

Kolostoma-Anlage nur noch als Ultima Ratio

Analkarzinom: Radiochemotherapie ist Standard der Behandlung

VOLKER NUTZ

In der Behandlung des Analkarzinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten ein grundlegender Wandel vollzogen, weg von der abdominoperinealen Rektumexstirpation mit definitivem Kolostoma, hin zur kombinierten Radiochemotherapie mit Erhaltung des Kontinenzorgans. Diese kombinierte Behandlung ist ein Beispiel für ein erfolgreiches multimodales Konzept [34]. Um einschlägige Studien vergleichen zu können, muss aber die Analregion genau definiert und das Spektrum der histologischen Typen berücksichtigt werden, welche die dort auftretenden Tumoren aufweisen.

Aus pathologischen und therapeutischen Gründen sollte bei der Analregion zwischen Analkanal und Analrand unterschieden werden (Abb. 1). Die anatomischen Grenzen werden nach der AJCC/UICC-Klassifikation wie folgt definiert [3, 15]. Die Linea anorectalis etwa 2 cm oberhalb der Linea dentata stellt die obere Begrenzung des Analkanals dar. Sie ist als oberer Rand des Schließmuskelapparates zu tasten.

Der Analkanal hat eine durchschnittliche Länge von 4,2 cm und reicht nach distal bis zur Linea anocutanea (engl. „anal verge“). Hier geht das hellere Anoderm aus nicht verhornendem Plattenepithel ohne Hautanhangsgebilde über in die dunklere behaarte Haut des Analrandes mit verhornendem Plattenepithel. Als Analrand oder Perianalregion wird definitionsgemäß die Region im Umkreis von 5 cm von der Linea anocutanea entfernt bezeichnet.

Aus pathologischen und klinischen Gründen unterscheiden wir entsprechend zwischen Analkanalkarzinomen und Analrandkarzinomen (auch: perianale Karzinome). Tumoren des Analkanals haben danach ihr Zentrum im Analkanal, Analrandkarzinome im Analrand, d. h. perianal bis zu einem Umkreis von 5 cm von der Linea anocutanea. Die Tumoren können die Nachbarregion und das Rektum mitbefallen, so dass die Grenzen fließend werden. Solange es sich um Plattenepithelkarzinome handelt, spricht man von einem Analkarzinom auch bei Ausdehnung bis ins untere Rektum [15].

Die Tumorphathologie der Analregion

Die allgemeine Tumorphathologie der Analregion ist mannigfaltig (Tab. 1). Es erscheinen auch ganz unterschiedliche Malignome. Der histologische Typ ist entscheidend für die Therapieplanung. Bei den Adenokarzinomen handelt es sich um nach distal gewachsene Rektumkarzinome. Sie machen etwa 15%

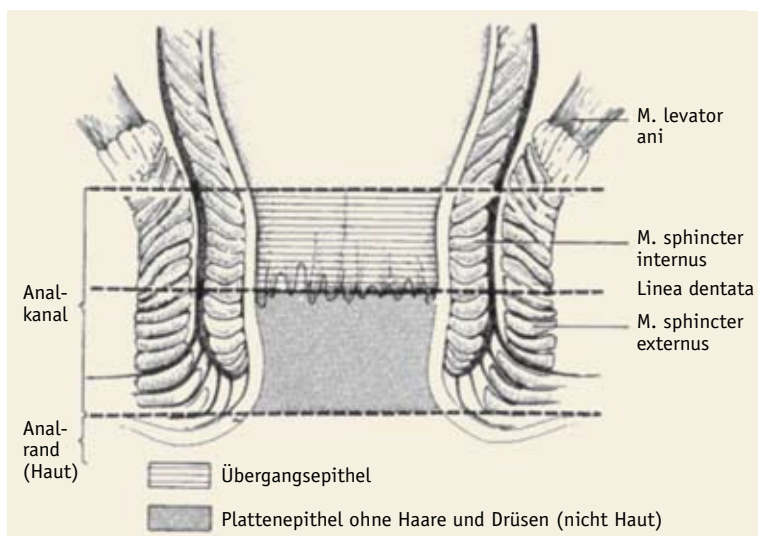


Abb. 1: Anatomie des Analkanals

der Analkarzinome aus, sitzen im oberen Analkanal und werden wie Rektumkarzinome behandelt. Sehr selten kommen Metastasen von anderen Adenokarzinomen im Analkanal vor [5]. Ein Sonderfall ist das muzinöse Adenokarzinom, das selten einmal in anorektalen Fisteln auftritt.

Ebenfalls seltene Malignome sind Melanome, maligne Lymphome und unklassifizierbare Tumoren. Die Therapie des malignen Melanoms unterscheidet sich prinzipiell nicht von der eines Melanoms anderer Lokalisation.

Unter einem echten Analkarzinom verstehen wir folgende histologische Diagnosen: Plattenepithelkarzinom, kloakogenes Karzinom (Transitorialzellkarzinom) und basaloïdes Karzinom. Vom Plattenepithelkarzinom, dem Analkarzinom im engeren Sinne, soll im Folgenden die Rede sein.

