

Retrospektive Analyse von Patienten mit Analkarzinom unter besonderer Berücksichtigung der Wertigkeit der Endosonographie

Dissertation

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

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Christiane Wenkel, geb. Schönfeld
geboren am 02. August 1981 in Schleiz

03. März 2008

Erster Gutachter: PD Dr. med. Annelore Altendorf-Hofmann, Jena

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Utz Settmacher, Jena

Dritter Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer Fietkau, Erlangen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01. Dezember 2009

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	8
ZUSAMMENFASSUNG	9
1. EINLEITUNG	11
2. ZIELE DER ARBEIT	13
3. METHODIK	14
3.1 Datenerhebung.....	15
3.2 Statistische Auswertung.....	16
3.3 Definitionen und Klassifikationen.....	16
3.3.1 Anatomische Verhältnisse und Lokalisation des Tumors.....	16
3.3.2 Histologie.....	17
3.3.3 Klinisches Staging.....	18
3.3.4 Definitives Staging.....	19
3.3.5 R-Klassifikation.....	19
3.3.6 Rezidive.....	20
3.3.7 Histopathologisches Grading.....	20
3.4 Diagnostik.....	21
3.4.1 Prätherapeutische Untersuchungsmethoden.....	21
3.4.2 Technik und Staging der endosonographischen Beurteilung.....	21
3.5 Therapeutische Verfahren.....	24
3.5.1 Methodik der Radiochemotherapie.....	24
3.5.2 Operationsmethoden.....	24
3.6 Schemata in der Nachsorge des Analkarzinoms.....	25
4. ERGEBNISSE	27
4.1 Patienten.....	27
4.2 Diagnostik des Primärtumors.....	28
4.2.1 Lokalisation des Primärtumors.....	28
4.2.2 Histologische Diagnostik und Grading des Primärtumors.....	30
4.2.3 Endosonographisches Staging des Primärtumors.....	31
4.2.4 Definitives Staging des Primärtumors.....	32
4.2.5 Treffsicherheit des endosonographischen Stagings.....	33
4.3 Therapie des Primärtumors.....	35
4.3.1 Radiatio und Chemotherapie.....	37
4.3.2 Operative Therapie des Primärtumors.....	39

4.4	Verlaufsbeobachtung	41
4.4.1	Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen	41
4.4.2	Tumornachsorge in Jena.....	42
4.4.3	Endosonographische Nachsorge und Rezidivpatienten.....	44
4.4.4	Rezidivtherapie	48
4.4.5	Kolostomierate	49
4.5	Spätergebnisse.....	50
4.5.1	Rate lokoregionärer Rezidive	51
4.5.2	Globale Rezidivraten	54
4.5.3	Beobachtete Überlebensraten.....	57
4.5.4	Relative Überlebensraten.....	59
5.	DISKUSSION.....	62
5.1	Die Endosonographie in der Nachsorge.....	69
6.	SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	73
7.	LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS.....	74
8.	ANHANG	81
8.1	Patienten - Erhebungsbogen.....	81
	CURRICULUM VITAE	83
	DANKSAGUNG	84
	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG.....	85

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AVGC	Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CHTH	Chemotherapie
CT	Computertomographie
FM	Fernmetastasen
FSU Jena	Friedrich-Schiller-Universität Jena
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
GY	[Gray] Einheit der Strahlungs-dosis bei der Strahlentherapie
HPV	Humanes Papilloma-Virus
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten 10. Revision
JÜR	Jahres-Überlebensrate
LK	Lymphknoten
LR	Lokoregionäres Rezidiv
MRT	Magnetresonanztomographie
NED	No evidence of disease
PT	Primärtumor
RCHTH	Radiochemotherapie
REUS	Rektaler endoskopischer Ultraschall
RTH	Radiatio/Radiotherapie
UICC	International Union Against Cancer
UKJ	Universitätsklinikum Jena
WHO	Weltgesundheitsorganisation

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Analrandkarzinom	16
Abbildung 2:	Anatomische Verhältnisse der Analregion	17
Abbildung 3:	Endorektalsonde	21
Abbildung 4:	Endosonographische Darstellung eines physiologischen Analkanals	22
Abbildung 5:	REUS: Darstellung eines Analkarzinoms uT2uN0	22
Abbildung 6:	Häufigkeitsverteilung des Alters im Patientenkollektiv	27
Abbildung 7:	Häufigkeit der Diagnose Analkarzinom im Beobachtungszeitraum	28
Abbildung 8:	Lokalisation im Analkanal	28
Abbildung 9:	Lokalisation des Tumors	29
Abbildung 10:	Histologische Klassifikation	30
Abbildung 11:	Histopathologisches Grading	30
Abbildung 12:	Primärbehandlungen an der Universitätsklinik Jena	35
Abbildung 13:	Therapiegruppierungen	36
Abbildung 14:	Schema der Primärbehandlungen	36
Abbildung 15:	Eingesetzte Strahlendosen	37
Abbildung 16:	Verwendete Chemotherapeutika	38
Abbildung 17:	Residualtumor-(R)-Klassifikation	39
Abbildung 18:	Biopsieuntersuchungen	45
Abbildung 20:	Rate lokoregionärer Rezidive	51
Abbildung 21:	Rate lokal begrenzter Rezidive bezogen auf die Lokalisation	51
Abbildung 22:	Rate lokoregionärer Rezidive bezogen auf das Geschlecht	52
Abbildung 23:	Rate lokoregionärer Rezidive bezogen auf die Therapiegruppe	52
Abbildung 24:	Rate lokoregionärer Rezidive bezogen auf den Differenzierungsgrad	52
Abbildung 25:	Rate lokal begrenzter Rezidive in Abhängigkeit vom Stadium	52
Abbildung 26:	Rate lokoregionärer Rezidive bezogen auf die T-Kategorie	53
Abbildung 27:	Rate lokal begrenzter Rezidive bezogen auf die N-Kategorie	53
Abbildung 28:	Globale Rezidivrate	54
Abbildung 29:	Geschlechtsspezifische Rate globaler Rezidive	54
Abbildung 30:	Rate von Rezidiven jeder Art in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	54
Abbildung 31:	Globale Rezidive in Abhängigkeit vom Stadium	54
Abbildung 32:	Lage des Primärtumors in Bezug zum Auftreten von Rezidiven	55
Abbildung 33:	Rate aller Rezidive bezogen auf das Patientenalter	55
Abbildung 34:	Überleben aller Patienten	57
Abbildung 35:	Überleben bezogen auf das Patientenalter	57
Abbildung 36:	Zusammenhang zwischen Überleben und M-Kategorie	57
Abbildung 37:	Überleben in Zusammenhang mit der erfolgten Therapie	57
Abbildung 38:	Relatives Überleben bei kurativ behandelten Patienten	59
Abbildung 39:	Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit vom Patientenalter	59
Abbildung 40:	Tumorbereinigte Überlebensrate bezogen auf die N-Kategorie	60
Abbildung 41:	Tumorfrees Überleben bezogen auf den Differenzierungsgrad	60
Abbildung 42:	Lagebezogene tumorbereinigte Überlebensrate	61
Abbildung 43:	Lagebezogene tumorbereinigte Überlebensrate	61

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Daten des standardisierten Erhebungsbogens	15
Tabelle 2:	TNM-Klassifikation der Tumoren des <i>Analkanals</i>	18
Tabelle 3:	TNM-Klassifikation der Tumoren des <i>Analrandes</i>	18
Tabelle 4:	Stadiengruppierung für Karzinome des <i>Analkanals</i> und <i>Analrandes</i>	19
Tabelle 5:	Differenzierungs- und Malignitätsgrade	20
Tabelle 6:	Endosonographisches Staging-Schema.....	23
Tabelle 7:	Schema der Nachsorgeuntersuchungen	25
Tabelle 8:	Schema der Nachsorgeuntersuchungen am UKJ.....	25
Tabelle 9:	Endosonographisches Tumor Staging.....	31
Tabelle 10:	Klinisches Staging	32
Tabelle 11:	Stadieneinteilung.....	32
Tabelle 12:	Kreuztabelle Tumor	33
Tabelle 13:	Kreuztabelle Lymphknoten	33
Tabelle 14:	Operative Therapievarianten	39
Tabelle 15:	Ergebnisse der chirurgischen Behandlung des Primärtumors	40
Tabelle 16:	Lokalisation aller Rezidive und Fernmetastasen.....	41
Tabelle 17:	Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven.....	42
Tabelle 18:	Spezifität und Sensitivität der Nachsorgeuntersuchungen	43
Tabelle 19:	Beschreibung „verdächtiger“ Strukturen im REUS.....	45
Tabelle 20:	REUS Befunde und deren definitives Ergebnis	46
Tabelle 21:	Ergebnisse der rektalen Untersuchungen bei den Nachsorgeterminen	46
Tabelle 22:	Rezidivtherapie	48
Tabelle 23:	Kolostomieoperationen und deren Indikationen	49
Tabelle 24:	Todesursachen der am Tumor verstorbenen Patienten	50
Tabelle 25:	Häufigkeiten der Rezidive in zwei Altersgruppierungen	56
Tabelle 26:	Stadien der Tumoren in zwei Altersgruppierungen	56
Tabelle 27:	Lymphknotenbefall bei Patienten in zwei Altersgruppen.....	56

ZUSAMMENFASSUNG

Das Analkarzinom ist eine seltene Tumorerkrankung, deren Inzidenz in den letzten 25 Jahren angestiegen ist. Mit dem Wechsel zur Radiochemotherapie als Goldstandard wurden die chirurgischen Verfahren mit konsekutiver Anus praeter Anlage seit den siebziger Jahren mehr und mehr in den Hintergrund gedrängt, was zum Einen den Vorteil der Kontinenserhaltung zur Folge hatte und zum Anderen zu verbesserten Überlebensraten führte. In den neunziger Jahren wurde sowohl in der Diagnostik als auch in der Nachsorge mit der Einführung neuer Untersuchungstechniken, wie dem rektalen endoskopischen Ultraschall (REUS), zu einer frühzeitigen Intervention und verbesserten Behandlungsstrategien beigetragen. Aufgrund des vorrangig lokoregionär auftretenden Tumors im Analkanal kommt gerade der lokalen Nachsorge ein immer höherer Stellenwert zu, wobei die rektalen Untersuchungsmethoden eine neue Gewichtung erfahren.

Infektionen mit Typen des humanen Papillomavirus (HPV) können bösartige Tumoren im Anogenitalbereich verursachen. Neben den Zervix- und Vulvakarzinomen, ist eine Assoziation zwischen HPV und dem Analkarzinom und seinen Vorstufen belegt. Mit der Einführung der HPV-Impfung im Sommer 2007 scheint eine „Impfung gegen Krebs“ möglich. Inwiefern diese Möglichkeit der Primärprävention auch einen Einfluss auf die Inzidenz des Analkarzinoms hat, gilt es in weiterführenden Studien zu untersuchen.

Die Daten von 64 konsekutiven Patienten, 16 (26,7%) Männer und 44 (73,3%) Frauen, die sich im Zeitraum von Januar 1990 bis Dezember 2004 in Jena mit einem Analkarzinom vorstellten, wurden hinsichtlich Diagnostik, Therapie, Nachsorgeuntersuchungen und Verlauf gesichtet sowie statistisch ausgewertet. Der Altersmedian betrug 65 Jahre bei einer Spanne von 33 bis 88 Jahren. Vier Patienten mit einem histologisch gesicherten Malignen Melanom wurden aus der Betrachtung ausgeschlossen. Bei den 60 verbleibenden Patienten wiesen 56 Patienten ein Plattenepithelkarzinom und vier ein Adenokarzinom auf. Ein definitives Staging war für alle 60 Patienten verfügbar, davon wurde bei 36 Patienten eine endosonographische Diagnostik des Primärtumors vorgenommen. Eine kurative Therapie erfolgte bei 54 der 60, davon wurden 18 primär operiert und 36 erhielten primär eine kombinierte Radiochemotherapie. Bei 13 von 60 war das Wiederauftreten des Tumors im Beobachtungszeitraum zu verzeichnen. Aufgrund des Tumorleidens verstarben 14 Patienten, acht Patienten verstarben aus anderer Ursache aber tumorfrei. Die kumulative Kolostomieate, bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum, betrug 34%. Die 5 JÜR bzw. 10 JÜR betragen 64% bzw. 55%. Für das relative Überleben ergaben sich nach 5 bzw. 10 Jahren Raten von 80% bzw. 76%.

Die beobachteten Rezidivraten waren nach 5 und 10 Jahren übereinstimmend und betragen für die Lokalrezidive 26%, für die globalen Rezidive resultierte eine Rate von 44%.

Damit liegen die Ergebnisse der wegen eines Analkarzinoms behandelten Patienten in Jena im Rahmen der in der Literatur veröffentlichten Studien zum Überleben und zu Rezidiven bei dieser Tumorerkrankung. Die Analyse der Spätergebnisse zeigte für das Alter bei Diagnosestellung einen signifikanten Einfluss auf das relative Überleben ($p < 0,01$). Die 5-JÜR der Patienten unter 65 Jahren war mit 91% signifikant höher ($p < 0,01$) als bei älteren Patienten (40%). Zudem hatten das Alter und die Lokalisation des Primärtumors im Bereich der Vorderwand des Analkanals ein vermehrtes Auftreten von globalen Rezidiven zur Folge ($p < 0,01$). Für die M-Kategorie konnte ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden ($p < 0,01$), für die N-Kategorie der Einfluss auf tumorfreies Überleben ($p < 0,05$). Der in zahlreichen Studien belegte prognostische Einfluss der T-Kategorie auf die Lokalrezidivrate sowie ein Einfluss von Geschlecht, Primärtherapie, Lage des Tumors im Analkanal/Analrand in vertikaler Ausbreitung und des Gradings konnte im Hinblick auf das Überleben und die Rezidive in dieser Arbeit statistisch nicht belegt werden.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es weiterhin, den Stellenwert des REUS bei Patienten mit Analkarzinom in Jena zu definieren. Der Einsatz des REUS erfolgte als prätherapeutische Staginguntersuchung, zur posttherapeutischen Remissionskontrolle und im Rahmen der Nachsorge. Es konnte dargestellt werden, dass der REUS für das primäre Staging eine verlässliche Methode ist. In der posttherapeutischen Remissionskontrolle spielt der REUS in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt ebenfalls eine bedeutende Rolle. Im vorliegenden Patientengut konnte bei fünf Patienten nach regelrechter endosonographischer Kontrolle des Remissionsgrades eine anschließende (Salvage-) Operation vorgenommen werden. Bezüglich der Nachsorge wurden 267 Untersuchungen bei 48 Patienten durchgeführt. In mehr als 50% lagen die Daten eines REUS vor. Die Diagnostik aller analen Rezidive ($n=8$) erfolgte sowohl rektal-digital, in der Endoskopie als auch im REUS und erzielte übereinstimmende Ergebnisse. Alle Rezidive wurden durch mehrere rektale Untersuchungsmethoden erkannt, wobei die Daten die größte Sensitivität für den REUS belegen. Die Ergebnisse zeigen, dass eine effektive lokale Beobachtung unumgänglich ist. Die Analregion war bei 62% der Rezidive betroffen. Der REUS liefert dabei, einen erfahrenen Untersucher vorausgesetzt, frühzeitig genaue Hinweise auf das Vorliegen und die Infiltrationstiefe von Rezidiven und hat somit eine komplettierende Stellung zur rektal digitalen Untersuchung und dem lokalen Tastbefund. Folglich scheint die rektale Nachsorge wichtig für die quartäre Prävention und höhere Überlebenschancen.

1. Einleitung

Die Entität Karzinom des Analkanals oder der perianalen Haut ist selten. Mit einem Anteil von weniger als 5% nehmen die Analkarzinome die kleinste Gruppe unter den Karzinomen des rektoanalen Bereiches ein. Die Forschungs- und Studienlage bezüglich der Erkrankung weist auf eine steigende Inzidenz der Erkrankung hin.

Die jährliche Neuerkrankungsrate in den USA lag 1973 mit 0,35 auf 100 000 Einwohner deutlich niedriger als 1998 (0,98 auf 100 000 Einwohner) und 2006 (1,5 pro 100 000) (RIES et al. 2005). In Thüringen betrug die Inzidenz im Jahr 2001 1,2 auf 100 000 Einwohner bei Männern und 2,2 auf 100 000 bei Frauen (GKR 2005). Die Geschlechterverteilung zeigt ein Überwiegen der Erkrankung bei Frauen, jedoch weisen die Daten in der Literatur auf eine zunehmende Inzidenz besonders unter homosexuellen und HIV infizierten Männern hin (URONIS und BENDELL 2007).

In der Vergangenheit wurde chronischen Irritationen des Magendarmtraktes ein Einfluss auf die Entstehung des Analkarzinoms zugeschrieben bzw. eine Korrespondenz mit Hämorrhoiden, Fissuren und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen als mögliche Ursache angesehen (RYAN et al. 2000). Diese Annahme konnte in einigen Studien der letzten Jahre widerlegt werden. Andere Risikofaktoren wurden für die Ätiologie von Analkarzinomen verifiziert. Hauptsächlich HPV vom Typ 16 und Viren vom Herpes Simplex Typ konnten in diesem Zusammenhang nachgewiesen werden (FRISCH et al. 1997, PARES et al. 2006).

Zudem spielen zervikale Dysplasien oder Zervixkarzinome, seropositive HIV Genotypen, Rauchen, Analverkehr und ein geschwächtes Immunsystem eine Rolle bei der Entstehung (WELTON et al. 2004).

Betrachtet man die Lokalisation der Neoplasie, so sind Frauen 1,5 bis 3 mal häufiger von *Analkanakarzinomen* betroffen als Männer, wohingegen das *Analrandkarzinom* bei Männern 4 mal so häufig auftritt. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt in der 5. und 6. Lebensdekade (FRISCH 2002, ZIMMERMANN et al. 2006).

Die Therapie der Karzinome des Analkanals und des Analrandes veränderte sich in den letzten Jahrzehnten deutlich. Steht seit 1974 eine schließmuskelerhaltende Therapie mittels Bestrahlung und Kombination eines Chemotherapeutikums im Vordergrund, wurde früher die abdominale Rektumexstirpation als einzige Heilungschance angesehen (NIGRO et al. 1974, DE PARADES et al. 2007).

Die Interdisziplinäre Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie konstatiert im frühen Krankheitsstadium die alleinige lokale Exzision als ausreichend, wenngleich keine zufriedenstellende prospektive Studienlage zur

Radiochemotherapie vs. Kombination mit operativen Verfahren bei kleinen Tumoren (<2cm) vorliegt (AWMF 2000).

Zur therapeutischen Strategiefindung sind die Darstellung des Anorektums und ein lokoregionäres Staging unerlässlich. Mit dem rektalen endoskopischen Ultraschall wurde es möglich, die Tiefenausdehnung der Analkarzinome und eine etwaige Sphinkterinfiltration genau zu determinieren (WEYANDT et al. 2004).

Wenngleich die Rolle des rektalen endoskopischen Ultraschalls beim prätherapeutischen Staging und der Therapieplanung anorektaler Tumoren unumstritten ist sowie Anwendung bei der Einordnung des Erfolgs nach Radiochemotherapie findet, wird der routinemäßige Einsatz in der Nachsorge kontrovers diskutiert (MAGDEBURG et al. 1999, TARANTINO und BERNSTEIN 2000, INDINNIMEO et al. 2001, LUND et al. 2003).

Aufgrund der zunehmenden Inzidenz sind neue Herausforderungen an die Nachsorge gestellt. HERZOG et al. beschrieben 1994 den endoanal Ultraschall als ein „interessantes Hilfsmittel“ in der Nachsorge bei Analkarzinomen. Im letzten Jahrzehnt hat sich die Methode etabliert und konnte den Status „Hilfsmittel“ überwinden. Die zweidimensionale Endosonographie wird von der dreidimensionalen abgelöst (CHRISTENSEN et al. 2006). Darüber hinaus setzt das Verfahren neue Impulse, wie beispielsweise in der endosonographisch gesteuerten Biopsiegewinnung (DRUDI et al. 2003), und ist mit dünner werdenden Konen weniger invasiv und schmerzhaft als in der Anfangszeit des rektalen endoskopischen Ultraschalls.

2. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die im Beobachtungszeitraum in der AVGC des Universitätsklinikums Jena behandelten Patienten zu geben, und die Therapieergebnisse unter besonderer Berücksichtigung von Rezidivhäufigkeiten darzustellen. Dabei werden die vorliegenden Daten hinsichtlich des Einflusses auf das Überleben ausgewertet. Weiterhin soll der Stellenwert der Endosonographie in der Therapieplanung und im Besonderen in der Tumornachsorge bei kurativ behandelten Patienten erörtert werden.

3. Methodik

Die vorliegende Arbeit untersucht Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Verlauf einer konsekutiven Serie von 64 Patienten, im Zeitraum zwischen dem 01.01.1990 und 31.12.2004 aufgrund eines malignen Tumors im Analkanal oder am Analrand in der ACGC des UKJ ambulant oder stationär behandelt wurden.

Die Daten zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge wurden aus den Krankenakten, der Patientendatenbank des Klinikums und dem Tumorregister der AVGC sowie aus der Verlaufsdokumentation der Klinik für Strahlentherapie des UKJ zusammengestellt. Spezielle Daten zur endosonographischen Nachbeobachtung lieferte die Datenbank der Abteilung für Interdisziplinäre Endoskopie des Universitätsklinikums.

Bei vier Patienten erwies sich der Tumor als Malignes Melanom. Maligne Melanome nehmen unter den Tumoren des Analbereiches eine Sonderstellung ein und wurden demzufolge in den weiteren Betrachtungen und statistischen Auswertungen nicht berücksichtigt. Somit verblieben für die Analyse 60 Patienten mit der Diagnose Analkarzinom.

Die Nachbeobachtung hinsichtlich Life-Status und Tumorstatus aller 60 Patienten erfolgte bis zum 31.12.2004 oder bis zu ihrem Ableben.

3.1 Datenerhebung

Die zu Primärtherapie, Nachuntersuchung und Rezidivtherapie erhobenen Merkmale wurden auf einem standardisierten Erhebungsbogen (siehe 8.1) in Anlehnung an WAGNER et al. 1995 und WITTEKIND et al. 2002 verschlüsselt. Insbesondere wurden die in Tabelle 1 ersichtlichen Merkmale dokumentiert.

Tabelle 1: Daten des standardisierten Erhebungsbogens

<u>Allgemeine Daten zur Diagnose</u>	<u>Daten zur Primärtherapie</u>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose-Datum ▪ REUS, prätherapeutisches Staging ▪ Größter Tumordurchmesser (cm) ▪ Allgemeine Lage des Tumors im Analkanal oder am Analrand ▪ Prozentualer Anteil der Zirkumferenz ▪ spezielle Lage im Analkanal ▪ PE:Histologie ▪ M-Kategorie ▪ Lokalisation der Fernmetastasen ▪ andere maligne Erkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beginn Radiochemotherapie ▪ Radiochemotherapie – Ort ▪ Radiochemotherapie – Intention ▪ Radiotherapie – Dosis (Gy) ▪ Chemotherapie – Therapeutikum ▪ letzte REUS – Verlaufskontrolle unter Therapie: Ansprechen ▪ Klinische Beurteilung des Therapieerfolges ▪ Radiochemotherapie: Indikation ▪ Operation – Datum ▪ Operation – Ort ▪ Operation – Indikation ▪ Operationsart ▪ Operation R-Klassifikation ▪ pT – Kategorie, pN – Kategorie
<u>Daten zur Nachsorge</u>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Datum der Verlaufskontrolle ▪ Untersucher bei Verlaufskontrolle ▪ REUS – Befund bei Verlaufskontrolle ▪ klinischer Befund bei Verlaufskontrolle ▪ rektal – digitale Untersuchung ▪ Rektoskopie bei Verlaufskontrolle ▪ Koloskopie bei Verlaufskontrolle ▪ Sigmoidoskopie bei Verlaufskontrolle ▪ Sonographie–Abdomen/Leistenregion bei Verlaufskontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumor – Marker bei Verlaufskontrolle ▪ Röntgen – Thorax bei Verlaufskontrolle ▪ CT bei Verlaufskontrolle ▪ Konsequenzen dieser Befunde ▪ Definitives Ergebnis dieser Kontrolle ▪ Lokalisation des Rezidivs (lokal) ▪ Fernmetastasen ▪ Zeitpunkt, Art und Behandlung eines Tumorrezidivs ▪ Todesdatum und Todesursache

3.2 Statistische Auswertung

Die Auswertung und Prüfung der Daten erfolgte mit Hilfe des Programms MIRACLE (ALTENDORF et al. 1980, SINN et al. 1984). Das Programm SPSS Version 13. diente zur univariaten und multivariaten Analyse. Die Verteilungsunterschiede wurden mit dem exakten Fischer-Test bzw. dem χ^2 -Test auf statistische Signifikanz überprüft. Das Kaplan-Meier-Verfahren bildete die Grundlage für die Berechnung von Überlebensraten. Mit dem Log-Rank-Test wurden aufgetretene Unterschiede auf statistische Signifikanz überprüft. Als statistisch signifikant galt ein Wert wenn $p < 0,05$ war. Der Startpunkt für die Berechnung der Überlebensraten war das Diagnosedatum. Mittels Kaplan-Meier-Verfahren wurden vier verschiedene Kurven berechnet.

- Rate der lokoregionären Rezidive, d.h. das Auftreten von Tumor in der Analregion oder in inguinalen Lymphknoten war das Zielereignis.
- Globale Rezidivrate: Jedes Wiederauftreten von Tumor lokal oder hämato- bzw. lymphogen wurde als Zielereignis gewertet.

Die Berechnung von Rezidivraten erfolgte nur für kurativ behandelte Patienten, bei welchen der Rezidivstatus ermittelt werden konnte.

- Beobachtete Überlebensraten: Zielereignis war jeder Todesfall unabhängig von der Todesursache.
- Bei relativen Überlebensraten wurden Patienten, die tumorfrei aus anderer Ursache verstorben waren, zensiert. Der Tod infolge des Analkarzinoms bildete das Zielereignis.

3.3 Definitionen und Klassifikationen

3.3.1 Anatomische Verhältnisse und Lokalisation des Tumors

Die Lokalisation des Tumors wurde nach dem Tumorlokalisierungsschlüssel festgelegt (WAGNER et al. 1995). Aufgrund der anatomischen Verhältnisse werden die Tumoren in zwei Subkategorien eingeteilt, Tumoren des *Analkanals* und des *Analrandes* (Abbildung 1).



