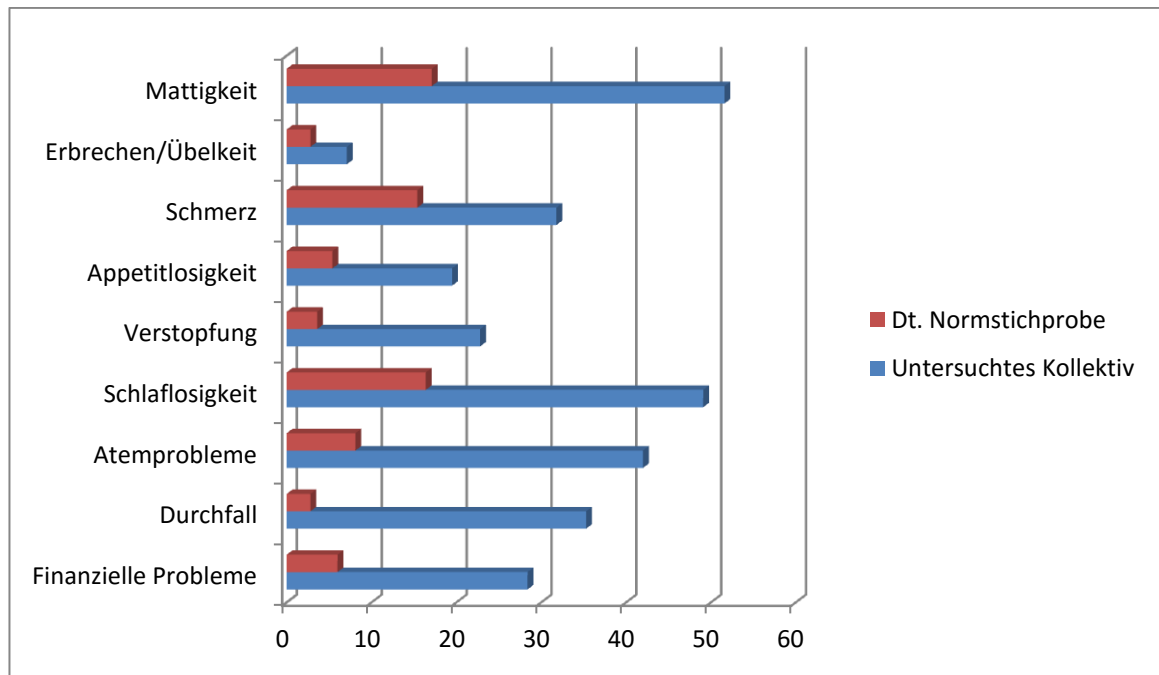


Abbildung 30: Symptomskala

Das Symptom Müdigkeit zeigte bei den Patienten dieser Studie im Vergleich zu denen der Normalbevölkerung einen signifikanten Unterschied von knapp 40 Prozentpunkten. Die Patienten fühlten sich posttherapeutisch deutlich schneller und öfter abgeschlagen und müde. Lediglich 4 der 54 Patienten (7,4%) gaben keinerlei Einschränkungen durch die Ermattung an. Das Symptom Erbrechen/Übelkeit war mit einem Punktwert von weniger als 5 nur leicht verändert. Wesentlich deutlicher ist die Differenz bei dem Symptom Schmerz. Insgesamt beklagten 33 der 54 Patienten (61,%) leichte bis starke Schmerzen. Hier gab es bei dem untersuchten Kollektiv eine Zunahme von 16 Prozentpunkten im Vergleich zu der Normstichprobe. Dies entspricht zwar nur einer moderaten Veränderung, das körperliche Wohlbefinden der Patienten ist dadurch jedoch maßgeblich beeinträchtigt. Bei den Patienten dieser Studie ist zudem bei allen anderen 6 spezifischen Symptomen eine deutliche Verschlechterung zu erkennen.

Am auffälligsten waren hierbei die Items Schlaflosigkeit, Atemprobleme, Durchfall und finanzielle Probleme. Alle 4 Einzelsymptome hatten bei dem hier untersuchten Kollektiv eine Steigerung von über 20 Prozentpunkten, so dass man jeweils von einer starken Veränderung sprechen konnte. Das Symptom Verstopfung war mit 19 Prozentpunkten deutlich verändert. Es gehörte jedoch noch zu den moderaten Veränderungen, ebenso das Symptom Appetitlosigkeit.

Unter Berücksichtigung des Geschlechts ergab sich folgende Tabelle 27:

Tabelle 27: QLQ-C-30 Fragebogen mit Bezug auf das Geschlecht

Geschlecht		n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Globaler Gesundheitsstatus	weiblich	43	55,8140	21,55764	3,28751
	männlich	11	69,6970	14,56438	4,39133
Körperliche Funktion	weiblich	42	64,7619	25,45406	3,92765
	männlich	11	80,6061	18,24635	5,50148
Rollenfunktion	weiblich	43	55,4264	35,58300	5,42636
	männlich	11	83,3333	14,90712	4,49467
Emotionale Funktion	weiblich	43	59,4961	28,72865	4,38108
	männlich	11	74,2424	18,80254	5,66918
Kognitive Funktion	weiblich	43	74,8062	26,32019	4,01379
	männlich	11	83,3333	23,57023	7,10669
Soziale Funktion	weiblich	43	56,2016	37,27193	5,68392
	männlich	11	74,2424	31,05876	9,36457
Mattigkeit	weiblich	43	55,5556	29,19657	4,45244
	männlich	11	36,3636	26,80101	8,08081
Übelkeit/Erbrechen	weiblich	43	7,3643	15,97879	2,43674
	männlich	11	6,0606	15,40694	4,64537
Schmerzen	weiblich	43	35,6589	36,11076	5,50684
	männlich	11	16,6667	16,66667	5,02519
Atemprobleme	weiblich	43	47,2868	35,06046	5,34667

	männlich	11	21,2121	26,96799	8,13116
Schlaflosigkeit	weiblich	42	55,5556	32,64880	5,03782
	männlich	11	24,2424	26,20818	7,90206
Appetitlosigkeit	weiblich	43	24,0310	34,36928	5,24127
	männlich	10	,0000	,00000	,00000
Verstopfung	weiblich	43	23,2558	35,28784	5,38135
	männlich	11	21,2121	30,81388	9,29073
Diarrhoe	weiblich	41	32,5203	36,88406	5,76032
	männlich	11	45,4545	42,87638	12,92771
Finanzielle Probleme	weiblich	43	27,1318	34,31554	5,23307
	männlich	11	33,3333	42,16370	12,71283

Bei allen 5 Funktionsskalen beschrieben die männlichen Patienten eine geringere Beeinträchtigung als die Frauen. Bei der kognitiven Funktion war der Unterschied mit knapp 9 Prozentpunkten am geringsten und bei der Rollenfunktion mit 28 Prozentpunkten am deutlichsten ausgeprägt.

Bei der Rollenfunktion gab es bei den männlichen Patienten sogar nur einen geringen Unterschied zur Normalbevölkerung (83,3 vs. 88; Abb. 31).

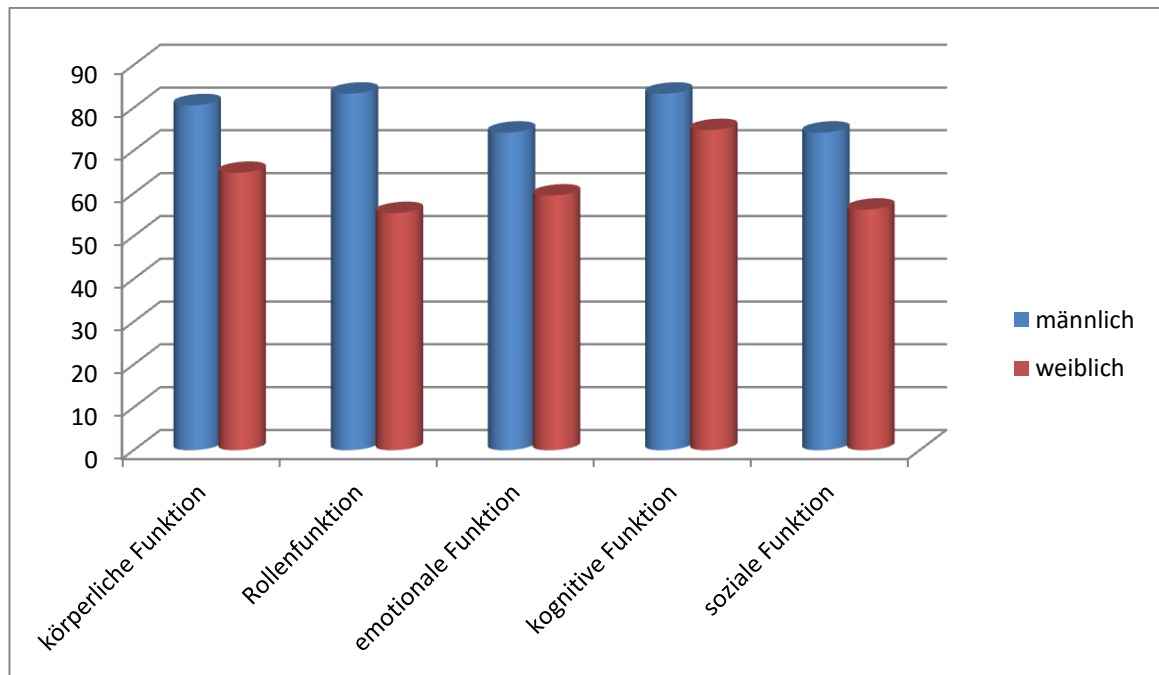


Abbildung 31: Funktionsskalen mit Bezug auf das Geschlecht

Bei Betrachtung der Symptomskalen ließ sich bis auf 2 Ausnahmen ein ähnlicher Trend erkennen. Die größten Unterschiede empfanden beide Geschlechter bei den Items Atemprobleme, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit. Bei jedem dieser Symptome differierten die Werte um mehr als 20 Prozentpunkte. Die Frauen hatten dabei jeweils den höheren Wert und die damit verbundenen stärkeren Beeinträchtigungen. Bei den Scores Mattigkeit und Schmerzen waren die Differenzen mit knapp 19 Prozentpunkten noch moderat zu Lasten der Frauen verschoben. Die männlichen Patienten lagen mit einem Wert von 16,6 bei der Skala Schmerzen sogar knapp unter dem der Normalbevölkerung (17,1). Die mäßige Veränderung des Gesamtkollektivs (+16) im Vergleich zur Normstichprobe ergab sich demnach alleinig aus dem weiblichen Anteil. Ähnlich verhielt es sich bei der Appetitlosigkeit. Da kein männlicher Patient über dieses Symptom klagte, kam auch hier die moderate Veränderung des gesamten Kollektivs (+14) im Vergleich zur Normalbevölkerung ausschließlich durch den Frauenanteil zustande. Lediglich bei den Items Erbrechen/Übelkeit und Verstopfung gab es zwischen Männern und Frauen keinen erwähnenswerten Unterschied. Anders sah es in Bezug auf die Diarrhoe und finanziellen Probleme aus. Die männlichen Patienten beschrieben häufigere und stärkere Durchfälle (45,5) als die weiblichen (32,5). Außerdem gaben sie im Vergleich zu den weiblichen

Patienten etwas größere finanzielle Schwierigkeiten aufgrund der Tumorerkrankung an (Abb. 32).

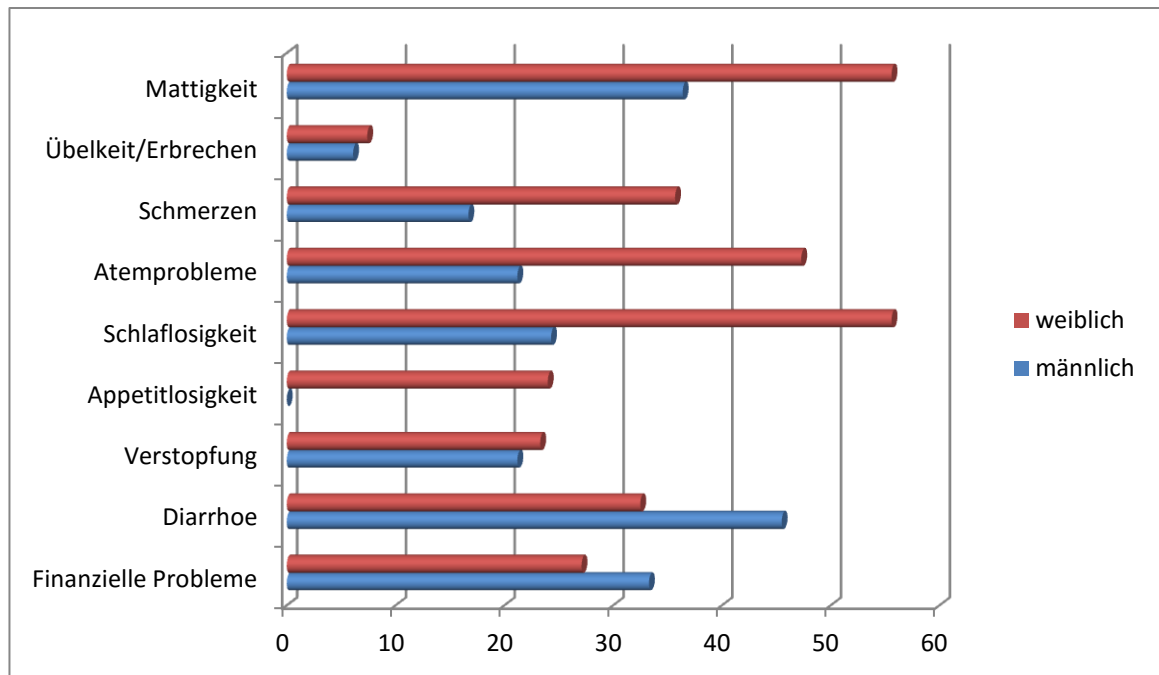


Abbildung 32: Symptomskalen mit Bezug auf das Geschlecht

Bei Betrachtung des globalen Gesundheitszustandes beider Geschlechter zeigten die Männer mit 69,7 wieder einen ähnlichen Wert wie die Normalbevölkerung (70,8). Mit einer Differenz von 1,1 Prozentpunkten war kaum eine Veränderung posttherapeutisch erkennbar. Die weiblichen Patienten empfanden ihre Gesundheit und Lebensqualität nach der Therapie deutlich schlechter. Sie wiesen mit einem Wert von 55,1 im Vergleich zur Normstichprobe eine mäßige Veränderung auf. Diese spiegelte sich ebenso im Gesamtkollektiv (58,6) aufgrund des höheren Frauenanteils wider (Abb. 33).