Tumoren des Analbereichs Tab. 1

	Analkanal	Analrand
benigne	Plattenepithelpapillom	
	Leiomyom	Papilläres Hidradenom
	Condylomata acuminata	
benigne bis maligne	anale intraepitheliale Neoplasie	
	niedriggradig / hochgradig (Carcinoma in situ)	
	plattenepithelial, übergangsepithelial, glandulär	plattenepithelial
		M. Bowen
		M. Paget
maligne	Plattenepithelkarzinom	
	verruköses Karzinom	
	Adenokarzinom	Basalzellkarzinom (Basaliom)
	muzinöses Adenokarzinom	apokrines Adenokarzinom
	undifferenziertes Karzinom	
		Malignes Melanom
		Leiomyosarkom
	embryonales Rhabdomyosarkom	

Epidemiologie und Ätiologie

Insgesamt ist das Analkarzinom mit einer Inzidenz von 0,4/100.000 Männer und 0,7/100.000 Frauen ein seltener Tumor [30]. Die Tendenz ist zunehmend. Es macht 3–3,5% aller Tumoren im Anorektum und 2–4% aller Malignome des unteren Gastrointestinaltraktes aus. Circa 80% der Analkarzinome sind im Analkanal zu finden. Sie treten dort meist nach dem 60. Lebensjahr auf, häufiger bei Frauen. Etwa 15–20% der Analkarzinome liegen perianal und finden sich eher bei Männern. Sie sind abzugrenzen von M. Paget und Basaliomen [15].

Für möglich Vorstufen des Analkarzinoms hat sich an Stelle der alten Bezeichnungen wie Dysplasie, Präkanzerose, Leukoplakie, Carcinoma in situ, M. Bowen und bowenoide Papulose heute der Begriff „anale intraepitheliale Neoplasie“ (AIN) durchgesetzt. Es werden drei Dysplasiegrade unterschieden:

- *AIN Grad I*: leichte Dysplasie im unteren Epidermidrittel
- *AIN Grad II*: mittelgradige Dysplasie in der unteren und mittleren Epidermis
- *AIN Grad III*: die hochgradige Dysplasie in der gesamten Epidermis

Grad I und II gelten als fakultative Präkanzerosen, Grad III als Carcinoma in situ des Analkanals. Sie kommen oft am Rande invasiver Karzinome vor. Der M. Bowen ist eine entsprechende Dysplasie Grad III des Analrandes. Er entwickelt sich selten zu einem invasiven Karzinom, rezidiert aber nicht selten nach Exzision. Alle Dysplasien sind noch reversibel (40).

In fast allen Dysplasien und in 80% der Analkarzinome lässt sich das Human Papillomavirus 16 (HPV 16), seltener HPV 18, 33 und 45 nachweisen. Die Infektion führt bekanntlich zu Condylomata acuminata, die mit allerdings großer Latenzzeit

zur Entstehung der Plattenepithelkarzinome beitragen. Ob es sich um einen Auslöser oder eine Begleiterscheinung der Karzinome handelt, ist noch nicht ganz geklärt. Die derzeitigen HPV-Impfungen gewähren nur einen Teilschutz über einen noch unklaren Zeitraum [27]. Eine Reduktion der Krankheitslast ließe jedenfalls auch einen Rückgang der Präkanzerosen erwarten.

Auch andere sexuell übertragbare Infektionen wie Gonorrhö, Herpes simplex oder Chlamydien finden sich häufig in der Anamnese.

Ein besonderes Risiko bilden Erkrankungen mit Immunsuppression. Rund 80% der homosexuellen Männer mit Aids erkranken an einem Analkarzinom. Patienten mit einer Nierentransplantation haben ein 100-fach höheres Risiko einer HPV-Infektion [28].

Als weiteres Risiko gilt das Rauchen. Auch bei chronischen benignen Erkrankungen wie M. Crohn und Colitis ulcerosa wird ein Zusammenhang vermutet, der auf die dauernde Stimulation reparativer Vorgänge zurückgeführt wird. Ob, wie von einigen Autoren vermutet, auch andere benigne Erkrankungen des Analkanals wie Fisteln und chronische Analfissur ein erhöhtes Risiko bedeuten, ist umstritten.

Das Analkarzinom tritt häufiger zusammen mit anderen Malignomen auf, besonders beim Zervixkarzinom, Vulva- oder Vaginalkarzinom und bei hämatologischen Systemerkrankungen.

Pathologie

Etwa 75–80% der Analkanalkarzinome und über 90% der Analrandkarzinome sind Plattenepithelkarzinome (Tab. 2). Im oberen Analkanal finden sich eher undifferenzierte, sogenannte kloakogene oder basaloide Karzinome; sie metastasieren eher in die perirektalen und parailiakalen Lymphknoten. Die kaudal

Karzinome des Analkanals und des Analrandes im Vergleich Tab. 2

	Analkanalkarzinom	Analrandkarzinom
Verteilung	ca. 80%	ca. 20%
m/w	1 : 1,2	gleich
histologischer Typ	75–80% Plattenepithelkarzinom 15–20% Adenokarzinom	überwiegend Plattenepithelkarzinom
Lymphabfluss	proximaler Tumor: nach oben u. seitlich distaler Tumor: nach inguinal	primär nach inguinal
Lymphknotenmetastasen	häufig	selten
HPV-DNA nachweisbar	>70%	>80%
Therapie bei kleinem Tumor	überwiegend primär Radiochemotherapie	primär lokale Exzision
5-J-Überleben	52–81%	70–89%

(Hermank u. Merkel 2007)

gelegenen Geschwülste sind meist differenziert und metastasieren in die inguinalen Lymphknoten. Tumoren des Analkanals verhalten sich wie die Tumoren anderer Hautregionen und werden auch so therapiert [9].

Beim Plattenepithelkarzinom des Analkanals werden drei Differenzierungen unterschieden:

- plattenepitheliale Differenzierung
- basaloide Differenzierung
- duktale Differenzierung.

Meist finden sich allerdings Mischformen, so dass die Differenzierung nach dem überwiegenden Typ erfolgt. Eine therapeutische oder prognostische Bedeutung lässt sich hieraus noch nicht ableiten. Eine ungünstige Prognose haben aber folgende Subtypen:

- Plattenepithelkarzinom mit muzinösen Mikrozysten, das frühere Mukodermoidkarzinom
- kleinzelliges, nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom, auch genannt kleinzelliges (anaplastisches) Karzinom.