Abbildung 1: Analrandkarzinom

Dabei stellen die *Columnae anales* bzw. die *Zona haemorrhoidalis* die proximale Abgrenzung zum Rektum hin dar. Die *Linea dentata*, eine makroskopisch sichtbare Grenzlinie, bildet den Übergang zwischen Plattenepithel im Analkanal und Zylinderepithel im Rektum. Der chirurgische oder funktionelle Analkanal reicht darüber hinaus bis zur *Linea anorectalis* (Darmdurchtritt durch das Diaphragma pelvis), deshalb differieren die Längenangaben des anatomischen Analkanals und des funktionellen in einer Spanne von 3-5 cm.

Im Durchschnitt misst der chirurgische Analkanal bei Frauen 4,0 cm und bei Männern 4,4 cm (ZIMMERMANN et al. 2006). Die *Linea anocutanea* bildet den Übergang zum Analrand mit epidermalem Oberflächenepithel (Abbildung 2). Dieser erstreckt sich per definitionem von der *Linea anocutanea* etwa 5 cm nach distal.

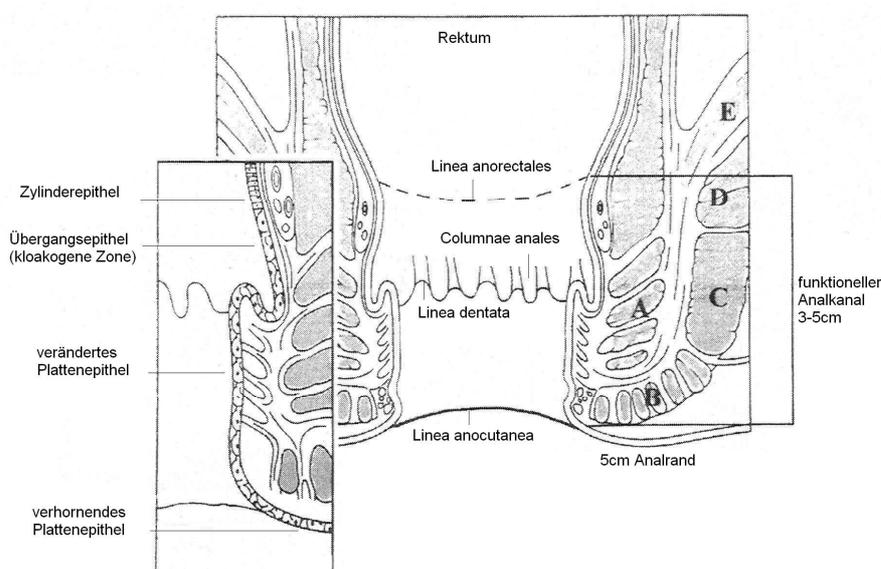


Abbildung 2: Anatomische Verhältnisse der Analregion
A: Sphincter ani internus B: Sphincter ani externus Pars subcutanea
C: Pars superficialis D: Pars profunda mit Musculus puborectalis
E: Musculus levator ani
(FUCHSHUBER et al. 1997)

3.3.2 Histologie

Die verschiedenartige histologische Beschaffenheit der Analregion (Abbildung 2) führt zur Zuordnung der Tumoren des Analrandes zu den Hauttumoren, was sich unter anderem in den geringfügig abweichenden TNM-Klassifikationen widerspiegelt (AWMF 2000, SEEGENSCHMIEDT und BETZLER 2001). Die histologische Typisierung wurde nach WHO-Kriterien und auf der Grundlage der ICD-10-Klassifikation vorgenommen. Obwohl in der Vergangenheit eine histologische Unterteilung der Subtypen des Plattenepithelkarzinoms erfolgte, werden diese im Folgenden als Gruppe der Plattenepithelkarzinome betrachtet und nicht in basaloid, kloakogen, großzellig verhornend und großzellig nicht-verhornend aufgeschlüsselt (SPIESSL UND HERMANEK 1990, FENGER et al. 2000).

3.3.3 Klinisches Staging

Das Staging der Tumoren erfolgte in allen Fällen nach der 6. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren (WITTEKIND et al. 2002) (Tabellen 2,3 und 4).

Tabelle 2: TNM-Klassifikation der Tumoren des Analkanals

Tumoren des Analkanals

T-Kategorie: Primärtumor		N-Kategorie: Regionäre Lymphknoten	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor ≤ 2cm in größter Ausdehnung	N1	Metastase(n) in perirektalen Lymphknoten
T2	Tumor > 2cm aber ≤ 5cm in größter Ausdehnung	N2	Metastase(n) in Lymphknoten der A. iliaca interna einer Seite und/oder in inguinalen Lymphknoten einer Seite
T3	Tumor > 5cm in größter Ausdehnung	N3	Metastasen in perirektalen und inguinalen Lymphknoten und/oder in Lymphknoten der A. iliaca interna beidseits und/oder in bilateralen Leistenlymphknoten
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration benachbarter Organe, z.B. Vagina, Urethra oder Harnblase		

M-Kategorie: Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: TNM-Klassifikation der Tumoren des Analrandes

Tumoren des Analrandes

T-Kategorie: Primärtumor		N-Kategorie: Regionäre Lymphknoten	
TX – T3	Entspricht der Einteilung der Tumoren des Analkanals	NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
T4	Tumor infiltriert tiefe extradermale Strukturen wie Knorpel, Skelettmuskel oder Knochen	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
		N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Kategorie: Fernmetastasen	

Die Einteilung entspricht der oben dargestellten für Tumoren des Analkanals

Tabelle 4: **Stadiengruppierung für Karzinome des Analkanals** **Stadiengruppierung für Karzinome des Analrandes**

Stadium	Tumor	LK	FM	Stadium	Tumor	LK	FM
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0
II	T2, T3	N0	M0	II	T2, T3	N0	M0
IIIA	T1, T2, T3	N1	M0	III	T4	N0	M0
	T4	N0	M0		jedes T	N1	M0
IIIB	T4 jedes T	N1 N2, N3	M0 M0				
IV	jedes T	jedes N	M1	IV	jedes T	jedes N	M1

Die pTNM-Klassifikation entspricht der klinischen Klassifikation, wobei das „p“ für „pathologisch“ steht und zur Beschreibung histologisch aufgearbeiteter Probeexzisionen oder Präparate nach einer Operation gebraucht wird.

3.3.4 Definitives Staging

Das Attribut „definitiv“ gilt in diesem Fall als Ergebnis der Sichtung aller Befunde, wobei die Befunde mit der genauesten und sichersten Information für das Staging die Grundlage bildeten (ALTENDORF-HOFMANN et al. 2003). Zur Erlangung der Daten wurden die TNM-Klassifikationen des Stagings der pathologischen Befunde der Probeexzisionen, Resektate nach Rektumexstirpation oder lokaler Exzision zusammengetragen. Es war nicht möglich pT und pN als Standard festzulegen, da verschiedene Therapieoptionen zur Anwendung kamen. Die Einteilung erfolgte in allen Fällen in Anlehnung an die 6. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren (WITTEKIND et al. 2002).

3.3.5 R-Klassifikation

Die R-Klassifikation (WITTEKIND und TISCHOFF 2004) beschreibt den Residualtumor und dient der Beschreibung des Tumorstatus des Patienten nach abgeschlossener chirurgischer oder Strahlentherapie. Es wird bestimmt, ob und in welchem Ausmaß Tumorgewebe zurückgeblieben ist. Sie lautet:

- RX:** Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
- RO:** kein Residualtumor (exakter: Residualtumor nicht feststellbar) = kurative Tumorentfernung = komplette Remission
- R1:** Mikroskopisch sichtbarer Residualtumor
- R2:** Makroskopisch sichtbarer Residualtumor

3.3.6 Rezidive

Als Rezidiv im engeren Sinn wurde das Wiederauftreten von Tumor nach einer erscheinungsfreien Periode gewertet.

3.3.7 Histopathologisches Grading

Das histopathologische Grading wurde im Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller Universität Jena anhand von Biopsie- oder Operationspräparaten vorgenommen. Die Bestimmung des Differenzierungsgrades spielt für die prognostische Wertung eine entscheidende Rolle. Das histopathologische Grading umfasst die Einteilung G1-G4, wobei mit G1 die Tumoren zu bezeichnen sind, die eine gute Differenzierung aufweisen und mit G4 die Tumoren mit undifferenzierter Zellstruktur charakterisiert werden. Wie in Tabelle 5 zu sehen ist, wird G1 als „niedrigmaligne“ oder „low grade“ betrachtet. Tumoren, die als G2 eingestuft werden, weist man den Malignitätsgrad „mittel“ zu, G3 wird auch als „hochmaligne“ oder „high grade“ beschrieben (WITTEKIND und TISCHOFF 2004).

Tabelle 5: Differenzierungs- und Malignitätsgrade

Differenzierungsgrad	Malignitätsgrad		
G1	Gut differenziert	Low grade	Niedrig
G2	Mäßig differenziert		Mittel
G3	Schlecht differenziert	High grade	Hoch
G4	Undifferenziert		

3.4 Diagnostik

3.4.1 Prätherapeutische Untersuchungsmethoden

Eine definitive Diagnosestellung der malignen Neubildungen im Bereich des Analkanals wurde in der AVGC Jena auf verschiedenen Wegen erreicht. Als notwendige Untersuchungen werden laut Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF 2000) die Anamnese im Rahmen der klinischen Untersuchung, die Betrachtung des Analkanals mittels analen Spreizspekulums, die rektal digitale Exploration sowie die Durchführung einer Rektoskopie und/oder Proktoskopie erachtet, welche auch in der AVGC Jena standardmäßig zur Anwendung kamen. Bei definitivem Tumorverdacht ist eine Biopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose angezeigt, die am UKJ in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie erfolgte. Eine CT oder MRT des Abdomens und der Beckenregion als auch eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen, durchgeführt im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, zählen zu den Basis-Untersuchungen in der Staging Diagnostik. Im Einzelfall können laut Leitlinien auch die gynäkologische Untersuchung, der REUS und die urologische Untersuchung bei fortgeschrittenem Tumorstadium als prätherapeutische Diagnosemethoden Verwendung finden. Im Fall einer Patientenvorstellung mit einem Tumorverdacht der Analregion erfolgten die diagnostischen Untersuchungen am UKJ interdisziplinär. Der REUS wurde in der Abteilung für Interdisziplinäre Endoskopie durchgeführt.

3.4.2 Technik und Staging der endosonographischen Beurteilung

Die Veranschaulichung der anatomischen Strukturen der Analregion mittels REUS erfolgte in der AVGC in der Abteilung für Interdisziplinäre Endoskopie. Die Untersuchung erfolgte mit einer Siemens Endorektalsonde 7,5 EP mit dem Grundgerät Siemens Sonoline Versa Pro.

Die Endorektalsonde wird standardmäßig mit 7,5 MHz betrieben, ist umschaltbar auf 6,0 oder 5,0 MHz. Die Sonde ist stabförmig, mit runder Spitze und hat einen Durchmesser von 20mm. Sie erzeugt ein Schnittbild von 360° (Abbildung 3).



Abbildung 3: Endorektalsonde

Mittels REUS werden die Wandschichten des Anorektums und die Umgebungsstrukturen mit großer Genauigkeit abgebildet. Exakte anatomische Kenntnisse sind eine Grundvoraussetzung für die korrekte Interpretation endosonographischer Darstellungen. Der Analkanal weist, ähnlich wie der übrige Gastrointestinaltrakt, vom Lumen ausgehend verschiedene voneinander trennbare Schichten auf. In Abhängigkeit von der Höhe der Schnitfführung lassen sich die verschiedenen Leitstrukturen unterschiedlicher Echogenität im REUS voneinander abgrenzen.

Ein echoarmer Ring stellt die innere Begrenzung dar und entspricht dem Mukosa- bzw. dem anodermalen Eintrittsreflex. Es folgt eine echoreiche Schicht, die Submukosa oder das subepitheliale Bindegewebe. Angrenzend an die Submukosa erscheint der innere Schließmuskel als echoarme Struktur mit einer durchschnittlichen Ausdehnung von 2-4 mm beim Erwachsenen. Zwischen innerem und äußerem Schließmuskel liegt eine Muskelschicht, bestehend aus Längsmuskulatur des Rektums und Anteilen von quergestreifter Muskulatur der Levatorplatte. Im REUS reflektiert diese Schicht den Schall eher schwach und erscheint in Graustufen und wird als intersphinktärer Raum bezeichnet. Darauf folgend kann man den M. sphinkter externus abgrenzen. Dieser stellt sich unregelmäßig in weiß-grauen Linien dar (Abbildung 4). Im Gegensatz zu Männern, reflektiert die Schicht des äußeren Schließmuskels bei Frauen den Schall oftmals besser, was zu Schwierigkeiten in der Abgrenzung zur darunter liegenden Längsmuskelschicht führen kann (ROTTENBERG und WILLIAMS 2002, DIETRICH 2005). Endosonographisch imponiert ein Analkarzinom in Form einer Kontinuitätsunterbrechung der dargestellten Schichten (Abbildung 5).



Abbildung 4: Endosonographische Darstellung eines Analkanals ohne pathologische Besonderheiten



Abbildung 5: REUS: Darstellung eines Analkarzinoms uT2uN0

Anfang der neunziger Jahre wurde in den Dokumentationen der endosonographischen Nachsorgeuntersuchungen ein separates Staging gebraucht (Tabelle 6). In der Folgezeit war die Einteilung der pathologischen Befunde nicht einheitlich. Folglich setzte sich das System des Stagings, gegründet auf die Infiltrationstiefe des Tumors, in der Interdisziplinären Endoskopie des Universitätsklinikums Jena nicht kontinuierlich durch. Die ausgewerteten Daten konnten auf die 6. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren (WITTEKIND et al. 2002) zurückgeführt werden.

Tabelle 6: Endosonographisches Staging-Schema (nach GOLDMAN et al. 1991)

uT - Kategorie	Beschreibung des Tumors
uT1	Begrenzt auf das Subepithel/Submukosa
uT2	Begrenzt auf die Sphinkteren
uT3	Den M. sphinkter externus überschreitend in perianales Gewebe
uT4	Infiltration benachbarter Organe

Neben der Größe des Tumors und des Lymphknotenstatus wurde die Ausdehnung der Tumoren, bezogen auf die Zirkumferenz, und die Lokalisation des Tumors im Analkanal dokumentiert. Zusätzlich erfolgte eine Aussage zur Wandlage (Hinterwand, Vorderwand oder Kombination).

Da die endosonographische Diagnostik nicht zur Standarddiagnostik zählt (AWMF 2000), sondern nur in Einzelfällen für gut befunden wird, wiesen einzelne Patientenhistorien keine Diagnostik mittels Endosonographie auf. Befunde eines auswärts durchgeführten REUS wurden nicht erfasst. Patienten ohne endosonographische Primärdiagnostik und/oder Nachsorge galten bei den statistischen Tests und Analysen als „nicht definiert“ oder „unbekannt“.

Im Fall einer nicht möglichen Beurteilung der Lymphknoten wurde der Lymphknotenstatus endosonographisch als „NX“ beschrieben. Die Ursache dafür waren zum Einen technische Grenzen, zum Anderen ist eine Darstellung der Leistenlymphknoten, die ebenfalls in das Staging mit eingehen, nicht realisierbar. In einigen Fällen führte eine nicht sachgerechte Dokumentation seitens der Untersucher zur Einordnung der Lymphknoten in die Kategorie NX.

3.5 Therapeutische Verfahren

3.5.1 Methodik der Radiochemotherapie

Seit den neunziger Jahren wird die Radiotherapie als Primärbehandlung in Kombination mit einem Chemotherapeutikum als Standardtherapie angesehen (ZIMMERMANN et al. 2006).

Am UKJ wurde in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Drei- oder Vier – Feldertechnik in Bauchlage bestrahlt.

Das Zielvolumen der perkutanen Radiotherapie umfasste den Primärtumor inklusive der Perianalregion und das distale Rektum sowie perirektale, präsakrale, interne iliakale und inguinale Lymphknotenstationen. Es wurden unterschiedliche Dosen bei der Bestrahlung der Tumoren verwendet. Die Bestrahlungsdosen variierten zwischen 30 Gy (palliativ) und 50 Gy bei Einzeldosen von 1,8-2 Gy. Nach einer Bestrahlungspause wurde in Einzelfällen eine Aufsättigung von bis zu 20 Gy vorgenommen.

In der simultan durchgeführten Chemotherapie kamen 5-Fluorouracil (kontinuierliche Infusion), eine Dualtherapie mit Mitomycin C als Bolus in der ersten und fünften Woche oder ein anderes Präparat, wie z.B. Leukovorin oder Folinsäure, zum Einsatz.

Für einen Patienten lagen aufgrund einer auswärts durchgeführten Therapie keine Angaben über die verwendete Strahlendosis und das Therapeutikum vor.

3.5.2 Operationsmethoden

Ein alleiniges operatives Vorgehen wird derzeit angesichts der Effektivität der kombinierten RCHTH nur in wenigen, klar umgrenzten Situationen in Erwägung gezogen. Die Durchführung einer Tumorexzision ist bei Analrandkarzinomen im Stadium T1 und T2 angezeigt. Für Analkanalkarzinome kann die Indikation bei Tumoren mit einer Größe unter 2 cm, R0 und G1 gestellt werden. Priorität hat heute die sphinktererhaltende Therapie, wenngleich eine abdominoperineale Rektumexstirpation, als radikalstes operatives Vorgehen bei sphinkterinfiltrierenden Tumoren oder bei Rezidiv oder Tumorpersistenz nach vorher adäquat erfolgter RTH oder RCHTH in Betracht zu ziehen ist. Bei Patienten mit hochgradig stenosierenden Tumoren oder bei kompletter Inkontinenz ist vor einer RCHTH eine Kolostomie notwendig (BARTELINK 1997, HOHENBERGER und RAU 1998, ZIMMERMANN et al. 2006).

In der AVGC Jena wurde im Beobachtungszeitraum leitlinienangelehnt verfahren. Aufgrund des geschilderten Wandels in den letzten drei Jahrzehnten sind im Patientengut alle der genannten operativen Therapiemöglichkeiten zur Anwendung gekommen (vergleiche 4.3).

3.6 Schemata in der Nachsorge des Analkarzinoms

Die AWMF empfiehlt nach abgeschlossener Therapie eine sorgfältige dreimonatige Untersuchung des lokoregionären Areals für zwei bis drei Jahre, danach für weitere drei bis sechs Jahre in einem Intervall von sechs Monaten. Technisch aufwendigere diagnostische Maßnahmen werden nur bei dringendem Tumor- oder Rezidivverdacht, bedingt durch Beschwerden, als sinnvoll erachtet. Dies gilt auch für Analysen der Tumormarker (Tabelle 7).

Tabelle 7: Schema der Nachsorgeuntersuchungen (AWMF 2000)

Leitlinien zur Tumornachsorge bei Analkarzinom			
Maßnahme	1. - 3. Jahr	4. - 5. Jahr	> 6. Jahr
Anamnese, klinische Untersuchung	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
Rektoskopie, REUS	halbjährlich	halbjährlich	fakultativ
Labor, CT	nur bei klinischem Verdacht		

Tabelle 8: Schema der Nachsorgeuntersuchungen am UKJ

Tumornachsorge in Jena				
6 Wochen nach RCHTH	Maßnahme	1. Jahr	2. Jahr	3. - 5. Jahr
erste Kontrolle zur Therapieevaluation	Klinische Untersuchung, Laborwerte incl. Tumormarker, Rektoskopie/REUS	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
	Sonographie Abdomen/Leiste	nur bei klinischem Verdacht		
	CT, Röntgen-Thorax	nach 3 und 6 Monaten, danach halbjährlich bis zum 2. Jahr		

Die posttherapeutische Betreuung der Patienten erfolgte interdisziplinär, beteiligt waren die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie sowie die AVGC. Für die Nachsorge der Patienten mit einer malignen Neubildung im Analkanal oder am Analrand wurde am UKJ nach einem leitlinienähnlichen Prinzip verfahren (Tabelle 8). Bei Tumorverdacht wich das Schema jedoch ab, die Zeitintervalle der Untersuchungen verkürzten sich und die diagnostischen Maßnahmen wurden ggf. erweitert. Das angegebene Schema bezieht sich auf nachbeobachtete tumorfreie Patienten. Nach Abschluss der Radiochemotherapie erfolgte die Wiedervorstellung der Patienten nach sechs Wochen zur Beurteilung des Remissionsgrades. Darauffolgend wurden die Patienten im ersten Jahr im Abstand von drei Monaten einbestellt. Im zweiten Jahr sollten sich die Patienten alle sechs Monate zur Nachsorge vorstellen, danach wurden die Patienten bei problemlosen Verläufen jährlich

einmal gesehen. Die Betreuungszeit in der Nachsorge betrug mindestens fünf Jahre. Bei jedem Termin erfolgte eine klinische Untersuchung, die Bestimmung der Tumormarker und rektale Endoskopie. Nicht alle Patienten wurden mit einem REUS untersucht. Zumeist erfolgte eine REUS Untersuchung im Auftrag der Klinik für Strahlentherapie, die den Erstkontakt mit den Patienten während der Nachsorge hatte. Eine CT-Bildgebung des Beckens und des Abdomens war nur intermittierend angezeigt. Analoges gilt für die Röntgen-Thorax Diagnostik. Dieses Verfahren wird jedoch wegen der besseren Sensitivität zunehmend vom CT abgelöst. Die Abdomen- und inguinale Sonographie kam nur in Abhängigkeit vom lokalen klinischen Befund zum Einsatz.

4. Ergebnisse

In der Zeit vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2004 wurden insgesamt 60 Patienten wegen eines malignen Tumors im Analkanal oder am Analrand in der AVGC des Universitätsklinikums der Friedrich Schiller Universität Jena ambulant oder stationär behandelt.

4.1 Patienten

Bei den von Anfang 1990 bis Ende 2004 untersuchten Patienten handelte es sich um 16 (26,7%) Männer und 44 (73,3%) Frauen. Der Altersmedian bei der Diagnose des Analkarzinoms betrug 65 Jahre bei einer Spanne von 33 bis 88 Jahren (Abbildung 6).

Sechs Patienten (10%) litten während oder nach der Behandlung des Analkarzinoms an einer weiteren malignen Tumorerkrankung. Im Einzelnen handelte es sich um fünf verschiedene Tumorentitäten. Bei einer Patientin trat zusätzlich ein Mammakarzinom auf, bei zwei weiteren Vulvakarzinome und bei einer Patientin war ein Zervixkarzinom zu verzeichnen. Ein Patient erkrankte gleichzeitig zur malignen Entartung im Analkanal an einem Kolorektalen Karzinom, ein weiterer an einem Nierenzellkarzinom.

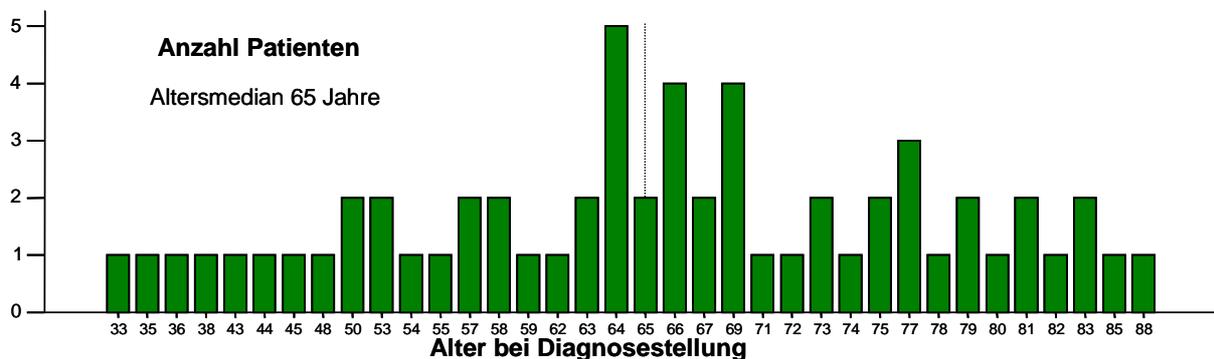


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des Alters bei n=60 Patienten

4.2 Diagnostik des Primärtumors

In Abbildung 7 sind die Häufigkeit der Diagnose Analkarzinom im Beobachtungszeitraum und die Verteilung auf die Diagnosejahre dargestellt. In den ersten sechs Jahren wurden 11 Tumoren des Analbereiches diagnostiziert, in den Jahren 2001-2004 stellten sich 29 Patienten in Jena mit der Diagnose Analkarzinom vor. Die Anzahl der aufgenommenen Patienten im UKJ schwankte zwischen eins und sieben pro Jahr.

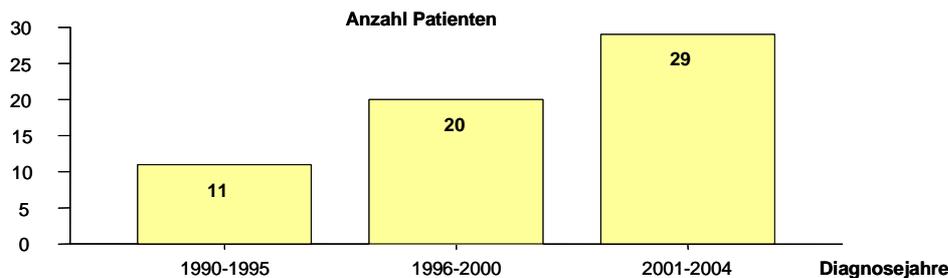


Abbildung 7: Häufigkeit der Diagnose Analkarzinom im Patientenkollektiv

Hauptinteresse im Rahmen der Diagnosesicherung galt der histologischen Aufarbeitung nach endoskopisch gewonnenen Probeexzisionen. Eine Sicherung von 43 Befunden erfolgte im Institut für Pathologie der FSU Jena (71,7%). Die übrigen Entitäten wurden auswärts histopathologisch bestimmt (28,3%). Von 36 Patienten (60%) lag eine Dokumentation der rektalen Untersuchung mit endosonographischer Stadieneinteilung vor.