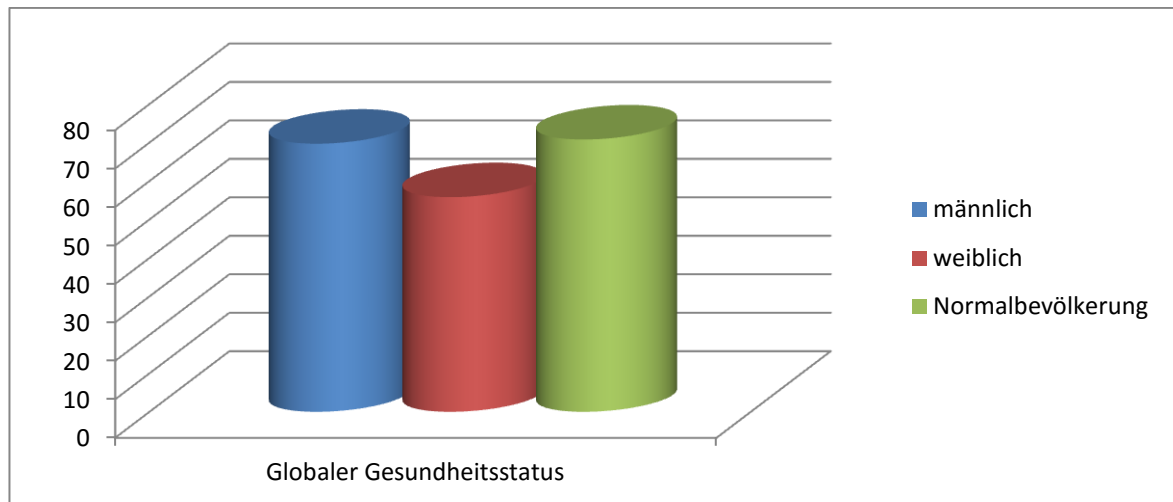


Abbildung 33: Globaler Gesundheitsstatus im Vergleich

4.8.2. EORTC QLQ-CR29

Wie in der Auswertung des Fragebogens QLQ-C30 wurden die Skalen des QLQ-CR29 wie folgt beurteilt:

- Funktionsskalen (Functional scales); grün: Je höher der Wert, desto besser ist die Funktionalität
- Symptomskalen (Symptom scales), grau: Höherer Indexwert bedeutet Symptomverschlechterung

Die Auswertung der QLQ-CR29 Fragebögen ergab die folgende Tabelle 28:

Tabelle 28: QLQ-CR-29 Fragebogens

	n	Mittelwert	Standardabweichung
Funktionsskala			
Körperbild	54	31,8930	30,12485
Funktionseinzelmessung			
Angst	54	48,1481	38,12518
Gewicht	53	39,6226	37,01271
Sexuelles Interesse (m)	11	36,3636	27,70698

Sexuelles Interesse (w)	36	25,9259	35,73368
Symptomskala			
Häufiges Wasserlassen	54	48,4568	29,89649
Blut/Schleim im Stuhl	54	24,6914	28,72933
Harninkontinenz	53	24,5283	27,85106
Symptomeinzelmessung			
Dysurie	54	5,5556	15,52708
Bauchschmerzen	53	22,6415	27,56002
Gesäßschmerzen	54	30,2469	33,81322
Blähungen	54	39,5062	33,69245
Mundtrockenheit	51	33,9869	34,31242
Haarausfall	53	30,1887	35,36389
Geschmackssinn	54	24,6914	33,76152
Impotenz (m)	11	51,5152	40,45199
Dyspareunie (w)	25	46,6667	47,14045

Alle Funktionsskalen lagen mit Werten zwischen 25,9 – 48,2 in der unteren Hälfte. Der schlechteste Wert war bei den Frauen im Item sexuelles Interesse zu finden. Die Skalen Gewicht und sexuelles Interesse (bei den Männern) erreichten einen Mittelwert von 39,6 und 36,3. Die Itemskala Angst erreichte mit 48,2 den höchsten Mittelwert in den Funktionsskalen. Die Patienten hatten demnach eher körperliche als psychische Beeinträchtigung durch die Tumorerkrankung erlitten. Das wurde durch die Funktionsskala Körperbild zusätzlich bestätigt. Mit einem Mittelwert von 31,9 lag dieser im schlechten unteren Drittel. Die Patienten waren mit ihrem Körper bzw. ihrer körperlichen Verfassung posttherapeutisch nicht zufrieden (Abb. 34).

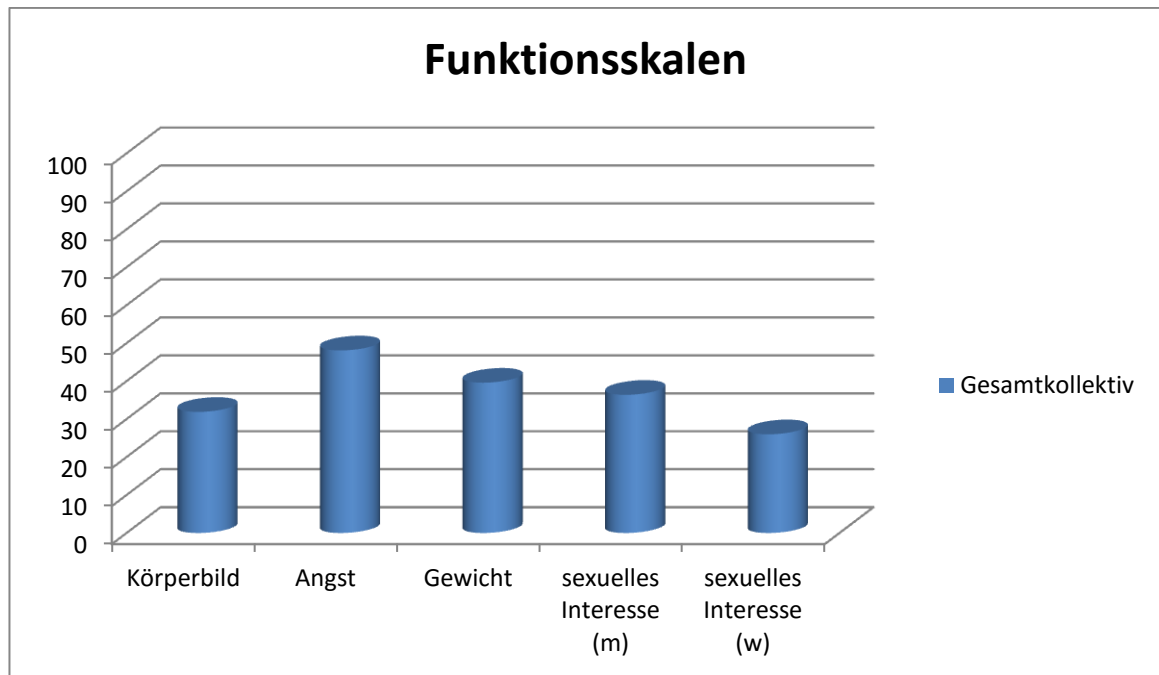


Abbildung 34: Funktionskalen

Bei Betrachtung der Symptomskalen variierten die Werte der einzelnen Symptome stark. Die höchsten Werte gab es bei den Items häufiges Wasserlassen (48,5), Blähungen (39,5), Impotenz (51,5) und Dyspareunie (46,7). Weniger Beeinträchtigungen hatten die Patienten durch die Symptome Blut/Schleim im Stuhl (24,7), Harninkontinenz, (24,5), Bauchschmerzen (22,6), Gesäßschmerzen (30,2), Mundtrockenheit (34,0) und Haarausfall (30,2). Das Symptom Dysurie ist mit einem Mittelwert von 5,6 am seltensten bei den befragten Patienten aufgetreten (Abb. 35).

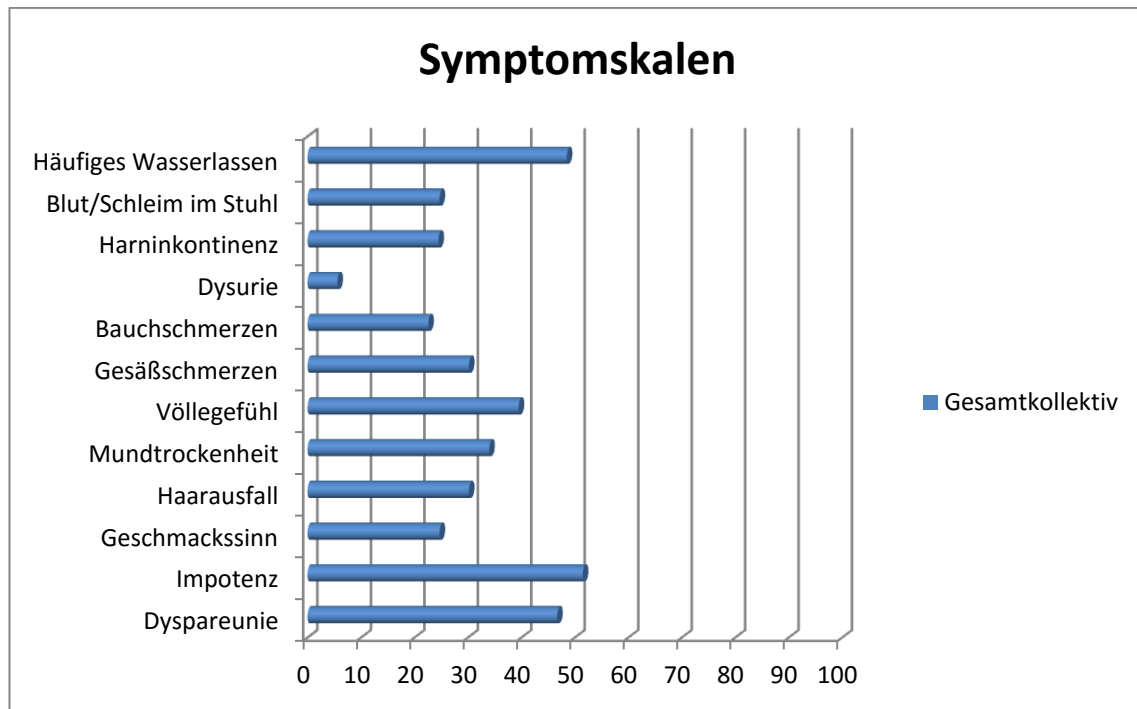


Abbildung 35: Symptomskalen

Innerhalb der beiden Geschlechter gab es erhebliche Unterschiede bei der Auswertung der Skalen (Tab. 29).

Tabelle 29: Funktions- und Symptomskalen mit Bezug auf das Geschlecht

	Geschlecht	n	Mittelwert	Standardabweichung
Körperbild	weiblich	43	34,8837	31,08194
	männlich	11	20,2020	23,73630
Angst	weiblich	43	48,8372	37,33789
	männlich	11	45,4545	42,87638
Gewicht	weiblich	42	39,6825	38,42290
	männlich	11	39,3939	32,72166
Häufiges Wasserlassen	weiblich	43	50,3876	30,75083
	männlich	11	40,9091	26,20818

Blut/Schleim im Stuhl	weiblich	43	25,9690	28,70723
	männlich	11	19,6970	29,64436
Harninkontinenz	weiblich	42	27,7778	29,37162
	männlich	11	12,1212	16,81750
Dysurie	weiblich	43	3,8760	13,03090
	männlich	11	12,1212	22,47333
Bauchschmerzen	weiblich	42	23,8095	27,82613
	männlich	11	18,1818	27,33998
Gesäßschmerzen	weiblich	43	30,2326	33,18535
	männlich	11	30,3030	37,87273
Blähungen	weiblich	43	37,9845	32,99944
	männlich	11	45,4545	37,33550
Mundtrockenheit	weiblich	42	37,3016	36,21853
	männlich	9	18,5185	17,56821
Haarausfall	weiblich	42	34,9206	35,27083
	männlich	11	12,1212	30,81388
Geschmackssinn	weiblich	43	30,2326	35,49644
	männlich	11	3,0303	10,05038
Dyspareunie	weiblich	25	46,6667	47,14045
Impotenz	männlich	11	51,5152	40,45199

Bei den Funktionsskalen waren die Werte relativ ähnlich, so dass man an dieser Stelle keine relevanten Unterschiede innerhalb der Geschlechter feststellen konnte. Lediglich bei der Funktion Körperbild war die Differenz mit 14 Prozentpunkten etwas ausgeprägter. Offensichtlich waren sowohl die Männer mit einem Wert von 20,2 als auch die Frauen mit 34,9 sehr unzufrieden mit ihrem Körper (Abb. 36).