Klassifikation

Für das Plattenepithelkarzinom wird ein zweistufiges Grading vorgeschlagen mit Unterscheidung von „low grade“ und „high grade“. Das undifferenzierte Karzinom ist damit definitionsgemäß ein „High grade“-Tumor. Das Basalzellkarzinom ist immer ein „Low grade“-Tumor. An Biopsien ist aber ein Grading sehr unsicher und daher nicht zu empfehlen [15].

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation [35, 36, Tab. 3 und 4]. Das Primärtumorstadium des Analkarzinoms richtet sich nach der Flächenausdehnung. Bis 2 cm Durchmesser handelt es sich um ein T1-, von 2 cm bis 5 cm Durchmesser um ein T2-, bei einer Ausdehnung von > 5 cm um ein T3- und bei Infiltration von Nachbarorganen um ein T4-Stadium. Diese Stadieneinteilung berücksichtigt leider nicht die Tiefenausdehnung der Tumoren T1 bis T3, welche sicher als wichtiges prognostisches Kriterium anzusehen ist und bei der Erwägung einer primären Exzision eines kleinen Karzinoms insbesondere in der Nähe des Sphinkters eine wichtige Rolle spielt.

Ein Befall der perirektalen Lymphknoten gilt beim Analkarzinom als N1, der einseitige Befall von inguinalen Lymphknoten und/oder Lymphknoten der A. iliaca als Stadium N2. Beim Analrandkarzinom bewertet man nur den Befall der regionären, das heißt der inguinalen Lymphknoten. Für eine pathologische Diagnose pN0 sind 12 perirektale und/oder 6 inguinale Lymphknoten wünschenswert, aber nicht Bedingung.

Da die primäre Therapie heutzutage nicht mehr chirurgisch ist, bereitet das Staging beim Analkarzinom Schwierigkeiten. Ein Lymphknotenbefall kann durch die bildgebenden Verfahren nicht sicher erkannt werden. Aus der chirurgischen Ära weiß man, dass fast die Hälfte der befallenen Lymphknoten nicht größer als 5 mm sind [39]. Aus dieser Zeit stammen auch Angaben über die Häufigkeit des Lymphknotenbefalls. Synchrone Metastasen wurden in 10 bis 30% der Analkarzinome beschrieben [9]. Bei T1-Tumoren (< 2 cm Durchmesser) sind sie sehr selten. Bei 10 bis 20% aller Patienten mit Analkarzinom sollen Fernmetastasen auftreten, bei den Tumoren oberhalb der Linea

TNM-Klassifikation der Analkarzinome

Tab. 3

	Analkanal	Analrand
(p)Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
(p)T0	kein Primärtumor nachweisbar	
(p)Tis	Carcinoma in situ (AIN)	
(p)T1	bis 2 cm	
(p)T2	> 2 cm bis 5 cm	
(p)T3	> 5 cm	
(p)T4	Infiltration benachbarter Organe, z. B. Vagina, Urethra oder Harnblase	Infiltration tiefer extradermaler Strukturen, z. B. Knorpel, Skelettmuskulatur, Knochen
(p)Nx	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar	
(p)N0	keine regionäre Lymphknotenmetastasen	
(p)N1	perirektale Lymphknotenmetastasen	regionäre (inguinale) Lymphknotenmetastasen
(p)N2	unilaterale inguinale und/oder iliaca Lymphknotenmetastasen	
(p)N3	perirektale und inguinale Lymphknotenmetastasen und/oder beiderseitige inguinale und/oder iliacal Lymphknotenmetastasen	
(p)Mx	Fernmetastasen nicht zu beurteilen	
(p)M0	keine Fernmetastasen	
(p)M1	Fernmetastasen	

UICC-Stadien des Analkarzinoms

Tab. 4

	Analkanal	Analrand
0	(p)Tis (p)N0 (p)M0	
I	(p)T1	
II	(p)T2/3 (p)N0 (p)M0	
IIIA	(p)T4 (p)N0 (p)M0	
	(p)T1/2/3 (p)N1 (p)M0	
IIIB	(p)T4 (p)N1 (p)M0	
	(p)T1/2/3 (p)N2/3	
IV	(p)T1/2/3/4 (p)N1/2/3 (p)M1	(p)T1/2/3/4 (p)N1 (p)M1

dentata über den portalvenösen Weg in die Leber, bei den tiefer sitzenden Tumoren eher systemisch [9, 24].

Klinik und Diagnostik

Es gibt keine spezifischen Frühsymptome. Juckreiz, Fremdkörpergefühl und Blutung werden oft auf die bekannten benignen Erkrankungen zurückgeführt. Schmerzen oder Stenosesymptome zeigen sich erst bei größeren Tumoren. Im späten Sta-

dium kann es zu Inkontinenz und rektovaginalen Fisteln kommen. Selten sind Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen die ersten klinischen Zeichen. Ein Drittel der Patienten hatten in einer früheren Studie bei Erstdiagnose bereits ein Stadium T4 mit Infiltration von Nachbarorganen [38].

Die rechtzeitige sorgfältige klinische Untersuchung ist entscheidend. Patienten mit Risikoerkrankungen sollten regelmä-

ßig untersucht werden. Wichtig ist auch die histologische Untersuchung allen Gewebes, welches im Rahmen benigner Erkrankungen entfernt wird, da Karzinome nicht selten durch solche Zufallsbefunde entdeckt werden. Zur Untersuchung gehört neben der Inspektion und rektalen Untersuchung immer auch eine Proktoskopie und Rektoskopie sowie eine Untersuchung der Leisten. Die Untersuchung kann schmerzhaft sein und muss dann in Narkose erfolgen, zusammen mit der erforderlichen Biopsie. Die Sphinkterfunktion sollte vor Therapiebeginn überprüft und dokumentiert werden.