4.2.1 Lokalisation des Primärtumors

Die Betrachtung der Lage des Tumors im Analkanal wurde unter drei verschiedenen Gesichtspunkten vollzogen. Zum Einen erfolgte die Einteilung der Tumoren in vier verschiedene Gruppen, welche sich an den anatomischen Gegebenheiten orientierten (Abbildung 8).

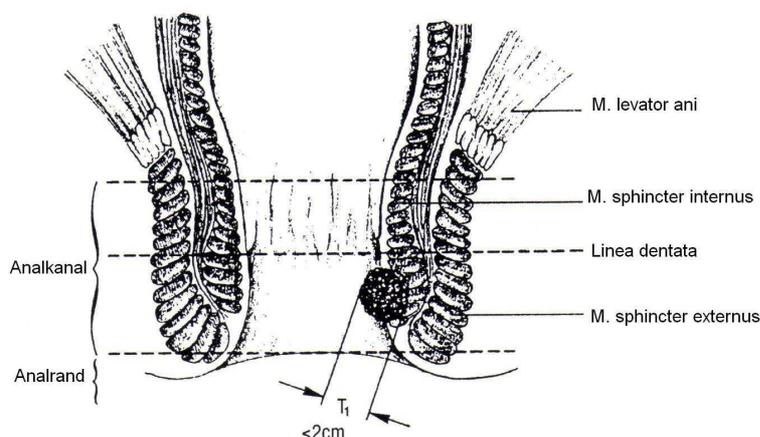


Abbildung 8: Lokalisation im Analkanal (aus ZIMMERMANN et al. 2006)

Bei über 60% der Patienten war der Tumor im Analkanal lokalisiert. 23,3% der Tumoren infiltrierten bei Primärdiagnose bereits das Rektum. Fasst man die Gruppen Analkanal und Analkanal bis ins Rektum reichend zusammen, so kann man sogar von 86,6% der Patienten ausgehen, bei welchen die Tumorlokalisation den Analkanal betraf (Abbildung 9).

Zum Anderen wurde die Ausdehnung des Tumors im Analkanal oder am Analrand in Bezug auf die Zirkumferenz dokumentiert. Der prozentuale Anteil schwankte zwischen 8,3 und 100% was zu einem Wert von 36,7% mittlerer Ausdehnung bei 46 von 60 Patienten führt (bei 23,3% der Patienten war der „Zirkumferenzwert“ unbekannt). Über diese Betrachtungen hinausgehend erfolgte die Bestimmung der Lage im Analkanal nach Vorderwand, Hinterwand oder eine Kombination der beiden Anteile mittels REUS. Der größere Anteil der malignen Neubildungen betraf die Hinterwand mit einem Anteil von 41,7%. In der Summe betrafen genauso viele Tumoren die Vorderwand (20%) oder Vorder- und Hinterwand (21,7%). Als „unbekannt“ wurden (16,7%) in die Auswertungen einbezogen.

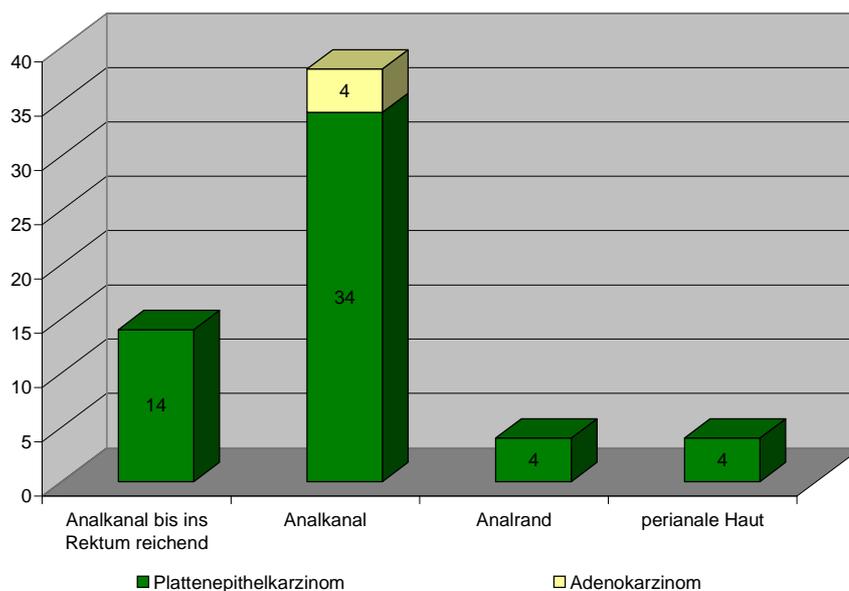


Abbildung 9: Lokalisation des Tumors bei n=60 Patienten

4.2.2 Histologische Diagnostik und Grading des Primärtumors

Die vorliegenden Befunde ergaben bei 45 Patienten die histologische Klassifikation eines einfachen Plattenepithelkarzinoms. Bei sieben Patienten erwiesen sich die Zellstrukturen als basaloidzellig, bei vier wurde die Bezeichnung „kloakogen“ gewählt. Im Gegensatz zu diesen Termini sollte nach FENGER et al. 2000 und HABOUBI et al. 2007 lediglich die Typenbezeichnung Plattenepithelkarzinom Anwendung finden, was bei den vorliegenden Befunden zu einer Gesamtzahl von 56 Karzinomen (93,3%) mit plattenepithelialer und vier Karzinomen (6,7%) mit adenoidzelliger Differenzierung führt (Abbildung 10 und 11).

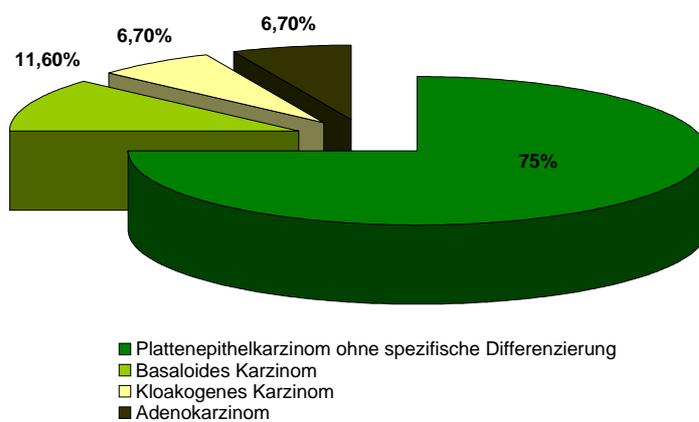


Abbildung 10: Histologische Klassifikation bei n=60 Patienten

Die Bestimmung des Malignitätsgrades bei der histologischen Aufarbeitung lieferte folgendes Ergebnis: Als niedrigmaligne wurden zehn der 60 Tumoren eingestuft (16,7%), als hochmaligne 14 (23,3%). Einem Tumor wurde der Grad „undifferenziert“ zugeordnet, „mäßig maligne“ waren 23 der untersuchten Tumoren (38,3%). Bei 12 Präparaten konnte kein Differenzierungsgrad bestimmt werden.

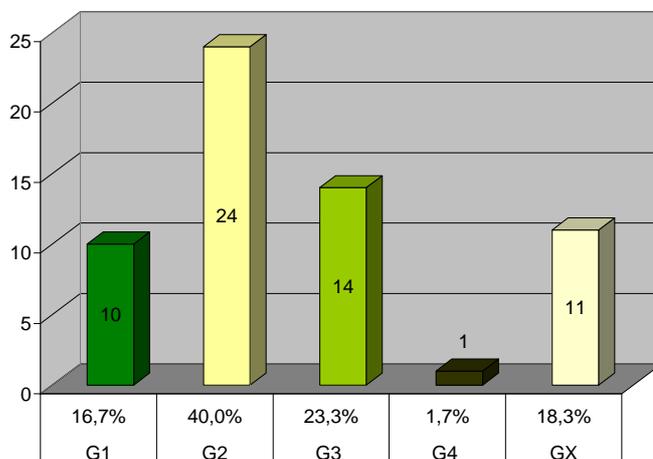


Abbildung 11: Histopathologisches Grading bei n=60 Patienten

4.2.3 Endosonographisches Staging des Primärtumors

Prätherapeutisch wurde in der Interdisziplinären Endoskopie der AVGC bei 36 Patienten (60%) eine endosonographische und endoskopische Diagnostik des Primärtumors durchgeführt. Bei den übrigen 24 Patienten galt die endosonographische Staging Diagnostik als nicht definiert. Die Tumoren hatten einen mittleren Durchmesser von 4,3 cm, wobei eine Variationsbreite von 1 cm bis zu 6 cm festzustellen war.

Tabelle 9: Endosonographisches Tumor Staging bei n=36 Patienten

	T1	T2	T3	T4	TX	Σ
N0	7	11	3	0	0	21
N1	3	4	4	2	0	13
NX	0	1	0	1	0	2
Σ	10	16	7	3	0	36

Die T- und N- Kategorien sind in Tabelle 9 ersichtlich. Bei zehn Patienten erfolgte eine Einstufung die Tumorausdehnung mit kleiner als 2 cm. Einen Tumor mit einer Größe zwischen >2 und ≤5 cm wiesen 16 Patienten auf. Größer als 5 cm erschien der Tumor im REUS in sieben Fällen. Bei drei Patienten hatte der Tumor bei der Erstdiagnostik bereits umliegende Organe infiltriert.

Lymphogen metastasiert hatten bereits 13 Tumoren. In zwei Fällen wurde für die Beschreibung des Lymphknotenstatus NX verwendet.

4.2.4 Definitives Staging des Primärtumors

Ein definitives Staging wurde von allen Patienten erhoben. Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose waren bei 6,7% der Patienten Fernmetastasen zu verzeichnen. Bei zwei Patienten sind zeitgleich Metastasen in der Leber festgestellt worden. Die Lokalisierung von Knochenmetastasen und peritonealen Absiedlungen erfolgte jeweils bei einem Patienten. 56 Patienten wiesen keine Fernmetastasen auf (93,3%) (Tabelle 10).

Tabelle 10: Klinisches Staging bei n=60 Patienten

	T1	T2	T3	T4	Σ
N0	14	18	4	4	40
N1	5	4	4	2	15
N2	0	2	2	1	5
Σ	19	24	10	7	60

Anhand der Daten über T-, N- und M-Kategorie lässt sich eine Stadieneinteilung vornehmen, die sich im Patientenkollektiv, wie Tabelle 11 zu entnehmen ist, niederschlägt (WITTEKIND et al. 2002).

Tabelle 11: Stadieneinteilung der n=60 Patienten

Stadium I	15	Patienten	25%
Stadium II	23	Patienten	38,3%
Stadium III A	13	Patienten	21,7%
Stadium III B	5	Patienten	8,3%
Stadium IV	4	Patienten	6,7%

4.2.5 Treffsicherheit des endosonographischen Stagings

Um die Genauigkeit des REUS als Methode des primären Stagings zu evaluieren, wurden die Angaben der 36 in der Endoskopie gesehenen Patienten analysiert.

Tabelle 12: Kreuztabelle Tumor n=36

Endosonographisches Staging	definitives Staging				
	T1	T2	T3	T4	Σ
T1	9	1	0	0	10
T2	2	14	0	0	16
T3	1	1	5	0	7
T4	0	0	0	3	3
Σ	12	16	5	3	36

Tabelle 13: Kreuztabelle Lymphknoten n=36

Endosonographisches Staging	definitives Staging			
	N0	N1	N2	Σ
N0	20	1	1	21
N1	1	12	0	13
NX	0	0	2	2
Σ	21	13	2	36

Da sowohl die Einordnung der endosonographisch betrachteten Tumoren und Lymphknoten, als auch die definitive Tumor- und Lymphknotenangabe auf den Ausführungen der 6. Auflage der UICC TNM-Klassifikation maligner Tumoren (WITTEKIND et al. 2002) basieren, ist es möglich, einen Vergleich der Ergebnisse anzustellen. Analysiert man die Resultate der T1-Klassifikationen (Tabelle 12), so fällt auf, dass in neun von 12 Fällen eine Übereinstimmung von endosonographischem und definitivem T zu verzeichnen ist. Die Klassifikation mittels Endosonographie im Stadium T2 erfolgte in 14 von 16 Fällen korrekt. Tumoren mit einer Größe von mehr als 5 cm Ausdehnung wurden in fünf von sechs Fällen richtig beurteilt. Hatten die malignen Neubildungen benachbarte Organe infiltriert, konnte endosonographisch in 100% ein mit dem definitiven T4 übereinstimmendes Staging erzielt werden. Die Gesamtzahl der endosonographischen Untersuchungen in der Endoskopie AVGC Jena evaluierend, sind als „richtige Befunde“ der T-Kategorie 31 von 36 zu werten. Damit lag die Treffsicherheit des endosonographischen Stagings bei 86,1%.

Der Korrelationskoeffizient nach Kendall spiegelt mit $\tau=0,80$ ($p<0,01$) eine hohe Korrelation des definitiven T-Stagings und des T-Stagings mittels REUS wider.

Die Genauigkeit der endosonographischen Einordnung des Lymphknotenstatus ist der Tabelle 13 zu entnehmen. Die Lymphknotenbefunde sind in 94,1% als „richtig“ zu werten. NX und N2 wurden dabei von der Betrachtung ausgeschlossen, da die Leistenlymphknoten zum einen mittels Endosonographie nicht beurteilbar sind und der Lymphknotenstatus aufgrund verschiedenster Ursachen nicht in allen Fällen dokumentiert wurde (vergleiche 3.3.4). Korreliert man die endosonographische Beurteilung des Lymphknotenstatus mit der definitiven, so ergibt sich ein Kendall-Koeffizient von $\tau=0,9$ ($p<0,01$), was einer hohen Korrelation entspricht.

4.3 Therapie des Primärtumors

Als primäre Behandlung des Analkarzinoms wurde sowohl die Radiochemotherapie als auch die Operation oder eine Kombination beider Verfahren durchgeführt. Im Beobachtungszeitraum von 24 Jahren veränderten sich die Therapiemöglichkeiten. Sind Anfang der neunziger Jahre alle Therapieverfahren nahezu gleichermaßen zur Anwendung gekommen, zeigt Abbildung 12 deutlich die heutige Präferenz der Radiochemotherapie als Gold Standard.

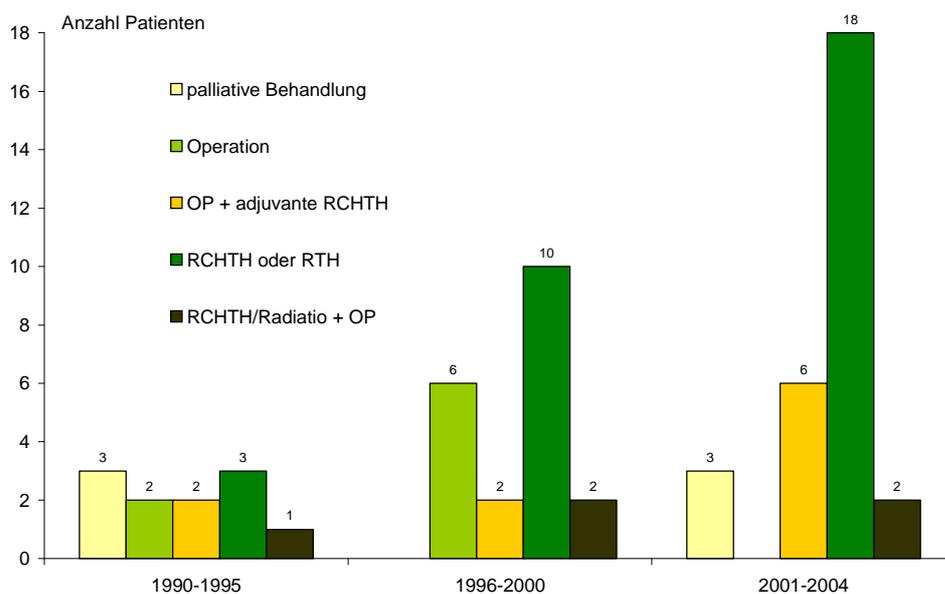


Abbildung 12: Primärbehandlungen an der Universitätsklinik Jena im Beobachtungszeitraum 1990 – 2004

Die Therapie erfolgte bei 51 der 60 Patienten in Jena (85%). Eine Behandlung fand bei 42 Patienten in der Klinik für Strahlentherapie und neun in der AVGC statt. Sechs Patienten erhielten eine interdisziplinär durchgeführte Therapie in der Radiologie und in der AVGC. 13 Patienten wurden entweder ausschließlich (7) oder zusätzlich in einem anderen Klinikum therapiert (6). Nach Erstbestrahlung kam es in fünf Fällen zu einer partiellen Remission, was zu einer Entfernung des Tumors mittels Rektumexstirpation veranlasste. Von den 18 primär operierten Patienten wurden zehn im weiteren Verlauf aufgrund von R1 oder persistierenden Lymphknoten bestrahlt.

Für die weiteren Auswertungen erfolgte die Einordnung der Patienten in sechs Gruppen, die sich am Schema der Primärtherapie orientieren (Abbildung 13).

Gruppe 1: Palliative Behandlung/keine Therapie
Gruppe 2: Nur Operation
Gruppe 3: Operation, postoperative Radiochemotherapie
Gruppe 4: Operation postoperativ Radiatio
Gruppe 5: Nur Radiochemotherapie oder Radiatio
Gruppe 6: Radiochemotherapie/Radiatio, danach Operation

Abbildung 13: Therapiegruppierungen

Bei sechs Patienten kam aufgrund des Alters und medizinisch limitierender Faktoren oder des fortgeschrittenen Tumorstadiums nur noch eine palliative Therapie in Frage (10%). Durch eine Bestrahlung konnte bei zwei Patienten eine Verringerung der TumorgroÙe erreicht werden. Bei einem Patienten fand eine milde CHTH Anwendung. Die Anlage eines Anus praeter naturalis erfolgte bei zwei Patienten, da der Tumor eine Stenosierung des Analkanals verursacht hatte. In kurativer Intention wurden 54 Patienten behandelt (90%). 18 Patienten unterzogen sich dabei primär der Operation (33,3%), 34 wurden in Kombination mit einer Chemotherapie bestrahlt (63%), eine alleinige RTH wurde in zwei Fällen durchgeführt (3,7%), da die CHTH aufgrund der Nebenwirkungen nicht vertragen wurde (Abbildung 14).

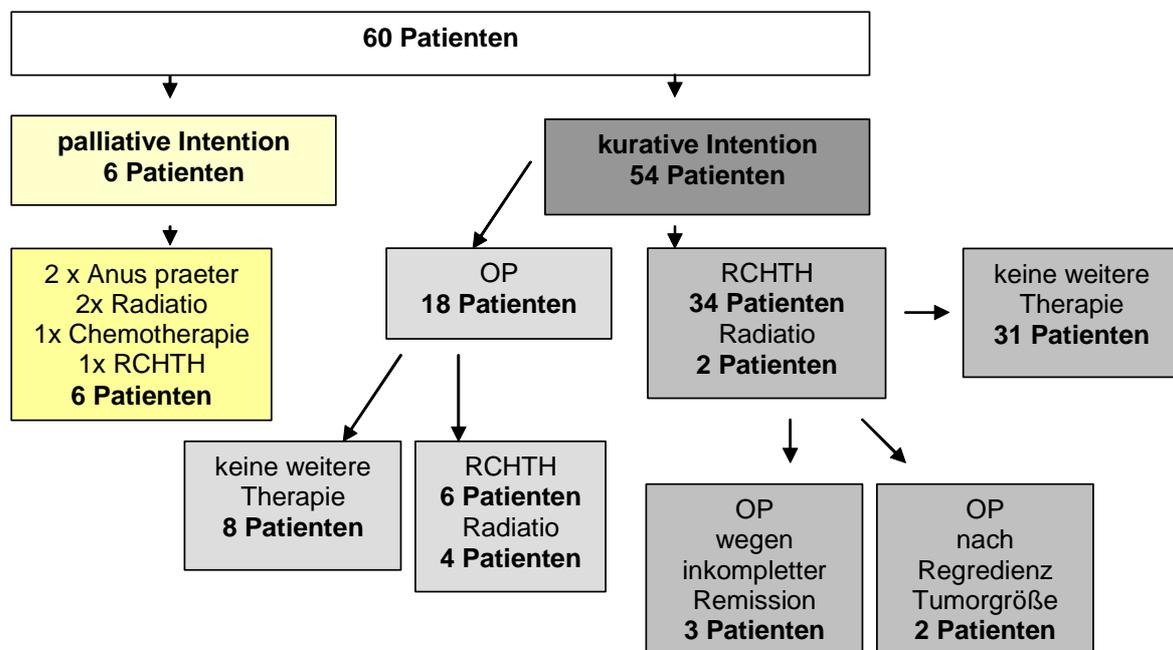


Abbildung 14: Schema der Primärbehandlungen

4.3.1 Radiatio und Chemotherapie

Die RCHTH erfolgte zu 84% in der Klinik für Radiologie in Jena, lediglich 16% der Patienten wurden peripher behandelt.

Die Intention einer kurativen RTH und/oder CHTH war bei 46 Patienten gegeben, eine palliative bei vier. Eine Kombination aus CHTH und RTH erhielten 34 der kurativ behandelten Patienten.

Aufgrund des Beobachtungszeitraumes von 14 Jahren und der nebenwirkungs- und patientenabhängigen Tolerierungsgrenzen, sind verschiedenartige Protokolle der Radiochemotherapie zur Anwendung gekommen, was sich zum Einen in den unterschiedlichen Einzeldosen und zum Anderen der Variationsbreite der Gesamtdosen widerspiegelt (Abbildung 15). Es wurde in Einzeldosen von 1,8-2 Gy, größtenteils für fünf Tage pro Woche über einen fünfwöchigen Zeitraum, bestrahlt. Im Mittel erhielten die Patienten eine Gesamtdosis von ca. 55,8-59,4 Gy, ohne Aufsättigung im Primumbereich lag diese bei 50,4 Gy. 31,3%, der mit einer Bestrahlung behandelten Patienten, wurde eine Gesamtdosis im Bereich von 51-60 Gy appliziert.

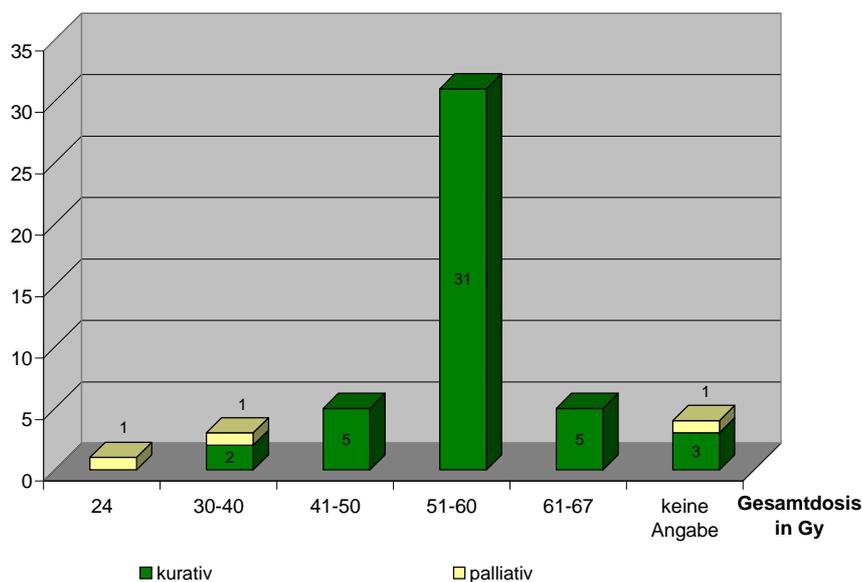


Abbildung 15: Eingesetzte Strahlendosen bei n=49 Patienten

In der simultan durchgeführten Chemotherapie kamen 5-Fluorouracil (in der ersten und fünften Woche über fünf Tage der Radiotherapie verabreicht), eine Dualtherapie mit Mitomycin C als Einmalbolus in der ersten und fünften Woche oder ein anderes Präparat, wie z.B. Leukovorin oder Folsäure zum Einsatz. Abbildung 16 zeigt eine graphische Darstellung der Chemotherapeutika.

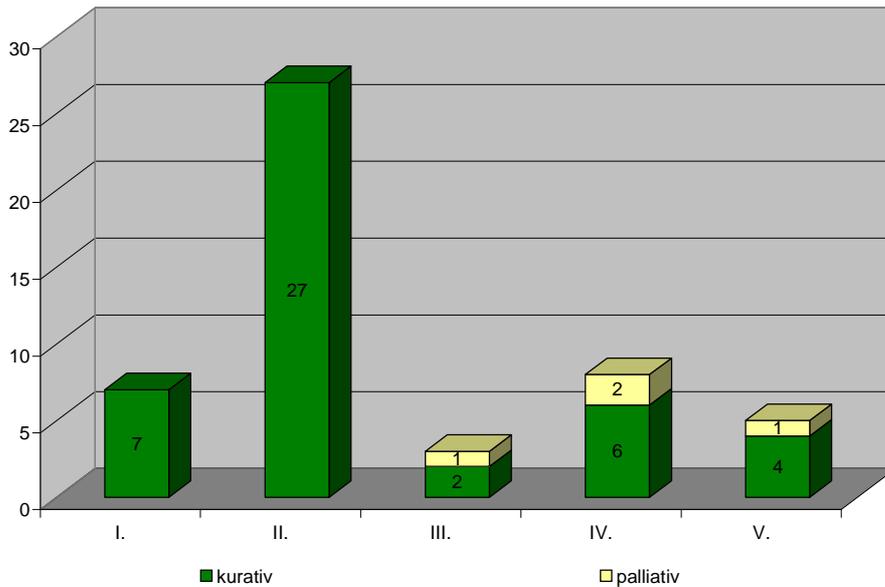


Abbildung 16: Verwendete Chemotherapeutika n=50
 I. 5-Fluorouracil (5-FU); II. 5-FU und Mitomycin C;
 III. 5-FU, Mitomycin C, anderes ; IV. keine Chemotherapie; V. keine Angabe

In neun von 46 Fällen (19,6%) wurde der Erfolg der Radiochemotherapie mittels REUS in der endoskopischen Abteilung der AVGC nachgewiesen.