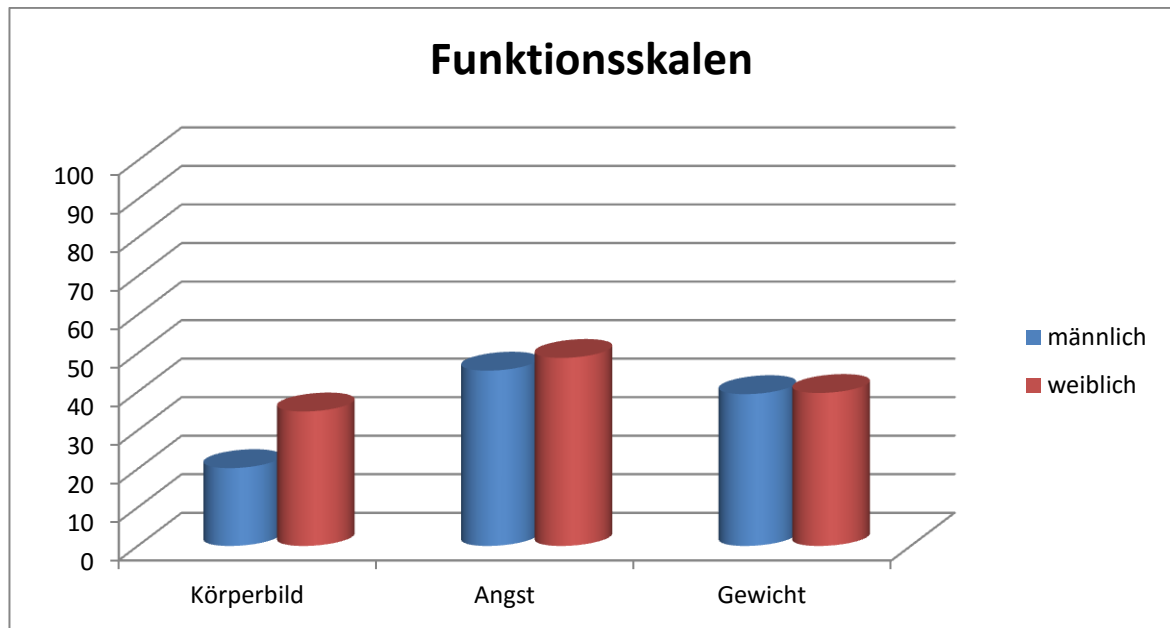


Abbildung 36: Funktionskalen mit Bezug auf das Geschlecht

Bei den Symptomskalen waren bei beiden Geschlechtern die Einschränkungen durch häufiges Wasserlassen, Blähungen, Impotenz und Dyspareunie am größten. Innerhalb der ersten zwei genannten Symptome gab es leichte bis mäßige Mittelwertunterschiede von 8-10 Prozentpunkten. Hierbei gaben die Frauen mit einem Wert von 50,4 ein häufigeres Wasserlassen an als die Männer mit 41,0. Diese beschrieben häufiger einen aufgeblähten Bauch bzw. Blähungen (45,5) als die Frauen (38,0). Bis auf 2 Ausnahmen zeigten sich bei den übrigen Symptomskalen höhere Werte auf der Seite der Frauen. Sie hatten wesentlich größere Schwierigkeiten durch die Mundtrockenheit (37,3), den Haarausfall (35,0) und Beeinträchtigungen des Geschmackssinnes (30,2). Die männlichen Patienten hatten bei einem Mittelwert von 3,0 kaum Probleme mit dem Geschmackssinn. Ebenso konnte man bei einem Wert von 18,5 bei der Mundtrockenheit wie auch bei dem Haarausfall mit 12,1 nicht von einer großen körperlichen Einschränkung sprechen.

Die Symptomskala Blut/Schleim im Stuhl zeigte mit einem Wert von 26,0 bei den Frauen und 19,7 bei den Männern nur leichte Unterschiede. Gar keine Differenz wies die Skala Gesäßschmerzen auf. Hier lagen sowohl die Männer als auch die Frauen mit 30,3 bzw. 30,2 Prozentpunkten noch im unteren Drittel. Einen größeren Unterschied innerhalb der Geschlechter fand man bei der Harninkontinenz. Mit einem Wert von 12,1 hatten die männlichen Patienten weniger oft einen unwillkürlichen Harnabgang als die weiblichen Patienten mit 27,8. Die Frauen gaben außerdem häufiger Bauchschmerzen an. Bei der

Skala Dysurie konnte ein höherer Wert bei den Männern (12,1) festgestellt werden. Dieses Symptom trat bei den Frauen mit einem Mittelwert von 3,9 eher selten auf (Abb. 37).

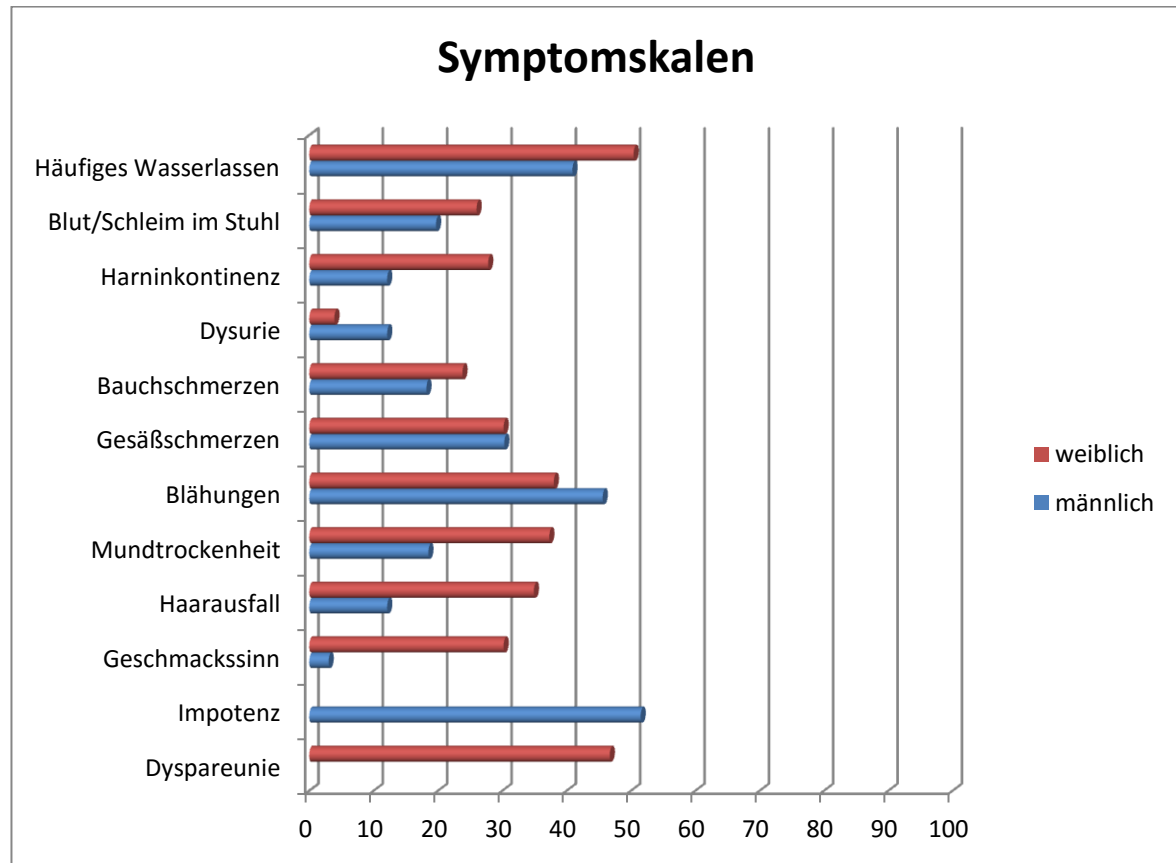


Abbildung 37: Symptomskalen mit Bezug auf das Geschlecht

Von den 54 Patienten, die die Fragebögen zurückgesendet hatten, gaben 6 Patienten an einen künstlichen Darmausgang (Stoma) zu haben. Bei 3 dieser Patienten wurde jeweils ein Lokalrezidiv oder ein Lokalrezidiv mit Fernmetastasen in der Leber festgestellt. Bei einer Patientin wurde eine APR durchgeführt ohne Vorhandensein eines Rezidivs. Während der Salvage-OP wurde das maligne Gewebe entfernt und das Stoma angelegt. Das Vorhandensein eines künstlichen Darmausgangs war 3 Patienten „überhaupt nicht“, einem Patienten „wenig“ und 2 Patienten „sehr“ peinlich. Aufgrund der stark differierenden Fallzahlen (n= 48 vs. 6) wurde an dieser Stelle kein Vergleich der Lebensqualität von Stoma und Nicht-Stoma Patienten durchgeführt. Zusätzlich ist anzumerken, dass in 2 Patientenfällen unklar ist, wann und aus welchem Grund sie einen Anus praeter bekamen. Die klinische Nachbeobachtungszeit reichte bis in das Jahr 2013.

Bis dahin wurden bei den 2 Patienten keine Rezidive oder Operationen dokumentiert. Der Grund für die Anlage des Stomas blieb unbekannt.

5. Diskussion

Das Analkarzinom ist ein eher selten auftretender Tumor des Gastrointestinaltraktes, welcher überwiegend bei Frauen vorkommt. Der Altersgipfel liegt in der 6. Lebensdekade. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der vorliegenden Studie wider. Das Patientenkollektiv bestand mit 67,7% zu mehr als 2/3 aus weiblichen Patienten. Das Durchschnittsalter aller Patienten lag im Mittel bei 64 Jahren. Das Patientenkollektiv entsprach damit in etwa der für das Analkarzinom typischen Alters- und Geschlechtsverteilung, die bereits mehrfach in der Literatur erwähnt wurde (Cummings 1997; Frisch 2002; Van der Zee et al. 2013). Weiterhin kam in dieser Studie das Plattenepithelkarzinom mit knapp 84% am häufigsten vor. Das entspricht ebenfalls den Angaben der Literatur, die zwischen 70-80% liegen (Cummings 1997, Fenger et al. 2000, Frisch und Melbye 2006).

Seit Mitte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts gilt die kombinierte RCT als Methode der Wahl zur Behandlung eines Analkarzinoms. Das liegt neben der Kontinenserhaltung vor allem an der besseren Überlebensrate im Gegensatz zur APR, die bis dahin als Standardtherapie galt (UKCCCR 1996; Rich et al. 1993; Beahrs 1979; Ryan et al. 2000).

Im Vergleich zu anderen Studien bestätigt die Vorliegende die positive Prognose nach kombinierter RCT bei Patienten mit einem Analkarzinom wie bereits mehrfach von diversen Autoren beschrieben wurde (Tab. 30). Das 3-Jahres-Gesamtüberleben und –krankheitsfreie Überleben von 83% und 77% steht im Einklang mit den Angaben der Literatur. Diese liegen zwischen 58-81% bzw. 56-73% (Sischy et al. 1989; Flam et al. 1996; Bartelink et al. 1997; Graf et al. 2003; Gunderson et al. 2012; Di Santo et al. 2014). Bei 80,6% kam es zu einer vollständigen Remission des Tumors, was die hohe Effektivität der RCT beweist.

Tabelle 30: Übersicht anderer Studienergebnisse

Autor	Patienten zahl	RT + Chemo	Medianes Follow up	Gesamtüberleben	Krankheitsfreies Überleben
Bartelink et al. 1997	110	5FU/ MMC	42 Monate	58%	
Di Santo et al.	16	5FU/	49 Monate	81% (3 Jahre)	71% (3 Jahre)

2014	11	MMC 5-FU/Cis			
Graf et al. 2003	111	5-FU/ MMC	47 Monate	71% (5 Jahre)	56% (5 Jahre)
Han et al. 2014	58	5-FU/ MMC	34 Monate	90 % (2 Jahre)	77% (2 Jahre)
Milano et al. 2005	17	5-FU/ MMC	20 Monate	91% (2 Jahre)	65% (2 Jahre)
RTOG 87-04/ ECOG 1289; Flam et al. 1996, Phase III	146 145	5-FU/ MMC 5-FU	36 Monate	76% (4 Jahre) 67% (4 Jahre)	73% (4 Jahre) 51% (4 Jahre)
RTOG 98-11 updated; Gunderson et al. 2012	325 324	5-FU/ MMC 5-FU/Cis	30 Monate	78% (5 Jahre) 71% (5 Jahre)	68% (5 Jahre) 58% (5 Jahre)
Sischy et al. 1989	79	5-FU/ MMC	36 Monate	73% (3 Jahre)	61% (3 Jahre)
UKE Eppendorf	93	5-FU/ MMC	30 Monate	83 % (3 Jahre)	77% (3 Jahre)

Zu den wichtigsten in der Literatur beschriebenen prognostischen Faktoren zählen Größe bzw. die T-Kategorie, Lokalisation, Tiefenausdehnung und Differenzierung des Tumors sowie der Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose (Goldman et al. 1987; Cummings 1990; Cummings 1997; Grabenbauer 2004).