Das Analkarzinom zeigt sich als infiltrierendes Ulkus mit induriertem Randwall, im unteren Abschnitt auch oft exophytisch wachsend (Abb. 2a). In 15% infiltriert der Tumor bei der Erstdiagnose bereits die Umgebung. Die histologische Sicherung gelingt durch eine ausreichend tiefe Inzisionsbiopsie, die allerdings den Sphinkter nicht zusätzlich schädigen sollte. Eine radikale Exzisionsbiopsie ist im Analkanal nur bei sehr kleinen Tumoren ohne Kontakt zum Sphinkter in der Endosonographie sinnvoll. Sie ist bei größeren Tumoren onkologisch nicht ausreichend und sollte nicht erzwungen werden, um eine Schädigung des Sphinkters zu vermeiden.

Das apparative Standardverfahren im Staging ist die Endosonographie des Analkanals. Sie zeigt die Tumorausdehnung, die Eindringtiefe und verdächtige perirektale Lymphknoten. Zur Beurteilung der perirektalen Lymphknoten sind auch die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie geeignet (Abb. 2b, c). Zur Beurteilung der parailiakalen Lymphknoten sind sie unerlässlich. Eine Sonographie oder Computertomographie der Leber sowie die Röntgenuntersuchung der Lunge runden die Stagingdiagnostik ab. Verdächtige Lymphknoten sollten mit Hilfe von Feinnadelbiopsie oder chirurgischer Exzisionsbiopsie untersucht werden.

Auch perianale Karzinome werden häufig erst spät diagnostiziert, nicht selten mit einem Zeitintervall von einem Jahr nach den ersten Symptomen (Abb. 3). Bei ihnen ist eine Exzision im Gesunden häufiger ohne Sphinkterschädigung möglich.

Therapie

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Behandlungstrategie des Analkanalkarzinoms grundlegend geändert. Früher war die abdominoperineale Rektumexstirpation das Verfahren der Wahl, ähnlich wie beim tiefsitzenden Rektumkarzinom. Die alleinige Radikalopaeration mit einer Lokalrezidivrate von ca. 30% und einer gravierenden Minderung der Lebensqualität ist heute nicht mehr zu empfehlen.

Die Historie der Behandlung des Analkanals zeigt sich in der Übersicht wie folgt [31]:

- vor 1974: Exstirpation mit endgültigem Anus praeter
- 1974: präoperative Radiochemotherapie (30 Gy + Mitomycin + 5-FU) mit 83% Komplettremission im Operationspräparat [23]
- bis 1996: Vorteil der Radiochemotherapie gegenüber der Operation in nicht-randomisierten Studien bestätigt
- 1996: randomisierte Studien zeigen:
 - Vorteil der Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie
 - Vorteil von 5-FU + Mitomycin gegenüber 5-FU alleine



Abb. 2a:
54-jährige Patientin mit fortgeschrittenem Analkarzinom, klinisches Bild.

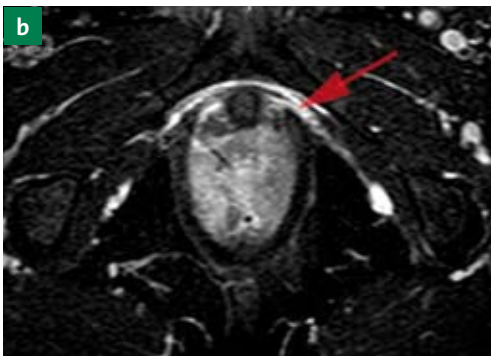


Abb. 2b:
NMR mit transversaler fettsupprimierter T2-gewichteter TSE-Sequenz und ...

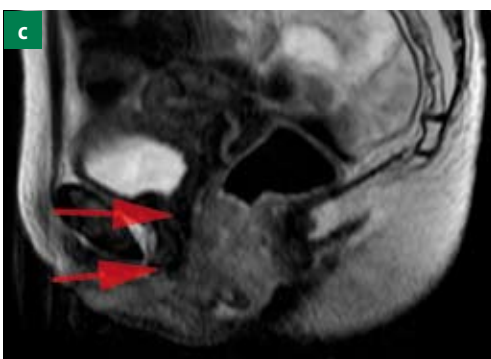


Abb. 2c:
... mit sagittaler T2-gewichteter TSE-Sequenz: Infiltration der Vaginalwand (Pfeile).



Abb. 3:
70-jährige Patientin mit fortgeschrittenem Analrandkarzinom.

- Vorteil der simultanen gegenüber der sequentiellen Radiochemotherapie [2, 8, 37].

Nach der Beschreibung einer Vollremission nach präoperativer Radiochemotherapie durch Nigro et al. (23) konnten weitere Studien eine komplette Remission zwischen 70 und 85% aufzeigen. In randomisierten Studien wurde gezeigt, dass die Kombinationstherapie von Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin der alleinigen Strahlentherapie, aber auch der Radiochemotherapie ohne Mitomycin signifikant überlegen ist [1, 2, 8, 33]. Drei Jahre nach alleiniger Radiotherapie waren 39% bzw. 55% der Patienten tumorfrei, nach Radiochemotherapie aber 61% bzw. 68% der Patienten.

Die umfangreiche multizentrische randomisierte Studie aus England mit 585 Patienten [37] zeigte bei den Patienten mit alleiniger Radiotherapie nach 42 Monaten in 59% ein Lokalrezidiv, bei zusätzlicher Behandlung mit 5-FU und Mitomycin nur in 36% ($p = 0,0001$) und ebenfalls ein signifikant niedrigeres Risiko, am Tumor zu sterben.