Von den vier Patienten, die in palliativer Intension bestrahlt wurden, erfolgte bei zwei eine endosonographische Verlaufskontrolle unter RTH. Bei einem Patienten konnte das Ansprechen auf die Therapie konstatiert werden. Im Ergebnis wurde der Erfolg der Therapie sowohl der kurativ behandelten, als auch der palliativen Patienten klinisch beurteilt. Eine komplette Remission war in 33 von 46 Fällen (71,7%) bei kurativer Intention nachzuweisen. Partiiell verkleinerte sich der Tumor bei zehn Patienten, in einem Fall war die maligne Neubildung progredient. Die Gruppe der palliativ behandelten Patienten (4) wies am Ende der RTH und/oder CHTH in zwei Fällen lediglich eine partielle Verkleinerung auf, die beiden anderen Analkarzinome waren seitens der Größenabnahme oder Größenzunahme nach abgeschlossener Therapie nicht beurteilbar.

4.3.2 Operative Therapie des Primärtumors

Eine operative Therapie des Primärtumors wurde bei 23 Patienten in kurativer Absicht durchgeführt. Dabei erfolgte nahezu gleich verteilt eine lokale Exzision oder eine abdominoperineale Rektumexstirpation (Tabelle 14). In Jena sind 15 Patienten operiert worden (65%), bei acht Patienten fand die operative Therapie an einem anderen Klinikum statt (35%).

Tabelle 14: Operative Therapievarianten n=23

Zusätzliche Therapie	Operationsart		Σ
	Exstirpation	Exzision	
Keine weitere Therapie	4	4	8
Adjuvante RCHTH	2	4	6
Adjuvante RTH	1	3	4
Neoadjuvante RTH oder Salvage OP	5	0	5
Σ	12	11	23
	52,17%	47,83%	100%

Die histologische Untersuchung der Resektionsränder zur Evaluierung des Operationserfolges erbrachte die in Abbildung 17 ersichtlichen Ergebnisse.

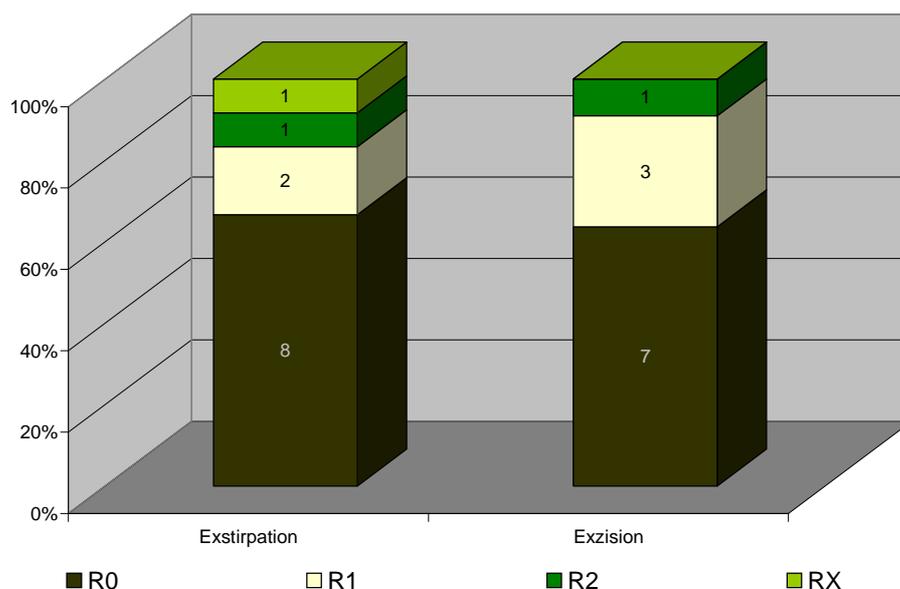


Abbildung 17: Residualtumor-(R)-Klassifikation bezogen auf die verschiedenen Operationsmethoden bei n=23 Patienten

Bei fünf Patienten konnte histologisch ein Residualtumor nachgewiesen werden (21,7%). Zwei Resektate (8,7%) wiesen bereits bei der makroskopischen Betrachtung Spuren des Tumors auf und wurden als R2 eingestuft. Lediglich einmal konnte die Pathologie keine Beurteilung des Residualtumors vornehmen (4,3%).

Eine Salvage-Operation wurde bei drei Patienten durchgeführt, weil nach primär veranlasster RCHTH ein Resttumor zu verzeichnen war oder der Tumor auf eine RCHTH nicht ansprach. Davon verstarben zwei Patienten infolge der postoperativ aufgetretenen Komplikationen.

Um eine komplette operative Entfernung des Tumors zu ermöglichen, erhielten zwei Patienten neoadjuvant eine Bestrahlung. 15 der 23 chirurgischen Eingriffe konnten im Gesunden operiert werden (65,2%). Inwiefern verschiedene Faktoren die R0 – Resektionsrate beeinflussten, veranschaulicht Tabelle 15. Einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Operationserfolg hatte das Alter der Patienten bei Diagnosestellung.

Tabelle 15: Ergebnisse der chirurgischen Behandlung des Primärtumors

Merkmal	Ausprägung	R0 Rate in %	p	Merkmal	Ausprägung	R0 Rate in %	p
Alter des Patienten	<65 Jahre	77,8	< 0,05	pT-Kategorie	≤5cm	83,3	0,362
	≥65 Jahre	71,4			>5cm	57,1	
Geschlecht	männlich	66,7	0,755	pN-Kategorie	pN0	76,5	0,067
	weiblich	76,5			pN1 oder pN2	60,0	
Lage des Tumors	Analkanal	75,0	0,616	Malignitätsgrad	niedrigmaligne	73,3	0,901
	Analrand	66,7			hochmaligne	80,0	
Lage des Tumors speziell			0,101	Operationsart PT	Exzision	72,7	0,331
	Vorderwand	100,0			Exstirpation	75,0	
	Kombination	50,0		Neoadjuvante Therapie des PT	ja	60,0	0,533
	Hinterwand	63,6			nein	77,8	

4.4 Verlaufsbeobachtung

Die Nachbeobachtung aller Patienten erfolgte bis zu ihrem Tod oder bis 31.12.2004. Die Daten zu Life Status, Tumorstatus und Todesursache wurden dokumentiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Gesamtgruppe betrug 62 Monate.

4.4.1 Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen

Bei der Betrachtung der kurativ behandelten Patienten (n=54) hinsichtlich des Auftretens von lokoregionären Rezidiven und metachronen Fernmetastasen, ergab sich eine Häufigkeit von 24,1%. Die Häufigkeit für die aufgetretenen Lokalrezidive betrug 20,4%. Tabelle 16 veranschaulicht die Häufigkeiten der aufgetretenen Rezidive und Fernmetastasen und deren Lokalisation.

Tabelle 16: Lokalisation aller Rezidive und Fernmetastasen n=13

Rezidiv/Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen	Fernmetastasen	Σ
Perianal	4	0	4
Leisten-LK	2	1	3
Perianal +Leisten-LK	2	2	4
Fernmetastasen	0	2	2
Σ	8	5	13

Aufgrund der bereits vorgestellten Einteilung der Patienten in sechs Therapiegruppen (vergleiche Abschnitt 3.3), ließen sich die aufgetretenen Rezidive zu den einzelnen primär eingesetzten Therapieverfahren zuordnen (Tabelle 17).

Drei Rezidive traten unter den Patienten auf, die primär nur operiert wurden (Gruppe 2; n=8), auf. Ein Rezidiv war dabei auf den Analkanal beschränkt, bei einem weiteren war zudem die Lymphknotenstation der Leistenregion befallen, das dritte metastasierte zusätzlich paraaortal. Jedoch wurde dies erst zwei Jahre nachdem eine radiochemotherapeutische Behandlung des lokoregionären Rezidivs erfolgt war, diagnostiziert. Die Gruppe der operierten Patienten, welche aus verschiedenen Gründen adjuvant bestrahlt und chemotherapiert wurden (Gruppe 3; n=6), wies ein Rezidiv auf. Dieses war im Analkanal lokalisiert, mit zusätzlicher Ausbreitung in die Inguinalregion. Vier Patienten unterzogen sich postoperativ einer Bestrahlung (Gruppe 4; n=4). Unter diesen kam es in einem Fall zu einem Rezidiv der Leistenregion. Die Quantität der Gruppe 5 beachtend, war auch eine größere Anzahl an Rezidiven zu verzeichnen. Ein Wiederauftreten von Tumor ereignete sich bei acht

von 31 Patienten. Dabei waren drei Rezidive auf die Perianalregion begrenzt. Ein Rezidiv wies zusätzlich Absiedlungen in inguinalen Lymphknoten auf. Bei einem Patienten waren neben dem Rezidiv im Analkanal und den Leistenlymphknoten auch Metastasen der Leber diagnostiziert worden. Bei zwei Patienten lag kein lokoregionäres Rezidiv vor. Diese wiesen jedoch Metastasen in Leber oder Lunge auf, welche in Tabelle 17 nicht erfasst wurden. In einem weiteren Fall waren Fernmetastasen der Leber, der Lunge und des Peritoneums neben einem inguinal rezidivierenden Analkarzinom vorhanden. Die fünf Patienten, welche aufgrund eines persistierenden Residualtumors nach RCHTH eine Salvage-Operation erhielten, blieben rezidivfrei.

Tabelle 17: Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven in den verschiedenen Therapiegruppen

Kurativ behandelte Patienten/Therapiegruppe	n	Lokoregionäre Rezidive	
Nur Operation (Gruppe 2)	8	1 Pat. Analkanal 2 Pat. Analkanal+inguinale LK	3/8 (37,5%)
Operation und adjuvante RCHTH/RTH (Gruppen 3 und 4)	10	1 Pat. Analkanal+inguinale LK 1 Pat. Inguinale LK	2/10 (20%)
Alleinige RCHTH oder RTH (Gruppe 5)	31	3 Pat. Analkanal 2 Pat. Analkanal+inguinale LK 1 Pat. Inguinale LK	6/31 (19,4%)
RCHTH und Salvage Operation (Gruppe 6)	5	Kein lokoregionäres Rezidiv	0/5

In zwei Fällen der primär radiochemotherapierten Patienten (Gruppe 5) traten solitäre Fernmetastasen der Leber und/oder Lunge auf.

4.4.2 Tumornachsorge in Jena

Von 48 der 60 Patienten (80%) war mindestens eine Verlaufsbeobachtung in der AVGC oder in der Klinik für Strahlentherapie vorhanden. Der minimale Zeitraum, in welchen die Nachsorgetermine einzuordnen sind, lag zwischen 11 und 127 Monaten nach Beginn der Primärtherapie, bei einem Median von 18 Monaten. Die Häufigkeit der durchgeführten Nachuntersuchungen schwankte bei den einzelnen Patienten zwischen einem und 23 Terminen, im Median waren dies vier Untersuchungen. Wenngleich ein REUS nur in Einzelfällen als sinnvoll eingestuft wird (AWMF 2000), kam die Methode 164 mal bei 267 Nachsorgeuntersuchungen zum Einsatz. Bei acht Patienten waren endorektale Untersuchungstechniken als Möglichkeit der Nachsorge komplett oder teilweise ausgeschlossen. Diese „nicht möglichen“ Untersuchungen resultierten aus den Salvage-Operationen nach unzureichender Radiochemotherapie mit folgender Anlage eines Anus praeter oder aus einer primären Rektumexstirpation.

Unter Beachtung dieser „nicht möglichen“ Untersuchungen ergibt sich in Tabelle 18 die differierende Fallzahl n. In der Tabelle sind die dokumentierten Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungsverfahren bei den Nachsorgeterminen dargestellt, Das Resultat von 187 Nachsorgeuntersuchungen war „unauffällig“ (69,3%) und es wurde keine weitere Diagnostik vorgenommen. Bei 80 von 267 Fällen schloss sich eine weiterführende Diagnostik an und evaluierte, inwiefern die Untersuchungsergebnisse verlässlich waren. Weiterführende diagnostische Maßnahmen, die größtenteils als Konsequenz bei einem „verdächtigen“ oder als „Tumor“ eingeschätzten Untersuchungsergebnis stattfanden, waren die histologische Aufarbeitung einer Biopsie im Institut für Pathologie (49) oder aber eine kurzfristige Wiedervorstellung in der Endoskopie der AVGC (31). Als „verdächtig“ wurden alle Befunde angesehen, die laut Untersucher weder direkt als Tumor oder Residuum beschrieben wurden noch eine physiologische oder regelrechte Darstellung der anatomischen Verhältnisse lieferten. Im Dokumentationsbogen sind diese als „unsichere“ Befunde und „eher Rezidiv“ bzw. Verdacht auf Rezidiv/Residualtumor erfasst worden.

Tabelle 18: Spezifität und Sensitivität der Nachsorgeuntersuchungen
*n: größtmögliche Anzahl an Untersuchungen

Methode	n*	Anzahl nicht untersucht	% untersucht	% unauffällig	% verdächtig	% Tumor	Sensitivität in %	Spezifität in %
klinischer Befund	267	17	93,6%	79,6	20,4	0,0	66,7	86,6
rektal-digital	230	51	77,8	76,5	22,9	0,6	72,7	79,8
Endoskopie	230	80	65,2	85,3	10,7	4,0	77,8	89,4
REUS	230	66	71,3	73,2	24,4	2,4	100	78,9
REUS LK	230	66	71,3	97,6	2,4	0,0		
Sonographie	267	120	55,0	70,7	27,9	1,4	62,5	74,8
CT	267	188	29,6	53,2	46,8	0,0	75,0	60,3
Röntgen -Thorax	267	161	40,0	91,5	5,6	2,8		91,1
Tumormarker	267	144	46,1	68,3	31,7	0,0	59,1	74,3

Auf Grundlage aller Befunde der einzelnen Nachsorgeuntersuchungen erfolgte die weitere Entscheidungsfindung. Als NED wurden 50 der 80 Fälle eingestuft. Die bei den restlichen 30 Befunden veranlasste weiterführende Diagnostik sicherte in allen Fällen ein Rezidiv (17) oder einen Residuum (13).

Wie aus Tabelle 18 zu entnehmen ist, wurde v.a. in der rektalen Endoskopie, der Sonographie des Abdomens und der Leistenregion, dem Röntgen Thorax und dem REUS eine Diagnose Rezidiv, gleich welcher Lokalisation, gestellt.

Im Hinblick auf die 13 Rezidivpatienten ließ sich feststellen, dass 66 Nachsorgeuntersuchungen bei diesen 13 Patienten erfolgten. Die 13 Patienten wurden mindestens einmal und maximal

15 mal während des Nachsorgezeitraums in der AVGC bzw. in der Klinik für Strahlentherapie gesehen.

Spezifität und Sensitivität wurde für alle Untersuchungsmethoden in der Nachsorge ermittelt. Die größte Wahrscheinlichkeit, einen Tumor im Analkanal als „positiven“ Befund zu identifizieren, ist beim REUS (100%), der Endoskopie (77,8%) und bei der rektal-digitalen Untersuchung (72,7%) zu verzeichnen. Die höchste Spezifität, also ein negatives Untersuchungsergebnis bei einem gesunden Patienten zu erhalten, lag bei den endoskopischen Verfahren mit 89,4% vor. Für die Röntgen-Thorax Untersuchung konnte keine Sensitivität ermittelt werden, da bei keiner der 106 Nachsorgeuntersuchungen ein richtig positiver Befund zu verzeichnen war.

4.4.3 Endosonographische Nachsorge und Rezidivpatienten

Bei den 267 Nachsorgeuntersuchungen, sowohl kurativ als auch palliativ behandelte Patienten eingeschlossen, wäre in 86,1% der Fälle (n=230) ein REUS möglich gewesen, da eine kontinenzerhaltende Therapie erfolgt war oder temporär ein Stoma angelegt wurde. In 71,3% der möglichen Fälle wurde tatsächlich der REUS durchgeführt. Die Untersuchung ergab in 120 Fällen mit Sicherheit NED (73,2%).

Auf einen Rezidivtumor oder einen Residualtumor wiesen 44 REUS Untersuchungen (26,8%) hin. In 12 Fällen wurde der Befund richtig positiv bewertet, in 32 Fällen lieferte der REUS ein falsch positives Ergebnis.

Nach den rektalen Untersuchungsmethoden (REUS n=49; Endoskopie n=38) schloss sich in 49 Fällen die histologische Beurteilung der Probeexzision an (29,9%) (Abbildung 18). Dabei konnte bei 35 Untersuchungen der Tumorverdacht entkräftet werden, acht histologische Befunde bestätigten das Vorhandensein von Tumorzellen in Form eines Rezidivs bzw. in drei Fällen eines Residuums.

Im REUS wurde in 61,2% der 49 Fälle ein auffälliger Befund gesehen, in 38,8% war der REUS unauffällig. Die Endoskopie lieferte in 39,5% ein auffälliges Ergebnis und veranlasste zur Biopsie. 60,5% der Endoskopiebefunde, nach welchen sich eine histopathologische Untersuchung der Probeexzision anschloss, waren ohne pathologischen Befund.

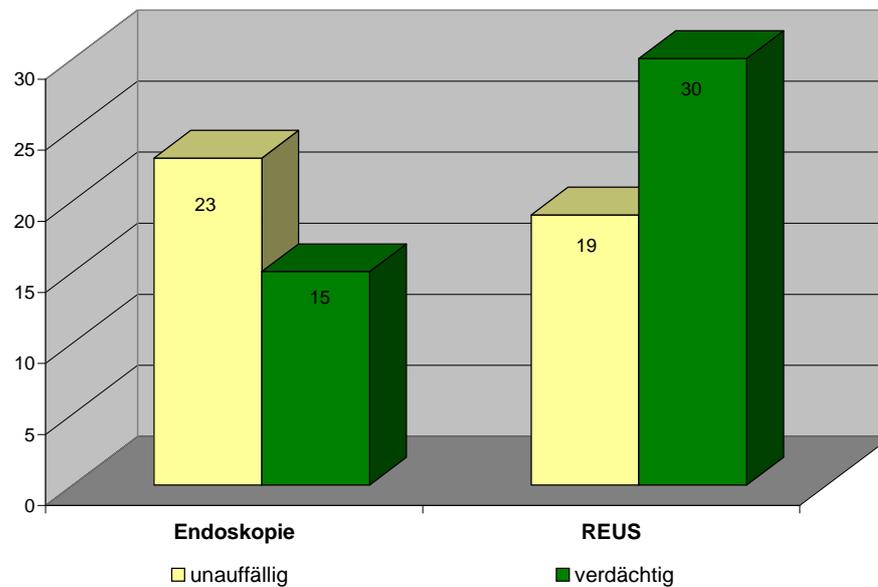


Abbildung 18: Biopsieuntersuchungen in n=49 Fällen mit den vorausgegangenen Befunden der rektalen bildgebenden Nachsorgeuntersuchungen

Trotz eines unauffälligen Befundes sowohl im REUS als auch in der endoskopischen Untersuchung wurde in 15 Fällen eine Probeexzision zur histologischen Abklärung entnommen. In den übrigen 34 Untersuchungen war der Befund mindestens einer Methode auffällig.

Die von den Untersuchern zur Beschreibung verwendeten Termini der als „verdächtig“ eingestuft Befunde, die letztendlich zu einer Biopsie veranlassten, sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Beschreibung „verdächtiger“ Strukturen im REUS

Dokumentierter Befund	
Rezidiv	Inhomogene(s) Raumforderung/Areal
Wandüberschreitender Befund	Fragliches Infiltrat
Residuum	echoleere Struktur
Unschärfe Begrenzung	Unruhige Schleimhaut
Irreguläre Wandbegrenzung	Verdickte Wand
Betonung der Echogenität	Echoarme Raumforderung/Auflockerung/Ausziehung
Aufgelockerte Wandschichtung	Verwaschene Muscularis
	Echoarmes Infiltrat

Betrachtet man speziell die 13 Rezidivpatienten, sind bei diesen 66 Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt worden. Bei neun der 13 Patienten ist in 33 Fällen ein REUS zum Einsatz gekommen. Zur Nachsorge wurde dabei mindestens einmal, höchstens 12 mal eine endosonographische Beurteilung hinzugezogen. Eine Einstufung der Befunde als unauffällig erfolgte bei 17 von 33 REUS Untersuchungsergebnissen (51,5%). Bei 12 von 33 Befunden des REUS in der Nachsorge war die Beurteilung „unsicher“ oder Rezidiv „verdächtig“ (Tabelle 20). Im Ergebnis konnte zehnmal kein Tumor perianal nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich im Verlauf in zwei Fällen im Bereich der Inguinalregion ein lokoregionäres Rezidiv, welches endosonographisch nicht zu beurteilen ist. In den anderen beiden Fällen bestätigten die weiterführenden Untersuchungen den Verdacht auf das Rezidiv. Hatten die Untersucher im REUS einen sicheren Anhalt für Tumor diagnostiziert, belegte die weiterführende Diagnostik in 100% der vier Fälle diesen Befund.

Tabelle 20: REUS Befunde in n=33 Fällen bei neun von 13 Rezidivpatienten und deren definitives Ergebnis

Konsequenz					
REUS		keine weiterführende Diagnostik	weiterführende Diagnostik - Ergebnis: NED	weiterführende Diagnostik - Ergebnis: Rezidiv	Σ
	unauffällig	9	8	0	17
	verdächtig	5	5	2	12
	Rezidiv	0	0	4	4
	Σ	14	8	11	33

In 23/33 Fällen wurde eine Endoskopie durchgeführt. Bei drei Patienten wurde bei unauffälligem endoskopischen aber unsicherem endosonographischen Befund eine Biopsie entnommen, die im definitiven Ergebnis keinen Tumor aufwies. In 24 von 33 Fällen wurde eine rektal-digitale Untersuchung dokumentiert (Tabelle 21).

Tabelle 21: Ergebnisse der durchgeführten rektalen Untersuchungen bei neun von 13 Rezidivpatienten bei n=33 Nachsorgeterminen

	rektal-digitale Untersuchung				endoskopische Untersuchung				
	unauffällig	Rezidiv "verdächtig"	nicht untersucht	Σ	unauffällig	Rezidiv "verdächtig"	nicht untersucht	Σ	
kein Rezidiv perianal	14	5	8	27	kein Rezidiv perianal	12	6	9	27
Rezidiv	0	5	1	6	Rezidiv	0	5	1	6
Σ	14	10	9	33	Σ	12	11	10	33

In allen Fällen, in welchen ein Rezidiv das definitive Ergebnis des jeweiligen Nachsorgetermins war, erzielten die rektalen Untersuchungsmethoden Endosonographie, rektal-digitale Untersuchung und Endoskopie einen übereinstimmenden Befund. Korreliert man die Methode REUS bezogen auf die 33 Nachsorgeuntersuchungen bei neun Rezidivpatienten und die rektal-digitale Untersuchung, so ergibt sich für den Kendall-Koeffizienten ein signifikanter ($p < 0,05$) Wert von $\tau = 0,44$, was die Annahme eines Zusammenhangs zwischen digitaler Untersuchung und REUS nicht unterstützt. Berechnet man die Korrelationskoeffizienten nach Kendall für den rektalen Ultraschall und die endoskopischen Verfahren ($\tau = 0,74$; $p < 0,01$), korrespondieren die betrachteten rektalen Untersuchungsmethoden mit der Methode REUS in den Nachsorgeuntersuchungen.

4.4.4 Rezidivtherapie

Eine Therapie kurativer Intension erfolgte bei acht der 13 Rezidivpatienten. In einem dieser Fälle war bei Absiedlungen in Leistenlymphknoten und erfolgter Lymphknotendisektion infolge von aufgetretenen Fernmetastasen nur noch eine palliative CHTH möglich. Zwei Patienten wurden bei solitär aufgetreten Fernmetastasen keiner weiteren Therapie unterzogen (best supportive care). Ein Patient erhielt eine palliative Bestrahlung des Rezidivs. Bei stenosierend wachsendem Tumor und Inoperabilität wurde einem Patienten ein Kolonstent implantiert.

Eine kurative Behandlung erfolgte entweder in Form einer abdominoperinealen Rektumexstirpation, einer Dissektion der Leistenlymphknoten, einer lokalen Exzision oder einer RTH bzw. RCHTH. In einigen Fällen fand eine Kombination dieser Verfahren Anwendung (Tabelle 22). Am Tumor verstarben acht der 13 Rezidivpatienten. Die übrigen fünf Patienten lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes tumorfrei.

Tabelle 22: Rezidivtherapie bei n=13 Patienten

Therapie	LR	LR+FM	FM
Kurative Intention			
Rektumexstirpation	1		
Lokale Exzision	1		
LK-Exstirpation	1		
RTH	1	1	
RCHTH	1		
RCHTH + Leisten-LK-Exstirpation	1		
Rektumexstirpation + Leisten-LK-Exstirpation	1		
Palliative Intention			
Leisten-LK-Exstirpation + CHTH		1	
Kolonstentimplantation	1		
RTH		1	
best supportive care			2

4.4.5 Kolostomierate

Eine Kolostomie war bei 20 der 60 Patienten während des Beobachtungszeitraumes aus verschiedenen Gründen notwendig. Den größten Anteil nehmen dabei die primär Rektum exstirpierten Patienten ein (Tabelle 23).

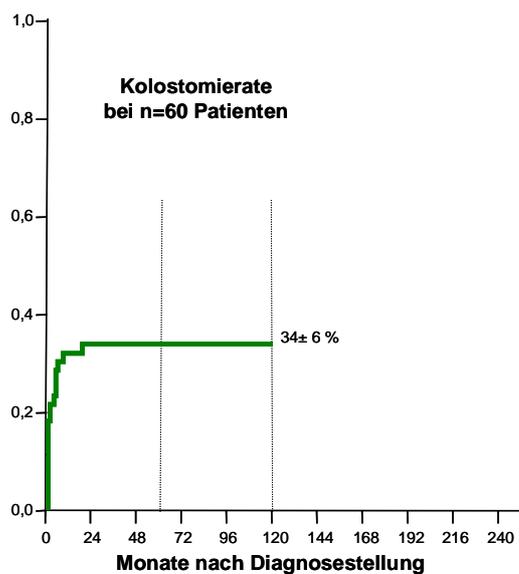


Abbildung 19: Kolostomierate

Tabelle 23: Kolostomieoperationen und deren Indikationen bei n=60 Patienten

Kolostomie	Häufigkeit	Prozent
keine	40	66,7%
vor RCHTH	1	1,7%
Rektumexstirpation	12	20%
davon:		
Ersttherapie	7	
Salvage-Operationen	3	
Neoadjuvante RTH	2	
Rezidivoperation	2	3,3%
palliativ	3	5%
wg. Inkontinenz	1	1,7%
wg. rectovag. Fistel	1	1,7%
Σ	60	100%

Die Rate der Operationen, die zu einer Kolostomie führten, betrug 34±6% (Abbildung 19). Dabei kolostomierte man von 1990 bis 1997 neun Patienten, in den Jahren ab 1998 bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes legte man bei elf Patienten einen Anus praeter naturalis an.

