



Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart

Leitlinie des OSP Stuttgart
zur Diagnostik und Therapie des
Analkarzinoms

erstellt von der
Arbeitsgruppe „Gastrointestinale Tumoren“
und verabschiedet per Rundschreiben und Rückmeldung am
24.07.2013

Aktualisierte Version von 03/2017



OSP

Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart



AGAPLESION
BETHESDA KRANKENHAUS

Agaplesion
Bethesda Krankenhaus
Hohenheimer Str. 21
70184 Stuttgart



Diakonie Klinikum
Stuttgart

Diakonie-Klinikum
Rosenbergstr. 38
70176 Stuttgart



Karl-Olga
Krankenhaus

Karl-Olga-Krankenhaus
Hackstr. 61
70190 Stuttgart



Krankenhaus
vom Roten Kreuz

Krankenhaus vom Roten Kreuz
Badstr. 35-37
70372 Stuttgart



Klinikum Stuttgart

Bürgerhospital
Tunzhofer Str. 14-16
70191 Stuttgart

Krankenhaus Bad Cannstatt
Prießnitzweg 24
70374 Stuttgart

Katharinenhospital
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Olgahospital
Bismarckstr. 8
70176 Stuttgart



MARIENHOSPITAL
STUTTART

Marienhospital
Böheimstr. 37
70199 Stuttgart



St.-Anna-Klinik
Obere Waiblinger Str. 101
70374 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus

Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstr. 110
70376 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Schillerhöhe

Klinik Schillerhöhe
Solitudestr. 18
70839 Gerlingen



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Charlottenhaus

Klinik Charlottenhaus
Gerokstr. 31
70184 Stuttgart

OSP-Geschäftsstelle

Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart
Telefon 0711/64558-80
Telefax 0711/64558-90
www.osp-stuttgart.de
info@osp-stuttgart.de

Diese und weitere Leitlinien finden Sie auf unserer Homepage unter „Ärzte-Infos - Therapieleitlinien und Sitzungsprotokolle“.

Wenn Sie Interesse haben, sich in einer Arbeitsgruppe zu engagieren, wenden Sie sich bitte ebenfalls an o. g. Adresse.

LEITLINIE OSP STUTTGART ANALKARZINOM

Autoren

Prof. Tilo Andus

Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie und
internistische Onkologie

Schäffer M, Zacheja S

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Marienhospital Stuttgart

Hehr T, Muro-Garcia C

Klinik für Strahlentherapie und Palliativmedizin, Marienhospital Stuttgart

Inhaltsverzeichnis

LEITLINIE OSP STUTTGART ANALKARZINOM	3
PRIMÄRE THERAPIE DES ANALKARZINOMS	3
Risikofaktoren	4
Anatomie	4
Pathologie, Staging, Prognosefaktoren	5
Strahlentherapeutische Therapie des Analkarzinoms	5
Klinisches Management des Analkanalkarzinoms, simultane Radiochemotherapie	5
Staging	6
Strahlentherapie	7
Simultane Chemotherapie	7
Alleiniges Strahlentherapie-Konzepte	7
Radiochemotherapie Konzepte	8
Bestrahlungsplanung	8
Clinical target volume	8
Brachytherapie	11
Evaluation, Restaging, follow up	11
Spättoxizität	12
Chirurgische Therapie des Analkarzinoms	12
Indikationen zur chirurgischen Therapie	12
Analrandkarzinome	12
Analkanalkarzinome	12
Adenokarzinome des Analkanals	12
Frühstadien	12
Lokal fortgeschrittene Tumoren	12
Protektives Stoma	12
Non-Responder	13
Inkomplette Remission	13
Lokalrezidiv	13
Fernmetastasierung	13
Komplikationen	13
Ergebnisse der chirurgischen Therapie	13
Intra- und postoperative Komplikationen	13
Onkologische Ergebnisse	13
Literatur	14

PRIMÄRE THERAPIE DES ANALKARZINOMS

Diese Leitlinie des OSP Stuttgarts enthält Informationen zu Staging, Therapie, Beurteilung des Therapieerfolgs und Nachsorge der **Plattenepithelkarzinome** des Analkanals (ca. 80% aller Tumoren).

Die Inzidenz der Analkanalkarzinome insgesamt steigend, in der Mehrzahl assoziiert mit Humanen Papillomaviren 6, 11, 16 u.18. Frauen erkranken zweimal häufiger als Männer.

Bei HIV Infizierten 30-60-fach höhere Inzidenz als bei der Normalbevölkerung.