Seither gilt die Radiochemotherapie des analen Plattenepithelkarzinoms als der Standard. Weitere Studien dienen zur Evaluierung der wirksamsten Strahlendosis und der geeigneten Chemotherapeutika. Zur Anwendung kamen 5-FU, Mitomycin und Cisplatin.

Ziel der Behandlung ist somit die Heilung vom Karzinom mit gleichzeitigem Erhalt der Sphinkterfunktion. Die empfohlene Behandlung ist eine simultane Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin (Abb. 4). Die kombinierte Behandlung führt im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung zu einem Anstieg der Rezidivfreiheit nach 5 Jahren um 18% und verhindert ein Kolostoma fast ein Drittel häufiger. Das Gesamtüberleben war in einigen Studien aber gleich, in anderen Studien signifikant besser in der Gruppe mit kombinierter Therapie.

Es erfolgt eine Bestrahlung des Primärtumors, der perirektalen, iliakalen und bei vermutetem Befall auch der Leistenlymphknoten, mit einer Dosis von mindestens 45–50 Gy. Eine Dosisaufsättigung von 60 Gy wird akzeptiert.

Die simultan durchgeführte Chemotherapie erfolgt mit 5-FU als kontinuierliche Applikation in der 1. und 5. Behandlungswoche und mit Mitomycin als Bolus. 5-FU dient zur Radio-sensibilisierung mit einer Dosierung von 750 bis 1.000 mg/m² über 5 Tage. Mitomycin wurde in den verschiedenen Studien mit 15 mg/m² am Tag 1 oder 15 mg/m² an den Tagen 1 und 29 dosiert (19).

Die alleinige Strahlentherapie wurde in verschiedenen Studien untersucht und zeigte bei kleinen Tumoren gute Ergebnisse

mit lokalen Tumorkontrollraten von 70 bis 100% sowie mit einem tumorspezifisches Überleben von 70–79% nach 5 Jahren. Aufgrund der höheren Toxizität der kombinierten Therapie kann daher bei T1-Tumoren und kleinen T2-Tumoren ohne verdächtige Lymphknoten im Einzelfall für eine alleinige Strahlentherapie entschieden werden (41).

Die Chirurgie dient beim Plattenepithelkarzinom primär der Diagnosesicherung durch Biopsie. Die radikale chirurgische Resektion in Form der abdominoperinealen Rektumexstirpation mit endgültigem Kolostoma kommt nur in Betracht bei fehlendem Ansprechen des Tumors, bei Residuen oder beim Rezidiv nach Radiochemotherapie als sogenannte Salvage-Chirurgie [32]. In der Rezivissituation gelingt durch die radikale Resektion die lokale Kontrolle des Tumors noch in einem hohen Prozentsatz. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass auch eine „Second-line“-Radiochemotherapie bei Hinzuziehen von Cisplatin in der Rezidivsituation Erfolge zeigt [8].

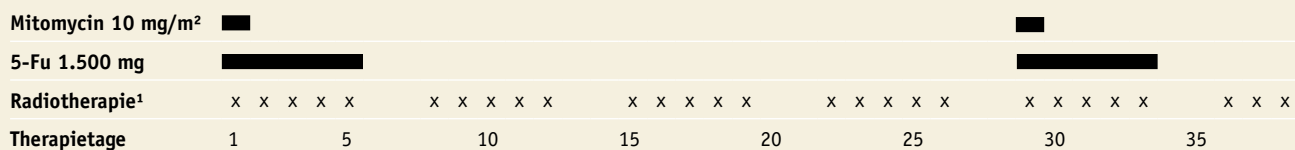
Eine Lymphknotendisektion der Leiste erfolgt wegen der hohen Komplikationsrate durch Lymphfisteln und Lymphödem nicht prophylaktisch, sondern nur bei nachgewiesenen Metastasen in der Leiste. Da die Radiochemotherapie auch hier bessere Ergebnisse bringt, ist primär nur eine Probeexzision zur Diagnose indiziert. Eine vollständige Lymphadenektomie kommt nur bei Versagen der Radiochemotherapie in Betracht.

Kleine verdächtige Tumoren können im Analkanal im Sinne einer Exzisionsbiopsie radikal reseziert werden im Sinne einer kurativen R0-Resektion, wenn nach dem präoperativen Staging eine Exzision ohne Beeinträchtigung des Kontinenzorgans möglich scheint. Dies dürfte im Analkanal nur beim Stadium T1 und bei sonographischem Ausschluss einer Sphinkterbeteiligung möglich sein. Bei diesem Vorgehen werden 5-Jahres-Überlebensraten von durchschnittlich 75% berichtet [3, 13], allerdings bei einer Lokalrezidivrate von 20–70%. Vor dem Hintergrund der guten radiochemotherapeutischen Ergebnisse muss also im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden. Eine vollständige Exzision sollte nicht erzwungen werden. Gerade Patienten mit kleinen T1-Tumoren waren in der Studie von Ortholan [25] durch Bestrahlung nach 5 Jahren zu 89% rezidivfrei, wobei eine vorherige Exzision ohne Einfluss war.

Beim Analrandkarzinom kann die Exzision viel großzügiger ohne Beeinträchtigung des Kontinenzorgans bis zum Tumorstadium T2, in Einzelfällen sogar T3 erfolgen. Beim Basaliom, beim M. Paget und beim M. Bowen, die in der Perianalregion immer differentialdiagnostisch in Frage kommen, wäre dies

Radiochemotherapie des Analkarzinoms

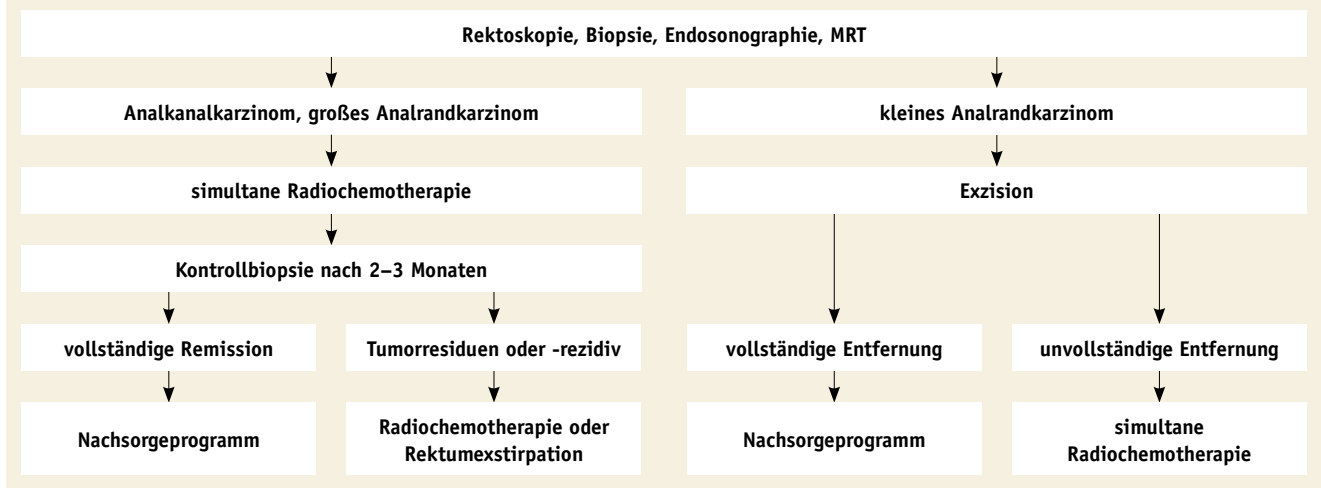
Abb. 4



¹ 1. Serie mit 13 x 2 Gy des kleinen Beckens und der Leisten a-p/p-a (= 26 Gy)
² 2. Serie mit 12 x 2 Gy unter Feldverkleinerung bei inguinalem Lymphknotenbefall inklusive Leiste (14 Gy)
 Boost der Analregion mit Elektronen nach 6 Wo. it 10–12 Gy

Abb. 5

Algorithmus der Therapie des Analkarzinoms



ohnehin die definitive Behandlung. Anzustreben ist ein Sicherheitsabstand von 1 cm, entscheidend ist ein tumorfreier Resektionsrand.

Kritisch anzumerken ist, dass Aussagen zur primären und alleinigen lokalen Exzision von kleinen Analkarzinomen und Analrandkarzinomen auf älteren Studien beruhen. Eine neuere vergleichende Studie zwischen Radiochemotherapie und alleiniger Chirurgie fehlt. Auch sind die in Frage kommenden T1-Tumoren mit 3–15% eher selten [12].

Große tief infiltrierende Analrandkarzinome sind durch Radiochemotherapie zu behandeln [21]. Sie neigen zu Metastasen in den Leistenlymphknoten, in welchem Fall eine Radiatio auch der Leisten angezeigt ist. Abb. 5 zeigt das differenzierte Vorgehen beim Analkarzinom [14].

Prognose

Die Prognose ist erwartungsgemäß abhängig vom Grading des Tumors und vom Stadium des Primärtumors und dem Stadium der Metastasierung. Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt von 75% bei gut differenzierten auf 25% bei wenig differenzierten Tumoren. Frauen zeigen einen günstigeren Verlauf. Vor Etablierung der Radiochemotherapie betrug die 5-Jahres-Überlebensrate bei radikaler Exstirpation je nach Stadium 40-70%, wobei der positive inguinale Lymphknotenbefall die Prognose wesentlich verschlechterte [32]. Durch die Radiochemotherapie wurden in Studien Überlebensraten bis zu 90% beobachtet. Für T1- und T2-Tumoren wurde schon in den 80er-Jahren eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80% gegenüber einer von 20% bei T3- und T4-Tumoren berichtet [11].

Eine Literaturübersicht bei Hohenberger et al. [17] zeigt für das Analkanalkarzinom mit der heute üblichen Radiochemotherapie 5-Jahres-Überlebensraten um die 80%. Grabenbauer et al. [12] untersuchten 62 Patienten, die mit Radiochemotherapie, 5-FU und Mitomycin behandelt wurden. Es überlebten dabei 87% im Stadium T1/2 und 59% im Stadium T3/4 (p = 0,03), 95% im Stadium T1/2 überlebten ohne Kolostoma, 73% im Stadium T3/4. Während Patienten ohne Lymphknotenbe-

fall in 85% 5 Jahre überlebten, waren es bei den Patienten in Stadium N1–3 nur 58% (p = 0,02).

Beim Analrandkarzinom ist die Prognose ähnlich wie bei den Plattenepithelkarzinomen anderer Hautregionen günstiger zu erwarten. Je nach Tumorgöße finden sich in 15 bis 25% der Fälle inguinale Lymphknotenmetastasen [21]. Fernmetastasen und andere als inguinale Lymphknotenmetastasen sind selten. Eine lokale Tumorkontrolle ist meistens zu erreichen. Die 5-Jahresüberlebensrate nach lokaler Exzision oder Radiatio liegt zwischen 40% bei schlecht differenzierten großen Tumoren und 100% bei gut differenzierten T1-Tumoren [9]. Allerdings sind die Ergebnisse bei Analrandkarzinomen schwerer zu vergleichen, da hier die Therapie in der Literatur bis in das letzte Jahrzehnt nicht einheitlich war. In einigen Zentren wurde bis Ende der 90er-Jahre nur chirurgisch behandelt, an anderer Stelle allein mit Radiotherapie oder Radiochemotherapie, wiederum an anderer Stelle kombiniert mit Exzision und adjuvanter Therapie [17]. Bei Zugrundelegung der heute empfohlenen Exzision bei T1 und kombinierter Therapie in höheren Stadien sind durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensraten bis 90% möglich [17, 29].

Auch wenn Fernmetastasen vorkommen, ist für die meisten Todesfälle die unkontrollierte lokale Situation im Becken und der Analregion ursächlich. Das Lokalrezidiv wird in der Regel in den ersten zwei Jahren nach Therapieabschluss beobachtet, in einzelnen Fällen aber auch noch nach 5 Jahren und später. Fernmetastasen wurden in einzelnen Fällen bis zu 11 Jahre nach Erstdiagnose gefunden (18).

Die alleinige Lymphadenektomie der Leisten brachte nur in 15% eine dauerhafte Tumorfreiheit, während mit Radiochemotherapie eine Kontrolle in bis zu 90% erreicht wird. Metachrone Lymphknotenmetastasen treten in 7–25% der Fälle auf und haben bei aggressiver Behandlung eine gleich gute Prognose wie synchrone Metastasen.

Der Erfolg einer Salvage-Rektumexstirpation nach Versagen der Radiochemotherapie hängt ab von der Tumorausdehnung und wird erwartungsgemäß fraglich bei einer Fixation des

Tumors an der Beckenwand und/oder bei zusätzlichen Metastasen [7]

Nachsorge

Bei erfolgreicher Radiochemotherapie dauert es bis zu 12 Wochen, bis bioptisch keine Tumorzellen mehr nachweisbar sind. Eine erste Kontrolluntersuchung ist erst danach angezeigt und frühestens 6 Wochen nach Ende der Radiochemotherapie sinnvoll. Verdächtige Befunde müssen histologisch geklärt werden. Die Indikation zur Kontrollbiopsie ist eher großzügig zu stellen. Tab. 5 zeigt das empfohlene Nachsorgeschema [6]

Tumorpersistenz und Lokalrezidiv

Finden sich in der Kontrollbiopsie weiterhin vitale Tumorzellen im Sinne einer Tumorpersistenz oder eines Rezidivs, kann zunächst im interdisziplinären Tumorboard eine erneute Radiochemotherapie mit Dosisaufsättigung der Bestrahlung oder die Salvage-Chirurgie mit abdominoperinealer Exstirpation diskutiert werden [14]. Hier ist immer eine individuelle Entscheidung zu treffen. In der Untersuchung von Longo [20] haben 19% der Patienten nach erneuter Radiochemotherapie 5 Jahre überlebt. Dies konnte auch in weiteren Studien beobachtet werden [8]. Allerdings ist bei derartigen Strahlenbelastungen mit einer Schädigung des Sphinkters zu rechnen. Von den 6 geheilten Patienten mussten 4 wegen Sphinkterdysfunktion und sonstiger Strahlenschäden radikal operiert werden. Vor einer Salvage-Operation muss erneut geprüft werden, ob eine R0-Resektion möglich scheint. In der Sammelstatistik von Roelofsen [30] war dies bei Tumorpersistenz in 6,7%, bei Rezidiv in 9,4% der Fall. In 57% der radikal nachoperierten Patienten konnte Tumorfreiheit erreicht werden. In der Untersuchung von Ghouti et al. [10] wird nach Operation eine 5-Jahres-Überlebensrate bei Tumorpersistenz von 60,7% und bei Rezidiv von 71,5% angegeben. Mullen et al. [22] finden ein 5-Jahres-Überleben von 64%, bei primärer Bestrahlung mit > 55 Gy von 75%, bei < 55 Gy aber nur von 37,5%. Andere Untersucher fanden deutlich schlechtere Gesamtergebnisse [26].

Die systemische Generalisierung des Tumorleidens tritt beim Analkarzinom mit maximal 7% selten auf. Eine durch Daten belegte Therapieempfehlung ist hier wegen der geringen Fallzahl nicht zu finden. Versucht wird eine Therapie mit Cisplatin und 5-FU [16].

Behandlungsbedürftige Komplikationen wie schmerzhafte Ulzerationen, Stenosen oder rektovaginale Fisteln kommen selten vor. Eine Operationsnotwendigkeit wurde in 9% beschrieben, in 7% mit Anlage eines permanenten Stomas [30].

Fazit

Das Plattenepithelkarzinom ist das häufigste Malignom im Analkanal und perianal. Die Diagnose wird durch Biopsie gestellt. Die Therapie der Wahl ist primär die Radiochemotherapie. Selten ist eine primäre Resektion bei einem T1-Tumor im Analkanal und einem T1/2-Tumor perianal möglich. Eine Kontrollbiopsie nach Radiochemotherapie ist frühestens nach 6 Wochen sinnvoll. Bei Tumorpersistenz oder Rezidiv muss die erneute Radiochemotherapie oder die abdominoperineale Salvage-Resektion diskutiert werden. Auffällige Leistenlymphknoten nach Radiochemotherapie sollen exzidiert werden.

Literatur

1. Arnott SJ et al. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996; 348: 1049–1054.
2. Bartelink H et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of phase III randomized trial of the EORTC Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1040–1049.
3. Beahrs OH, Wilson SM. Carcinoma of the anus. *Ann Surg* 1976; 184: 422–428.
4. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RV, et al. Handbook for the staging of cancer. Philadelphia: JB Lippincott 1993, S. 103.
5. Buchmann P. Lehrbuch der Proktologie. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber 1994, S. 96–98.
6. Bussen D. Nachsorge bei Analkarzinom: Was ist wichtig, was ist überflüssig? *Onkologe* 2007; 13: 1017–1020.
7. Ellenhorn JD et al. Salvage abdominoperineal resection following combined chemotherapy and radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 105–110.
8. Flam M et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy and on salvage chemoradiation in the definitive non surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a Phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2527–2539.
9. Fuchshuber PR et al. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 494–505.
10. Ghouti L et al. Salvage abdominoperineal resection after failure of conservative treatment in anal epidermoid cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 16–22.
11. Goldman S et al. Prognostic significance of clinical stage, histologic grade and nuclear DNA content in squamous cell carcinoma of the anus. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 444–448.
12. Grabenbauer GG et al. Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: long-term results of 101 patients. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1742–1751.
13. Greenall MJ et al. Epidermoid cancer of the anal margin. Pathological features, treatment and clinical results. *Am J Surg* 1985; 149: 95–101.
14. Heitland W. Diagnostik und Therapie des Analkarzinoms. *Chirurg* 2008; 79: 183–192.
15. Hermanek P, Merkel S. Pathologische Anatomie und Klassifikation der Analkarzinome. *Onkologe* 2007; 13: 982–992
16. Hofheinz RD. Analkarzinom: Therapieoptionen beim lokalisierten und disseminierten Rezidiv. *Onkologe* 2007; 13: 1010–1016.
17. Hohenberger W. Tumoren der Analregion. In: Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM: *Chirurgische Onkologie*. Stuttgart, New York: Thieme 2002.
18. Jensen SL et al. Long-term prognosis after radical treatment for squamous cell carcinoma of the anal canal and anal margin. *Dic Colon Rectum* 1988; 31: 273–278.

Tumornachsorgeprogramm beim Analkarzinom		Tab. 5									
Monate nach Abschluss der Radiochemotherapie	1,5	3	6	9	12	18	24	36	48	60	
klinische Untersuchung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sonographie des Abdomens			+		+	+	+	+	+	+	+
Rektoskopie und Endosonographie, evtl. mit Biopsie	+	+	+	+	+	+	+				
CT oder MRT des Beckens			+		+	+	+				
Röntgen des Thorax					+			+		+	

(nach Bussen 2007)

19. Lange J. Therapie des analen Plattenepithelkarzinoms. In: Lange J, Mölle B, Girona J: Chirurgische Proktologie. Heidelberg: Springer 2006, S. 397–398.
20. Longo WE et al. Recurrent squamous cell carcinoma of the anal canal. Predictors of the initial treatment failure and results of salvage therapy. *Ann Surg* 1994; 220: 40–49.
21. Mendelhall WM et al. Squamous cell carcinoma of the anal margin. *Oncology* 1996; 10: 1843–1854.
22. Mullen JT et al. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid cancer of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 478–483.
23. Nigro ND et al. Combined therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 352–356.
24. Nigro ND. Neoplasms of the anus and anal canal. In: Zuidema GD (ed.) *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, vol. IV. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1996, S. 355–367.
25. Ortholan C et al. Anal canal carcinoma: early stage tumors < or = 10mm (T1 or Tis): therapeutic options and original patterns of local failure after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 479–485.
26. Papaconstantinou HT et al. Salvage abdominoperineal resection after failed Nigro protocol: modest success, major morbidity. *Colorect Dis* 2006; 8: 124–129.
27. Park-Simon T. Impfung, Prophylaxe, Therapie bei virusinduzierten Genitalinfektionen. *Viszeralchirurgische Tage Bonn*, 5.–6. Juni 2009
28. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. *Cancer* 1986; 58: 611–616.
29. Peiffert D et al. Conservative treatment by irradiation of epidermoid carcinomas of the anal margin. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 39: 57–66.
30. Roelofsen F. Tumoren der Analregion. In: Siewert JR, Harder F, Rothmund M (Hrsg.) *Praxis der Viszeralchirurgie*, Bd. 3 *Onkologische Chirurgie*. Berlin Heidelberg New York: Springer 2001, S. 685–703.
31. Runkel N. Analkanalkarzinom, kloakogenes Karzinom. *Viszeralchirurgische Tage Bonn*, 5.–6. Juni 2009.
32. Schlag P. Chirurgische multimodale Therapie des Analkarzinoms. In: Schmoll HJ, Meyer HJ, Wilke H, und Pichelmayer R (eds.): *Aktuelle Therapie gastrointestinaler Tumoren*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1992, S. 385–396.
33. Stafford SL, Martenson JA. Combined radiation and chemotherapy for carcinoma of the anal canal. *Oncology* 1998; 12: 373–377.
34. Tolmos J et al. A forty-year experience with anal carcinoma: changing trends and impact of multimodality therapy. *Am Surg* 1997; 63: 918–922.
35. Wittekind Ch, Meyer H-J, Bootz F (Hrsg.). *UICC: TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 6. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer 2003.
36. Wittekind Ch, Klimpfner M, Sobin LH (Hrsg.). *UICC: TNM Atlas*. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Aufl. Heidelberg: Springer 2005.
37. UKCCCR Anal Canal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996; 348: 1049.
38. Vivatvongs S. Anal cancer. In: Greenfield LJ, ed. *Surgery: Scientific principles and practice*. Philadelphia: Lippincott 1993, S. 1031–1035.
39. Wade DS et al. Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by clearing technique. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169: 238–242.
40. Wienert V. Anale Intraepitheliale Neoplasie (AIN). *Viszeralchirurgische Tage Bonn*, 5.–6. Juni 2009
41. Zimmermann F. Radio- und Radiochemotherapie des Analkarzinoms. *Onkologie* 2007; 13: 1000–1009.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Volker Nutz
 Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
 Evangelisches Krankenhaus
 Weyertal 76, 50931 Köln
 volker.nutz@evk-koeln.de