Das Gesamtüberleben hängt maßgeblich von der Tumorgöße ab. Je größer der Tumor, desto schlechter die Prognose (Moreau et al. 2009; Das et al. 2008; Bentzen et al. 2012; Osti et al. 2013). In dieser Studie wiesen 63,1% der Patienten einen Tumor auf, der kleiner als 5 cm war (T1/T2). Nach 3 Jahren hatten die Patienten mit einem Tumor >5 cm im größten Durchmesser (n=34) mit 62% eine signifikant schlechtere Überlebensrate ($p < 0,001$) als die mit einem T1/T2 (n=58). Letztere lag bei 96%. Hierbei müssen die unterschiedlichen Patientenzahlen berücksichtigt werden. Ebenso entscheidend für das

Überleben erwies sich die Tumorstadien-Einteilung. Die früheren Stadien I und II-Tumore hatten eine signifikant höhere Überlebensrate als die höheren Stadium III-Tumore. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben von Stadium I/II lag in dieser Studie bei 91%, das von Stadium III nur bei 68% ($p=0,024$). Ähnlich signifikant waren die Unterschiede beim krankheitsfreien Überleben. Patienten mit einem Stadium I oder II-Tumor hatten mit einer 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 88% das deutlich bessere Ergebnis im Vergleich zu denen mit einem Stadium IIIA oder Stadium IIIB-Tumor (58%; $p=0,006$). Die T-Klassifikation und Tumorstadien-Einteilung nach der UICC hatten demnach in dieser Studie, wie bereits in der Literatur beschrieben, einen signifikanten Einfluss auf das gesamte und krankheitsfreie Überleben.

Anders verhielt es sich bei der N-Kategorie. Bei etwa 30% der Patienten liegen bei der Erstvorstellung pelvine Lymphknotenmetastasen und bei 15 - 20% inguinale Lymphknotenmetastasen vor (Damin et al. 2006). Im Tumorstadium T1 kommt es sehr selten zu einem Lymphknotenbefall (Grabenbauer 2004).

In dieser Studie wiesen –analog der Literatur- 70% der Patienten ($n=63$) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keinen Lymphknotenbefall auf. Lediglich bei 2 der 18 Patienten mit einem T1-Tumor wurden auch Lymphknotenmetastasen festgestellt. Im Vergleich der Patienten ohne Lymphknotenbefall zu den Patienten mit einem positiven Lymphknotenbefund wurden keine signifikant besseren Überlebensraten festgestellt (Gesamtüberleben: 86% vs. 72%, $p=0,21$; krankheitsfreies Überleben: 81% vs. 63%, $p=0,085$), auch wenn ein gewisser Trend zu höheren Überlebensraten im N0-Arm erkennbar ist. Zahlreiche Studien stützen jedoch die Annahme, dass das N-Stadium sehr wohl einen prognostischen Faktor in Bezug auf das Überleben darstellt (Bartelink et al. 1997; Ajani et al. 2010; Bentzen et al. 2012; Leon et al. 2014). Demnach ist ein positiver Lymphknotenbefund zum Zeitpunkt der Diagnose mit schlechteren Überlebenschancen verbunden. In der EORTC randomisierten Studie von 1997 wiesen Patienten ohne Lymphknotenbefall eine signifikant höhere Rate bei der lokalen Kontrolle ($p=0,0017$) und dem Gesamtüberleben ($p=0,045$) auf als die Patienten mit einem positiven Befund (Bartelink et al. 1997). Laut Ajani et al. hat das N- Stadium sogar einen größeren Einfluss auf das krankheitsfreie ($p \leq 0,001$) und gesamte Überleben ($p \leq 0,001$) als das Tumor-Stadium ($p=0,003$ bzw. $0,031$) (Ajani et al. 2010). In dieser Studie konnte eine Signifikanz wahrscheinlich aufgrund der zu geringen Patientenzahl nicht nachgewiesen werden.

Es ist durch diverse Studien bewiesen worden, dass eine kombinierte RCT der alleinigen Radiotherapie (RT) überlegen ist (UKCCCR 1996; Flam et al. 1996; Bartelink et al. 1997; Cummings 1997; Northover et al. 2010). In der randomisierten Phase III-Studie der EORTC von 1997 kamen Bartelink et al. zu signifikant besseren Ergebnissen bei der RTC-Gruppe im Vergleich zur RT-Gruppe. Hier war die Rate der kompletten Remission (80% vs. 54%), die lokoregionäre Kontrolle (68% vs. 50%; $p=0,02$) und das kolostomiefreie Überleben (72% vs. 40%, $p = 0,002$) deutlich höher.

Über die anzuwendende Chemotherapie gibt es verschiedene Studien. Es wurde mehrfach die hohe Wirksamkeit von 5-FU mit MMC in Kombination mit einer RT beschrieben, so dass sich diese Therapieform als Goldstandard zur Behandlung eines Analkarzinoms etablierte (Cummings 1990, UKCCCR 1996; Bartelink et al. 1997). Da damit gehäuft hämatologische und nicht-hämatologische Toxizitäten verbunden sind, wurde nach Alternativen gesucht. Diese sollten ähnlich gute Überlebensraten mit weniger ausgeprägten Akut- und Spätfolgen aufweisen. In diesem Zusammenhang wurde vor allem die Wirksamkeit des Chemotherapeutikums Cis untersucht. Olivatto et al. kamen 2011 zu dem Schluss, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Anwendung von RCT + MMC oder RCT + Cis gibt; weder im Gesamt- noch im tumorfreien Überleben. Die 304 untersuchten Patienten wiesen nach 5 Jahren in beiden Gruppen ähnliche Resultate auf. Für MMC lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei 61%, die für Cis bei 65% ($p=0,25$). Das tumorfreie Überleben wurde mit 52% bzw. 54% ($p=0,98$) und das kolostomiefreie Überleben mit 65% bzw. 73% ($p=0,295$) jeweils zugunsten der Cis-Gruppe angegeben (Olivatto et al. 2011). Eine Überlegenheit von Cis wurde jedoch nicht bewiesen.

Auf der Grundlage dreier randomisierter Phase-III-Studien konnte weder durch die Induktionschemotherapie (RTOG 98- 11, ACCORD 03) noch durch die Erhaltungchemotherapie mit 5-FU/Cis (ACT II) eine Verbesserung gegenüber der Standardtherapie - RT + 5-FU/MMC nachgewiesen werden (Ajani et al. 2008; Peiffert et al. 2012; James et al. 2013). In der Studie RTOG 98- 11 wurde die Kombination 5-FU/MMC + RT (n=200) mit 5-FU/Cis + RT (n=163) verglichen. Obwohl es bei der 5-FU/MMC-Gruppe häufiger zu nebenwirkungsbedingten Behandlungsunterbrechungen kam und die hämatologischen Toxizitäten signifikant höher waren, überwogen die Vorteile dieser Kombination. Die Patienten der 5-FU/MMC + RT –Gruppe zeigten nach 5 Jahren beim krankheitsfreien Überleben (67,8% vs. 57,8%; $p=0,06$) und dem

Gesamtüberleben (78,3% vs. 70,7%; $p=0,26$) statistisch bessere Ergebnisse als die 5-FU/Cis + RT-Gruppe. Zusätzlich war die Gesamtbehandlungszeit im 5-FU/MMC-Arm mit median 49 Tagen deutlich kürzer als die des 5-FU/Cis-Arms. Hier waren es 101 Tage, da der Bestrahlung eine Induktionschemotherapie vorgeschaltet war (Ajani et al. 2008; Gunderson et al. 2012). 2013 veröffentlichten James et al. ihre Ergebnisse der ACT II-Studie. Sie schlussfolgerten, dass die Behandlung mit Cis eingestellt werden muss. Der minimale Vorteil der reduzierten hämatologischen Toxizitäten wird durch die vergleichsweise aufwendige Applikation von Cis relativiert. Es gab 2 zusätzliche Zyklen an den Tagen 71 und 92. Darüber hinaus sind die Überlebensraten nicht besser als bei MMC (James et al. 2013). Abunassar et al. beschrieben 2015 ein signifikant besseres Gesamtüberleben ($p=0,008$) bei Patienten mit kombinierter RT + 5-FU/MMC als bei der Kombination aus RT + 5-FU/Cis (Abunassar et al. 2015). Aufgrund dieser Studien findet Cis keine Anwendung in der Behandlung eines Analkarzinoms. 5-FU/MMC ist der Therapiestandard.

In dieser Studie wurde im Rahmen der Chemotherapie bei 96,7% des Patientenkollektivs ($n=90$) 5-FU/MMC verwendet. 3 Patienten bekamen wegen des hohen Alters oder der Multimorbidität keine Chemotherapie. Da die Patienten entsprechend der bestehenden Richtlinien der NCCN behandelt wurden, kam bei der Chemotherapie kein Cis zum Einsatz. Dementsprechend kann an dieser Stelle kein Vergleich zwischen RT+5-FU/MMC und RT+5-FU/Cis angestellt und die Literatur weder be- noch widerlegt werden. Die Ergebnisse bestätigten allerdings die bereits bestehende Literatur in Bezug auf die Wirksamkeit der kombinierten RCT mit 5-FU/MMC. Wie zuvor erwähnt, wird das Gesamt-, krankheitsfreie und rezidivfreie Überleben mit 58%-81%, 56-73% bzw. 60-73% angegeben (UKCCCR 1996; Flam et al. 1996; Bartelink et al. 1997; Ajani et al. 2008; Northover et al. 2010; Gunderson et al. 2012; James et al. 2013; Han et al. 2014). Das Gesamtüberleben dieser Studie betrug nach 3 Jahren 83%, das krankheitsfreie Überleben 77%, was nahezu identisch mit den Literaturangaben ist. Die Patienten erhielten 1000mg/m² 5-FU pro Tag an den Tagen 1-4/5 sowie 29-32/33 als kontinuierliche Infusion und 10 mg/m² MMC pro Tag an den Tagen 1 und 29 als intravenösen Bolus. In diesem Zusammenhang muss betont werden, dass die applizierten Gesamtdosen und die Applikationsdauer der Bestrahlung sowie der Chemotherapeutika innerhalb der verschiedenen Studien schwankten. Außerdem variierten die Mengen der applizierten Chemotherapeutika beim Einsatz von MMC und 5-FU. Sie lagen für 5-FU zwischen 1000

mg/m² h über 4 Tage (2 Zyklen in Form einer kontinuierlichen 24-Stunden- oder 96-Stunden-Infusion), 750 mg/m² über 5 Tage (zwei Zyklen in Form einer kontinuierlichen 24 Stunden-Infusion) sowie für MMC bei 15 mg/m² bei einer einmaligen Gabe und zwischen 10 und 15 mg/m² bei einer zweimaligen Gabe. Ein Vergleich der Studienergebnisse wird somit erschwert.

Diverse Studien untersuchten darüber hinaus weitere Bestrahlungsparameter. Zur Rolle der prophylaktischen Bestrahlung der Lymphknoten gibt es dabei kontroverse Meinungen. Einige Autoren raten zu einer Verkleinerung des Strahlenfelds in ausgewählten Fällen (Crowley et al. 2009), obwohl Untersuchungen vermehrt inguinale Rezidive in Folge dessen belegen konnten (Matthews et al. 2011; Ortholan et al. 2012). In einer skandinavischen Studie mit 1266 Patienten wurde beobachtet, dass es vermehrt zu Rezidiven der inguinalen Lymphknoten kam, wenn diese nicht in das Bestrahlungsfeld einbezogen wurden (Leon et al. 2014). Zum gleichen Schluss kamen bereits andere Autoren zuvor, so dass 2009 von der RTOC eine Empfehlung ausgesprochen wurde, nach der die inguinalen Lymphknoten routinemäßig in das Bestrahlungsfeld inkludiert werden sollen. Dies gilt auch, wenn, wie oftmals bei einem T1-Tumor, kein positiver Lymphknotenbefund vorliegt (Myerson et al. 2009).

Nach diesen Richtlinien wurden die Patienten dieser Studie behandelt. Bei 92 der 93 Patienten wurden neben dem Primärtumor ebenso die inguinalen Lymphknoten beidseitig bestrahlt. Ein positiver Lymphknotenbefund zum Zeitpunkt der Diagnose lag jedoch nur bei 27 Patienten (30%) vor. Im Beobachtungszeitraum traten bei 13 Patienten Rezidive auf. Die guten Überlebensraten bestätigen die Aussage, dass eine prophylaktische Bestrahlung der Lymphknoten durchgeführt werden sollte.

Uneinigkeit gibt es in der Literatur außerdem über die optimale Strahlendosis zur Behandlung eines Analkarzinoms. Während die NCCN eine minimale Strahlendosis von 45 Gy für alle Patienten und einen zusätzlichen Boost von 10-14 Gy zur Dosisaufsättigung auf 55-59 Gy bei Patienten mit T3/T4-Tumoren oder Tumoren mit einem positiven Lymphknotenbefund empfiehlt (NCCN 2015), berichten einige Autoren über bessere Ergebnisse nach Verabreichung höherer Strahlendosen (Renehan et al. 2005). Allerdings sind damit vermehrt radiogene Toxizitäten verbunden. So konnten Thoni et al. 1992 nachweisen, dass es bei allen Patienten, die eine Gesamtdosis von > 70 Gy erhielten, zu irreversiblen Ulzera kam. Hingegen kam es bei denjenigen, die eine Dosisaufsättigung auf 60-65 Gy erhielten, zu keinerlei irreversiblen radiogenen Toxizitäten (Thoni et al. 1992).