Das Analrandkarzinom wird entsprechend den Plattenepithelkarzinomen der Haut behandelt.

Adenokarzinome der Analregion (ca. 10-14%) werden analog dem Rektumkarzinom therapiert.

Bei anderen Histologien, z.B. maligne Melanomen, kleinzelligen Karzinomen, erfolgt die Therapie entsprechend der jeweiligen Tumorentität.

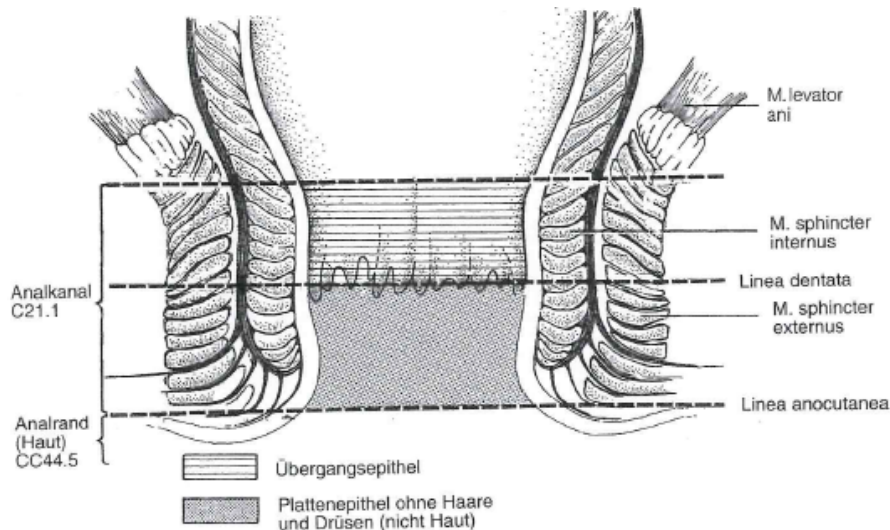
Risikofaktoren

Das Analkarzinom ist mit dem HPV-Virus assoziiert (genitale und anale Warzen), eine starke Assoziation besteht zur persistierenden Infektion mit den Subtypen HPV-16 und HPV-18. Das Virus wird sexuell übertragen und begünstigt auch die Entstehung von Zervix- und Vulvakarzinomen. Eine Prävention mit bi-valenten oder quadrivalenten Impfstoffen wird für Risikopopulationen diskutiert, u.a. Homosexualität, analer Geschlechtsverkehr, Patientinnen mit Zervix- oder Vulva-Karzinom. Weitere Risikofaktoren sind die Immunsuppression nach Organtransplantation, HIV-Infektion, hämatologische Tumorerkrankungen, bestimmte Autoimmunerkrankungen und Rauchen.

Es ist relativ unklar wie häufig und nach welcher Latenz die AIN (anale intraepitheliale neoplasie) bei Patienten mit und ohne weiterer Risikofaktoren eine Progression zu einem invasiven Plattenepithelkarzinom zeigt.

Anatomie

Die Analregion wird in den Analkanal (anorektaler Übergang kranial bis Anokutanlinie kaudal, ca. 3-5 cm) und den Analrand (perianale Haut in 5-6 cm Radius nach distal, Epidermis) unterteilt. Tumore ausserhalb des Analrands sind Hauttumore. Anorektaler Übergang an der Oberkante der Columnae anales (Längsfalten), palpatorisch ca. Obergrenze von Analsphinkter und puborectalen Muskeln. Linea dentata (=pectinea) an der Unterkante der Columnae anales; Anokutanlinie palpatorisch ca. Unterkante des Analsphinkters/ intersphinktere Furche.



Der Lymphabfluß erfolgt bei proximalem Tumorsitz gelegentlich kranial entlang a. rectalis (hämorrhoidalis) sup.-Gefäße in mesenterica inf. LK; bei Tumoren im Bereich der linea dentata lateral über perirektale LK zu obturatorischen, pudenda, iliaca interna (hypogastrica) LK; bei Tumoren kaudal der Linea dentata über iliaca externa, inguinale u. femorale LK.

Pathologie, Staging, Prognosefaktoren

Das Plattenepithelkarzinom des Analkanals wird in der aktuellen WHO nicht mehr in Subtypen unterteilt. Die Subtypisierung verhornend, nicht-verhornend, transitional, basaloid hat keine prognostische oder therapeutische Relevanz. Die Klassifikation erfolgt nach UICC, 7. Auflage. Prognostisch ungünstige Faktoren hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle und Überleben sind männliches Geschlecht, Primärtumor >5cm und befallene Lymphknoten. Eine Primärtumorgröße >5cm ist zudem mit einer erniedrigten Wahrscheinlichkeit eines Kolostomiefreien Überlebens verbunden.