4.5 Spätergebnisse

Alle Patienten wurden bis zu ihrem Tod oder bis zum 31.12.2004 nachbeobachtet. Im Beobachtungszeitraum von 14 Jahren sind zwischenzeitlich 22 der 60 Patienten verstorben (36,7%). Die Todesursachen der 22 verstorbenen Patienten lassen sich in vier verschiedene Rubriken unterteilen.

Am Tumor sind 14 von 22 (63,3%) Patienten verstorben. Postoperative Wundheilungsstörungen mit darauffolgender Peritonitis sowie eine Reihe von Komplikationen führten bei zwei der 22 Patienten zum Tod (9,1%). Fünf Patienten sind aus anderer Ursache, jedoch tumorfrei verstorben (22,7%). Dabei waren in zwei Fällen das hohe Alter und die begleitenden körperlich limitierenden Erkrankungen als Ursache des Todes zu sehen. Bei den übrigen drei Patienten konnten als ursächliche Gründe des Todes eine Leberzirrhose, eine Lungenembolie und in einem Fall kein definitiver Anlass eruiert werden. Aufgrund des Fehlens von Informationen, konnte bei einem Patient der Life Status nicht definiert werden (4,5%). Eine detaillierte Analyse der am Tumor verstorbenen Patienten zeigt Tabelle 24.

Tabelle 24: Todesursachen der am Tumor verstorbenen Patienten n=14

Am Tumor verstorbene Patienten	Anzahl	prozentuale Häufigkeit
Primärtumor belassen/palliative Behandlung	6	42,9%
Fernmetastasen	3	21,4%
Lokalrezidiv	2	14,3%
Fernmetastasen + Lokalrezidiv	3	21,4%
Σ	14	100%

Der Einfluss folgender Faktoren wurde bezüglich ihrer Einwirkung auf das Überleben und das Auftreten von Rezidiven im Patientenkollektiv untersucht:

- Geschlecht
- Alter bei Diagnosestellung
- Therapiegruppe
- Spezielle Wandlage – Lokalisation des Primärtumors im Analkanal in horizontaler Ausbreitungsrichtung (Vorderwand, Hinterwand oder beide Anteile betreffend)
- Allgemeine Lage – Lokalisation des Primärtumors in vertikaler Ausbreitungsrichtung
- Differenzierungsgrad des Primärtumors
- Stadieneinteilung des Primärtumors
- T-Kategorie, N-Kategorie, M-Kategorie

4.5.1 Rate lokoregionärer Rezidive

Daten bezüglich der Rezidivraten waren für 53 von 54 (98,1%) der in kurativer Intention behandelten Patienten verfügbar. Bei einer Patientin war die Ermittlung des Rezidivstatus zum 31.12.2004 nicht möglich.

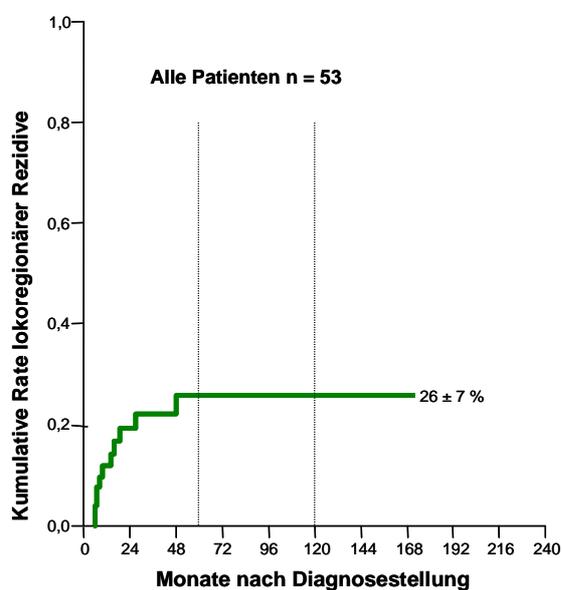


Abbildung 20: Rate lokoregionärer Rezidive

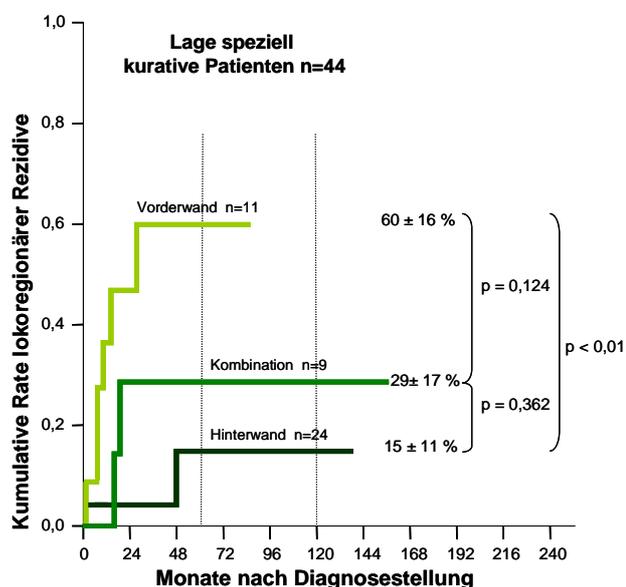


Abbildung 21: Rate lokal begrenzter Rezidive in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors

Die kumulative Rate lokoregionärer Rezidive nach zehn Jahren betrug $26 \pm 7\%$ (Abbildung 20). Die Untersuchung der Faktoren bezüglich ihrer Auswirkung auf das Auftreten eines Lokalrezidivs nach einem Zeitintervall von zehn Jahren lieferte nur für die Lokalisation des Tumors in horizontaler Ausbreitungsrichtung ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,01$). In der Gruppe der Patienten, bei welchen sich der Tumor an der Vorderwand des Analkanals befand, war die Rate mit $60 \pm 16\%$ viermal höher als bei Patienten mit einem Karzinom, welches die Hinterwand des Analkanals betraf ($15 \pm 11\%$) (Abbildung 21). Ein Einfluss der allgemeinen Lokalisation des Tumors im Analkanal konnte ohne statistische Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0,792$). Unterscheidet man bezüglich des Geschlechts, lag die Rate, der bei den weiblichen Patienten aufgetretenen lokal begrenzten Rezidiven, mit $31 \pm 8\%$ höher als bei den männlichen Patienten mit $11 \pm 11\%$ ($p = 0,171$) (Abbildung 22). Ohne statistische Signifikanz war der Unterschied der Rezidivraten Bezug nehmend auf Patienten unter 65 Jahren und älteren Patienten bei Diagnosestellung. Die Rate der Lokalrezidive betrug bei jüngeren Patienten $17 \pm 8\%$ vs. $40 \pm 14\%$ ($p = 0,153$) bei Patienten, die 65 Jahre und älter waren.

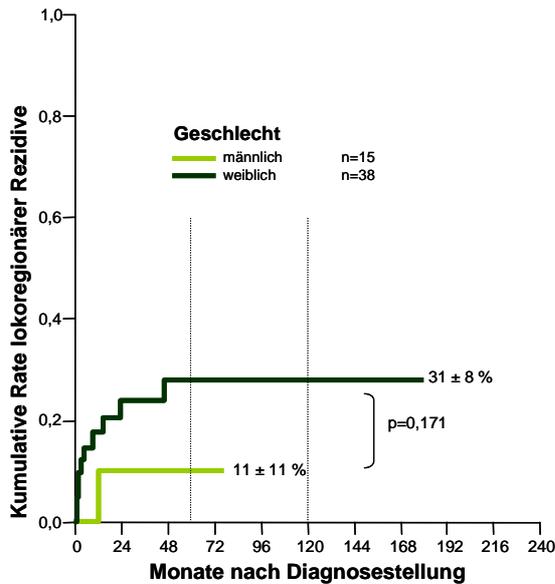


Abbildung 22: Rate lokoregionärer Rezidive bezogen auf das Geschlecht

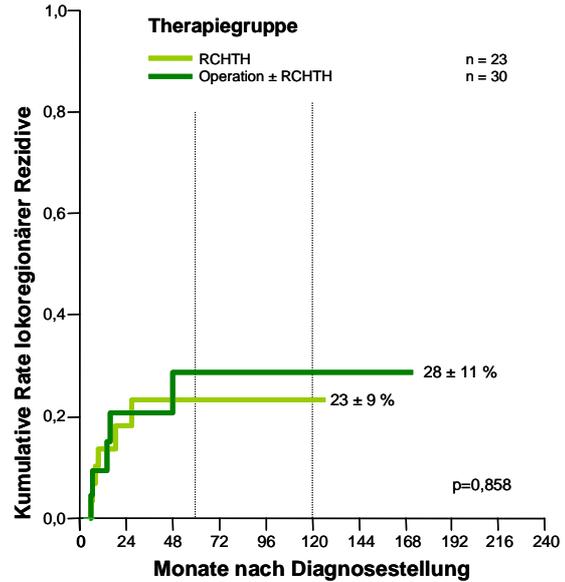


Abbildung 23: Rate lokoregionärer Rezidive bezogen auf die Therapiegruppe

Betrachtet man den Einfluss der Therapiegruppe auf die Rate der lokoregionären Rezidive (Abbildung 23), lässt sich feststellen, dass bei Patienten, die sich primär ausschließlich einer Radiochemotherapie unterzogen, die Rate wieder aufgetretener lokoregionärer Tumoren geringer war (23±9%) als bei den Patienten der anderen kurativen Therapiegruppen 28±11% (p=0,858).

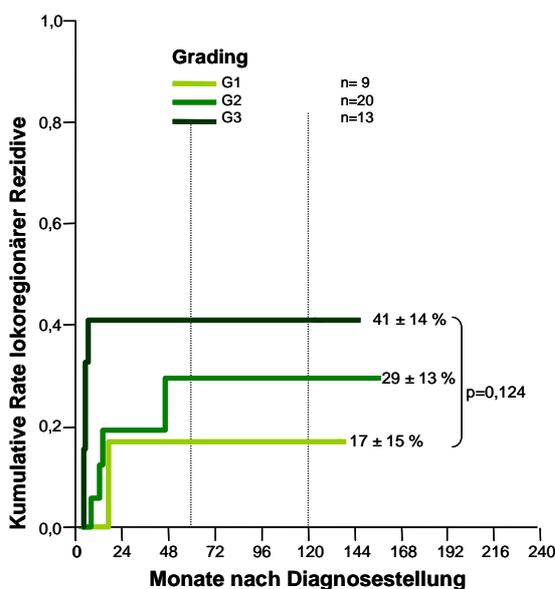


Abbildung 24: Rate lokoregionärer Rezidive bezogen auf den Differenzierungsgrad des Primärtumors

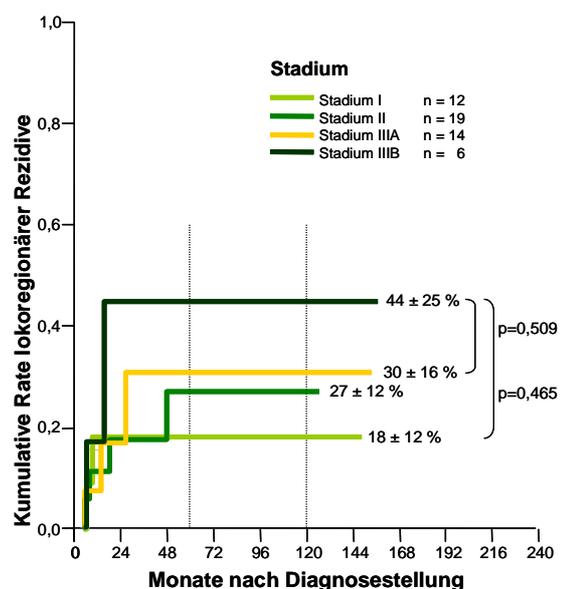


Abbildung 25: Rate lokal begrenzter Rezidive in Abhängigkeit vom Stadium des Primärtumors

Unter den als hoch maligne oder high grade eingestuft Primärtumoren betrug die Rate der lokoregionären Rezidive $41\pm 16\%$ (Abbildung 24). Zu den Tumoren des Differenzierungsgrades G1 ($17\pm 15\%$) und G2 ($29\pm 13\%$) ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,124$). Ein prognostisch relevanter Unterschied bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven für Analkarzinome mit einem Differenzierungsgrad G1 vs. G3 ist in Abbildung 24 erkennbar. Die lokale Rezidivrate zeigte eine Abhängigkeit vom Stadium des Primärtumors (Abbildung 25). Dies war nicht von statistisch signifikanter Wertigkeit. Im Stadium IIIB war die Rate mit $44\pm 25\%$ am höchsten, hingegen lag sie im Stadium I nur bei $18\pm 12\%$ ($p=0,465$).

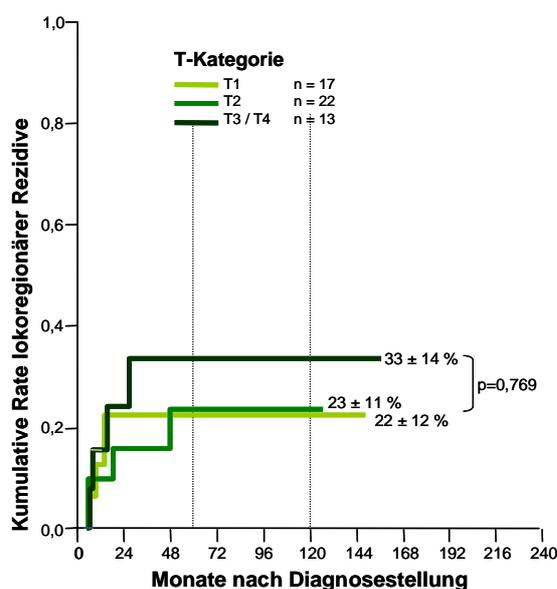


Abbildung 26: Rate lokoregionärer Rezidive bezogen auf den Einfluss der T-Kategorie

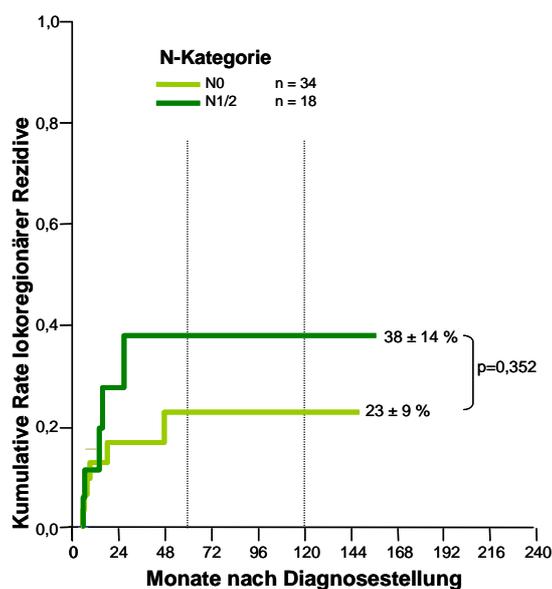


Abbildung 6: Rate lokal begrenzter Rezidive in Abhängigkeit von Absiedlungen in LK

T-Kategorie und N-Kategorie wurden ebenfalls bezüglich des Einflusses geprüft und allgemein kann man konstatieren, dass kleine Tumoren, T1 und T2 mit Raten von $22\pm 12\%$ und $23\pm 11\%$, negative Prognosefaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs waren als Tumoren der Kategorie T3 und T4 mit $33\pm 14\%$ ($p=0,769$). Dieser Unterschied erwies sich im Log-Rank-Test als statistisch nicht signifikant (Abbildung 26). Gleiches gilt für die N-Kategorie (Abbildung 27). In der Gruppe der Patienten mit tumorfreien Lymphknoten vor Primärtherapie war die Rate der lokal begrenzten Rezidive mit $23\pm 9\%$ geringer als bei Patienten mit einer oder mehreren befallenen Lymphknotenstationen $38\pm 14\%$ ($p=0,352$). Bei den Patienten mit M0 bei Diagnosestellung ergab sich eine Rate lokaler Rezidive von $27\pm 7\%$.

4.5.2 Globale Rezidivraten

Die Daten von 53 Patienten wurden mit dem Kaplan-Meier-Verfahren hinsichtlich des Auftretens jedweder Art von Rezidiven auf prognostisch korrelierende Faktoren untersucht. Die kumulative Rate aller Rezidive betrug nach zehn Jahren $44 \pm 25\%$ (Abbildung 28). Dabei ergab sich für die Geschlechterverteilung kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,106$). Die Rate war mit $37 \pm 9\%$ bei den weiblichen Patienten höher als mit $11 \pm 11\%$ bei den männlichen (Abbildung 29).

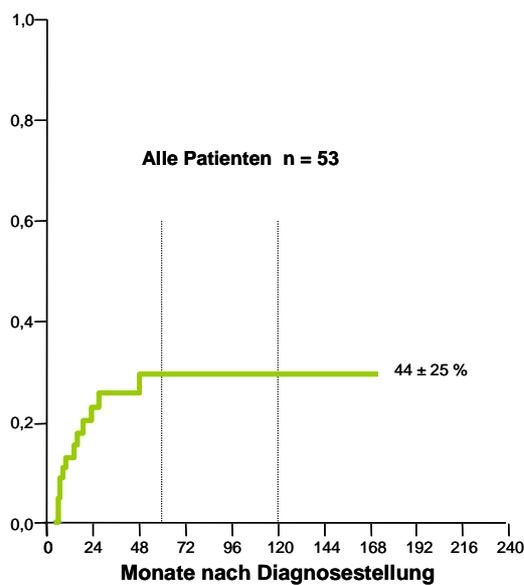


Abbildung 28: Rate Rezidive jeder Art bei n=53 Patienten

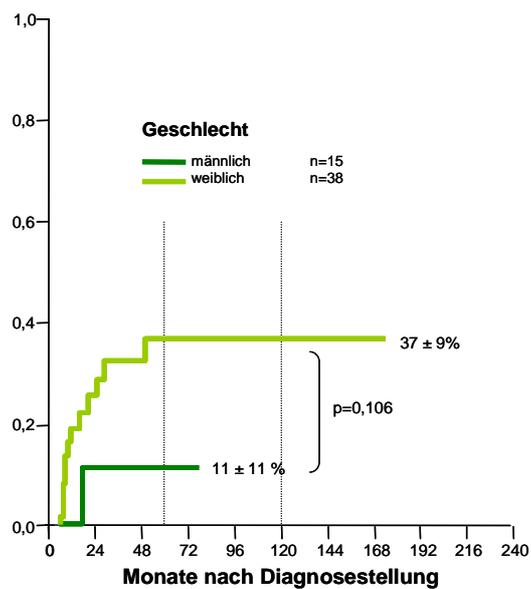


Abbildung 29: Geschlechtsspezifische Rate globaler Rezidive

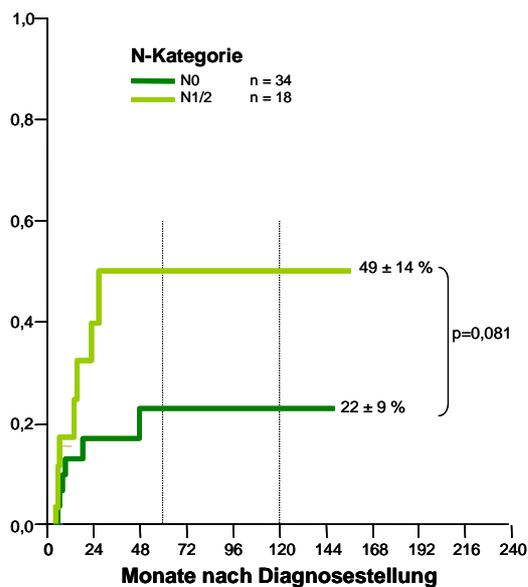


Abbildung 30: Rate Rezidive jeder Art in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

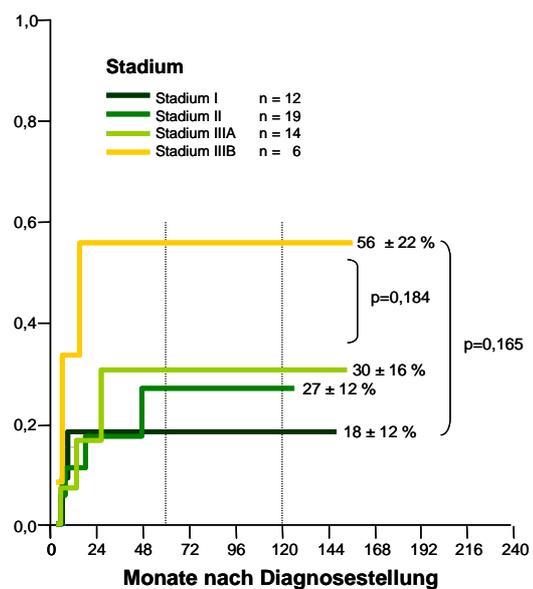


Abbildung 31: Rate Rezidive jeder Art in Abhängigkeit vom Stadium bei Erstdiagnose

Weder die T-Kategorie noch die N-Kategorie korrelierten statistisch signifikant mit dem Auftreten von Rezidiven jeder Art, wenngleich die Rate globaler Rezidive bei Primärtumoren mit Lymphknotenbefall ($49\pm 14\%$) um ein Vielfaches höher war als bei Patienten mit primär tumorfreien Lymphknoten ($22\pm 9\%$) ($p=0,081$) und ein Einfluss von Metastasen in Lymphknoten auf die Rezidivwahrscheinlichkeit abgeleitet werden kann (Abbildung 30). Bei Patienten mit einem Primärtumor T1 war die Rate globaler Rezidive mit $22\pm 12\%$ niedriger als bei T2 und T3/4 Tumoren. Hier wurden Raten von $33\pm 11\%$ bzw. $34\pm 14\%$ ermittelt ($p=0,898$). Die Rezidivraten für Patienten mit einem Primärtumor Stadium I und Stadium IIIB waren $18\pm 12\%$ vs. $56\pm 22\%$ ($p=0,165$). Dies spiegelte eine statistisch nicht signifikante höhere Wahrscheinlichkeit an einem Rezidiv zu erkranken für Tumoren des Stadiums IIIB im Vergleich zu Stadium I wider (Abbildung 31).

Des Weiteren wurde der Einfluss der speziellen Lokalisation des Tumors im Analkanal auf das Auftreten von Rezidiven jeder Art untersucht. Vorderwandtumoren standen signifikant ($p<0,01$) mit dem Auftreten von globalen Rezidiven (Abbildung 32) in Zusammenhang. Unter den Patienten, die 65 Jahre und älter waren, erkrankten doppelt so viele an einem Rezidiv, wie in der Gruppe der unter 65 Jährigen (Tabelle 25). Das Alter bei Diagnosestellung war eine Variable, welche das Auftreten von Rezidiven jeder Art signifikant ($p<0,05$) beeinflusste (Abbildung 33).

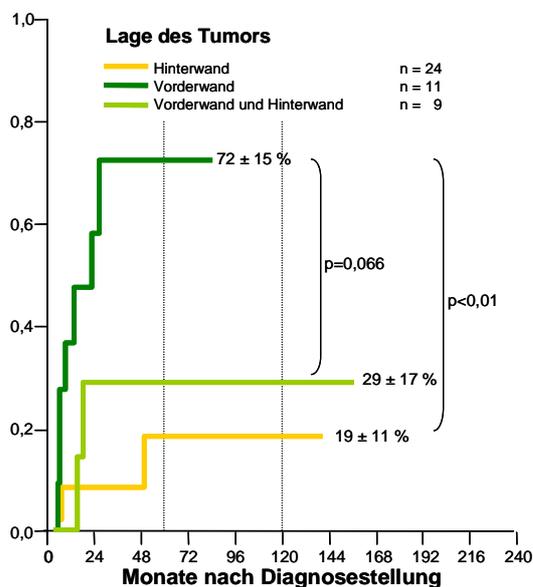


Abbildung 32: Lage des Primärtumors in Bezug zum Auftreten von Rezidiven

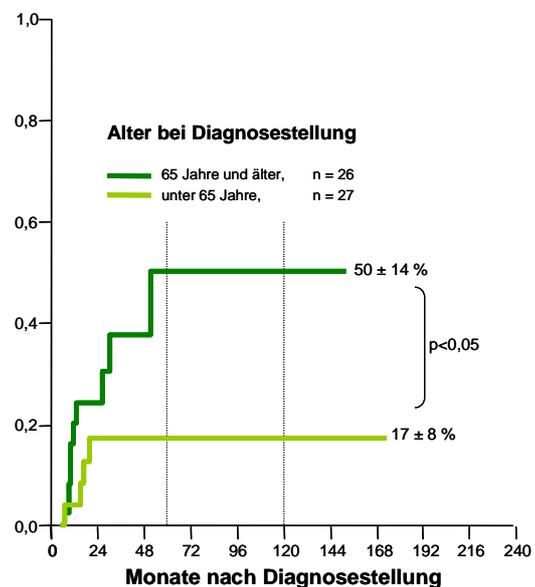


Abbildung 33: Rate aller Rezidive bezogen auf das Patientenalter bei Diagnosestellung

Tabelle 25: Häufigkeiten der Rezidive in zwei Altersgruppierungen bei n=53 Patienten

Rezidive der kurativ behandelten Patienten							
Alter	kein Rezidiv		Rezidiv		verstorben ohne Rezidiv		Σ
< 65 Jahre	22	85%	4	15%	0	0%	26
≥ 65 Jahre	11	41%	9	33%	7	26%	27
Σ	33	62%	13	25%	7	13%	53

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Stadium des Primärtumors bzw. dem Lymphknotenbefall bei Diagnose und dem Alter (Tabelle 26) zeigt, dass die Häufigkeitsverteilung der fortgeschrittenen Stadien in beiden Altersgruppen etwa gleich verteilt war. Acht in kurativer Intention behandelte Patienten, die 65 Jahre und älter waren, wiesen ein Stadium IIIA oder IIIB auf. In der Gruppe der jüngeren Patienten waren es 12.