In dieser Studie bekamen die Patienten eine mediane Gesamtdosis von 56 Gy, wobei 59,4 Gy niemals überschritten wurden. Im Laufe der Therapie traten bei allen Patienten Toxizitäten auf. Am häufigsten trat sowohl bei den dermatologischen als bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen Grad 2 auf. In keinem Fall kam es zu einem schwerwiegenden Grad 4. Diese Ergebnisse stützen die Empfehlungen der NCCN.

Einfluss auf die auftretenden Toxizitäten hat neben der Strahlendosis auch die Bestrahlungstechnik. Wie eingangs erwähnt, wurde bereits von verschiedenen Autoren die Überlegenheit der RCT gegenüber der alleinigen RT beschrieben. Sie wiesen allerdings auch vermehrt Toxizitäten nach (Roed et al. 1996). Diese Nebenwirkungen werden aufgrund der hohen Effizienz der Therapie toleriert. Durch neue Behandlungstechniken, wie die IMRT, wird versucht die radiogenen Toxizitäten durch gezielteres Bestrahlen, Optimierung der Dosisverteilung und Schonung der Nachbarorgane zu reduzieren. Letzteres wurde bereits durch diverse Studien demonstriert. Hier wurde der IMRT ein Vorteil gegenüber der 3D-konformalen RT nachgewiesen (Chen et al. 2005; Menkarios et al. 2007). In einer französischen Studie aus dem Jahre 2012 wurden 39 Patienten mit der IMRT behandelt und nur geringe Raten an gastrointestinalen Toxizitäten beobachtet. Lediglich bei 10% kam es zu einer Ausprägung Grad 3; Grad 4 trat gar nicht auf (Vieillot et al. 2012). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Publikationen (Salama et al. 2007; Devisetty et al. 2009; Pepek et al. 2010). Bei Salama et al. kam es bei 15,1% der 53 Patienten zu gastrointestinalen Toxizitäten. Die Zahl der dermatologischen Toxizitäten lag mit 37,7% jedoch deutlich höher. Grad 4 wurde wiederum weder bei gastrointestinalen noch bei dermatologischen Nebenwirkungen beobachtet. Im Vergleich dazu wiesen Ajani et al. knapp 35% gastrointestinaler Nebenwirkungen Grad 3 und 4 bei Patienten nach, die nicht mit der IMRT behandelt wurden (Ajani et al. 2008). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die RTOG- 0529 Studie. Hier wurde die Therapie bestehend aus IMRT und 5-FU/MMC mit der Therapie des 5-FU/MMC- Kontrollarmes der RTOG- 9811 Studie verglichen. Bei letzterer kam nicht die IMRT, sondern die Mehrfeldtechnik zur Anwendung (Kachnic et al. 2013). Hierbei wurden unter IMRT weniger nebenwirkungsbedingte Behandlungsunterbrechungen, signifikant niedrigere Raten an akuten dermatologischen (23% in RTOG- 0529 vs. 49% in RTOG- 9811) und gastrointestinaler/genitourinalen Grad 3 und 4 Toxizitäten (21% vs. 37%) als bei der Mehrfeldtechnik nachgewiesen. Dieses Ergebnis kann allerdings durch die niedrigere Dosis von 54 Gy bei der RTOG- 0529 Studie gegenüber 59 Gy bei der RTOG- 9811 Studie leicht verfälscht sein. Diese

Differenz kann unabhängig der Bestrahlungstechnik schon zu einer Reduktion der Akuttoxizitäten führen. Zudem betrug die mediane Bestrahlungsdauer des IMRT-Arms nur 43 Tage im Vergleich zu 49 Tagen bei der RTOG- 9811 Studie.

Wie bei den Studien von Vieillot et al., Salama et al. oder Pepek et al. wurden bei diesem Patientenkollektiv keine Grad 4 Toxizitäten bei Patienten mit Tomo- oder intensitätsmodulierter Strahlentherapie beobachtet. An dieser Stelle decken sich die Ergebnisse. Allerdings kam es ebenso bei den Patienten, die mit der Mehrfeldtechnik behandelt wurden, zu keinen Grad 4 Toxizitäten. Weiterhin zeigte die IMRT oder Tomotherapie weder bei den gastrointestinalen (Grad 1: 12,3% vs. 13,9%; Grad 2: 50,9% vs. 52,8%; Grad 3: 10,5% vs. 5,6%) noch bei den dermatologischen Toxizitäten signifikante Unterschiede zur Mehrfeldtechnik (Grad 1: 15,8% vs. 19,4%; Grad 2: 47,4% vs. 41,7%; Grad 3: 36,8% vs. 38,9%). Ein Grund dafür könnte die Begrenzung des Bestrahlungsfeldes sein. In den meisten Studien wird das Bestrahlungsfeld nach kranial bis in Höhe L5/S1 gezogen. In dieser Studie lag die kraniale Grenze in Höhe des Iliosakralgelenks, was generell mit einer Reduzierung der Knochenmarksbelastung verbunden ist.

Die Häufigkeiten der nicht-hämatologischen Nebenwirkungen bei der IMRT oder Tomotherapie stimmen weitestgehend mit den Zahlen der vorher genannten Studien überein. Allerdings gibt es im Unterschied zu denen keine signifikant schlechteren Ergebnisse bei der Mehrfeldtechnik. In dieser Studie wurde unter anderem das Ziel verfolgt, herauszufinden, ob die IMRT oder Tomotherapie im Vergleich zur konformalen Mehrfeldtechnik geringere Nebenwirkungen und bessere Therapieergebnisse aufweisen. Wir konnten keinen Vorteil der IMRT oder Tomotherapie gegenüber der Mehrfeldtechnik in Bezug auf die akuten Toxizitäten feststellen.

Die IMRT nimmt aufgrund der vorliegenden Studien an Bedeutung zu und setzt sich sukzessiv als bevorzugter Behandlungsstandard durch. Nichtsdestotrotz wird die Rolle der IMRT weiterhin kontrovers diskutiert. Obwohl eine Reduzierung der akuten Toxizitäten und Behandlungsunterbrechungen sowie potentiell bessere Überlebensraten nachgewiesen wurden, werden von einigen Autoren ebenso häufigere lokoregionäre Rezidive beschrieben (Dogan et al. 2002). Zurückzuführen sei dies auf das engere Zielvolumen und der unter Umständen damit verbundenen unzureichenden Behandlung der Lymphknoten (Konski et al. 2008; Wright et al. 2010). Eine kürzlich publizierte Studie mit 223 Patienten aus dem Jahre 2013 widerlegt diese Annahme. Deren Ergebnissen zufolge beeinträchtigt

die IMRT die lokale Kontrolle nicht. Obwohl die Patienten des IMRT-Arms die größeren Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose aufwiesen, gab es keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben (IMRT: 93%, Mehrfeld: 90%; $p=0,91$), rezidivfreien Überleben (IMRT: 87%, Mehrfeld: 82%; $p=0,2$) oder fernmetastasenfreien Überleben (IMRT: 86%, Mehrfeld: 88%; $p=0,62$) nach 2 Jahren im Vergleich zur konventionellen Mehrfeldtechnik. Darüber hinaus wurden die Patienten der IMRT-Gruppe mit einer höheren Gesamtdosis bestrahlt (max. 56 Gy vs. max. 50,4 Gy). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine exakte Begrenzung des Bestrahlungsfeldes sowie eine höhere Bestrahlungsdosis der inguinalen Lymphknoten zu guten lokalen Kontrollen mit der IMRT führt (Dasgupta et al. 2013).

Diese Aussage konnte in dieser Studie bestätigt werden. Mit Überlebensraten von 86% im Gesamtüberleben und 83% im krankheitsfreien Überleben bei der IMRT/Tomo konnten wir ähnlich gute Ergebnisse wie Dasgupta et al. feststellen. Es kam nicht vermehrt zu lokoregionären Rezidiven auf Seiten der IMRT. In unserer Studie wurde sowohl im Mehrfeldtechnik-Arm als auch im IMRT-Arm eine gute lokale Kontrolle beobachtet.

Im Laufe der Jahre wurde von der Mehrfeldtechnik auf die IMRT bzw. Tomotherapie gewechselt. Bis Mitte 2010 wurden alle Patienten mit der Mehrfeldtechnik behandelt. Danach kam überwiegend die IMRT oder Tomotherapie zum Einsatz. 2011 wurden nur noch 2 Patienten und 2012 kein Patient mehr mit der Mehrfeldtechnik bestrahlt. Insgesamt wurde bei 41,9% ($n=39$) die IMRT, bei 19,4% ($n=18$) die Tomotherapie und bei 38,7% ($n=36$) die Mehrfeldtechnik eingesetzt. Die Tomotherapie und IMRT wurden zusammengefasst und mit der konformalen Mehrfeldtechnik verglichen. Die Bestrahlungstechnik hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- (86% IMRT/Tomo vs. 74% Mehrfeld) oder das krankheitsfreie Überleben (83% IMRT/Tomo vs. 67% Mehrfeld). Allerdings war eine Tendenz zu besseren Überlebensraten auf Seiten der IMRT/Tomotherapie erkennbar. Auch in diesem Fall findet man unterschiedliche Angaben in der Literatur (Bazan et al. 2011; Dasgupta et al. 2013). So fanden Bazan et al. 2011 signifikante Unterschiede sowohl in den Akuttoxizitäten als auch im 3-Jahres-Gesamtüberleben (87,8% vs. 51,8%) und der lokoregionären Kontrolle (91,9% vs. 56,7%), jeweils mit den besseren Ergebnissen auf Seiten des IMRT-Arms (Bazan et al. 2011). Die bereits angeführte Studie von Dasgupta et al. hingegen fand keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben (93% vs. 90%) oder rezidivfreien Überleben (87% vs. 82%), was mit den Ergebnissen unserer Studie im Einklang steht.

Diese Studie bestätigt durch ihre guten Ergebnisse im Gesamt- und krankheitsfreien Überleben (83% bzw. 77%) sowie den behandlungsbedingten Toxizitäten (am häufigsten Grad 2, kein Grad 4) die bereits veröffentlichte Literatur. Das Analkarzinom spricht im hohen Maß auf die empfohlene Standardtherapie an. Eine strikte Einhaltung der bestehenden Leitlinien ist zwingend erforderlich, um den Patienten bestmögliche Überlebenschancen zu ermöglichen. Hierbei sollte die RT am ehesten mit der IMRT oder Tomotherapie und die Chemotherapie mit den Präparaten 5-FU und MMC erfolgen. Wichtig ist darüber hinaus, dass die vollständige Dosis des Chemotherapeutikums appliziert und die vorab geplante Gesamtdosis der Bestrahlung erreicht wird. Lange Gesamtbehandlungszeiten und Behandlungsunterbrechungen sollten vermieden werden (Bazan et al. 2011, James et al. 2013).

Obwohl das primäre Ziel der Behandlung das Überleben ist, wird sekundären Zielen wie der Symptomlinderung und der damit einhergehenden gesundheitlichen Lebensqualität immer mehr Beachtung geschenkt. Die Lebensqualität beinhaltet eine umfassende subjektive Beschreibung der körperlichen, psychischen, sozialen und funktionalen Einschränkungen.

In diversen Studien wurden Toxizitäten wie Diarrhoe, Inkontinenz oder vermindertes sexuelles Interesse während, kurz nach und teilweise Jahre nach der Behandlung beschrieben (Das et al. 2010; Provencher et al. 2010; Welzel et al. 2011). Diese Symptome haben entscheidenden Einfluss auf Alltag, Partnerschaften oder das berufliche Leben.

Diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Lebensqualität der Patienten posttherapeutisch im Vergleich zu der deutschen Normstichprobe in fast allen Skalen schlechter war. Am stärksten eingeschränkt fühlte sich das Patientenkollektiv in ihrer sozialen Funktion (-31,12). Aber auch die körperliche, Rollen-, kognitive und emotionale Funktion wies deutlich schlechtere Werte auf als die der Normstichprobe (-16,2 bis -26,9). Der globale Gesundheitsstatus lag mit einem Wert von 58,64 Prozentpunkten noch unter dem der Normalbevölkerung, zeigte mit einer Differenz von 12,2 allerdings die geringste Veränderung. Diese Ergebnisse decken sich weitestgehend mit den Angaben von Welzel et al. (2011). Auch hier wurden in den Funktions- und Symptomskalen Veränderungen beobachtet. Dabei wurden vor allem bei der Rollen- (-21,8), emotionalen (-20,7) und sozialen Funktion (-28,9) deutlich schlechtere Werte beschrieben. Der globale

Gesundheitsstatus war posttherapeutisch allerdings mit dem der deutschen Normstichprobe vergleichbar. Darüber hinaus beobachteten Welzel et al. starke Beeinträchtigungen durch Diarrhoe (+34,6), finanzielle Probleme (+26,9) und Mattigkeit (+18,2; Welzel et al. 2011). In dieser Studie gab es ebenfalls die meisten Einschränkungen durch Diarrhoe, Mattigkeit und finanzielle Probleme (jeweils +>20 Prozentpunkte). Darüber hinaus beschrieben die Patienten starke Veränderungen bei den Items Schlaflosigkeit und Atemprobleme. Durch das Zusatzmodell CR29 wurde weiterhin herausgefunden, dass das sexuelle Interesse durch die Tumorerkrankung stark nachgelassen hatte und Männer häufig mit Impotenz, Frauen häufig mit Dyspareunie zu kämpfen hatten. Eine Erklärung könnte das fortgeschrittene Alter vieler Patienten sein. Einige Patienten gaben bei der Beurteilung des sexuellen Interesses geringe Werte an mit der Begründung, dass der Lebenspartner im Laufe der Zeit verstorben sei.