Strahlentherapeutische Therapie des Analkarzinoms

Klinisches Management des Analkanalkarzinoms, simultane Radiochemotherapie

Die Primärtherapie im Stadien I-III des Analkarzinoms ist die simultane Radio-Chemotherapie mit 5-FU/ Mitomycin C. Therapieziele beim Analkarzinom sind Heilung, lokale Tumorkontrolle und Funktions-/ Kontinenzertalt.

Die simultane Radio-Chemotherapie mit 5-FU/MMC zeigt im Vergleich zur simultanen Radio-Chemotherapie mit 5-FU mono und im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie des Beckens eine Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle um 15-18% und des kolostomiefreien Überlebens um 10-32%. Der Vorteil der RCT ist auch nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Jahren anhaltend nachweisbar.

Cisplatin basierte Therapien sind im Vergleich zur simultanen Radio-Chemotherapie mit 5-FU/MMC ohne zusätzlichen Vorteil für die Endpunkte lokale Kontrolle, kolostomiefreies, krankheitsfreies oder Gesamtüberleben. Dies gilt sowohl für die simultane Radio-Chemotherapie mit 5-FU/Cisplatin, als auch für die zusätzliche Induktions- oder Erhaltungs-Chemotherapie mit Cisplatin. Gleichzeitig ist die Kombination 5-FU/Cisplatin in den Studien ACT II und Accord-03 bzgl. der 3-Jahres-Daten nicht unterlegen, somit ist bei Kontraindikationen für MMC die Kombination 5-FU/Cisplatin prinzipiell möglich. Lediglich bei lokal fortgeschrittenen cT4-Tumoren wird der Stellenwert einer Induktionschemotherapie diskutiert.

Die simultane Radio-Chemotherapie ist toxisch, CTC 3-4° Hämatotoxizität von ca. 60% bei MMC sowie 42% bei Cisplatin, therapieassoziierte Todesfälle 1-3%.

Cetuximab ergänzend zu 5FU/MMC basierter Radiochemotherapie ist untersucht und verträglich, ein klinischer Benefit bisher nicht nachgewiesen.

In ACT I (bis 23% T1-Tumore) wird ein Vorteil der simultanen Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie auch für frühe Tumorstadien berichtet.

Bei begrenzten Tumorstadien werden 80-90%, bei fortgeschrittenen Stadien 40-60% Heilung erreicht. Fernmetastasen treten initial in 5-10%, im Verlauf bei bis zu 20% der Patienten auf. Rezidive treten in der Mehrzahl lokal und lokoregionär innerhalb der ersten 2-3 Jahre auf.

Staging

Inspektion, digital-rektale Palpation, Ano-Rektoskopie, ano-rektale Endo-Sonographie (Tumorausdehnung, Infiltrationstiefe, perirektale LK), Histologie mit HPV-Status, MRT Becken (pelvine LK, Tumorausdehnung), Sonographie oder CT Abdomen (abdominelle LK und Leber) und CT Thorax, Sonographie der Leisten-LK, ggf. PET-CT (erhöht die diagnostische Sicherheit bei normal großen befallenen LK, kann FNB und diagn. LK-Exstirpationen vermeiden helfen), bei allen Frauen gynäkologische Untersuchung einschließlich Zytologie /Zervixkarzinom Screening, ggf. HIV-Status, bei HIV positiven Patienten CDC-Stadium, CD4-Zahl, Viruslast. HIV positive Patienten erhalten i. A. die Standard-Chemotherapie.

Dokumentation von: Tumorsitz per Lokalisation im Uhrzeigersinn, Abstand zur Anokutanlinie, Tumordurchmesser, erhoben in Rückenlage (SSL), Ausdehnung kranial u. Zirkumferenz, Sphinkterfunktion, Stenose, Tastbefund Leisten, Foto Lokalbefund.

Eine Sentinelbopsie ist möglich, bei kleinen publizierten Fallzahlen und fehlenden Langzeitdaten ist ihr Wert derzeit ungeklärt.