Tabelle 26: Stadien der Tumoren bei n=51 Patienten in zwei Altersgruppierungen

Stadium					
Alter	I	II	IIIA	IIIB	Σ
< 65 Jahre	4	9	9	3	25
	33%	47%	64%	50%	49%
≥ 65 Jahre	8	10	5	3	26
	67%	53%	36%	50%	51%
Σ	12	19	14	6	51

Tabelle 27: Lymphknotenbefall bei Patienten in zwei Altersgruppen n=52

Lymphknotenbefall			
Alter	N0	N1; N2	Σ
< 65 Jahre	13	12	25
	38%	67%	48%
≥ 65 Jahre	21	6	27
	62%	33%	52%
Σ	34	18	52

Der Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lässt keine klare Tendenz bezüglich eines Zusammenhanges zwischen einer höheren N-Kategorie und Patienten ≥65 Jahren erkennen. Ältere Patienten wiesen seltener befallene Lymphknoten auf Patienten <65 Jahre (Tabelle 27).

Die Auswertung bezüglich eines Einflusses der Lokalisation des Primärtumors in vertikaler Ausbreitungsrichtung im Analkanal lieferte keine statistisch signifikanten Ergebnisse ($p=0,815$), zudem ließen die mittels Kaplan-Meier-Verfahren ermittelten Rezidivraten keine klinisch relevanten Aussagen zu. Gleichermäßen verhielt es sich mit den Rezidivraten bezogen auf die Therapiegruppen ($p=0,842$) und den Differenzierungsgrad ($p=0,580$). Die Rate globaler Rezidive unter den Patienten ohne Fernmetastasen bei Diagnosestellung betrug $28\pm 7\%$ ($p=0,147$).

4.5.3 Beobachtete Überlebensraten

Die 5 und 10 JÜR für alle Patienten betragen $64 \pm 7\%$ und $55 \pm 8\%$ (Abbildung 34).

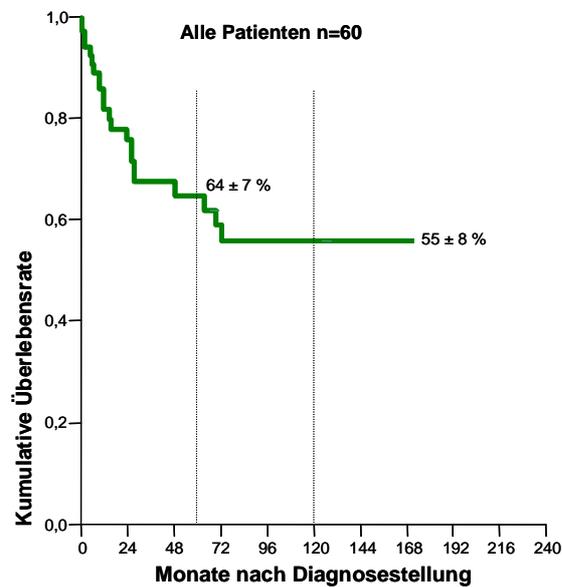


Abbildung 34: Überleben aller Patienten

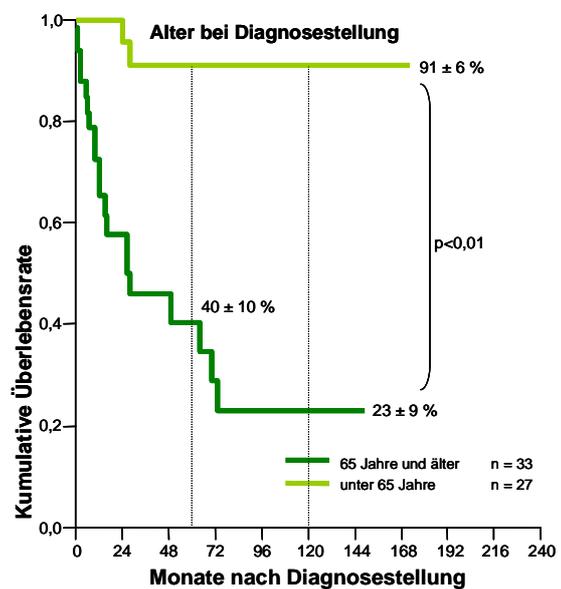


Abbildung 35: Überleben bezogen auf das Patientenalter

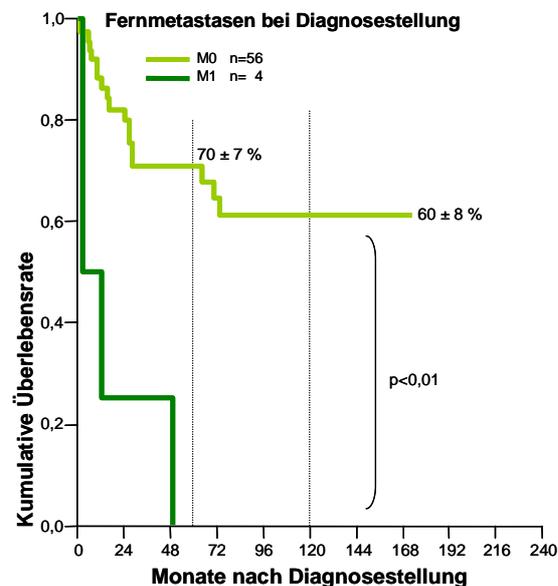


Abbildung 36: Zusammenhang zwischen Überleben und M-Kategorie

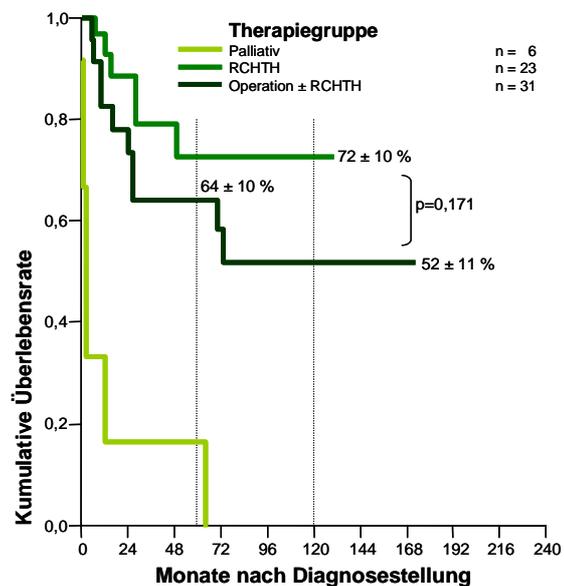


Abbildung 37: Überleben in Zusammenhang mit der erfolgten Therapie

Die Faktoren Primärtherapie, die allgemeine Lage des Tumors im Analkanal ($p=0,727$) und die spezielle Wandlage ($p=0,510$), Alter ($p < 0,01$), Geschlecht ($p=0,570$), T-Kategorie ($p=0,280$), N-Kategorie ($p=0,950$), M-Kategorie ($p < 0,01$) und der Differenzierungsgrad ($p=0,424$) wurden mit dem Kaplan-Meier-Verfahren auf ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben untersucht (Abbildungen 35 und 36). Statistische Signifikanz zeigten dabei

in der Analyse nur die M-Kategorie und das Alter bei Diagnosestellung. Die Therapieform war kein statistisch signifikant korrelierender Faktor ($p=0,171$) (Abbildung 37).

Für die T-Kategorie konnten keine statistisch signifikanten Überlebensraten ermittelt werden. Die Rate für das Gesamtüberleben betrug für T1 Tumoren $61,9\pm 13\%$, für T2 Tumoren $63,6\pm 11\%$ und für T3/T4 Tumoren $35,8\pm 14\%$. Für Tumoren $<5\text{cm}$ und benachbarte Organe infiltrierende Tumoren deutete sich eine deutlich schlechtere Prognose an.

4.5.4 Relative Überlebensraten

Betrachtet man das Überleben der 54 kurativ behandelten Patienten hinsichtlich der Todesfälle, die aufgrund des Analkarzinoms eingetreten sind und zensiert diese, so ergeben sich für die 5 bzw. 10 JÜR $80\pm 7\%$ bzw. $76\pm 7\%$ (Abbildung 38).

Bezüglich des Einflusses auf das tumorfreie Überleben wurden Geschlecht ($p=0,384$), Alter ($p<0,01$), Primärtherapie ($p=0,937$), T-Kategorie ($p=0,675$), N-Kategorie ($p<0,05$) und die M-Kategorie ($p=0,090$) untersucht. Patienten mit einem T1 bzw. T2 Tumoren wiesen eine relative Überlebensrate von $92\pm 9\%$ bzw. $71\pm 11\%$ auf. Waren die Tumoren $<5\text{cm}$ oder infiltrierten benachbarte Organe, betrug das tumorfreie Überleben $71\pm 14\%$.

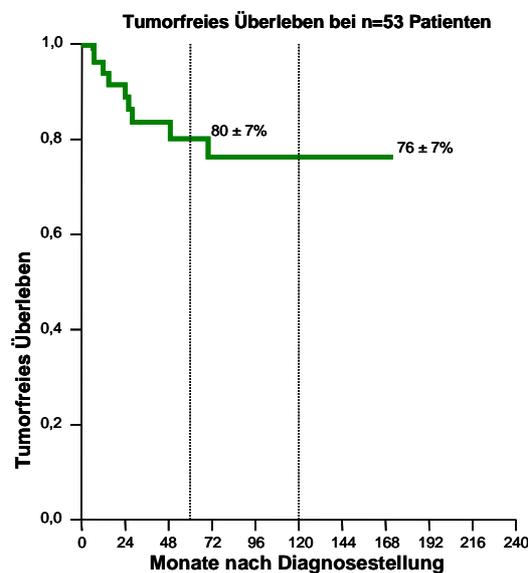


Abbildung 38: Relatives Überleben bei 53 kurativ behandelten Patienten

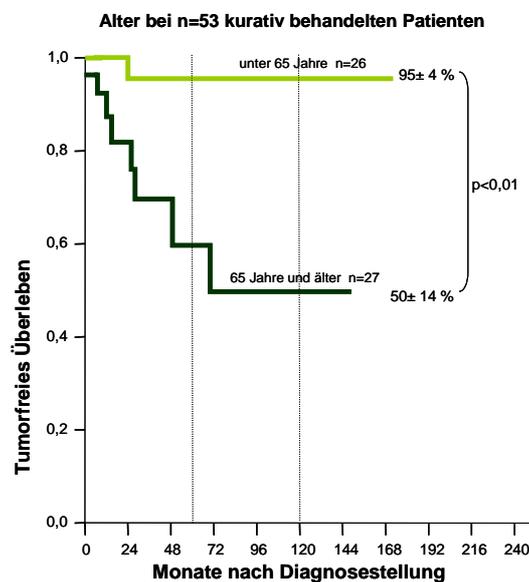


Abbildung 39: Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit vom Patientenalter bei Diagnosestellung

Einen signifikanten Einfluss auf das tumorfreie Überleben hatten sowohl das Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Abbildung 39) als auch die N-Kategorie bei Primärdiagnose. Patienten, bei welchen der Tumor nach dem 65. Lebensjahr entdeckt wurde, hatten eine signifikant geringere tumorfreie Überlebensrate ($50\pm 14\%$) als Patienten unter 65 Jahren ($95\pm 4\%$).

Abbildung 40 verdeutlicht, dass Patienten mit einem Befall von Lymphknoten der Arteria iliaca und/oder Lymphknoten der Leistenregion einer Seite eine signifikant höhere Ereignishäufigkeit am Tumor zu versterben besaßen, als Patienten, bei welchen keine Lymphknoten bei Diagnosestellung infiltriert waren.

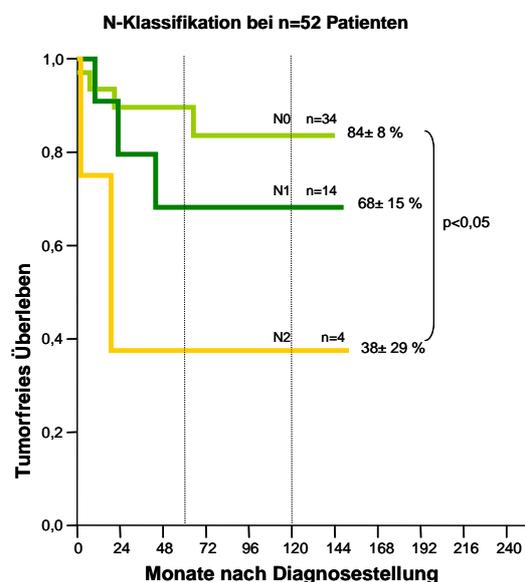


Abbildung 40: Tumorbereinigte Überlebensrate bezogen auf die N-Kategorie bei Diagnosestellung

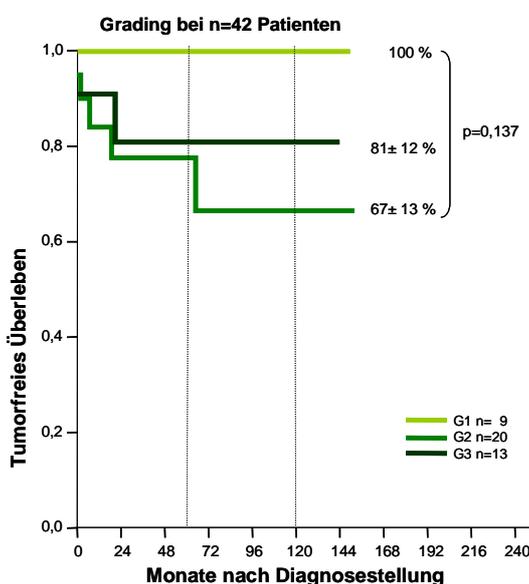


Abbildung 41: Tumorfreies Überleben bezogen auf den Differenzierungsgrad des Primärtumors

Der Differenzierungsgrad (Abbildung 41) und die Lage des Primärtumors im Analkanal in vertikaler ($p=0,295$) bzw. in horizontaler ($p=0,288$) Ausbreitungsrichtung (Abbildungen 42 und 43) deuten eine Abhängigkeit an, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Patienten ($n=7$) mit Analrandkarzinom überlebten tumorfrei.

Je weiter sich der Primärtumor in Richtung Rektum ausdehnte ($n=13$), umso geringer war das relative Überleben ($58\pm 17\%$). Patienten mit Vorderwandtumoren ($57\pm 16\%$) verstarben häufiger am Tumor als Patienten, bei welchen der Tumor auf die Hinterwand ($79\pm 12\%$) begrenzt war bzw. beide Bereiche umfasste ($86\pm 13\%$) und eine Kombination darstellte ($p=0,288$).

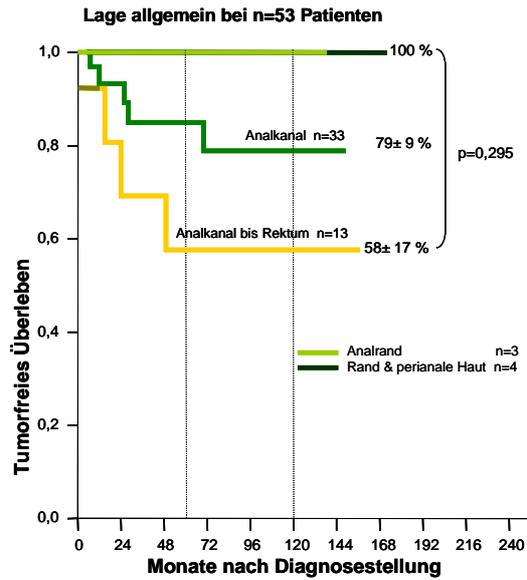


Abbildung 42: Lagebezogene tumorbereinigte Überlebensrate in vertikaler Ausdehnung

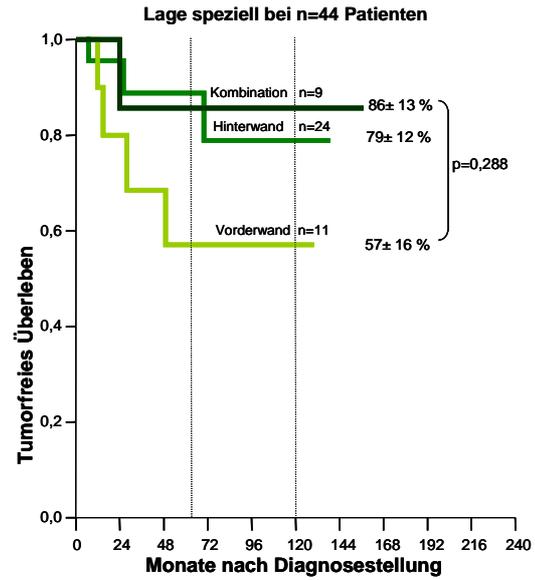


Abbildung 43: Lagebezogene tumorbereinigte Überlebensrate in horizontaler Ausdehnung

Die relative Überlebensrate der RCHTH – Gruppe war mit $76 \pm 7\%$ nach fünf und nach zehn Jahren geringer als die tumorfreie Überlebensrate der primär operierten Patienten ($83 \pm 15\%$) ($p=0,937$).

5. Diskussion

Analkarzinome repräsentieren mit ca. 1,5% den kleinsten Anteil aller gastrointestinalen Tumoren (BENDELL und RYAN 2003). Sie umfassen weniger als 5% der Karzinome des Kolon, Rektum und Anus (DE PARADES et al. 2007), jedoch weisen die Forschungsergebnisse der letzten Dekade auf die steigende Inzidenz und damit die verstärkte Konfrontation in Diagnostik, Therapie und Nachsorge mit dieser Erkrankung hin (TOLMOS et al. 1997, FRISCH et al. 2002, MAGGARD et al. 2003, ZIMMERMANN et al. 2006, URONIS und BENDELL 2007).

Karzinome sind häufiger im *Analkanal* (80%) lokalisiert als im Bereich des *Analrandes* und der perianalen Haut (20%) (SEEGENSCHMIEDT und BETZLER 2001).

SHEPHERD et al. zeigten bereits 1990, dass eine Unterteilung der histologischen Subtypisierung des Plattenepithelkarzinoms keinen prognostischen Wert hat. Mehr als 85% der Karzinome der Analregion sind Plattenepithelkarzinome (FUCHSHUBER et al. 1997), wobei die Unterteilung in die Subtypen laut WHO-Klassifikation entfällt und für alle Karzinome der diagnostische Begriff Plattenepithelkarzinom gebraucht wird, welcher alle Subkategorien umfasst (FENGER et al. 2000, HABOUBI et al. 2007). Auf eine Beschreibung der vorherrschenden Zellgrößen und Angaben zu basaloidem (früher als kloakogen bezeichnet) oder kleinzelligem Charakter sollte dennoch Wert gelegt werden, da diese in hohem Maße mit einer HPV Infektion assoziiert sind.

Darüber hinaus lassen sich humane Papillomaviren bei fast allen Zervix-, Vulva- und Peniskarzinomen nachweisen (FRISCH 2002). Im Patientengut litten zwei Patientinnen während des Beobachtungszeitraumes an einem Vulvakarzinom und eine Patientin an einem Zervixkarzinom, was die Assoziation zwischen humanen Papillomaviren, die ein Zervix- oder Vulvakarzinom bedingen und Analkarzinomen hervorhebt.

Die retrospektive Analyse zeigt eine ansteigende Häufigkeit der Diagnose Analkarzinom im Beobachtungszeitraum. Wurden in den ersten fünf Jahren elf Tumoren des Analbereiches diagnostiziert, waren es in den Jahren 2000-2004 schon 29 Patienten.

Das Analkarzinom manifestiert sich gemäß der Literaturangaben zumeist in der sechsten bis siebten Lebensdekade (ZIMMERMANN et al. 2006), was sich in der untersuchten Patientengruppe mit einem Altersmedian von 65 Jahren bestätigt.

Die Geschlechterverteilung Frauen zu Männern (in etwa 3:1) der in der AVGC Jena gesehenen Patienten ist vergleichbar mit anderen retrospektiven Analysen, in welchen ebenfalls ein Überwiegen der weiblichen Patienten zu verzeichnen war (GAMSTATTER et al. 1977, HERZOG et al. 1994, CHAUVEINC et al. 2003, FERRIGNO et al. 2005).

Entsprechend der Literaturangaben (FUCHSHUBER et al. 1997, HATZARAS et al. 2005, ZIMMERMANN et al. 2006, VIETHARSDOTTIR et al. 2006) wiesen unsere Patienten mit 93,3% am häufigsten Plattenepithelkarzinome auf und die Tumoren waren in 86,6% der Fälle im *Analkanal* lokalisiert (SEEGENSCHMIEDT und BETZLER 2001).

Die Geschichte der Behandlung der Analkarzinome von der Rektumexstirpation zur kontinenzerhaltenden RCHTH spiegelt eine stete Verbesserung der Überlebensraten wider. Zahlreiche Studien belegen eine höhere Überlebensrate für Patienten, die primär eine RCHTH erhalten haben (TOUBOUL et al. 1995, TOLMOS et al. 1997, Mai et al. 2002), dabei wird der CHTH ein wesentlicher Einfluss in der Kontrolle der lymphatischen Ausbreitung zugeschrieben (BARTELINK et al. 1997, DENIAUD-ALEXANDRE et al. 2003).

Die alleinige lokale Exzision eines Analkarzinoms kann für kleine und oberflächlich gelegene Tumoren in Erwägung gezogen werden. Die Grenze der Indikation zur alleinigen lokalen Resektion wird mit einer Tumorgöße <2cm angegeben (AWMF 2000, ZIMMERMANN et al. 2006). Darüber hinaus sind R0 und G1 festgeschriebene Voraussetzungen für die alleinige Tumorresektion.

Der Wechsel im Therapiemanagement hat nicht zuletzt Auswirkungen auf die posttherapeutische Betreuung der Patienten. ZIMMERMANN et al. 2006 beschreiben das Analkarzinom als vorrangig lokal begrenzten Tumor, da Lokalrezidive größtenteils im Bereich des Anus auftreten und die lokoregionären Lymphknoten nur selten befallen sind.

Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose wird eine Generalisierung des Analkarzinoms in nur 9-10% der Fälle beschrieben (HUNG et al. 2003, URONIS und BENDELL 2007).

Unter den Patienten, die sich im Zeitraum zwischen 1990 und 2004 in Jena vorstellten, lag die prozentuale Häufigkeit der aufgetretenen Fernmetastasen bei Diagnosestellung mit 6,7% deutlich niedriger als bei den bisher veröffentlichten Berichten. Insgesamt sind im Beobachtungszeitraum bei 9 von 60 Patienten Fernmetastasen aufgetreten (15%). Im Verlauf lag die Häufigkeit einer Fernmetastasierung bei 8,3%, welche der von SERKIES et al. 2003 beschriebenen prozentualen Häufigkeit von 6% nahe kommt.

Gleichermaßen verhält es sich mit der Häufigkeit der aufgetretenen Lokalrezidive von 20,4%. INDINNIMEO et al. 2001 beschreiben eine prozentuale Häufigkeit von 28%, HUNG et al. 2003 dagegen in einer reinen CHTH orientierten Arbeit, konstatieren in 17% der Fälle ein lokales Tumorrezidiv. MARTI und PIPARD 1989 dokumentieren Häufigkeiten von 14-27%. Aufgrund der heterogenen Patientengruppe und den nicht einheitlich angewendeten Therapiestrategien sind Vergleiche nicht repräsentativ.

Aus den hier dokumentierten Ergebnissen, die den Daten der Literatur nicht grundsätzlich widersprechen, lässt sich folgendes Resümee ableiten. Auf die lokale Kontrolle des Analbereiches muss in der Nachsorge ein Akzent gesetzt werden, um eine Früherkennung von Lokalrezidiven anzustreben, da das Analkarzinom vorrangig lokal Rezidive ausbildet (INDINNIMEO et al. 2001, ZIMMERMANN et al. 2006).

Dabei sollten neue und bewährte Untersuchungstechniken zum Einsatz kommen. Die von INDINNIMEO et al. 2006 vorgeschlagenen Untersuchungsmethoden in der Nachsorge können hier ebenfalls priorisiert werden. Neben der rektal-digitalen Untersuchung, der Endoskopie ggf. mit einer Probeexzision und der Sonographie der Inguinalregion stellt der REUS eine komplettierende Untersuchungsmethode dar.

Die Therapieoptionen gestalteten sich aufgrund des betrachteten Zeitraumes von 14 Jahren in unterschiedlicher Weise. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich der Wandel von operativen Techniken zur RCHTH nachvollziehen. Gegenteiliges könnte die hohe Kolostomierate von 34% suggerieren. 1/3 der behandelten Patienten erhielt im Beobachtungszeitraum einen künstlichen Darmsausgang. Ähnliche Zahlen findet man in der Literatur. SERKIES et al. 2003 beschreiben in ihrer Studie zur konservativen Behandlung bei 35 Analkarzinompatienten eine 5-Jahres-Kolostomierate von 37%.

DE BREE et al. 2007 sprechen von einem hohen Risiko einer notwendigen Kolostomie nach erfolgloser RCHTH. In dem von ihnen beobachteten Patientengut erhielten 34% der primär bestrahlten Patienten einen Anus praeter naturalis. Ein Vergleich dieser Patientengruppe mit den Literaturdaten gestaltet sich schwierig, da in den neunziger Jahren die Rektumexstirpation teilweise noch als Therapie der ersten Wahl eingesetzt wurde und die Kolostomie in diesem Zeitraum nicht nur nach Salvage-Operationen vorgenommen wurde (MARTI und PIPARD 1989, SERKIES et al. 2003, TOUBOUL et al. 2003). Zudem kommt die Kolostomie häufig sowohl bei stenosierenden als auch bei den Sphinkter infiltrierenden Karzinomen und einer daraus resultierenden Inkontinenz zur Anwendung. Auch im Fall einer rektovaginalen Fistel, welche schwierig therapierbar ist, wird u.U. eine dauerhafte Kolostomie durchgeführt. Die Rate von 1/3 notwendiger Kolostomien bei dem vorliegenden Patientenkollektiv ist eindrücklich. Des Weiteren impliziert dies, dass die Rektumexstirpation immer noch eine wesentliche Rolle spielt. Nicht nur als Salvage-Operation sondern auch bei Patienten, die eine Chemotherapie und Radiatio aufgrund von Nebenwirkungen nicht vertragen, kommt eine abdominoperineale Rektumexstirpation in Betracht. Jedoch muss man davon ausgehen, dass der Eingriff der Amputation des Rektums für das Rektumkarzinom konzipiert wurde, da der lymphogene Metastasierungsweg ins Mesorektum unterbunden wird.

Für das Analkarzinom sind aber der iliaceale und inguinale Lymphabfluss zu berücksichtigen, welche durch eine Rektumexstirpation intakt bleiben. Deshalb wird im Rahmen einer Rektumexstirpation häufig die Dissektion der Leistenlymphknoten durchgeführt (GAMSTATTER et al. 1977). Entscheidend für die Aufklärung der Patienten im Vorfeld der Erstbehandlung sollte demnach die Einbeziehung der Möglichkeit der nicht-kontinenzhaltenden Maßnahmen sein (MOORE und GUILLEM 2002).

Das Ziel dieser Arbeit war es Einflussfaktoren auf die Überlebens- und Rezidivdaten der in Jena behandelten Patienten zu betrachten. Wenngleich nur wenige Unterschiede der untersuchten Einflussgrößen statistisch signifikant waren, sind die Ergebnisse dennoch von klinischer Relevanz.

Überleben:

Mit 64% liegt die 5-Jahres-Rate für das Gesamtüberleben dieser retrospektiven Studie im Bereich der in der Literatur angegebenen Überlebensraten (69% – HAAVERSTAD et al. 1993, 68% – NILSSON et al. 2005, 60-70% – ZIMMERMANN et al. 2006). ROSEAU et al. 1994 geben Überlebensraten zwischen 55-64% an, für den Zeitraum als die Rektumexstirpation zwar schon als erste Therapieoption obsolet war, aber dennoch häufig zum Einsatz kam. In großen Studien konnten die Differenzierung des Primärtumors, die T- und N-Kategorie als prognostische einfließende Faktoren herausgestellt werden (CHAPET et al. 2007, HOHENBERGER und RAU 1998).

In der univariaten und multivariaten Analyse der Überlebenszeiten bestätigte sich dieser Sachverhalt für das vorliegende Patientenkollektiv, jedoch für die T-Kategorie und den Differenzierungsgrad ohne statistische Signifikanz. Patienten mit gut differenzierten Tumoren wiesen ein Gesamtüberleben von 100% auf. Die Überlebensrate lag für Patienten mit T1 und T2 Tumoren im Bereich von 61,9% bzw. 63,6%, für Patienten mit T3/T4 Tumoren bei 35,8%. Dies bestätigt die in der Literatur publizierte schlechte Prognose für Patienten mit Tumoren >5cm bzw. die Nachbarorgane infiltrierende Tumoren (TOUBOUL et al. 1995, GRABENBAUER et al. 1995, GIOVANNINI et al. 2001, NILSSON et al. 2005).

URONIS und BENDELL 2007 beschreiben in ihrer Abhandlung zum Analkarzinom für Patienten mit T4 Tumoren eine Rate für das Gesamtüberleben von unter 50%. TOUBOUL et al. 1995 stellten in ihrer Studie zur konservativen vs. operativen Therapie bei Tumoren ≥ 5 cm eindeutig heraus, dass für Patienten mit T4 Karzinomen ein entscheidender Vorteil für das Überleben und die lokale Tumor Kontrolle besteht, wenn eine Kombinationstherapie aus adjuvanter RTH und Operation angestrebt wird.

Der Einfluss des Lymphknotenstatus bei Primärdiagnose wird von SHEPHERD et al. 1990, NILSSON et al. 2005 und TOURNIER-RANGEARD et al. 2007 dargestellt und als prognostisch relevanter Faktor für das Überleben eingestuft. Dieser Sachverhalt konnte für das tumorfreie

Überleben und die N-Kategorie in unserer Analyse herausgestellt werden. Nach fünf Jahren lag die Überlebensrate mit 80% ($p < 0,01$) im Bereich der relativen Überlebensraten anderer Patientenkollektive (69% HAAVERSTAD et al. 1993, 84% MAGGARD et al. 2002, 77% HUNG et al. 2003)

Höhere Überlebensraten von Patienten, die ausschließlich mit einer konservativen RCHTH behandelt wurden, konnten in diesem Patientengut gezeigt werden, jedoch besteht keine Aussagefähigkeit zur Evaluation der verschiedenen Therapien, da retrospektive Analysen keine randomisierten Gruppen umfassen, Confounder auftreten und in dieser Arbeit eine begrenzte Anzahl von Patienten betrachtet wurde.

Das Gesamtüberleben betrug für die RCHTH – Gruppe 72%. Patienten, welche nur operiert wurden bzw. adjuvant oder neoadjuvant eine Bestrahlung erhielten, wiesen eine Überlebensrate von 51% auf. HAAVERSTAD et al. 1993 gibt für Patienten mit RCHTH als Primärtherapie ein Gesamtüberleben von 90% an, für operierte Patienten 61%.

Eindrücklich konnte der Einfluss des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf das Überleben dargestellt werden. Patienten, die 65 Jahre und älter waren, hatten im tumorfreien Überleben und im Gesamtüberleben eine signifikant schlechtere Prognose als jüngere Patienten. Analoges wurde von NILSSON et al. 2005 in ihrem Überblick zum Analkarzinom bei 308 Patienten beobachtet.

Wenngleich die Anzahl der M1-Kategorie Patienten bei Diagnosestellung gering war (6,7%), kann man das Vorhandensein von Fernmetastasen als einen negativ prognostischen Faktor im Hinblick auf das Gesamtüberleben ansehen. Alle Patienten, die als M1 im TNM-Klassifikationsschema bei der Primärdiagnose eingestuft wurden, starben in den ersten fünf Jahren des Beobachtungszeitraumes ($p < 0,01$).

TOURNIER-RANGEARD et al. 2007 publizieren in ihrer Abhandlung zu Prognosefaktoren des Plattenepithelkarzinoms des Analkanals neben der T- und N-Kategorie auch die Fernmetastasen als Einflussgröße auf das Überleben.

Rezidive:

Multivariate Analysen haben gezeigt, dass mit höherer T- und N-Kategorie auch die Rate der lokoregionären Rezidive steigt. Die Tendenz ist zwar im untersuchten Patientengut ähnlich, jedoch konnte keine statistische Signifikanz ermittelt werden (ZIMMERMANN et al. 2006, DAS et al. 2007).

Die Raten lokoregionärer Rezidive im untersuchten Patientengut (Stadium I 18%, Stadium II 27%, Stadium IIIA 30% und Stadium IIIB 44%) korrespondieren mit Daten der Literatur. TOURNIER-RANGEARD et al. 2007 beschreiben in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse (Stadium I 12%, Stadium II 31% Stadium IIIA 33% und Stadium IIIB 40%).

ZIMMERMANN et al. 2006 geben das Patientenalter < 66 Jahre als negativen prognostischen Faktor für die Entstehung eines lokalen Tumorrezidivs an. Für die globalen und lokalen Rezidivraten konnte dieser Sachverhalt hier bestätigt werden, statistisch signifikant nur in Bezug auf Rezidive jeder Lokalisation, jedoch eindeutig mit klinischer Relevanz.

Häufig besteht bei älteren Patienten eine Therapiebegrenzung sowohl für die Verträglichkeit einer CHTH als auch für die Durchführung eines operativen Eingriffs, aufgrund von Komorbiditäten, der Lebenserwartung und der Toleranz der Behandlung. Diesen Sachverhalt schildern CHAUVEINC et al. 2003. Sie weisen deutlich auf die Limitierungen der Dosen bei CHTH für ältere Patienten hin. In ihrer Abhandlung zur Krebserkrankung bei älteren Patienten resümieren CARRECA et al. 2005, dass jede anti-neoplastische Therapieplanung die sozialen und gesundheitlichen Umstände der Patienten berücksichtigen sollte.

Als zusätzlicher Faktor mit signifikantem Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven ist die Lage des Tumors im Bereich der Vorderwand des Analkanals zu verzeichnen. Im Vergleich zu an der Hinterwand gewachsenen Tumoren (19%) betrug die Rate globaler Rezidive für die Vorderwandtumoren 72% ($p < 0,01$). Selbiges konnte hier für das Auftreten von Lokalrezidiven nachgewiesen werden. Die Rate aufgetretener LR unter den Vorderwandtumoren betrug 60%, unter den an der Hinterwand lokalisierten Tumoren 15% ($p < 0,01$).

Zu diesem Sachverhalt sind keine vergleichbaren Berichte in der Literatur aufzufinden. Lediglich ein Einfluss der Tumorausdehnung über $1/3$ der Zirkumferenz wurde als negativ prognostischer Faktor für die Entstehung eines Tumorrezidivs publiziert (ZIMMERMANN et al. 2006).

Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen der anatomisch engen Verbindung des Rektums und der weiblichen Genitalregion bzw. dem Lymphabfluss. Dieser erfolgt, bei Lage des Tumors unterhalb der Linea dentata, vom Analkanal in die iliacalen, inguinalen und femoralen Lymphknoten, wohingegen Tumoren mit Lokalisation über der Linea dentata in die perirektalen und paravertebralen Lymphknoten drainieren. Karzinome, die weit proximal im Bereich der Linea anorectalis liegen, metastasieren in das untere mesenteriale System (URONIS und BENDELL 2007). Inkonstant und variabel im Auftreten sind die anorektalen Lymphknoten, die jedoch auch für das Auftreten von Rezidiven von Bedeutung sein könnten (HOHENBERGER und RAU 1998).

Die vorliegende Analyse der Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von globalen Rezidiven zeigte einen Unterschied zwischen Männern und Frauen ($p = 0,106$). Die Rate war bei den weiblichen Patienten mit $37 \pm 9\%$ höher als bei den männlichen mit $11 \pm 11\%$. Dies kommt erwartungsgemäß aufgrund der Struktur des Patientengutes (16 Männer, 44 Frauen) zustande und bleibt ohne klinisch relevanten Einfluss.

Spezielles Augenmerk wurde auf die Nachsorgemethode REUS gelegt. Es erfolgte eine Evaluation des REUS im Vergleich zu anderen endoanalen Untersuchungstechniken in der Nachbetreuung der Karzinompatienten.

Prospektive Studien belegen eindeutig die Wertigkeit des REUS T-Stagings als Prognosefaktor im Hinblick auf die Lokalrezidivrate (GIOVANNINI et al. 2001). Des Weiteren ist die Methode des REUS als akkurat und objektiv in der Bestimmung der Infiltrationstiefe und der anschließenden Therapieplanung bei anorektalen Pathologien anzusehen (HOHENBERGER und RAU 1998, KUMAR und SCHOLEFIELD 2000, TARANTINO et al. 2000).

Die Auseinandersetzung mit einer Wertigkeit des REUS als Prognosefaktor war nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit, wenngleich man die Methode REUS mit den ausgewerteten Daten als „sicher“ für das prätherapeutische Staging einstufen kann. Die Datenlage ist aber unzureichend, um weiterführende Aussagen treffen zu können.

Dem REUS wird in der Diagnostik der Analkarzinome eine wichtige, für die Rektumkarzinome bereits bewiesene, Stellung beigemessen (AHMAD et al. 2002, DRUDI et al. 2003). Der Vergleich mit der Literatur bestätigt den REUS als exzellente und leicht durchführbare Methode für das Staging bei Analkarzinomen (SUDOL-SZOPINSKA et al. 2002, FELT-BERSMA und CAZEMIER 2006).

Mit einer Treffsicherheit von 86,1% im Bereich der T-Kategorie und 94,4% Übereinstimmung zwischen endosonographischem Staging und der definitiv vorgenommenen TNM-Klassifikation liegt das hier erzielte Ergebnis im Bereich der Angaben in der Literatur zu diesem Aspekt.

NOVELL et al. 1993 publiziert eine Exaktheit von 85,7% für das endosonographische Staging bei Analkarzinom, welche mit dem vorliegenden Resultat vergleichbar ist.

Neuere Studien zeigen, dass der dreidimensionale Ultraschall gegenüber dem zweidimensionalen deutliche Vorteile in der praetherapeutischen Beurteilung von pararektalen Lymphknoten und der Tumordinfiltration hat (CHRISTENSEN et al. 2004).

In Anbetracht der Kosten und ähnlicher Leistungsmerkmale des REUS ist ein MRT nur in unsicheren Situationen und als Zusatzdiagnostik bei notwendigen Beckenübersichtsaufnahmen anzuwenden (ENGIN 2006).

5.1 Die Endosonographie in der Nachsorge

Wenngleich der REUS als genaueste Untersuchungsmethode für das Staging beim Rektumkarzinom dargestellt (AHMAD et al. 2002) und in der Früherkennung von Rezidiven des Rektumkarzinoms als „the better way“ angesehen wird (NOVELL et al. 1997), ist die Notwendigkeit, den REUS in die Nachsorge beim Analkarzinom zu integrieren seit Jahren ein Diskussionsthema. Laut Leitlinien der AWMF 2000 kommt dem REUS eine ergänzende Rolle in der Nachsorge zu.

Bereits in den neunziger Jahren wurde der REUS als sinnvolle Untersuchungsmethode bei Erkrankungen und Malignität im Analbereich bewertet. Besonders die Beurteilbarkeit der Sphinkteren und die Bestimmung der Tiefenausdehnung von Pathologien, die GOLDMAN erstmals 1988 beschreibt, wird als Vorteil dieser Untersuchungsmethode in den Vordergrund gestellt (BARTRAM 1992, HERZOG 1994, HOHENBERGER und RAU 1998, MAGDEBURG et al. 1999). MORTENSEN 1992 schlussfolgert in seinen Ausführungen zum rektalen und analen Ultraschall, dass der routinemäßige Einsatz dieser Methode außer Frage stehen sollte, sei sie doch kostengünstig und ohne größeren Aufwand verfügbar. Ähnliche Ausführungen machten BONATTI et al. 2004. Sie beschreiben den REUS als kostengünstige, jedoch „Zusatz-“, Methode bei Erkrankungen der Analregion.

HERZOG et al. 1994 ordnen den REUS als komplettierende Untersuchung zur digitalen Palpation in der Nachsorge ein.

Darüber hinaus ist der REUS eine objektive Methode für die Dokumentation des Therapieerfolges. Einer leichten Durchführbarkeit des REUS (TARANTINO und BERSTEIN 2002, FELT-BERSMA und CAZEMIER 2006) stehen die lange Lernkurve der Untersucher und eine jahrelange Erfahrung als Voraussetzung gegenüber (MAGDEBURG et al. 1999, KUMAR und SCHOLEFIELD 2000, INGRAM und ARREGUI 2004).

Die Analyse des Nachsorgeprogramms bei Analkarzinom von INDINNIMEO et al. 2001 zeigt die Notwendigkeit des REUS im Hinblick auf ein sinnvolles Screening in der Nachsorge zur effektiven lokalen Kontrolle. Die Auswertung der REUS Befunde der Nachsorgeuntersuchungen in Jena bestätigt einige der in der Literatur bereits beschriebenen Probleme.

Zum Einen war die Unterscheidung zwischen fibrotischem und Narbengewebe, welches durch die Bestrahlung verursacht wurde, und Residualtumor bzw. einem Rezidiv, in einigen Fällen diffizil. Die Untersucher machten bei diesen Befunden vom Begriff „verdächtig“ Gebrauch und mussten auf eine genaue Festlegung verzichten.

Dieser Sachverhalt spielt auch im Bezug auf den richtigen Zeitpunkt der ersten posttherapeutischen REUS-Kontrolle eine Rolle und wird nachfolgend diskutiert.

DRUDI et al. 2003 belegen für den REUS eindeutig eine akkurate Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Fibrose und Rezidiv. Darüber hinaus wird in einer weiteren Studie in einem prospektiven Vergleich zwischen Farb-Doppler REUS und konventionellen REUS-Untersuchungen eine bessere Evaluation zwischen Rezidiv und Fibrose in der Nachsorge für die Farb-Doppler-Methode deutlich (DRUDI et al. 2003).

Ein Grund für häufige Unsicherheiten in der Befundung des REUS könnte an mangelnder Erfahrung einzelner Untersucher liegen, wenngleich die Nachsorge mit den endoskopischen und endosonographischen Untersuchungen in der Interdisziplinären Abteilung für Endoskopie zu einem Großteil von einer Person geleistet wurde.

Von 230 möglichen REUS Untersuchungen in der Nachsorge wurden 164 durchgeführt. Dies lässt sich auf den langen Beobachtungszeitraum und die zunehmende Etablierung der endosonographischen Methode in den letzten 20 Jahren (RÖSCH 2003) zurückführen bzw. auf den in den Leitlinien statuierten Charakter des REUS als Zusatzuntersuchung (AWMF 2000). In den Auswertungen resultiert aus den begrenzten Fallzahlen eine eingeschränkte statistische Aussagekraft.

Der REUS lieferte für 32 von 164 Untersuchungen ein falsch positives Ergebnis, was möglicherweise in erster Linie an einem zu kurz gewählten Intervall zwischen Beendigung der RCHTH und der ersten Nachsorgeuntersuchung lag oder mangelnder Erfahrung der Untersucher zugeschrieben werden kann.

Ersteres wird auch von TARANTINO et al. 2002 und ROSEAU et al. 1994 beschrieben. Die Studien belegen für REUS Untersuchungen im Zeitraum von 6–8 Wochen nach Abschluss der RCHTH eindeutig Residualartefakte, die zu falsch positiven Interpretationen führen. Das Zeitfenster für eine befriedigende REUS Untersuchung wird mit 16–20 Wochen nach Bestrahlung angegeben. Das posttherapeutisch regenerierte Gewebe erlaubt dem Untersucher eine genauere Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Vernarbungen nach Bestrahlung und Residualgewebe. Die als „verdächtig“ eingeordneten Befunde im REUS erschienen größtenteils als echoarme Raumforderungen und wurden als solche dokumentiert. Somit spielt der REUS eine nicht geringe Rolle in der Früherkennung von Rezidiven, die intraluminal als „schwarzer Schatten“ zu sehen sind und in der Regel lange asymptomatisch bleiben. Zur Aufdeckung dieser Tumorrückfälle ist ein intensives Screening notwendig (KUMAR und SCHOLEFIELD 2000, ROTTENBERG und WILLIAMS 2002).

Demgegenüber steht der Sachverhalt, dass alle endosonographisch gesehenen Tumoren auch digital und endoskopisch imponierten. In seiner Studie zeigen LUND et al. 2004 selbige Gegebenheit. Für die Routine-Nachsorge sehen sie die digitale und klinische Untersuchung als ausreichend an. Allein mit der endoskopischen Betrachtung und der digitalen

Untersuchung können jedoch keine Aussagen zur Abgrenzung und zur intramuralen Penetration des Befundes gemacht werden, die vom REUS akkurat vorgenommen werden können (TARANTINO und BERNSTEIN 2002).

In der vorliegenden Arbeit wurden neun der elf Patienten mit Lokalrezidiv endosonographisch posttherapeutisch nachbetreut. Alle erkennbaren Rezidive wurden sowohl im REUS in der Endoskopie als auch rektal digital nachgewiesen. Der Kendall-Koeffizienten spiegelt für die Methode REUS und die rektal-digitale Untersuchung mit $\tau=0,46$ ($p<0,01$) eine geringe Korrelation wider. Wichtiger erscheint der Zusammenhang zwischen Endoskopie und REUS ($\tau=0,74$; $p<0,01$). Die Behauptung, dass Zusatzuntersuchungen die Exaktheit des endosonographischen Ultraschalls beeinflussen, wäre durch diese Zahlen zu bestätigen. MEINING et al. 2002 wiesen in ihrer Studie „You get what you expect“ eine signifikant zunehmende Genauigkeit der Endosonographie nach, wenn zusätzliche Tests oder Untersuchungen vorgenommen wurden. Dieser Sachverhalt sollte in eine kritische Bewertung der Sensitivitäten des REUS für die Beurteilung der Lokalrezidive (100%), der rektalen Palpation (72,7%) und der endoskopischen Untersuchung (77,8%) mit einbezogen werden.

Aufgrund der begrenzten Patientenzahl konnte nicht in allen Fällen eine aussagekräftige Statistik durchgeführt werden. Zudem resultierte aus einem Dokumentationsdefizit der Untersucher in einigen Fällen eine eingeschränkte statistische Verwertbarkeit der Daten.

Die Entnahme von 15 Biopsien erfolgte obwohl weder im REUS noch in der endoskopischen Untersuchung ein auffälliger Befund gesehen und dokumentiert wurde. Diese Vorgehensweise ist kritisch zu betrachten. Eine Entnahme von Routinebiopsien bei endoskopischem Normalbefund wird kontrovers diskutiert. Obwohl kaum Daten bezüglich des Analkanals vorliegen, sind Pro- und Kontra-Argumentation für andere Abschnitte des Gastrointestinaltraktes übertragbar. Die Kosten (ca. 15€ pro Biopsie) und das verursachte Komplikationsrisiko stehen pathologischen Befunden gegenüber, die einer makroskopischen Betrachtung und einer klinischen Untersuchung entgehen (ZIMMER 2004).

Dies bestätigt einmal mehr, dass die Untersucher mittels REUS häufig zur Überbewertung der Befunde tendierten. Analoges wird für das endosonographische Staging in der Literatur beschrieben. Schon 1993 wurde die REUS-Methode auf der Consensus Conference als sehr sensitiv, aber nicht sehr spezifisch eingestuft (MAGDEBURG et al. 1999).

Die vorliegende Analyse kann mit einer Sensitivität von 1,0 und einer Spezifität von 0,79 die Angaben in der Literatur untersetzen. Zudem ist die Sensitivität des REUS der Empfindlichkeit oder Trefferquote dem MRT vergleichbar (FELT-BERSMA und CAZEMIER 2006). Eine tendenzielle „positive“ Befundung von Auffälligkeiten im REUS wird in der vorliegenden Untersuchung angedeutet, wie auch schon TARANTINO und BERNSTEIN 2002 beschreiben.

Bei 49 Befunden wurde eine weiterführende Diagnostik aufgrund eines „verdächtigen“ Befundes veranlasst. Dabei konnte in 35 Fällen kein Tumor nachgewiesen werden. Vergleicht man die endoskopische mit der endosonographischen Untersuchung fällt auf, dass die Untersucher im REUS häufiger zur Einstufung der Befunde als „auffällig“ neigten. Eine Erklärung für diesen Sachverhalt könnte in der Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen posttherapeutischen Artefakten und Rezidiven begründet liegen. Zudem ist es das Ziel jedes Arztes eine frühestmögliche Behandlung zu gewährleisten (KUMAR und SCHOLEFIELD 2000, ROTTENBERG und WILLIAMS 2002).

6. Schlussfolgerungen

Unsere retrospektive Analyse einer konsekutiven Patientenserie konnte einen Überblick zur Entität Analkarzinom am Universitätsklinikum Jena geben. Die Ergebnisse sind mit bisher veröffentlichten Studien in der Literatur vergleichbar. Bezüglich der Therapie und der mit dem Überleben korrelierenden Prognosefaktoren wäre eine multizentrische prospektive Dokumentation zur Erhöhung des Stichprobenumfangs notwendig, um verlässlichere Aussagen treffen zu können. Eine interdisziplinäre Nachsorge sowohl von Onkologen, Radiologen und Chirurgen scheint außer Frage zu stehen. Ein einheitliches verbindliches Nachsorgeprotokoll könnte das gezeigte Dokumentationsdefizit qualitätsorientiert minimieren.

Die Evaluation des REUS bezogen auf die verschiedenen Einsatzmöglichkeiten stellt das Verfahren als objektive und akkurate Methode dar. Dies steht für die prätherapeutische Diagnostik des Analkarzinoms außer Frage. Zudem kommt ihm eine wichtige Position in der Dokumentation des Remissionserfolges nach RCHTH bzw. bei der Indikation zur Salvage-Operation zu. Wenngleich der Zeitpunkt des Einsatzes der Untersuchung mittels REUS hier die entscheidende Rolle spielt. In der Nachsorge sollte der Stellenwert des REUS als kostengünstige und genaue Zusatzuntersuchung erweitert werden. Der REUS liefert, einen erfahrenen Untersucher vorausgesetzt, frühzeitig genaue Hinweise auf das Vorliegen und die Infiltrationstiefe von Rezidiven im Analkanal.

Ein vereinfachtes Nachsorgeprotokoll sollte die klinische Untersuchung, die rektal-digitale und endoskopische Diagnostik ggf. mit einer PE sowie den REUS zur analen Kontrolle enthalten. Für die Erkennung von Rezidiven der Leistenregion und Fernmetastasen wären die Sonographie und eine CT/MRT im Verdachtsfall ausreichend.

Man kann annehmen, dass eine Diskussion um die Integrierung des REUS in das Nachsorgeprogramm bei Analkarzinomen fortgeführt wird, begründet auf einem Fortschreiten in der Forschung und die Weiterentwicklung neuer rektaler Untersuchungsmethoden.

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

- [1] Ahmad NA, Kochman ML, Ginsberg GG. 2002. Endoscopic ultrasound and endoscopic mucosal resection for rectal cancers and villous adenomas. *Hematol Oncol Clin North Am*, 16(4):897-906.
- [2] Altendorf-Hofmann A, Schulze E, Katenkamp D, Scheele J, Hermanek P. 2003. [Interdisciplinary cooperation as a prerequisite for precise tumor documentation. Illustrated by an example of surgery for colorectal carcinoma]. *Chirurg*, 74(4):375-380.
- [3] AWMF 2000. Analkarzinom - Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie [Informationszentrum für Standards in der Onkologie - ISTO]. *Coloproctology*, 22(6):231-235.
- [4] Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, Peiffert D, van Glabbeke M, Pierart M. 1997. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*, 15(5):2040-2049.
- [5] Bartram CI. 1992. Anal endosonography. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)*, 28(4):185-189.
- [6] Belkacemi Y, Berger C, Poortmans P, Piel G, Zouhair A, Meric JB, Nguyen TD, Krengli M, Behrensmeier F, Allal A, De Looze D, Bernier J, Scandolaro L, Mirimanoff RO. 2003. Management of primary anal canal adenocarcinoma: a large retrospective study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(5):1274-1283.
- [7] Bendell JC, Ryan DP. 2003. Current perspectives on anal cancer. *Oncology (Huntingt)*, 17(4):492-497, 502-503; discussion 503, 507-509.
- [8] Bonatti H, Lugger P, Hechenleitner P, Oberwalder M, Kafka-Ritsch R, Conrad F, Aigner F, Mallouhi A, Bodner G. 2004. [Transperineal sonography in anorectal disorders]. *Ultraschall Med*, 25(2):111-115.
- [9] Carreca I, Balducci L, Extermann M. 2005. Cancer in the older person. *Cancer Treat Rev*, 31(5):380-402.
- [10] Chapet O, Gerard JP, Mornex F, Goncalves-Tavan S, Ardiet JM, D'Hombres A, Favrel V, Romestaing P. 2007. Prognostic factors of squamous cell carcinoma of the anal margin treated by radiotherapy: the Lyon experience. *Int J Colorectal Dis*, 22(2):191-199.
- [11] Chauveinc L, Buthaud X, Falcou MC, Mosseri V, De la Rochefordiere A, Pierga JY, Girodet J, Salmon RJ. 2003. Anal canal cancer treatment: practical limitations of routine prescription of concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Br J Cancer*, 89(11):2057-2061.
- [12] Christensen AF, Nielsen MB, Engelholm SA, Roed H, Svendsen LB, Christensen H. 2004. Three-dimensional anal endosonography may improve staging of anal cancer compared with two-dimensional endosonography. *Dis Colon Rectum*, 47(3):341-345.
- [13] Christensen AF, Nielsen MB, Svendsen LB, Engelholm SA. 2006. Three-dimensional anal endosonography may improve detection of recurrent anal cancer. *Dis Colon Rectum*, 49(10):1527-1532.

- [14] Damin DC, Rosito MA, Gus P, Spiro BL, Amaral BB, Meurer L, Cartel A, Schwartsmann G. 2003. Sentinel lymph node procedure in patients with epidermoid carcinoma of the anal canal: early experience. *Dis Colon Rectum*, 46(8):1032-1037.
- [15] Das P, Bhatia S, Eng C, Ajani JA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Bhosale P, Delclos ME, Krishnan S, Janjan NA, Crane CH. 2007. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(3):794-800.
- [16] Das P, Crane CH, Ajani JA. 2007. Current treatment for localized anal carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 19(4):396-400.
- [17] de Bree E, van Ruth S, Dewit LG, Zoetmulder FA. 2007. High risk of colostomy with primary radiotherapy for anal cancer. *Ann Surg Oncol*, 14(1):100-108.
- [18] de Parades V, Bauer P, Benbunan JL, Bouillet T, Cottu PH, Cuenod CA, Durdux C, Flejou JF, Atienza P. 2007. [Initial pretherapeutic assessment of anal epidermoid carcinoma]. *Gastroenterol Clin Biol*, 31(2):157-165.
- [19] Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E, Sezeur A, Houry S, Gallot D, Parc R, Huang R, Qu SH, Huart J, Pene F, Schlienger M. 2003. Results of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(5):1259-1273.
- [20] Deo SV, Shukla NK, Raina V, Mohanti BK, Sharan R, Kar M, Rath GK. 2005. Organ-preserving multimodality management of squamous cell carcinoma of anal canal. *Indian J Gastroenterol*, 24(5):201-204.
- [21] Dietrich D. 2005. *Endoskopischer Ultraschall - Eine Einführung*. Konstanz: Schnetztor-Verlag.
- [22] Drudi FM, Giovagnorio F, Raffetto N, Ricci P, Cascone F, Santarelli M, Trippa F, Passariello R. 2003. Transrectal ultrasound color Doppler in the evaluation of recurrence of anal canal cancer. *Eur J Radiol*, 47(2):142-148.
- [23] Drudi FM, Raffetto N, De Rubeis M, Santarelli M, Padula S, Mendicino P, Maurizi Enrici R, Passariello R. 2003. TRUS staging and follow-up in patients with anal canal cancer. *Radiol Med (Torino)*, 106(4):329-337.
- [24] Engin G. 2006. Endosonographic imaging of anorectal diseases. *J Ultrasound Med*, 25(1):57-73.
- [25] Enker WE, Heilwell M, Janov AJ, Quan SH, Magill G, Stearns MW, Jr., Shank B, Leaming R, Sternberg SS. 1986. Improved survival in epidermoid carcinoma of the anus in association with preoperative multidisciplinary therapy. *Arch Surg*, 121(12):1386-1390.
- [26] Fallai C, Cerrotta A, Valvo F, Badii D, Olmi P. 2007. Anal carcinoma of the elderly treated with radiotherapy alone or with concomitant radio-chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*, 61(3):261-268.
- [27] Feldman DR, Kulling DP, Hawes RH, Kay CL, Muckenfuss VR, Cotton PB, Bohning DE, Young JW. 1997. MR endoscopy: preliminary experience in human trials. *Radiology*, 202(3):868-870.
- [28] Felt-Bersma RJ, Cazemier M. 2006. Endosonography in anorectal disease: an overview. *Scand J Gastroenterol Suppl*, (243):165-174.

- [29] Fenger C, Frisch M, Jass JJ, Williams GT, Hilden J. 2000. Anal cancer subtype reproducibility study. *Virchows Arch*, 436(3):229-233.
- [30] Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R. 2000. Tumours of the anal canal World Health Organization Classification of Tumours. In: *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press, 145-155.
- [31] Ferrigno R, Nakamura RA, Dos Santos Novaes PE, Pellizzon AC, Maia MA, Fogarolli RC, Salvajoli JV, Filho WJ, Lopes A. 2005. Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61(4):1136-1142.
- [32] Frisch M. 2002. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull*, 49(3):194-209.
- [33] Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, Goldman S, Svensson C, Adami HO, Melbye M. 1997. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med*, 337(19):1350-1358.
- [34] Frisch M, Glimelius B, Wohlfahrt J, Adami HO, Melbye M. 1999. Tobacco smoking as a risk factor in anal carcinoma: an antiestrogenic mechanism? *J Natl Cancer Inst*, 91(8):708-715.
- [35] Frisch M, Melbye M, Moller H. 1993. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *Bmj*, 306(6875):419-422.
- [36] Frudinger A, Buchanan G, Halligan S. 2003. [Endoanal MR imaging: diagnostic assessment]. *Chirurg*, 74(1):20-25.
- [37] Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T, Petrelli NJ. 1997. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg*, 185(5):494-505.
- [38] Gamstatter G, Kurock W, Seitz W. 1977. [Carcinoma of the anus - clinical signs and symptoms, therapy and prognosis (author's transl)]. *Leber Magen Darm*, 7(2):123-129.
- [39] Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin B, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR). 2005. Krebsinzidenz 2001 und 2002 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters / Jahresbericht, Berlin.
- [40] Giovannini M, Bardou VJ, Barclay R, Palazzo L, Roseau G, Helbert T, Burtin P, Bouche O, Pujol B, Favre O. 2001. Anal carcinoma: prognostic value of endorectal ultrasound (ERUS). Results of a prospective multicenter study. *Endoscopy*, 33(3):231-236.
- [41] Goldman S, Glimelius B, Nilsson B, Pahlman L. 1989. Incidence of anal epidermoid carcinoma in Sweden 1970-1984. *Acta Chir Scand*, 155(3):191-197.
- [42] Goldman S, Norming U, Svensson C, Glimelius B. 1991. Transanorectal ultrasonography in the staging of anal epidermoid carcinoma. *Int J Colorectal Dis*, 6(3):152-157.
- [43] Grabenbauer GG, Panzer M, Hultenschmidt B, Doker R, Huber K, Kuhne-Velte HJ, Hutter M, Ruhl U, Budach V, Wendt T, et al. 1994. [The prognostic factors following the simultaneous radiochemotherapy of anal canal carcinoma in a multicenter series of 139 patients]. *Strahlenther Onkol*, 170(7):391-399.
- [44] Haaverstad R, Myrvold HE, Klepp O, Sundstrom S, Aase S, Langmark F. 1993. [Treatment of anal cancer in Trondelag]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 113(28):3454-3457.
- [45] Haboubi NY, Edilbe MW, Hill J. 2007. Justification for staging of epidermoid anal carcinoma after salvage surgery: a pathological guideline. *Colorectal Dis*, 9(3):238-244.

- [46] Hager T, Hermanek P. 1987. Maligne Tumoren der Analregion. In: Chirurgische Onkologie. Berlin : Springer Verlag.
- [47] Hatzaras I, Abir F, Kozol R, Sullivan P, Longo WE. 2005. The demographics, histopathology and patterns of treatment of anal cancer in Connecticut: 1980-2000. *Conn Med*, 69(5):261-265.
- [48] Herzog U, Boss M, Spichtin HP. 1994. Endoanal ultrasonography in the follow-up of anal carcinoma. *Surg Endosc*, 8(10):1186-1189.
- [49] Hill J, Meadows H, Haboubi N, Talbot IC, Northover JM. 2003. Pathological staging of epidermoid anal carcinoma for the new era. *Colorectal Dis*, 5(3):206-213.
- [50] Hohenberger P, Rau B. 1998. [Characteristics of anal carcinoma with therapeutic consequences]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 115:363-368.
- [51] Holmes F, Borek D, Owen-Kummer M, Hassanein R, Fishback J, Behbehani A, Baker A, Holmes G. 1988. Anal cancer in women. *Gastroenterology*, 95(1):107-111.
- [52] Hung A, Crane C, Delclos M, Ballo M, Ajani J, Lin E, Feig B, Skibber J, Janjan N. 2003. Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma: a wider therapeutic index. *Cancer*, 97(5):1195-1202.
- [53] Indinnimeo M, Cicchini C, Stazi A, Ghini C, Mingazzini P, Laghi A. 2001. Analysis of a follow-up program for anal canal carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 20(2):199-203.
- [54] Ingram M, Arregui ME. 2004. Endoscopic ultrasonography. *Surg Clin North Am*, 84(4):1035-1059.
- [55] Kulling D, Feldman DR, Kay CL, Bohning DE, Hoffman BJ, Van Velse AK, Baron PL, Lahr CJ, Hawes RH. 1998. Local staging of anal and distal colorectal tumors with the magnetic resonance endoscope. *Gastrointest Endosc*, 47(2):172-178.
- [56] Kumar A, Scholefield JH. 2000. Endosonography of the anal canal and rectum. *World J Surg*, 24(2):208-215.
- [57] Lee DH, Kim I, Song HH, Jung JY, Kim DY, Lee KW, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, Ha SW, Park JG, Kim NK. 2003. Induction chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of anal cancer. *Oncol Rep*, 10(1):101-104.
- [58] Lohnert M, Doniec JM, Kovacs G, Schroder J, Dohrmann P. 1998. New method of radiotherapy for anal cancer with three-dimensional tumor reconstruction based on endoanal ultrasound and ultrasound-guided afterloading therapy. *Dis Colon Rectum*, 41(2):169-176.
- [59] Lund JA, Sundstrom SH, Haaverstad R, Wibe A, Svinsaas M, Myrvold HE. 2004. Endoanal ultrasound is of little value in follow-up of anal carcinomas. *Dis Colon Rectum*, 47(6):839-842.
- [60] Magdeburg B, Fried M, Meyenberger C. 1999. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis, staging, and follow-up of anal carcinomas. *Endoscopy*, 31(5):359-364.
- [61] Maggard MA, Beanes SR, Ko CY. 2003. Anal canal cancer: a population-based reappraisal. *Dis Colon Rectum*, 46(11):1517-1523.
- [62] Mai SK, Grieger J, Lachmann R, Bohrer M, Tiefenbacher U, Wenz F. 2002. Radiochemotherapy for anal carcinoma - effectivity and late toxicity. *Onkologie*, 25(1):55-59.

- [63] Malik A, Hull TL, Floruta C. 2004. What is the best surgical treatment for anorectal melanoma? *Int J Colorectal Dis*, 19(2):121-123.
- [64] Marti MC, Pipard G. 1989. [Epidermoid carcinoma of the anal canal. Value of a multidisciplinary approach]. *Chirurgie*, 115(10):717-722.
- [65] Maruani A, Michenet P, Lagasse JP, Heitzmann A, Kerdraon R, Vaur JL, Martin L. 2004. [Keratoacanthoma of the anal margin]. *Gastroenterol Clin Biol*, 28(10):906-908.
- [66] Meining A, Dittler HJ, Wolf A, Lorenz R, Schusdziarra V, Siewert JR, Classen M, Hofler H, Rosch T. 2002. You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut*, 50(5):599-603.
- [67] Melbye M, Rabkin C, Frisch M, Biggar RJ. 1994. Changing patterns of anal cancer incidence in the United States, 1940-1989. *Am J Epidemiol*, 139(8):772-780.
- [68] Meyer A, Bruns F, Richter K, Grunwald V, Karstens JH. 2007. Small cell cancer of the anal canal--case report of a rare tumor. *Anticancer Res*, 27(2):1047-1050.
- [69] Moore HG, Guillem JG. 2002. Anal neoplasms. *Surg Clin North Am*, 82(6):1233-1251.
- [70] Mortensen N. 1992. Rectal and anal endosonography. *Gut*, 33(2):148-149.
- [71] Nadal SR, Calore EE, Nadal LR, Horta SH, Manzione CR. 2007. [Anal cytology for screening of pre-neoplastic lesions]. *Rev Assoc Med Bras*, 53(2):147-151.
- [72] Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B, Jr. 1974. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*, 17(3):354-356.
- [73] Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Ljungqvist O, Glimelius B. 2005. Epidermoid anal cancer: a review of a population-based series of 308 consecutive patients treated according to prospective protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61(1):92-102.
- [74] Novell F, Pascual S, Viella P, Trias M. 1997. Endorectal ultrasonography in the follow-up of rectal cancer. Is it a better way to detect early local recurrence? *Int J Colorectal Dis*, 12(2):78-81.
- [75] Novell F, Trias M. 1993. [Intraluminal anorectal ultrasonography in the staging of anal canal cancer]. *Rev Esp Enferm Dig*, 84(3):153-155.
- [76] Papagikos M, Crane CH, Skibber J, Janjan NA, Feig B, Rodriguez-Bigas MA, Hung A, Wolff RA, Delclos M, Lin E, Cleary K. 2003. Chemoradiation for adenocarcinoma of the anus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55(3):669-678.
- [77] Pares D, Mullerat J, Pera M. 2006. [Anal intraepithelial neoplasia]. *Med Clin (Barc)*, 127(19):749-755.
- [78] Perera D, Pathma-Nathan N, Rabbitt P, Hewett P, Rieger N. 2003. Sentinel node biopsy for squamous-cell carcinoma of the anus and anal margin. *Dis Colon Rectum*, 46(8):1027-1031.
- [79] Rabbitt P, Pathma-Nathan N, Collinson T, Hewett P, Rieger N. 2002. Sentinel lymph node biopsy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *ANZ J Surg*, 72(9):651-654.
- [80] Remmele W, Hrsg. 1984. Analregion. In: Remmele W, Pathologie. Berlin: Springer-Verlag, 511-539.
- [81] Rieger N, Tjandra J, Solomon M. 2004. Endoanal and endorectal ultrasound: applications in colorectal surgery. *ANZ J Surg*, 74(8):671-675.

- [82] Ries L, Harkins D, Krapcho M. 2005. SEER Cancer Statistics. Review 1975-2003. National Cancer Institute, Baltimore, 1-103.
- [83] Roelofsen F, Bartelink H. 1998. Combined Modality Treatment of Anal Carcinoma. *Oncologist*, 3(6):413-418.
- [84] Rösch T. 2003. Endoscopic ultrasonography: imaging and beyond. *Gut*, 52(8):1220-1226.
- [85] Roseau G, Palazzo L, Colardelle P, Chaussade S, Couturier D, Paolaggi JA. 1994. Endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Gastrointest Endosc*, 40(4):447-450.
- [86] Rottenberg GT, Williams AB. 2002. Endoanal ultrasound. *Br J Radiol*, 75(893):482-488.
- [87] Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. 2000. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med*, 342(11):792-800.
- [88] Seegenschmiedt MH, Betzler M. 2001. Moderne Behandlungskonzepte beim Analkarzinom. *Viszeralchirurgie*, 36:119-125.
- [89] Serkies K, Bednaruk-Mlynski E, Dziadziuszko R, Jassem J. 2003. Conservative treatment for carcinoma of the anus--a report of 35 patients. *Neoplasma*, 50(2):152-158.
- [90] Shepherd NA, Scholefield JH, Love SB, England J, Northover JM. 1990. Prognostic factors in anal squamous carcinoma: a multivariate analysis of clinical, pathological and flow cytometric parameters in 235 cases. *Histopathology*, 16(6):545-55.
- [91] Sinn HP, Altendorf A, Estelmann A. 1984. MIRACLE: a time-oriented data validation and analysis system for clinical research. *Methods Inf Med*, 23(3):139-142.
- [92] Sobin LH, Hermanek P, Hutter RV. 1988. TNM classification of malignant tumors. A comparison between the new (1987) and the old editions. *Cancer*, 61(11):2310-2314.
- [93] Spiessl B, Hermanek P. 1990. TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. Zweite Aufl. Berlin: Springer Verlag.
- [94] Sudol-Szopinska I, Szczepkowski M, Jakubowski W. 2002. [Anal endosonography in the diagnosis of anal neoplasm]. *Pol Merkuriusz Lek*, 13(76):349-350.
- [95] Tarantino D, Bernstein MA. 2002. Endoanal ultrasound in the staging and management of squamous-cell carcinoma of the anal canal: potential implications of a new ultrasound staging system. *Dis Colon Rectum*, 45(1):16-22.
- [96] Tolmos J, Vargas HI, Lim S, Stamos M. 1997. A forty-year experience with anal carcinoma: changing trends and impact of multimodality therapy. *Am Surg*, 63(10):918-922.
- [97] Touboul E, Moureau-Zabotto L, Lerouge D, Pene F, Deniaud-Alexandre E, Tiret E, Sezeur A, Houry S, Gallot D, Parc R, Schlienger M, Laugier A. 2003. [Radiotherapy of carcinomas of the anal canal. Tenon Hospital experience]. *Cancer Radiother*, 7 (1):91-99.
- [98] Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Lefkopoulos D, Yao XG, Parc R, Tiret E, Gallot D, Malafosse M, Laugier A. 1995. Epidermoid carcinoma of the anal margin: 17 cases treated with curative-intent radiation therapy. *Radiother Oncol*, 34(3):195-202.
- [99] Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Ozsahin M, Belkacemi Y, Pene F, Balosso J, Lefkopoulos D, Parc R, Tiret E, et al. 1995. Conservative versus nonconservative treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal for tumors longer than or equal to 5 centimeters. A retrospective comparison. *Cancer*, 75(3):786-793.

- [100] Tournier-Rangeard L, Peiffert D, Lafond C, Mege A, Metayer Y, Marchesi V, Buchheit I, Uwer L, Conroy T, Kaminsky MC. 2007. [Long-term results and prognostic factors of squamous cell carcinoma of the anal canal treated by irradiation.]. *Cancer Radiother*, 11(4): 169-177.
- [101] Turner J, Sarlum A. 1996. Cancer of the gastrointestinal tract. In: Skarin A, Hrsg. *Atlas of Diagnostic Oncology*. Barcelona, London: Mosby-Wolfe/Times Mirror International Publishers, 157-158.
- [102] Uronis HE, Bendell JC. 2007. Anal cancer: an overview. *Oncologist*, 12(5):524-34.
- [103] Vietharsdottir H, Moeller PH, Johannsson J, Jonasson JG. 2006. [Anal cancer in Iceland 1987-2003. A population based study]. *Laeknabladid*, 92(5):365-372.
- [104] Wagner G, Hermanek P. 1995. *ADT: Organspezifische Tumordokumentation*. Berlin: Springer Verlag.
- [105] Welton ML, Sharkey FE, Kahlenberg MS. 2004. The etiology and epidemiology of anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 13(2):263-275.
- [106] Weyandt G, Eggert, AO, Bröcker, EB, Becker JC. 2004. The Sonographic Appearance of the Anal Canal by Endoanal Sonography with a 7 mm Probe. *Coloproctology*, 26(1):15-20.
- [107] Williams AB, Bartram CI, Halligan S, Marshall MM, Nicholls RJ, Kmiot WA. 2001. Multiplanar anal endosonography--normal anal canal anatomy. *Colorectal Dis*, 3(3):169-174.
- [108] Wilt JA, George JM, Chung RT, Cook RL, O'Malley JE. 2002. Anal cancer in Alaska; a retrospective study of incidence, treatment, and outcomes. *Alaska Med*, 44(3):56-59.
- [109] Wittekind C, Meyer H, Bootz F. 2002. *UICC: TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Sechste Aufl. Berlin: Springer Verlag.
- [110] Wittekind C, Tischoff I. 2004. [Tumor classifications]. *Pathologe*, 25(6):481-490.
- [111] Zimmer T. 2004. Routinebiopsie im Gastrointestinaltrakt - Pro und Contra. *Dtsch Med Wochenschr*, 129:119-121.
- [112] Zimmermann F, Tymphner C, Adam M, Schalhorn A, Heldwein W, Siebeck M. 2006. *Analkarzinom MANUAL Gastrointestinale Tumoren*. Zweite Aufl. München: Zuckschwerdt Verlag: 185-200.

«Nr» «Name», geb am «GebDat»

24

Kontroll-Datum⁰⁹ Kontrolle Nr. Kontrolle nach ... Monaten²²
99 keine VKUntersucher
1 Kähler
2 Müller
3 Michael
4 Assistenzarzt
8 unbekannt
9 keine VK**EUS-Befund:**1 unauffällig, regelrecht, keine pathologischen Auffälligkeiten
2 unsicherer Befund
3 V.a. Rezidiv, eher Rezidiv PT 26
4 sicheres Rezidiv
5 Lymphknotenschwellung
6 V.a. Residualtumor
8 nicht untersucht LK 27
9 keine VKklinischer Befund rektal-digitale Untersuchung Rektoskopie Koloskopie Sigmoidoskopie Sono-Abdomen / Leiste Tu-Marker
1,2,3,8Rö-Thorax CT (Abdomen, Thorax) **Konsequenzen dieser Befunde**1 keine Konsequenz
2 weiterführende Diagnostik → nihil
3 weiterführende Diagnostik → Rezidiv
6 weiterführende Diagnostik → Residuum
9 kein VKDefinitives Ergebnis dieser Kontrolle 1 NED
2 Rezidiv
6 Residualtumor
9 kein VKLokalisation des Rezidivs (lokal) 1 kein Rezidiv
2 lokoregionäres Rezidiv, perianal
(pararektale LK o. Analkanal)
3 lokoregionäres Rezidiv, reg, Lymphknoten
(Leisten-LK, LK A. iliaca interna)
4 sowohl 2 als auch 3
9 keine VKFernmetastasen 000 keine
200 Knochenmetastasen
300 Lebermetastasen
400 Lungenmetastasen
800 andere Metastasen
999 unbekannt

24

Kontroll-Datum⁰⁹ Kontrolle Nr. Kontrolle nach ... Monaten²²
99 keine VKUntersucher
1 Kähler
2 Müller
3 Michael
4 Assistenzarzt
8 unbekannt
9 keine VK**EUS-Befund:**1 unauffällig, regelrecht, keine pathologischen Auffälligkeiten
2 unsicherer Befund
3 V.a. Rezidiv, eher Rezidiv PT 26
4 sicheres Rezidiv
5 Lymphknotenschwellung
6 V.a. Residualtumor
8 nicht untersucht LK 27
9 keine VKklinischer Befund rektal-digitale Untersuchung Rektoskopie Koloskopie Sigmoidoskopie Sono-Abdomen / Leiste Tu-Marker
1,2,3,8Rö-Thorax CT (Abdomen, Thorax) **Konsequenzen dieser Befunde**1 keine Konsequenz
2 weiterführende Diagnostik → nihil
3 weiterführende Diagnostik → Rezidiv
6 weiterführende Diagnostik → Residuum
9 kein VKDefinitives Ergebnis dieser Kontrolle 1 NED
2 Rezidiv
6 Residualtumor
9 kein VKLokalisation des Rezidivs (lokal) 1 kein Rezidiv
2 lokoregionäres Rezidiv, perianal
(pararektale LK o. Analkanal)
3 lokoregionäres Rezidiv, reg, Lymphknoten
(Leisten-LK, LK A. iliaca interna)
4 sowohl 2 als auch 3
9 keine VKFernmetastasen 000 keine
200 Knochenmetastasen
300 Lebermetastasen
400 Lungenmetastasen
800 andere Metastasen

DANKSAGUNG

Für den Abschluss der vorliegenden Arbeit gebührt vielen Menschen mein herzlicher Dank!

An erster Stelle möchte ich meiner Doktormutter, Frau PD Dr. Annelore Altendorf-Hofmann danken, die mir viel Geduld und Vertrauen entgegengebracht und mich in schwierigen Situationen mit ihrer Diskussionsbereitschaft und ihren wertvollen Ratschlägen motiviert und besondere Impulse gesetzt hat. In zahlreichen - oft sehr kontrovers geführten – Gesprächen hat sie mir wertvolle Anregungen und fundierte Empfehlungen für meine wissenschaftliche Arbeit gegeben.

Weiterhin möchte ich Frau Dr. Carola Müller und Herrn Oberarzt Dr. Albrecht Michael danken für die Auswahl und Vergabe der Thematik und die fachliche Betreuung in Bereichen mit klinischer Relevanz oder technischer Grundlagenkenntnis.

Einen besonderen Dank schulde ich meinen Kommilitoninnen und Mit-Doktorandinnen Constanze Schmid und Stefanie Mägdefrau. Die Zusammenarbeit mit ihnen hat die Fertigstellung der Arbeit bereichert und war eine wichtige Voraussetzung und Unterstützung für das Entstehen und das Gelingen dieser Arbeit. Auch für ihren Zuspruch in langen privaten Gesprächen möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Durch die Bemühungen von Kristin Orlamünder ist es mir gelungen in kniffligen Formatierungssituationen und bei der Legung des Layouts die Ruhe zu bewahren, denn ich konnte mich uneingeschränkt auf ihre Kenntnisse und Bereitschaft verlassen.

Einen tief empfundenen Dank möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern aussprechen. Ohne meinen verstorbenen Vater hätte ich die Erfahrung des Studiums der Humanmedizin und die Anfertigung einer Dissertation sicherlich nicht in diesem Maß als bedeutsam verinnerlicht. Meiner Mutter danke ich für die Unterstützung und fordernde Kritik in jeglicher Hinsicht während der Arbeit und der gesamten Studienzeit. Sie hat mich bestärkt, wenn ich selbst an der erfolgreichen Fertigstellung meiner Doktorarbeit gezweifelt habe.

Ihnen möchte ich gern diese Arbeit widmen.

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in der Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau PD Dr. Annelore Altendorf-Hofmann,
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen
- und ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 01. Dezember 2009

Christiane Wenkel, geb. Schönfeld
Verfasserin