Mehrere Autoren beschrieben ähnliche Ergebnisse wie diese Studie (Allal et al. 1999, Provencher et al. 2010; Das et al. 2010; Welzel et al. 2011, Bentzen et al. 2013). Bentzen et al. verwendeten wie wir das Grundmodul C30 und das Zusatzmodul CR29 zur Bestimmung der gesundheitlichen Lebensqualität. Die Auswertung ergab, dass die Patienten der Studie schlechtere Werte bei allen Skalen im Vergleich zu der Normstichprobe aufwiesen. Die soziale und Rollenfunktion zeigten mit einer Differenz von mehr als 20 Prozentpunkten die größte Veränderung. Weiterhin lagen bei den Symptomen Mattigkeit, Atemprobleme, Schlaflosigkeit und Diarrhoe, Flatulenzen, fäkaler Inkontinenz, Impotenz und Dyspareunie Unterschiede von ≥ 15 Punkten vor (Bentzen et al. 2013). Diese Ergebnisse sind mit unseren nahezu identisch.

Allal et al. beschrieben in allen Skalen zwar schlechtere, aber meist noch akzeptable Werte im Vergleich zur Normbevölkerung. Die Ausnahmen bildeten hier das sexuelle Interesse bei Männern und Frauen und die sexuelle Dysfunktion, vor allem bei den Männern. Mit 66 Prozentpunkten stellte die Impotenz die größte Einschränkung bei den Symptomskalen dar (Allal et al. 1999). An dieser Stelle sei anzumerken, dass ein Teil der Patienten der Allal-Studie eine alleinige Radiotherapie zur Behandlung eines Analkarzinoms erhielten. Die Behandlungsparameter unterschieden sich somit von unseren, so dass ein Vergleich nicht als aussagekräftig, sondern lediglich als Tendenz angesehen werden kann. Zudem wurde, anders als bei der hier vorliegenden Arbeit, neben dem QLQ-C30 das Zusatzmodul CR38 verwendet. Dieses hinterfragt allerdings, ebenso wie der CR29-Fragebogen, speziell die Symptome und Auswirkungen der Therapie bei

Patienten mit kolorektalem Karzinom. Dennoch stehen die Ergebnisse der Studie mit unseren im Einklang.

Auffällig in dieser Studie waren die Unterschiede in der Lebensqualität bei Männern und Frauen. In der Vergleichsstudie von Schwarz/Hinz wurden innerhalb der Geschlechter Differenzen von 0,6-6,2 Prozentpunkten festgestellt. Die Beurteilungen der Skalen waren demnach bei den Männern und Frauen nahezu identisch, so dass man maximal von leichten Unterschieden sprechen kann (Schwarz/Hinz 2001). Ganz anders verhielt es sich in unserer Studie. Bei nahezu allen Symptomskalen hatten die Frauen die höheren Werte und die damit verbundene größere Belastung. Am größten waren die Unterschiede bei den Scores Atemprobleme, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit mit jeweils mehr als 20 Prozentpunkten Differenz bzw. Schmerz und Mattigkeit mit jeweils 19 Prozentpunkten Differenz. Eine mögliche Erklärung für die deutlichen Unterschiede könnte sein, dass Frauen generell mehr zu Depressionen neigen als Männer (Saß et al. 2001). Studien konnten belegen, dass negative Lebensereignisse eine Depression auslösen können (Mazure 1998; Lewinsohn et al. 1999). Symptome wie Mattigkeit, Appetit- oder Schlaflosigkeit können ein Bestandteil einer krankheitsassoziierten Depression sein. Weiterhin können Männer ein stärkeres Bedürfnis haben als gesund und leistungsfähig zu gelten, so dass sie aus diesem Grund ihre Symptome möglicherweise als weniger belastend dargestellt haben.

Analog zu den oben erwähnten Studien kann man schlussfolgern, dass die Radiochemotherapie eine Verschlechterung der Lebensqualität, insbesondere der sozialen und Rollenfunktion mit sich bringt. Das ist womöglich mit den am häufigsten beschriebenen Symptomen Mattigkeit, Diarrhoe, Schlaflosigkeit, Atemprobleme und sexuelles Interesse bzw. sexuelle Dysfunktion zu erklären. Durch diese Beeinträchtigungen ist es möglich, dass die Patienten in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind und sich unfähig fühlen, die Anforderungen im Beruf und Alltag erfüllen zu können. Dies kann zu einer sozialen Isolation und einer eingeschränkten Rollenfunktion führen. Insbesondere das geringe sexuelle Interesse, der häufige Harndrang und Blähungen können starken negativen Einfluss auf das alltägliche Leben und Partnerschaften haben.

Auch wenn in unserer Studie die Überlegenheit der IMRT/Tomotherapie gegenüber der Mehrfeldtechnik nicht nachgewiesen werden konnte, so beschreiben diverse andere

Studien bessere Langzeitergebnisse und geringere Spätfolgen durch diese präzisieren 3D-Techniken. Durch seltener auftretende Toxizitäten in Folge der Organschonung könnte zukünftig die Lebensqualität der Patienten verbessert werden. Das Ziel weiterer Studien sollte es sein, nebenwirkungsarme Behandlungskonzepte zu entwickeln, die die Lebensqualität der Patienten während und nach der Therapie weiterhin verbessern. Individuelle posttherapeutische Nachsorgekonzepte und optimierte Rehabilitationsmaßnahmen könnten in Zukunft vermehrt als unterstützende Maßnahmen in den Fokus treten und an Bedeutung gewinnen.

Aufgrund der Seltenheit des Analkanalkarzinoms ergaben sich bei einigen Studien nur sehr geringe Patientenzahlen, wodurch die Ergebnisse wenig aussagekräftig sind. In unserer Studie ist der Vergleich der Lebensqualität zwischen den Geschlechtern nur bedingt aussagekräftig, da es aufgrund der Analkarzinom-typischen Geschlechterverteilung zu ungleich großen Patientenzahlen kam (w = 43; m = 11). Außerdem kam es in den letzten Jahren zu Veränderungen der Radiochemotherapie wie neuen Bestrahlungstechniken oder geänderten Chemotherapieprotokollen, was den Vergleich diverser Studien zusätzlich erschwert. Es gibt zurzeit nur wenige Publikationen, die sich mit dem Thema Analkarzinom und Lebensqualität nach Therapieabschluss befassen. Somit wäre es interessant die erhaltenen Ergebnisse in weiteren Studien zu untersuchen und deren Wert zu beurteilen. Eine Erhebung der Lebensqualitäten von Männern und Frauen im Vergleich scheint hierbei sinnvoll, da sich in unserer Studie teilweise sehr große Unterschiede bei den einzelnen Symptom- und Funktionsskalen ergaben.

In dieser Studie wurde bei der Befragung zur Lebensqualität vereinzelt auf neuauftretene Erkrankungen, Operationen oder Medikamente von den Befragten hingewiesen, die in keinem Zusammenhang mit dem Analkarzinom stehen. Es muss angenommen werden, dass dadurch in einzelnen Fällen Symptome intensiver dargestellt wurden bzw. nicht der Behandlung eines Analkarzinoms geschuldet waren. Ein Patient fügte bei der Befragung beispielsweise hinzu, dass er sich nach Abschluss der Behandlung des Karzinoms einer Herzoperation unterziehen musste (Oktober 2013). Ihm wurde eine neue Aortenklappe eingesetzt. Insbesondere in den ersten 3-6 Monaten können vermehrt Schmerzen oder Vorhofflimmern auftreten, was zu einer eingeschränkten körperlichen

Belastbarkeit führt. Eine negative Beeinflussung der Lebensqualität durch die Herzerkrankung des Patienten ist somit nicht auszuschließen.

6. Zusammenfassung

Das Analkarzinom stellt mit einer Inzidenz von 2,06/100.000 ein verhältnismäßig seltenes kolorektales Karzinom dar. Trotzdem gewinnt es durch jährlich steigende Zahlen von Neuerkrankten an Bedeutung. Frauen sind nach wie vor häufiger betroffen, obwohl immer öfter auch homosexuelle oder HIV-infizierte Männer erkranken. Der Altersgipfel liegt in der 6. Lebensdekade.

In dieser Arbeit wurden die Behandlungsergebnisse von 93 Patienten, die zwischen 2009 - 2012 im Universitätsklinikum Hamburg aufgrund eines Analkarzinoms kurativ behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Es wurde untersucht, ob es Unterschiede im krankheitsfreien – und Gesamtüberleben sowie in den Toxizitäten in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik gab. Verglichen wurden hierbei die IMRT/Tomotherapie und die Mehrfeldtechnik. Darüber hinaus wurde die posttherapeutische Lebensqualität der Patienten ermittelt und mit Angaben einer Normstichprobe verglichen (Schwarz und Hinz 2001).

Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug im Gesamtüberleben 83%, im krankheitsfreien Überleben 77%. Die Überlebensraten der IMRT/Tomotherapie unterschieden sich mit 86% im Gesamtüberleben und 83% im krankheitsfreien Überleben nicht signifikant von denen der Mehrfeldtechnik (74% bzw. 67%). Behandlungsbedingte Toxizitäten traten in beiden Gruppen in ähnlicher Häufigkeit und Intensität auf. Bei beiden Therapieformen wurden Diarrhöen und Dermatiden Grad 2 am häufigsten, Grad 4 gar nicht beobachtet.

Als prognostischer Faktor für das krankheitsfreie und gesamte Überleben zeigten sich das T-Stadium und die UICC-Einteilung. Die N-Klassifizierung stellte entgegen der Angaben der Literatur in dieser Arbeit keinen prognostischen Faktor dar.

Die Lebensqualität zeigte sich posttherapeutisch im Vergleich zur Normstichprobe deutlich reduziert. Die meisten Beeinträchtigungen in den Symptomskalen gab es durch Diarrhöen, finanzielle Probleme, Mattigkeit, Atemprobleme, Schlafstörungen, verringertes sexuelles Interesse und sexuelle Dysfunktion. Durch diese Symptome wurde das soziale Leben der Patienten so stark negativ beeinflusst, dass sich signifikante Unterschiede in der sozialen -, emotionalen – und Rollenfunktion im Vergleich zur „Normalbevölkerung“ feststellen ließen.

In dieser Studie wurden Ansätze für eine weitere Verbesserung des krankheitsfreien bzw. Gesamtüberlebens und der Verringerung der Toxizitäten aufgezeigt. Zukünftige Studien

sollten die bestehenden Therapieerfolge weiterhin optimieren. Ob die HPV-Impfung hierbei eine Rolle einnehmen wird, muss in den kommenden Jahren untersucht werden.

Summary

With an incidence of 2.06/100.000, anal carcinoma is a relatively rare type of colorectal carcinoma. Still, it is gaining in significance due to the annually increasing number of reported incidents. Women are still more frequently affected than men, although there is an increasing rate of homosexual or HIV-positive men developing the disease. The age peak occurs in the sixth decade of life.

In this study the treatment results of 93 patients who were treated between 2009 and 2012 at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf for anal carcinoma have been evaluated retrospectively. We investigated whether there were differences in the disease-free and overall survival as well as in toxicities depending on the radiation technique. In doing so, we compared IMRT/ tomotherapy with conventional radiation therapy. In addition, we determined the post-therapeutic quality of life of the patients and compared it to the data of a published German reference population (Schwarz und Hinz 2001).

The three-year overall survival was 83% and the disease-free survival was 77%. The survival rates following standard radiochemotherapy using standard chemotherapy (5-FU and MMC) and IMRT/ tomotherapy do not differ significantly with respect to overall survival (86%) and disease-free survival (83%) from the survival rates achieved with conventional 3D-conformal radiotherapy (74% and 67% respectively). Treatment-related toxicities occurred in both groups with similar frequency and intensity. Grade 2 diarrhea and radiation dermatitis were observed predominantly in both types of therapy; grade 4 was not seen.

The T-stage and the UICC classification were prognostic factors for disease-free and overall survival. Contrary to literature, the N-classification did not present a prognostic factor in this study.

In comparison to the German reference population, the post-therapeutic quality of life was significantly reduced. Patients experienced most frequently complains in the symptom scales diarrhea, financial difficulties, fatigue, dyspnea, insomnia, reduced libido and sexual dysfunction. These symptoms had such a strong negative effect on the patients'

social life that we discerned significant differences in the social, emotional and role function of the patients compared to the "normal population".

Approaches for additional improvement of disease-free and/or overall survival and reduction of toxicities are discussed in this study. Future trials shall further optimize the patient outcome while minimizing toxicities. Whether HPV vaccination will play a role remains to be investigated in the coming years.