Strahlentherapie

Nicht-Randomisierte Studien zeigen einen Dosis-Wirkungseffekt zwischen 40 bis 60 Gy mit verbesserter lokaler Tumorkontrolle für ≥ 50 Gy bei T1-Tumoren und > 50 Gy bei fortgeschrittenen Stadien. Randomisierte Studien konnten keinen Nutzen für eine Dosisescalation > 60 Gy für fortgeschrittene Tumorstadien nachweisen. Eine verlängerte Dauer der Strahlentherapie durch geplante oder toxisitätsbedingte Pausen kann den Therapieerfolg vermindern. ACCORD-03, EORTC 22011 u. 22953 hatten allerdings eine geplante Pause von 2-3 Wochen und bessere 3-Jahre-Ergebnisse als ältere Phase III Studien.

Die Häufigkeit von Grad 3/4° Toxizitäten beträgt bei konventionellen Bestrahlungstechniken für Haut 50-75% und Darm 35-50%, ca. 61% der Patienten benötigen deswegen eine strahleninduzierte Therapiepause. Eine Intensitätsmodulierte Strahlentherapie IMRT ermöglicht eine konformale Erfassung des Zielvolumens und gleichzeitig bessere Schonung der Risikoorgane Blase, Genitale, Dünndarm und Haut. Bisher publizierte Daten mit kleinen Fallzahlen und begrenzter Nachbeobachtungszeit zur IMRT zeigen ca. 50% weniger 3/4° Toxizität ohne Verschlechterung der lokalen Tumorkontrolle.

Das Spätfolgenrisiko einer therapiebedingten Kolostomie beträgt 5-10%, und dies korreliert mit Gesamtdosen > 55 Gy.

Ca. 90% der Analkarzinome sind bei Erstdiagnose lokoregionär begrenzt. Das Lymphknoten-Befallsrisiko ist abhängig von Tumorgröße u. -lokalisierung, bei Analkanaltumoren bis 2cm $< 10\%$. Bei Tumoren > 4 cm und solchen mit tiefer Infiltration $> 30\%$ LK-Befallsrisiko. LK-Metastasen messen häufig < 5 mm. cN+: > 1 cm, Verlust normale Architektur (CT), SUV > 4 im PET-CT, Sono, MRT-Kriterien, eine PET/CT Bestrahlungsplanung wird für kurative Konzepte empfohlen. Einschränkend wird erwähnt, dass in einer Serie von Patienten mit Abdominoperinealer Tumoresektion pelvine LK-Filiale häufig $< 0,5$ cm waren (Wade et al. 1989). Daraus kann eine eingeschränkte Reliabilität der MRT- und PET-CT-Diagnostik gefolgert werden. Für die Definition der Zielvolumen für die konformalen perkutanen Bestrahlungstechniken sollte die PET/CT basierte Bestrahlungsplanung in Betracht gezogen werden. Die Brachytherapie Zielvolumina werden auf Basis der MRT definiert.

Simultane Chemotherapie

5-FU 1000mg/m²/24h als Dauer-Infusion Tag 1-4, Wh Tag 29-32 * und
Mitomycin C 10 mg/m² Tag1 als Bolus, Wh Tag 29

Alleiniges Strahlentherapie-Konzepte

pT1 R0 (Resektionsrand 1cm)

Leitlinie „Analkarzinom“

Analkanal 45,0 Gy ZVD, Lymphabflußwege cN0 36,0 Gy ZVD
pT1-2, close margin/R1

möglichst RCT anstreben, bei alleiniger XRT

Analkanal 54,0 Gy ZVD, Lymphabflußwege cN0 36,0 Gy ZVD

Stadium II-III und Kontraindikationen für Chemotherapie

Primärtumor 60,0-65,0 Gy ZVD, elektive LK-Stationen cN0 45,0 Gy ZVD

Radiochemotherapie Konzepte

pT1 R1, close margin	PT 50,4 Gy ZVD	cN0 36,0Gy ZVD
cT1 cN0	PT 50,4 Gy ZVD	cN0 36,0Gy ZVD
cT2 cN0 <4cm	PT 54,0 Gy ZVD	cN0 36,0Gy ZVD
cT2-4 cN0 \geq 4cm	PT 60,0 Gy ZVD	cN0 45,0Gy ZVD
		cN+ < 1.5 cm 50,4 Gy ZVD
		cN+ < 4cm 54,0 Gy ZVD
		cN+ \geq 4cm 60,0 Gy ZVD

Keine geplanten Therapiepausen, toxizitätsbedingte Pausen möglichst < 10 Werkstage.

Bestrahlungsplanung

IMRT, möglichst PET-CT-geplant, Bauchlage Lochbrett, alternativ Rückenlage frog-leg, Anus markieren, Tumor markieren, Blasenfüllung definieren, Tampon, Rektum entleert

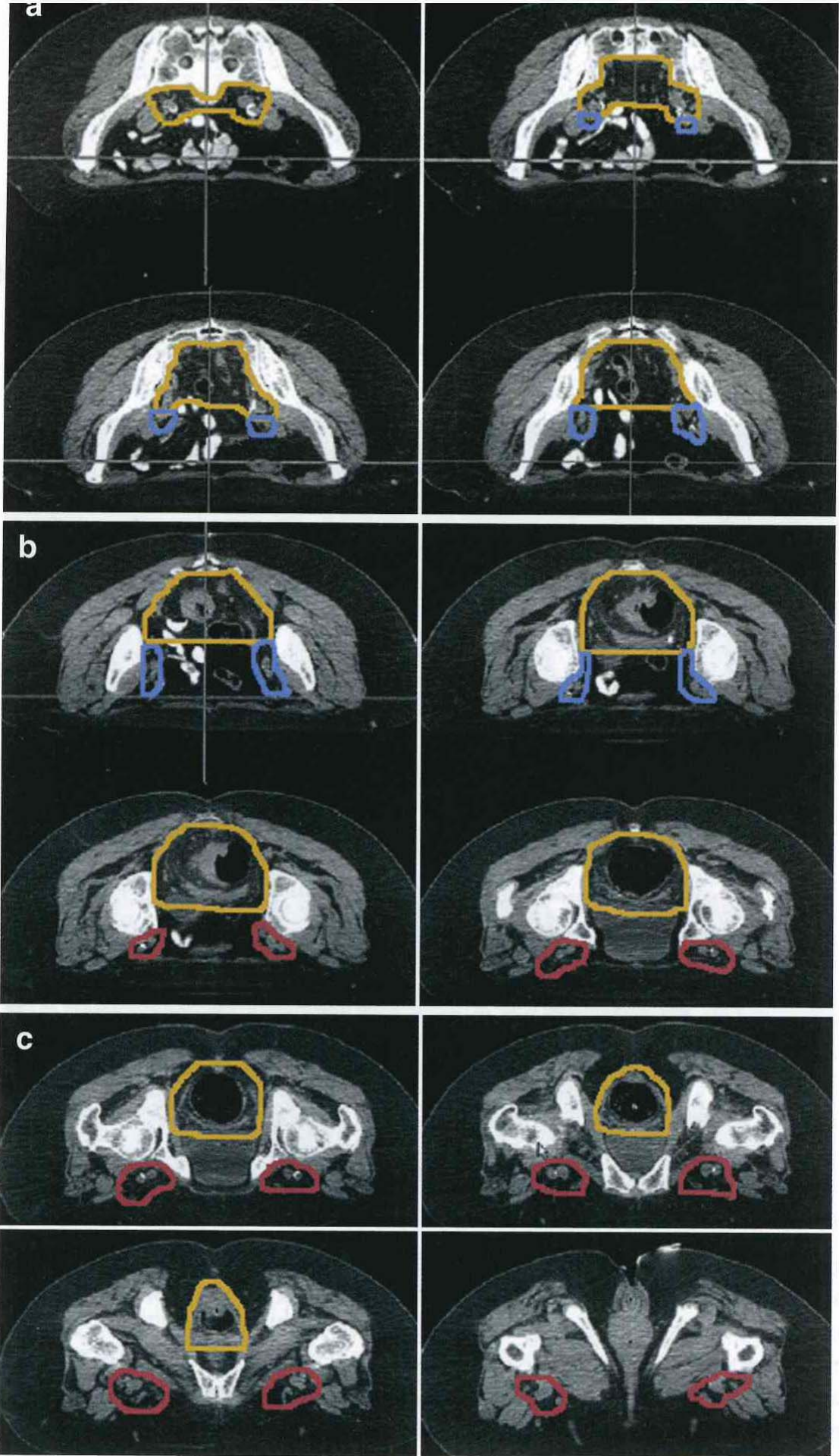
Clinical target volume

Primärtumor + 1,5-2 cm, LK-Befall +0,5-1 cm Sicherheitssaum

elektiver Lymphabfluß: perianale, perirektale, iliakale LK, Leisten-LK bds, ggf. Ausnahme kleine cT1 Tumore

Leitlinie „Analkarzinom“

	kranial	lateral	anterior	posterior	kaudal
CTV-A perirectal presacral bilat. internal iliac	Bifurkation II. Com./ 2 cm kran. Übergang Recto-Sigm. /makr. Tumor	Beckenwand bis Muskel/ Knochen inkl. M. lev. ani + few mm Foss. isch. rec. b. Befall	ca. 1 cm in post. Blase um Gefäße: 7-8 mm, evtl. ant.lat. ≥ 10 mm	Beckenwand bis Muskel/ Knochen	min. makr. Tu.+2cm kaud./ kompl. Meso- rekt. -> BB/ Anal-Rand/ o perian. Haut +2cm Befall +2cm
CTV-B bilat. ext. II.					
CTV-C bilateral inguinal	ca OK Os. pub.				2cm kaudal fem./saph. Junct.
CTV + 7-10 mm = PTV, Haut -2-5 mm					



Hansen, Roach: Evidence Based Radiation Oncology 2nd Ed. 2010 S. 404; adapted from Myerson

Strahlentherapeutische Organs at risk OAR, Begrenzungen für IMRT

	<5%	<35%	<50% größer als [Gy]
Dünndarm	45 (<20ml)	35	30 (<200ml)
Hüftköpfe	44	40	30
äußeres Genitale	40	30	20
Blase	50	40	35
Dickdarm	45 (<20ml)	35	30 (<200ml)
Dünndarm	45		

Dose constraints RTOG 0529; Kachnic, IJRP 1/2012

Brachytherapie

Der Einsatz der 3D-konformalen intraluminalen oder interstitiellen HDR-Brachytherapie kann bei kontinenten Patienten im Vergleich zu perkutanen Techniken zu einer weiteren Schonung der Risikoorgane Blase und Sphinkterapparat beitragen. Gleichzeitig wird in retrospektiven Analysen (z.B. CORS-03) eine verbesserte lokale Tumorkontrolle bei ausgewählten Patienten mit begrenzter Tumorausdehnung (ohne cN2/N3 LK-Befall) berichtet.

Evaluation, Restaging, follow up

Evaluation u. Re-Staging 8-12 Wochen nach Abschluß der Radio-Chemotherapie mit Inspektion, ano-rektaler Palpation, ano-rektaler Endo-Sonographie, Ano-Rektoskopie, MRT-Becken T1+KM, T2, DWI

Bei progredientem Lokalbefund: Histologische Sicherung, komplettes Re-Staging (CT-Thorax/Abdomen/Becken zum Ausschluß Fernmetastasen. Die Salvage-APR ist bei 50% der Patienten kurativ.

Bei Restbefund nach 8 Wochen: erneute Verlaufskontrolle nach weiteren 4 Wochen (12 Wo post-RCT), PET-CT, ggf. Histologie, Indikation APR klären, bei inkompletter Remission Salvage-APR frühestens 6 Monate nach Abschluß der RCT anstreben

Bei kompletter Remission: alle 3-6 Monate für 3 Jahre, danach jährlich digital-rektale Untersuchung, Ano-Rektoskopie, ano-rektale Endosonographie, anale Zytologie, anale PEs möglichst vermeiden (Fisteln, Funktionsverschlechterung), Leisten-Sonographie, Bildgebung Becken, Lunge jährlich, gynäkologische KVS.

Lokoregionäre Rezidive: Chirurgische Optionen überprüfen

Fernmetastasen: Chemotherapie mit Cisplatin/5FU, ggf. individuell OP bei Oligometastasierung überprüfen.

Spättoxizität

Anorektale Dysfunktion, Blutung, Dermatitis, vaginale Stenose regelmäßiges dilatieren und Pflegen mit Dexpanthenol und Tampon, ggf. Dilatator, Sterilität, Lymphödem, Fraktur.

Chirurgische Therapie des Analkarzinoms

Indikationen zur chirurgischen Therapie

Aufgrund der guten Ergebnisse einer primären Radio(Chemo)therapie des Analkarzinoms hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle sowie des kolostomiefreien Überlebens wird die Indikation zur primären chirurgischen Therapie nur selten gestellt. Daher gilt die kombinierte Radiochemotherapie als Standardtherapie des Plattenepithelkarzinoms des Analkanals, insbesondere ab den Stadien c/uT2 bzw. c/u N1. Die chirurgische Therapie hat ihren Stellenwert, deren Indikation regelmäßig im interdisziplinären Gespräch überprüft werden sollte.

Analrandkarzinome

Analrandkarzinome werden in Frühstadien (T1/T2) nach Ausschluss einer Infiltration des Sphinkterapparates sowie von Nachbarorganen lokal exzidiert, wenn dadurch eine R0-Resektion erreicht werden kann. Reicht der Tumor weiter in den Analkanal, sollte eine primäre Radiotherapie, bei fortgeschrittenen Stadien eine primäre Radiochemotherapie durchgeführt werden.

Analkanalkarzinome

Adenokarzinome des Analkanals

Etwa 75 – 80 % der Analkanalkarzinome entsprechen Plattenepithelkarzinomen und werden primär einer Radio(chemo)therapie zugeführt. In 15 – 20 % finden sich Adenokarzinome, welche überwiegend vom oberen Drittel des Analkanals ausgehen und mittels multimodaler Konzepte (Abdominoperineale Resektion, (neo)adjuvante Radiochemotherapie) entsprechend einem Rektumkarzinom therapiert werden.

Ziel ist hierbei eine vollständige Resektion des Primärtumors sowie der regionären Lymphknotenstationen und somit eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle sowie das tumorfreie Überleben.

Frühstadien

Frühstadien eines Plattenepithel-Analkanalkarzinoms (T1 G1) können anstatt einer alleinigen Radiotherapie primär lokal exzidiert werden, wenn eine Infiltration des Sphinkterapparates ausgeschlossen ist.

Lokal fortgeschrittene Tumoren

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren im Sinne einer Infiltration von Nachbarstrukturen sowie des Sphinkterapparates mit hierdurch verursachter Stuhlinkontinenz und/oder bestehender tumorbedingter Fistel kann eine primäre radikale chirurgische Resektion in Betracht gezogen werden.

Protektives Stoma

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren im Sinne eines stenosierenden Tumors mit drohendem Ileus, Bestehen einer rektovaginalen/vesikalen Fistel sowie ausgeprägter Stuhlinkontinenz kann vor Beginn einer primären Radiochemotherapie die Anlage eines protektiven Ileo/Kolostomas sinnvoll sein.

Auch im Rahmen eines neoadjuvanten Therapiekonzeptes kann zur Entlastung des Analkanals ein Kolostoma vorgeschaltet werden. Ziel einer präoperativen Radiochemotherapie ist hier das Erlangen einer besseren Resektabilität sowie die Verringerung der Lokalrezidivrate.

Non-Responder

Eine Re-Evaluation des Lokalbefundes erfolgt 8 bis 12 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie, bei progredientem Lokalbefund ein komplettes Re-Staging. Bei positiver Histologie besteht die Indikation zur abdominoperinealen Resektion. Liegen keine Fernmetastasen vor, findet sich noch bei 50% der Patienten ein kurativer Therapieansatz. (Allal 1999)

Inkomplette Remission

Findet sich im Rahmen der Re-Evaluation nach 8 Wochen ein Resttumor, sollte dieser nach weiteren 4 Wochen überprüft werden. Bestätigt sich histologisch eine inkomplette Remission, sollte eine abdominoperineale Resektion frühestens 6 Monate nach Abschluss der Radiochemotherapie durchgeführt werden. (Glynn-Jones 2012, Gunderson 2010)

In zahlreichen Studien konnte bei Erlangen einer R0-Resektion ein signifikant besseres Überleben sowie eine geringere lokale Rezidivrate nachgewiesen werden. (Allal 1999)

Lokalrezidiv

Lokale oder lokoregionäre Rezidive treten innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach Erstdiagnose bzw. Primärtherapie auf. Kommt nach Berücksichtigung der Vorbehandlung keine erneute Radiochemotherapie in Betracht, steht auch hier die vollständige chirurgische Entfernung des Rezidivtumors im Vordergrund, meist mittels abdominoperinealer Rektumexstirpation.

Fernmetastasierung

Fernmetastasen werden initial in 5 – 10%, im Verlauf in bis zu 20% der Fälle nachgewiesen. Liegt eine solitäre Metastasierung vor, sollte auch hier die chirurgische Interventionsmöglichkeit überprüft werden. Voraussetzung ist allerdings eine vollständige Resektion der Metastase. (Pawlik 2007)

Komplikationen

Treten während einer Radiochemotherapie schwere Komplikationen wie z.B. Nekrosen, Ulzerationen, Blutungen oder Inkontinenzprobleme auf, sollte ebenfalls die Indikation zur chirurgischen Resektion überprüft werden. (Kachnic 2012)

Ergebnisse der chirurgischen Therapie

Intra- und postoperative Komplikationen

Während von einer beträchtlichen Morbidität des operativen Eingriffes ausgegangen wird, liegt die Letalität bei unter 5%. Aufgrund der oftmals vorangegangenen Radiochemotherapie kommt es in bis zu 60% der Fälle zu einer deutlich verzögerten Wundheilung. Bei bereits bestehenden lokalen Hautschäden i.S. einer radiogen induzierten Proktitis o.ä. sollte daher eine präoperative Entlastung des Analkanals mittels Kolostomie zur Konditionierung der lokalen Situation und somit evtl. Begünstigung des Wundheilungsverlaufes in Erwägung gezogen werden. (Ghouti et al 2005, Longo et al 1994, Mariani et al 2008, van der Wal et al 2001, You et al 2009).

Onkologische Ergebnisse

Aufgrund der fehlenden Datenlage zur standardisierten chirurgischen Therapie bei nicht primär durchgeführter Radiochemotherapie variieren die Angaben zum onkologischen Outcome erwartungsgemäß sehr. In der Literatur werden Überlebensraten von 25 – 45 % nach 5 Jahren sowie krankheitsfreie 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 40 % angegeben. (Schiller 2007, Stewart 2007, You 2009, Vorob'ev 2008, Rouquie 2008, Bart 2000, Mariani 2007, Pocard 1998, Ghouti 2005)

Therapie des metastasierten Analkarzinoms

Das Analkarzinom metastasiert am häufigsten in die Leber, die Lunge und die extrapelvinen Lymphknoten.

Aufgrund der Seltenheit des Tumors und der oft erfolgreichen Radiochemotherapie der lokalisierten Stadien gibt es wenige Patienten und daher auch wenige Therapiestudien zur Chemotherapie des metastasierten Analkarzinoms.

Die meisten Daten gibt es zur palliativen Chemotherapie mit 5-FU und Cisplatin (Ajani 1989, Jaiyesimi & Pazdur 1993, Faivre 1999, Cummings 2006), womit dies aktuell der Standard ist.

In einzelnen Fälle haben neuere Studien gute Effekte auf Mitomycin-C, Adriamycin, Cisplatin (Jhaver 2006), bei k-ras-Wildtyp auf Cetuximab auf Irinotecan (Phan 2007, Lukan 2009, Saif 2011) und auf Paclitaxel (Abbas 2011, Cacheux 2012, Sciafani 2017) gezeigt. Größere Studien dazu gibt es aber leider nicht, womit die Therapieentscheidung sehr individuell zu treffen ist.

Literatur zur Chemotherapie des metastasierten Analkarzinoms

Combination of cisplatin plus fluoropyrimidine chemotherapy effective against liver metastases from carcinoma of the anal canal.

Am J Med. 1989 Aug;87(2):221-4.

Jaiyesimi IA, Pazdur R.

Cisplatin and 5-fluorouracil as salvage therapy for recurrent metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal.

Am J Clin Oncol. 1993 Dec;16(6):536-40.

Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P, Elias D, Eschwege F.

5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer.

Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P, Elias D, Eschwege F.

Cummings BJ.

Metastatic anal cancer: the search for cure.

Onkologie. 2006 Feb;29(1-2):5-6.

Jhaver M, Mani S, Lefkopoulou M, Hahn RG, Harris J, Catalano PJ, Haller D.

Phase II study of mitomycin-C, adriamycin, cisplatin (MAP) and Bleomycin-CCNU in patients with advanced cancer of the anal canal: An eastern cooperative oncology group study E7282.

Invest New Drugs. 2006 Sep;24(5):447-54.

Phan LK, Hoff PM.

Evidence of clinical activity for cetuximab combined with irinotecan in a patient with refractory anal canal squamous-cell carcinoma: report of a case.

Dis Colon Rectum. 2007 Mar;50(3):395-8.

Lukan N, Ströbel P, Willer A, Kripp M, Dinter D, Mai S, Hochhaus A, Hofheinz RD.

Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status.

Oncology. 2009;77(5):293-9.

Saif MW, Kontny E, Syrigos KN, Shahrokni A.

The Role of EGFR Inhibitors in the Treatment of Metastatic Anal Canal Carcinoma: A Case Series.

J Oncol. 2011;2011:125467.

Abbas A, Nehme E, Fakih M.

Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy.

Anticancer Res. 2011 Dec;31(12):4637-40.

Cacheux W, Lievre A, De La Rochefordiere A, Dieumegard B, Cvitkovic F, Labib A, Mitry E, Buecher B.

Chemotherapy in the treatment of anal canal carcinoma.

Dig Liver Dis. 2012 Oct;44(10):803-11

Sclafani F1, Morano F1, Cunningham D1, Baratelli C1, Kalaitzaki E2, Watkins D1, Starling N1, Chau I1, Rao S3.

Platinum-Fluoropyrimidine and Paclitaxel-Based Chemotherapy in the Treatment of Advanced Anal Cancer Patients.

Oncologist. 2017 Feb 16. pii: theoncologist.2016-0241. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0241.