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365-76.
- Abunassar M, Reinders J, Jonker DJ, Asmis T.** Review of anal cancer patients at the Ottawa hospital. *Eur J Surg Oncol.* 2015 May;41(5):653-8.
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>
- 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.
- Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB 3rd, Thomas CR Jr, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett CG.** Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the intergroup trial (RTOG 98-11). *Cancer.* 2010 Sep 1;116(17):4007-13.
- Akbari RP, Paty PB, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, Minsky BD, Saltz L, Wong WD.** Oncologic outcomes of salvage surgery for epidermoid carcinoma of the anus initially managed with combined modality therapy. *Dis Colon Rectum.* 2004 Jul;47(7):1136-44.
- Al-Jurf AS, Turnbull RB, Fazio VW.** Local treatment of squamous cell carcinoma of the anus. *Surg Gynecol Obstet.* 1979 Apr;148(4):576-8.
- Allal AS, Sprangers MA, Laurencet F, Reymond MA, Kurtz JM.** Assessment of long-term quality of life in patients with anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Br J Cancer.* 1999 Jul;80(10):1588-94.
- Aumüller G, Engele J, Kirsch J, Mense S, Aust G, Conrad A, Maio G, Mayerhofer A, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E et al.** Anatomie (Duale Reihe), Thieme Verlag, 3., kompl. überarb. u. akt. Auflage, 2014, ISBN: 978-3-13-136043-4, S. 724-25.
- Bai YK, Cao WL, Gao JD, Liang J, Shao YF.** Surgical salvage therapy of anal cancer. *World J Gastroenterol.* 2004; Feb 1;10(3):424-6.
- 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.* 1997 May;15(5):2040-9.
- 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.* 2011 Aug 1;117(15):3342-51.
- Beahrs OH.** Management of cancer of the anus. *AJR Am J Roentgenol.* 1979 Nov;133(5):790-5.
- Beahrs OH, Wilson SM.** Carcinoma of the Anus, *Ann. Surg.* 1976 Oct;184(4):422-8.

Benson AB, III, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T. et al. Anal Carcinoma, Version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(4):449-454.

Bentzen AG, Guren MG, Wanderås EH, Frykholm G, Tveit KM, Wilsgaard T, Dahl O, Balteskard L. Chemoradiotherapy of anal carcinoma: survival and recurrence in an unselected national cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 1;83(2):e173-80.

Bentzen AG, Balteskard L, Wanderås EH, Frykholm G, Wilsgaard T, Dahl O, Guren MG. Impaired health-related quality of life after chemoradiotherapy for anal cancer: late effects in a national cohort of 128 survivors. *Acta Oncol*. 2013 May;52(4):736-44.

Brady MS, Kavolius JP, Quan SH. Anorectal melanoma. A 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Dis Colon Rectum*. 1995 Feb;38(2):146-51.

Chao C, Goldberg M, Hoffman JP. Surgical salvage therapy: abdominoperineal resection for recurrent anal carcinoma, metastasectomy of recurrent colorectal cancer, and esophagectomy after combined chemoradiation, *Curr Opin Oncol*. 2000 Jul;12(4):353-6.

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*. 2005 Sep 1;63(1):274-81.

Clark J, Petrelli N, Herrera L, Mittelman A. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 1986 Jan 15;57(2):400-6.

Coerper S, Belka C, Bitzer M, Burkart Ch, Buntrock M, Geißler M, Grund KE, Hartmann JT, Hiller S, Jehle E., Käfer G, Königsrainer A, Ladurner R, Lauer U, Müller A-Ch, Nenning-Baum E, PfannenberG Ch, Simon H, Stammer W, Steinke B, Wehrmann M, Zimmermann T. Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom. Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des Südwestdeutschen Tumorzentrum— Comprehensive Cancer Center Tübingen ISSN1862-6734. 3. Auflage Juni 2009. S. 65-66.

Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1341–1346.

Crowley C, Winship AZ, Hawkins MA, Morris SL, Leslie MD. Size does matter: can we reduce the radiotherapy field size for selected cases of anal canal cancer undergoing chemoradiation? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009 Jun;21(5):376-9.

Cummings BJ. The place of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the anal canal, *Cancer Treat Rev*. 1982, Jun;9(2):125-147.

Cummings B, Keane T, Thomas G, Harwood A, Rider W. Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. *Cancer*. 1984 Nov 15;54(10):2062-8.

Cummings BJ. Anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Nov;19(5):1309-15.

Cummings BJ. Anal Canal, In: Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology., Dritte Aufl. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997, 1511-1524.

Daling JR, Madeleine MM, Godefroy Johnson L, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101;270–280.

Damin DC, Rosito MA, Schwartzmann G. Sentinel lymph node in carcinoma of the anal canal: a review. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Apr;32(3):247-52.

Das P, Crane CH, Eng C, Ajani JA. Prognostic factors for squamous cell cancer of the anal canal. *Gastrointest Cancer Res.* 2008 Jan;2(1):10-4.

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.* 2010 Feb 15;116(4):822-9.

Dasgupta T, Rothenstein D, Chou JF, Zhang Z, Wright JL, Saltz LB, Temple LK, Paty PB, Weiser MR, Guillem JG, Nash GM, Goodman KA. Intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy in the treatment of anal squamous cell carcinoma: a propensity score analysis. *Radiother Oncol.* 2013 May;107(2):189-94.

Devisetty K, Mell LK, Salama JK, Schomas DA, Miller RC, Jani AB, Roeske JC, Aydogan B, Chmura SJ. A multi-institutional acute gastrointestinal toxicity analysis of anal cancer patients treated with concurrent intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and chemotherapy. *Radiother Oncol.* 2009 Nov;93(2):298-301.

De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009; 124(7): 1626-1636.

Di Santo S, Trignani M, Neri M, Milano A, Innocenti P, Taraborrelli M, Augurio A, Vinciguerra A, Di Tommaso M, Ursini LA, Di Pilla A, Di Nicola M, Genovesi D. Radiochemotherapy in Anal Cancer: cCR, clinical outcomes and quality of life using two different treatment schedules. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2014 Nov 22;20(2):128-34.

Dogan N, Leybovich LB, King S, Sethi A, Emami B. Improvement of treatment plans developed with intensity-modulated radiation therapy for concave-shaped head and neck tumors. *Radiology.* 2002 Apr;223(1):57-64.

Eeson G, Foo M, Harrow S, McGregor G, Hay J. Outcomes of salvage surgery for epidermoid carcinoma of the anus following failed combined modality treatment. *Am J Surg.* 2011 May;201(5):628-33.

Ellenhorn JD, Enker WE, Quan SH. Salvage abdominoperineal resection following combined chemotherapy and radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus. *Ann Surg Oncol.* 1994 Mar;1(2):105-10.

Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, Berlin JD, Berry JM, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Dilawari RA, Early DS, Enzinger PC, Fakih MG, Fleshman J Jr, Fuchs C, Grem JL, Knol JA, Leong LA, Lin E, Mulcahy MF, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Shibata D, Skibber JM, Small W, Sofocleous C, Thomas J, Venook AP, Willett C. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Anal carcinoma. *NCCN.J Natl Compr Canc Netw.* 2010 Jan;8(1):106-20.

Fenger C, Frisch M, Marti AC, et al. Tumours of the anal canal. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *Pathology and genetics of the digestive system.* Lyon: IARC Press; 2000. P. 145-55.

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.* 1996 Sep;14(9):2527-39.

Forst DB, Richards PC, Montaque ED, Giacco GG, Martin RG. Epidermoid cancer of the anorectum, *Cancer* (1984) 53: 1285-1293.

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

Frisch M, Johansen C. Anal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer*. 2000;83(1):89–90.

Frisch M, Melbye M. Anal cancer. In: Schottenfeld D, editor. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd. New York, NY: Oxford University Press; 2006. pp. 830–40.

Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull*. 2002 Aug;49(3):194-209.

Frisch M, Olsen JH, Bautz A, Melbye M. Benign anal lesions and the risk of anal cancer. *N Engl J Med*. 1994 Aug 4;331(5):300-2.

Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T, Petrelli NJ. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg*. 1997 Nov;185(5):494-505.

Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007, 356: 1915-27.

Garland GP, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007, 10;356(19): 1928-43.

Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Guris D. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):401-11.

Glynn-Jones R, Northover J, Cervantes A. ESMO Guidelines Working Group. Anal Cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):87-92.

Golden GT, Horsley JS 3rd. Surgical management of epidermoid carcinoma of the anus, *Am J Surg*. 1976 Mar;131(3):275-80.

Goldman S, Auer G, Erhardt K, Seligson U. Prognostic significance of clinical stage, histologic grade, and nuclear DNA content in squamous-cell carcinoma of the anus. *Dis Colon Rectum*. 1987 Jun;30(6):444-448.

Gordon PH. Current status-perianal and anal canal neoplasms. *Dis Colon Rectum*. 1990 Sep;33(9):799-808.

Grabenbauer GG. Analkanal. In: Bamberg M, Molls M, Sack H. *Radioonkologie 2 Klinik*. Erste Aufl. München, Wien, New York; 2004, W Zuckschwerdt Verlag, 641-657.

Grabenbauer GG, Hohenberger W, Belka C. Analkanal. In: Bamberg M, Molls M, Sack H, editors., *Radioonkologie Klinik*. 2 ed. W. Zuckschwerdt Verlag München Wien New York; 2009:435-452.

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.

Greenall MJ, Quan SHQ, DeCosse JJ. Epidermoid cancer of the anus. *Br J Surg*. 1985 Sep;72 Suppl:S97-103.

Greenall MJ, Quan SHQ, Urmacher C, DeCosse J. Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Surg Gynecol Obstet*. 1985 Dec;161(6):509-17.

Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol*. 2004 Feb;193(1):35-44.

Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB 3rd, Thomas CR Jr, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett CG. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 10;30(35):4344-51.

Hager T, und Hermanek P. Maligne Tumoren der Analregion, Gall F.P., Chirurgische Onkologie, Springer Verlag, (1986), S. 381-389.

Han K, Cummings BJ, Lindsay P, Skliarenko J, Craig T, Le LW, Brierley J, Wong R, Dinniwell R, Bayley AJ, Dawson LA, Ringash J, Krzyzanowska MK, Moore MJ, Chen EX, Easson AM, Kassam Z, Cho C, Kim J. Prospective evaluation of acute toxicity and quality of life after IMRT and concurrent chemotherapy for anal canal and perianal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Nov 1;90(3):587-94.

James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, Maughan T, McDonald A, Essapen S, Leslie M, Falk S, Wilson C, Gollins S, Begum R, Ledermann J, Kadalayil L, Sebag-Montefiore D. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):516-24.

Jeffreys M, Rachet B, McDowell S, Habib AG, Lepage C, Coleman MP. Survival from rectal and anal cancers in England and Wales, 1986-2001. *Eur J Cancer.* 2006 Jul;42(10):1434-40.

Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer Statistics 2009, *CA Cancer J Clin.* 2009, Jul-Aug;59(4):225-49.

Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the Surveillance, Epidemiology, and End Results experience, 1973–2000. *Cancer.* 2004;101:281–88.

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.* 2013 May 1;86(1):27-33.

Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM, Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press 1949: 196.

Konski A, Garcia M Jr, John M, Krieg R, Pinover W, Myerson R, Willett C. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Sep 1;72(1):114-8.

Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Swoboda J, Stücker M, Schmitt M, Pfister H, Wieland U. German Competence Network HIV/AIDS; Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol.* 2010 Jun;162(6):1269-77.

Krieger, H. Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes. Vieweg und Teubner Verlag Wiesbaden. 3., überarb. und erw. Aufl. ed., 2009. S. 381-97.

Lefèvre JH, Corte H, Tiret E, Boccara D, Chaouat M, Touboul E, Svrcek M, Lefrancois M, Shields C, Parc Y. Abdominoperineal resection for squamous cell anal carcinoma: survival and risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2012 Dec;19(13):4186-92.

Lemmer B, Brune K. 2010. Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie. 14. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg. S. 159.

Leon O, Guren M, Hagberg O, Glimelius B, Dahl O, Havsteen H, Naucler G, Svensson C, Tveit KM, Jakobsen A, Pfeiffer P, Wanderås E, Ekman T¹, Lindh B, Balteskard L, Frykholm G, Johnsson A. Anal carcinoma - Survival and recurrence in a large cohort of patients treated according to Nordic guidelines. *Radiother Oncol.* 2014 Dec;113(3):352-8.

Lewinsohn PM, Allen NB, Seeley JR, Gotlib IH. First onset versus recurrence of depression: differential processes of psycho-social risk. *Journal of Abnormal Psychology.* 1999.108, 483-489.

Lüllmann-Rauch R. Histologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2003, S.331.

Maggard MA, Beanes SR, Ko CY. Anal canal cancer: a population-based reappraisal. *Dis Colon Rectum* 2003;46(11):1517-1523.

Mariani P, Ghanneme A, De la Rochefordière A, Girodet J, Falcou MC, Salmon RJ. Abdominoperineal resection for anal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008 Oct;51(10):1495-1501.

Martin FT, Kavanagh D, Waldron R. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Surgeon.* 2009;7(4):232-37.

Matthews JH¹, Burmeister BH, Borg M, Capp AL, Joseph D, Thompson KM, Thompson PI, Harvey JA, Spry NA. T1-2 anal carcinoma requires elective inguinal radiation treatment--the results of Trans Tasman Radiation Oncology Group study TROG 99.02. *Radiother Oncol.* 2011 Jan;98(1):93-8.

Mazure, C.M. Life stressors as risk factors in depression. *Clinical Psychology: Science and Practice,* 1998, 5, 291-313.

McConnell, EM. Squamous carcinoma a of the anus - A review of 96 cases, *Brit.J.Surg,* (1970) 57: 89-92.

Melbye M, Frisch M. The role of human papillomaviruses in anogenital cancers, *Semin Cancer Biol.* 1998 Aug;8(4):307-13.

Melbye M, Rabkin C, Frisch M, Biggar RJ. Changing patterns of anal cancer incidence in the United States, 1940-1989. *Am J Epidemiol.* 1994;139:772-80.

Menkarios C¹, Azria D, Laliberté B, Moscardo CL, Gourgou S, Lemanski C, Dubois JB, Aillères N, Fenoglietto P. Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans. *Radiat Oncol.* 2007 Nov 15;2:41.

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.* 2005 Oct 1;63(2):354-6.

Moreau MV, Tournier-Rangeard L, Kaminsky MC, Peiffert D. Curative salvage treatment of mediastinal and pleuropulmonar metastatis from anal canal cancer. *Cancer Radiother.* 2009 Jul;13(4):329-32.

Morson BC, Dawson IMP. Gastrointestinal Pathology, 2nd edn. Blackwell, Oxford London Edinburgh Melbourne (1979) pp 735-756.

Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, Das P, Gunderson LL, Hong TS, Kim JJ, Willett CG, Kachnic LA. 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.* 2009 Jul 1;74(3):824-30.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf. Version 2.2015

http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1974 May-Jun;17(3):354-6.

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* 1983;51(10):1826-1829.

Nigro ND, Vaitkevicius VK, Buroker T, Bradley GT, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1981;24(2):73-75.

Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Glimelius B. Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg*. 2002 Nov;89(11):1425-9.

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.

Olivatto LO¹, Cabral V, Rosa A, Bezerra M, Santarem E, Fassizoli A, Castro L, Simões JH, Small IA, Ferreira CG. Mitomycin-C- or cisplatin-based chemoradiotherapy for anal canal carcinoma: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Feb 1;79(2):490-5.

Olschewski M, Schulgen G, Schumacher M, Altman DG. Quality of life assessment in clinical cancer research. *Br J Cancer*. 1994 Jul;70(1):1-5.

Olsen J, Jørgensen TR, Kofoed K, Larsen HK. Incidence and cost of anal, penile, vaginal and vulvar cancer in Denmark., *BMC Public Health*. 2012 Dec 17;12:1082.

Ortholan C, Resbeut M, Hannoun-Levi JM, et al. Anal canal cancer: management of inguinal nodes and benefit of prophylactic inguinal irradiation (CORS-03 Study), *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1988-1995.

Osti MF, Agolli L, Scaringi C, Bracci S, Minniti G, Maurizi Enrici R. Curative radiotherapy in patients with anal cancer: clinical outcomes and prognostic factors in a single-institution experience. *Radiol Med*. 2013 Aug;118(5):882-94.

Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, Hillman R, Ferris D, Coutlee F, Stoler MH, Marshall JB, Radley D, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D, Garner EI. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1576-85.

Peiffert D¹, 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*. 2012 Jun 1;30(16):1941-8.

Peppek 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*. 2010 Dec 1;78(5):1413-9.

Pocard M, Tiret E, Nugent K, Dehni N, Parc R. Results of salvage abdominoperineal resection for anal cancer after radiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 1998 Dec;41(12):1488-93.

Provencher S, Oehler C, Lavertu S, Jolicoeur M, Fortin B, Donath D. Quality of life and tumor control after short split-course chemoradiation for anal canal carcinoma. *Radiat Oncol.* 2010 May 23;5:41.

Quan SHQ. Carcinoma of the anus, *Int Adv Surg Oncol.* 1983;6:323-35.

Rabkin CS, Yellin F. Cancer incidence in a population with a high prevalence of infection with human immunodeficiency virus Type 1. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994, 86:1711-1716.

Rehnan 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) 605-14.

Rich TA¹, Ajani JA, Morrison WH, Ota D, Levin B. Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion of 5-fluorouracil with or without cisplatin. *Radiother Oncol.* 1993 Jun;27(3):209-15.
www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/34_15.pdf?_blob=publicationFile

Roed H, Engelholm SA, Svendsen LB, Rosendal F, Olsen KJ. Pulsed dose rate (PDR) brachytherapy of anal carcinoma. *Radiother Oncol.* 1996 Nov;41(2):131-4.

Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med.* 2000 Mar 16;342(11):792-800.

Saarilahti K, Arponen P, Vaalavirta L, Tenhunen M. The effect of intensity-modulated radiotherapy and high dose rate brachytherapy on acute and late radiotherapy-related adverse events following chemoradiotherapy of anal cancer. *Radiother Oncol.* 2008 Jun;87(3):383-90.

Salama JK¹, 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.* 2007 Oct 10;25(29):4581-6.

Salati SA, Al Kadi A. Anal cancer - a review. *Int J Health Sci (Qassim).* 2012 Jun;6(2):206-30.

Saß, H, Wittchen, HU, Zaudig M. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 3. Auflage. Hogrefe: Göttingen. 2001.

Schiedeck THK. 2006, Analkarzinom. *Coloproctology* 2006; 28:107-118.

Schlegel W, Bille J. Medizinische Physik - 2, Medizinische Strahlenphysik. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2002.

Schraut WH, Wang CH, Dawson PJ, Block GE. Depth of invasion, location, and size of cancer of the anus dictate operative treatment. *Cancer.* 1983 Apr 1;51(7):1291-6.

Schumacher GH. Anatomie für Zahnmediziner: Lehrbuch und Atlas, 3., völlig überarb. und erw. Aufl. -Heidelberg: Hüthig, 1997, ISBN: 3-7785-2523-9, S. 852-53.

Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer.* 2001 Jul;37(11):1345-51.

Singh R, Nime F, Mittelman A. Malignant epithelial tumors of the anal canal. *Cancer.* 1981 Jul 15;48(2):411-5.

Sischy B, Doggett RL, Krall JM, Taylor DG, Sause WT, Lipsett JA, Seydel HG. 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.* 1989 Jun 7;81(11):850-6.

Smith AJ, Whelan P, Cummings BJ, Stern HS. Management of persistent or locally recurrent epidermoid cancer of the anal canal with abdominoperineal resection. *Acta Oncol.* 2001;40(1):34-6.

Staib L, Gottwald T, Lehnert T, Ruf G, Sturm J, Becker HD, Farthmann E, Herfarth C, Post S, Trede M, Beger HG. Sphincter-saving treatment in epidermoid anal cancer: cooperative analysis of 142 patients in five German university surgical centers. *Int J Colorectal Dis.* 2000 Nov;15(5-6):282-90.

Steinmetz M., 1987, Tumoren des Analkanals und der Analöffnung, Noltelins H., Tumor Handbuch, Pathologie und Klinik der menschlichen Tumoren 1. Band Urban u. Schwarzenberg, München Wien Baltimore, pp. 365-371.

Stewart D, Yan Y, Kodner IJ, Birnbaum E, Fleshman J, Myerson R, Dietz D. Salvage surgery after failed chemoradiation for anal canal cancer: should the paradigm be changed for high-risk tumors? *J Gastrointest Surg.* 2007 Dec;11(12):1744-51.

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.* 2011 Sep 10;29(26):3535-40.

Thoni AF, Greiner R, Peyer T, Leicht E, Lampret T, Feuz J. Sphincter-preserving radiotherapy of anal carcinoma. *Schweiz Med Wochenschr* 1992 Oct31;122(44):1689-93.

(No authors listed): Epidermoid Anal Cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and Mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. *Lancet* 348 (1996) 1049–54.

van der Wal BC, Cleffken BI, Gulec B, Kaufman HS, Choti MA. Results of salvage abdominoperineal resection for recurrent anal carcinoma following combined chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg.* 2001 Jul-Aug;5(4):383-7.

van der Zee RP, Richel O, de Vries HJ, Prins JM. The increasing incidence of anal cancer: can it be explained by trends in risk groups? *Neth J Med.* 2013 Oct;71(8):401-11.

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.* 2012 Mar 23;7:45.

Welch JP, Malt RA. Appraisal of the treatment of the carcinoma of the anus and anal canal, *Surg Gynecol Obstet.* 1977 Dec;145(6):837-41.

Welzel G, Hägele V, Wenz F, Mai SK. Quality of life outcomes in patients with anal cancer after combined radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2011 Mar;187(3):175-82.

Wright JL, Patil SM, Temple LK, Minsky BD, Saltz LB, Goodman KA. 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.* 2010 Nov 15;78(4):1064-72.

Xi LF¹, Critchlow CW, Wheeler CM, Koutsky LA, Galloway DA, Kuypers J, Hughes JP, Hawes SE, Surawicz C, Goldbaum G, Holmes KK, Kiviat NB. Risk of anal carcinoma in situ in relation to human papillomavirus type 16 variants. *Cancer Res.* 1998 Sep 1;58(17):3839-44.

Zimmermann F, Adam M, Tympner C, Stollfuß J, Nüssler N. 2007, Diagnostik und Therapie des Analkarzinoms. *Coloproctology;* S. 23-26.

8. Abkürzungsverzeichnis

5-FU = 5-Fluorouracil

Abb. = Abbildung

AIN = anale intraepitheliale Neoplasie

AJCC = American Joint Committee on Cancer

APR = Abdominoperineale Rektumexstirpation

Cis = Cisplatin

CT = Computertomographie

CTV = Clinical Target Volume

EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer

GTV = Gross Tumour Volume

Gy = Gray

HPV = Humanes Papilloma Virus

IMRT = Intensitätsmodulierte Radiotherapie

KOF = Körperoberfläche

MMC = Mitomycin C

MRT = Magnetresonanztomographie

N = Anzahl

PTV = Planning Target Volume

QLQ = Quality of Life Questionnaire

RT = Radiotherapie

RCT = Radiochemotherapie

RTOG = Radiation Therapy Oncology Group

STD = Standardabweichung

Tab. = Tabelle

UICC = Union International Contre le Cancer

UKCCR = United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research

9. Anhang

Anhang 1: QLQ-C30

Anhang 2: QLQ-CR29


EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden



EORTC QOL – CR29

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Mussten Sie tagsüber häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
32. Mussten Sie nachts häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
33. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Harnabgang?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Bauchschmerzen?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Schmerzen im Gesäß/Analbereich/Rektum?	1	2	3	4
37. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch gebläht ist?	1	2	3	4
38. Tragen Sie einen Stomabeutel (Kolostomie/Ileostomie) (Zutreffendes bitte einkreisen)?	Ja		Nein	

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
39. Hatten Sie unfreiwillige Darmgasentweichungen/Flatulenzen aus Ihrem Darmausgang oder Stomabeutel?	1	2	3	4
40. Hatten Sie ungewollte Stuhlabgänge (aus Ihrem Darmausgang oder Stomabeutel)?	1	2	3	4
41. Hatten Sie Blut im Stuhl?	1	2	3	4
42. Befand sich Schleim in Ihrem Stuhlgang?	1	2	3	4
43. Hatten Sie wunde Haut in Ihrem Stoma- oder Analbereich?	1	2	3	4
44. Gab es im Tagesverlauf häufige Stuhlgänge/Beutelwechsel?	1	2	3	4
45. Fanden während der Nacht häufige Stuhlgänge/Beutelwechsel statt?	1	2	3	4

Die folgenden Fragen bitte nur beantworten, wenn Sie einen Stomabeutel tragen. Fahren Sie ansonsten umseitig fort.

46. Hatten Sie Probleme mit Ihrer Stomapflege?	1	2	3	4
47. War es Ihnen peinlich, ein Stoma zu haben?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
48. Haben Sie sich Sorgen über Ihr Gewicht gemacht?	1	2	3	4
49. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
50. Hatten Sie dünnes oder sprödes Haar wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung?	1	2	3	4
51. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3	4
52. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4
53. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
54. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich/männlich?	1	2	3	4
55. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4

Während der letzten vier Wochen:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
<u>Nur für Männer:</u>				
56. Wie sehr waren Sie an Sexualität interessiert?	1	2	3	4
57. Hatten Sie Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen oder zu halten?	1	2	3	4
<u>Nur für Frauen:</u>				
58. Wie sehr waren Sie an Sexualität interessiert?	1	2	3	4
59. Verspürten Sie Schmerzen oder Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs??	1	2	3	4

10. Danksagung

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Dr. med. Cordula Petersen für die Überlassung des Themas.

Ich möchte mich weiterhin bei PD Dr. Silke Tribius für die gute Betreuung und Unterstützung während der Arbeit bedanken. Für die umfangreiche und zeitintensive Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten danke ich Frau Sehner aus dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie.

Ich bin dankbar dafür, dass die Medizin auf dem heutigen Stand ist. Aus diesem Grund und aus eigener Kraft haben es meine Eltern geschafft eine schwere Zeit zu überstehen.

Ich möchte deshalb diese Arbeit meinen Eltern widmen.

11. Lebenslauf

Name	Julia Behner, geb. Berger
Geburtstag	27.12.1984
Geburtsort	Rostock
Schulbildung	1991 – 1995 Grundschule Groß Klein, Rostock 1995 – 2003 Christophorus Gymnasium , Rostock
Studium	2003 – 2009 Studium der Zahnmedizin am Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
Berufliche Tätigkeit	03.2010 – 03.2012 Assistenz Zahnärztin in der Praxis Dr. Hennig, Quickborn seit 03. 2012 Angestellte Zahnärztin in der Praxis Dr. Hennig, Quickborn seit 24.09. 2015 im Mutterschutz nach Mutterschutzgesetz § 1-6

12. Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: