

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät
Charité- Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Wertigkeit unterschiedlicher Untersuchungsmethoden beim
Analkarzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nina Sophia Eifert- Röse

aus Lich/ Hessen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. S. Höcht
2. Priv.- Doz. Dr. med. U. Höller
3. Priv. –Doz. Dr. med. M. Kruschewski

Datum der Promotion: 03.06.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Ziel der Arbeit	4
1.2	Allgemeine Darstellung des Analkarzinoms	4
1.3	Anatomie	5
1.4	Histologie des Analkarzinoms	7
1.5	Lymphabflusswege	8
1.6	Risikofaktoren für die Entstehung des Analkarzinoms	8
1.6.1	Das Humane Papilloma Virus (HPV)	10
1.6.2	Sexualverhalten	11
1.6.3	Organtransplantationen	11
1.6.4	Krebserkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane	12
1.6.5	HIV Erkrankung	12
1.6.6	Rauchen	13
1.7	Klinik des Analkarzinoms	14
1.8	Staging der Analkarzinome	15
1.8.1	Die TNM Klassifikation	15
1.8.2	Stagingmethoden	15
1.9	Therapie der Analkarzinome	17
2	Theoretischer Überblick über die Untersuchungsmethoden	19
2.1	Computertomographie (CT)	19
2.1.1	Das Prinzip der Computertomographie	19
2.1.2	Vor- und Nachteile der Computertomographie	22
2.2	Magnetresonanztomographie (MRT)	23
2.2.1	Das Prinzip der MRT	23
2.2.2	Vor- und Nachteile der MRT	25
2.3	Endosonographie	26
2.3.1	Das Prinzip der (Endo-)Sonographie	26
2.4	Anamnese und digitale-rektale Untersuchung	28
3	Methoden	28
3.1	Studienart	28

3.2	Ein- und Ausschlusskriterien:	28
3.3	Staging	29
3.4	Kriterien der Untersuchung	29
3.4.1	Statistische Methoden	30
4	Ergebnisse	32
4.1	Patientenkollektiv	32
4.1.1	Alter und Geschlecht	32
4.1.2	Risikofaktoren.....	32
4.2	Tumorstadien	34
4.3	Feststellung der Tumorstadien durch die Untersuchungsmethoden	36
4.3.1	Tumorausdehnung T	36
4.3.2	Lymphknotenbefall (N)	40
4.3.3	Fernmetastasen (M).....	45
4.4	Wertigkeit der Untersuchungsmethode zur Bestimmung der TNM	
	Klassifikation	48
4.4.1	Wertigkeit der Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der T Klassifikation	50
4.4.2	Wertigkeit der Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der N Klassifikation	52
4.4.3	Wertigkeit der Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der M Klassifikation.....	54
5	Diskussion	56
6	Probleme in der Arbeit	71
7	Zusammenfassung	72
8	Literaturverzeichnis	74

1 Einleitung

1.1 Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, die verschiedenen Untersuchungsmethoden, die für das Staging des Analkarzinoms in der heutigen Medizin verwendet werden, vorzustellen und zu vergleichen. Ein intensives Staging ist für die Planung der Therapie und für die Einschätzung der Prognose notwendig. Anhand retrospektiver Falldaten werden die differenten diagnostischen Methoden, die in den vergangenen Jahren praktiziert wurden, miteinander verglichen. Die Arbeit versucht zu klären, welche Untersuchungen wichtig für ein aussagekräftiges Staging sind und welche Methoden nur bedingt oder gar keine Anwendung finden müssen. Das Tumorstadium kann dadurch schneller und präziser festgestellt werden und den Patienten¹ bleiben unnötige Untersuchungen erspart.

1.2 Allgemeine Darstellung des Analkarzinoms

Das Analkarzinom ist eine seltene maligne Erkrankung, deren Auftreten in den vergangenen 25 bis 50 Jahren deutlich zugenommen hat [Uronis et al. 2007; Frisch 2002].

Das Analkarzinom macht 1,5 % aller Tumorerkrankungen im Gastrointestinaltrakt aus [Ryan et al. 2000]. Es kommt 20 – 30-mal seltener vor als Kolonkarzinome [Klas et al. 1999]. Die Inzidenzrate dieser Erkrankung liegt bei Frauen bei 0,5 bis 1,1 Erkrankungen auf 100.000 Einwohner und bei Männern bei 0,3 bis 0,8 Erkrankungen auf 100.000 Einwohner [Frisch 2002; Hofheinz 2007]. Frauen sind vom *Analkanalkarzinom* 1,5- bis 3-mal häufiger betroffen als Männer [Schiedeck 2006;

¹ Es wird zu Vereinfachung der Lesbarkeit nur die männliche Form verwendet. Diese impliziert aber immer auch die weibliche Form.

Zimmermann et al. 2007]. Homosexuelle Männer stellen in dem Zusammenhang eine Ausnahme dar. Das Erkrankungsrisiko ist bei ihnen erhöht [Frisch 2002].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 58. und 64. Lebensjahr [Licitra et al. 2002]. Menschen, die jedoch unter einer zellulären Immundefizienz leiden, können wesentlich früher erkranken [Melbye 1994].

Das Analkarzinom wird in das *Analkanalkarzinom* und das *Analrandkarzinom* unterteilt.

Vom *Analrandkarzinom* sind Männer 4-mal häufiger betroffen als Frauen [Schiedeck 2006]. Der Altergipfel des *Analrandkarzinoms* befindet sich im 5. bis 6. Lebensjahrzehnt [Zimmermann et al. 2007].

Die Mortalität des *Analkanal-* und des *Analrandkarzinoms* wird mit 0,2 auf 100.000 Einwohner angegeben [Hofheinz 2007].

1.3 Anatomie

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird das Analkarzinom in das *Analkanalkarzinom* und das *Analrandkarzinom* unterteilt.

Eine weitere Unterteilung wird durch die Unterscheidung in den chirurgischen und den anatomischen *Analkanal* gemacht.

Analkanal(anatomisch): Der 3- 4 cm lange Analkanal (Abbildung 1) wird vom *Musculus sphincter ani internus* umgeben. Der Analkanal beginnt mit den *Columnae anales* und reicht bis an die *Linea anocutanea*. Er verjüngt sich trichterförmig. Die Schleimhaut des Analkanal zeigt die *Columnae anales*, die deutliche Längsfältelung, dazwischen finden sich Vertiefungen (*Sinus anales*). Kaudal werden die Sinus durch Querfalten (*Valvulae anales*), die von einer *Columnae analis* zu anderen reichen, abgeschlossen [Schiebler et al. 1999; Schiedeck 2006].

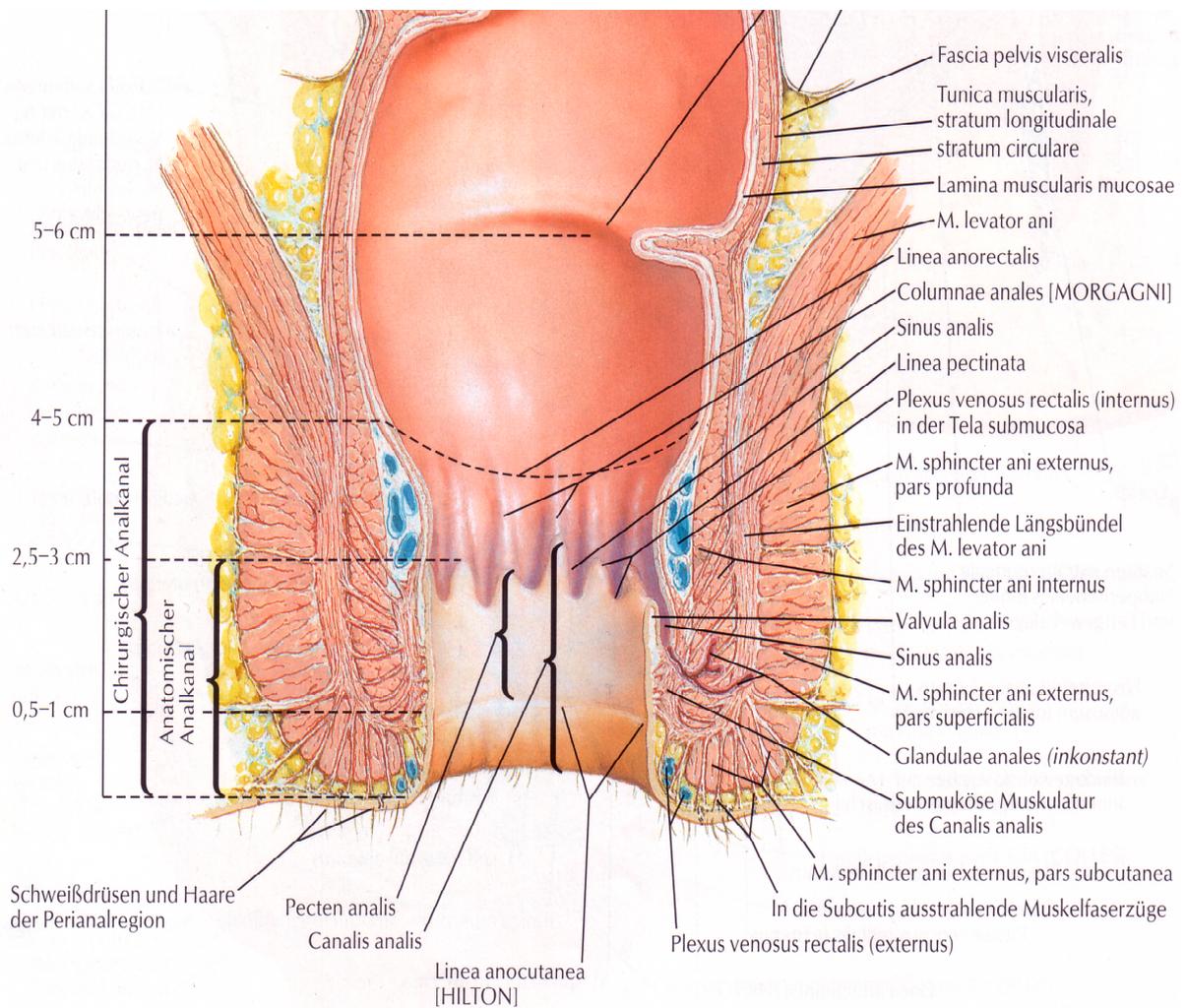
Analkanal(chirurgisch): Der chirurgische Analkanal bezeichnet die Ausdehnung zwischen *Linea anocutanea* und *Linea anorectalis* [Zimmermann et al. 2007].

Analrand: Der Analrand (Abbildung 1, S. 6) liegt distal der *Linea anocutanea* im Umkreis von 5 – 6 cm um den Anus. [Schiedeck 2006].

Die *Analrandkarzinome* verhalten sich aus der biologischen und therapeutischen Perspektive wie Hauttumore [Fuchshuber et al. 1997].

Abbildung 1 : Anatomie des Analkanals und des Analrands

[Frank H. Netter 2000]



1.4 Histologie des Analkarzinoms

Das weite Spektrum der histologischen Zelltypen in der Analregion erschwert eine klinisch gebräuchliche und anwendbare Determination der anatomischen Begrenzung [Fuchshuber et al. 1997].

Die anorektale Linie (*Linea anorectalis*) begrenzt die Zone in der das Zylinderepithel des Rektums in Übergangsepithel wechselt. Die *Columnae anales* beschreiben den Knotenpunkt, wo das Übergangsepithel in unverhorntes Plattenepithel übergeht. Der Analrand ist der Übergang von verhorntem Plattenepithel der Haut zum mehrschichtigen Plattenepithel des distalen Analkanals [Fuchshuber et al. 1997].

75 bis 95 % der Analkarzinome sind plattenepithelial differenziert, der übrige Anteil wird zu den Adenokarzinomen gezählt. Je nach gewählter Literaturquelle schwanken diese Angaben. [Fuchshuber et al. 1997; Licitra et al. 2001; Deans et al. 1994]. Der größte Teil des Analrands ist bedeckt von verhorntem, gut differenziertem Plattenepithel, der Hauptteil der Tumoren des Analkanals sind unverhornte und schlecht differenzierte Plattenepithelkarzinome [Nutz, 2009; Licitra et al. 2001]. Bei Plattenepithelkarzinomen des Analkanals werden drei Differenzierungen unterscheiden:

- plattenepitheliale Differenzierung
- basaloide Differenzierung
- duktale Differenzierung

Meist liegen Mischformen vor, so dass die Differenzierung nach dem überwiegenden Typ erfolgt [Nutz 2009].

1.5 Lymphabflusswege

Es liegen zwei Hauptlymphabflusswege vor, die Tumorzellen können darüber in das Beckenlymphsystem gelangen. Diese sind die parietalen Lymphknoten- und die viszerale Lymphknotenwege.

Die viszerale Lymphknoten schließen sich dem Gefäßsystem an, welches das perianale und perirektale Gewebe versorgt. Sie gehen in das obere hämorrhoidale Gefäßsystem und anschließend in die benachbarten Lymphknoten der unteren Mesenterialgefäße über. Die parietalen Lymphknoten folgen den mittleren Hämorrhoidalgefäßen und fließen in die inneren iliakalen Lymphknoten und anschließend in die iliakale und paraaortale Lymphe [Mendenhall et al.1994].

Tumoren oberhalb der Linea pectinata drainieren in die perirektalen und paravertebralen Lymphknoten, dieser Lymphabflussweg entspricht dem des Rektumkarzinoms. Tumoren unterhalb der Linea pectinata fließen in die femoralen und inguinalen Lymphknoten. Dieser Lymphabfluss ist beim Rektumkarzinom sehr selten. Demgemäß sollten sich Patienten mit unerklärlichen Auffälligkeiten an den inguinalen Lymphdrüsen einer sorgfältigen Beurteilung des Analkanals unterziehen [Ryan et al.2000]. Jede Metastase, die nicht in die oben aufgeführten Lymphknotenstationen metastasiert, wird als Fernmetastase klassifiziert.

Hämatogene Fernmetastasen gelangen sowohl über das Pfortadersystem in die Leber als auch über die Vena cava inferior in die Lunge und in die anderen Organe des großen Kreislaufs [Zimmermann et al. 2007]. Fernmetastasen finden sich bei etwa 10% der Patienten [Coerper et al. 2009].

1.6 Risikofaktoren für die Entstehung des Analkarzinoms

In der Vergangenheit wurde häufig die Ansicht vertreten, dass das Analkarzinom aufgrund chronischer Irritationen entsteht. Hämorrhoiden und Fissuren wurden als Ursachen angenommen. Auch entzündlichen Darmerkrankungen sollten für die Entstehung des Analkarzinoms ursächlich sein [Ryan et al. 2000]. Diese Vermutungen konnten durch Beobachtungen staatlicher Register und durch eine dänisch-schwedische Fall-Kontroll-Studie widerlegt werden [Frisch 2002]. Für die

Entstehung des Analkarzinoms sind nach heutigem Wissensstand mehrere Risikofaktoren bekannt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Analkarzinom [D.P. Ryan et al. 2000]

Sehr Hohe Auftrittswahrscheinlichkeit

Humanes Papilloma Virus (anogenitale Warzen),
Rezeptiver Analverkehr in der Vorgeschichte,
Geschlechtserkrankungen in der Vorgeschichte,
Mehr als zehn verschiedene Sexualpartner,
Karzinomerkrankungen in der Vergangenheit, wie Zervix-, Vulva- oder
Vaginalkarzinome,
Immunsuppression nach Organtransplantationen.

Geringere Auftrittswahrscheinlichkeit

Infektion mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV),
Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden,
Rauchen.

1.6.1 Das Humane Papilloma Virus (HPV)²

Insbesondere die Infektion mit dem Humanen Papilloma Virus wird mit dem erhöhten Auftreten von Analkarzinomen assoziiert [Fuchshuber R et al. 1997]. 84% der Analkarzinome werden mit onkogenen Hochrisiko –Typen des HP Virus in Verbindung gebracht. In 56-73% der Fälle konnte der HPV-Typ 16 aus Gewebeproben der Analregion nachgewiesen werden. Er zählt somit zu den bedeutendsten onkogenen Erregern, die für die Entstehung des Analkarzinoms verantwortlich sind [Wong et al. 2010]. In 10% der Fällen konnten die Typen 6,11 und 18 identifiziert werden [Esiashvili et al. 2002].

Frisch et al. untersuchten Tumorgewebe bei 395 Patienten die an einem Analkarzinom erkrankt waren und kamen zu einem ähnlichen Ergebnis wie Wong et al. Sie erkannten den HPV-Typ 16 bei 73% der erkrankten Patienten in den untersuchten Gewebeproben wieder. Der HPV Typ16 ist bei 93% der Frauen, aber nur bei 69% der erkrankten Männer verantwortlich für die Entstehung des Analkarzinoms. Die HPV-Typen 6,11,16 und18 hingegen wurden bei beiden Geschlechtern beinahe gleich diagnostiziert. Bei den Frauen wurden sie in 70% der untersuchten Gewebeproben, bei den Männern in 67% der Fälle nachgewiesen [Frisch et al. 1997].

Selbst das Erkrankungsalter wird durch den HPV-Status beeinflusst. So ist das Erkrankungsalter bei HPV-negativen Patienten höher als bei HPV-positiven Patienten [Frisch et al. 1999].

² Das Humane Papilloma Virus (HPV) gehört zu den onkogenen DNA- Viren. Das Virus besteht aus einem ikosaedrischen Kapsid ohne Hülle. Humane Papilloma Viren sind weit verbreitet, sie befallen das verhornende Epithel der Haut und Schleimhäute. Die Übertragung geschieht durch direkten Haut- oder Schleimhautkontakt. HPV im Genitalbereich wird durch sexuelle Kontakte übertragen [O.Haller 2010]. Die Papillomaviren sind die ersten Viren, die in menschlichen Tumoren, den Verruca vulgaris, gefunden wurden [A. Roessner et al. 2003]. Über 100 Genotypen sind aktuell identifiziert. 40 davon sind bekannt dafür, dass sie das anogenital Gewebe infizieren können und dadurch die Gefahr neoplastischer Veränderungen erhöhen [Wong et al. 2010].

1.6.2 Sexualverhalten

Das Sexualverhalten spielt für das Auftreten des Analkarzinoms ebenfalls eine wesentliche Rolle.

Ein Zusammenhang zwischen bestimmten sexuellen Verhaltensmustern und dem Auftreten von Analkarzinomen ist nachgewiesen worden [Frisch 2002 (1)].

Homosexuelle Sexualpraktiken bei Männern stellen einen erhöhten Risikofaktor dar, an einem Analkarzinom zu erkranken. Die Vorliebe für rezeptiven Analverkehr scheint ursächlich dafür zu sein. Durch diese sexuelle Vorliebe scheint die Übertragung von Infektionen, insbesondere des Humanen Papilloma Virus, erhöht zu sein [Daling et al. 1987]. Rezeptiver Analverkehr bei Frauen steigert das Erkrankungsrisiko ebenfalls. 30% der Frauen, die unter einem Analkarzinom leiden, gaben an Analverkehr gehabt zu haben [Deans et al. 1994].

Ein weiterer Risikofaktor ist der Beziehungsstatus. Unverheiratete Männer haben ein zweimal höheres Erkrankungsrisiko als verheiratete Männer. Bei ledigen Frauen hingegen ist dieser Zusammenhang nicht eruiert worden.

Es zeigt sich im Übrigen, dass die Anzahl der Sexualpartner ausschlaggebend für die Entstehung des Analkarzinoms ist. Bei Frauen und Männern, die zehn oder mehr nicht-gleichgeschlechtliche Sexualpartner haben ist das Erkrankungsrisiko für ein Analkarzinom 4,5- mal höher bei Frauen und 2,5- mal höher bei Männern [Frisch 2002 (2)]. Vergleicht man Frauen die vor oder in ihrem sechzehnten Lebensjahr Geschlechtsverkehr hatten, mit Frauen die erst nach ihrem zwanzigsten Lebensjahr Sexualverkehr hatten so ist das Erkrankungsrisikos bei den sexuell früh aktiven Frauen leicht angestiegen [Frisch et al. 1997].

1.6.3 Organtransplantationen

Ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten von Analkarzinomen ist der Erhalt eines Nierentransplantats [Fairley et al. 1994; Zimmermann et al. 2005]. Nach der Organtransplantation tritt die Tumorerkrankung relativ spät auf, im Durchschnitt nach 88 Monaten. Dabei erkranken Frauen häufiger als Männer an ano-genitalen Tumoren [Penn 1986].

Nierentransplantatempfänger, die eine schwere HPV-Infektion haben, unterliegen einem erhöhten Risiko, ein Analkarzinom zu bekommen. [Ryan et al. 2000].

Nach Lebertransplantationen ist das Risiko an einem Tumor in Kolon, Rektum und Anus zu erkranken jedoch ähnlich wie in der Normalbevölkerung [Albright et al. 2008].

1.6.4 Krebserkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane

Bei Patientinnen die an einem Analkarzinom erkrankt sind, besteht ein signifikanter Zusammenhang zu einer vorausgegangenen zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) oder eines Zervixkarzinoms. Die Ätiologie des Zervixkarzinoms und des Analkarzinoms scheint ähnlich zu sein. Frauen die an einem invasiven Zervixkarzinom erkrankt waren haben ein erhöhtes Risiko an einem invasiven Analkarzinom zu erkranken. Bei Frauen die zuerst an einem Analkarzinom erkrankt waren, steigt das Risiko um den Faktor 1,3 um an einem invasiven Zervixkarzinom zu erkranken. Es steigt um den Faktor 3,4 um an einem Carcinoma in situ der Zervix zu erkranken [Rabkin 1992]. Edgren et al. stellten fest, dass das Risiko an einem Analkarzinom zu erkranken bei Frauen die eine CIN im Stadium III haben deutlich erhöht ist [Edgren et al. 2007].

Ein gemeinsamer Risikofaktor für beide Erkrankungen ist die Infektion mit dem Humanen Papilloma Virus. Dieses Virus stellte eine potentielle Gefahr für das Zervixkarzinom, aber auch für das Analkarzinoms dar. Insbesondere die HPV-Typen 16 und 18 scheinen bei beiden Tumorarten einen onkogene Effekt auszulösen [Daling 2007].

Bei beiden Tumorentitäten ist promiskuitives Verhalten ein Risikofaktor [Melbye et al. 1991].

1.6.5 HIV Erkrankung

Das Risiko an einem Analkarzinom zu erkranken ist bei HIV-Positiven 120-mal höher, als in der Normalbevölkerung [Oehler-Jänne et al. 2008]. Einer der Gründe dafür liegt in der erhöhten Infektionsrate von HIV- Erkrankten mit dem Humanen Papilloma Virus [Holly et al. 2001; Papaconstantinou et al. 2005].

Männer im Alter von 24 und 44 Jahren, die an dem HI-Virus erkrankt sind, scheinen eine 60 mal höher Wahrscheinlichkeit zu haben an einem Analkarzinom zu versterben, als HIV-negative Männer [Selik et al. 1998].

1.6.6 Rauchen

Rauchen erhöht das Risiko für ein Analkarzinom um den Faktor 5 –7. Dieser Sachverhalt ist unabhängig von den sexuellen Praktiken [Ryan et al. 2000]. Je höher die Anzahl der Zigaretten pro Tag, desto höher ist das Erkrankungsrisiko. Ein Grund dafür könnte eine Veränderung des Immunsystems sein. Es wird vermutet, dass das Rauchen die Anzahl der Langerhans Zellen reduziert. Langerhans Zellen sind notwendig um den T- Lymphozyten Antigene zu präsentieren [Daling et al. 1992].

Inwieweit das Rauchen bei dem jeweiligen Geschlecht ein unterschiedliches Risiko darstellt, ist noch unklar. Mai et al. vermuten eine schlechtere Prognose bei rauchende Frauen, als bei Nichtraucherinnen. Bei den männlichen Rauchern konnte ebenfalls eine Tendenz in diese Richtung eruiert werden.

Rauchen scheint zudem einen negativen Effekt auf die Radiochemotherapie zu haben [Mai et al. 2007].

1.7 Klinik des Analkarzinoms

Die Symptome und Anzeichen für ein Analkarzinom sind sehr unspezifisch [Deans et al.1994].

Eines der häufigsten Merkmale ist die anorektale Blutung, Darmträgheit oder Diarrhö und Juckreiz [Beahrs et al.1976].

Die anorektale Blutung wird oftmals als Blutung aus einer Hämorrhoiden fehl diagnostiziert [Ryan et al. 2000; Beahrs et al. 1976]. Etwa 20 % der Patienten, die an einem Analkarzinom erkrankt sind, weisen keine Symptome auf [Ryan et al. 2000].

Bei 76% der an einem Analkarzinom Erkrankten wurde zunächst eine gutartige Diagnose gestellt [Deans et al. 1994].

Die Ausbreitung des Tumors stellt eine bedeutende prognostische Rolle dar; je größer der Tumor, desto schlechter ist die Prognose [Esiashvili et al. 2002]. Aus diesem Grund sollten Menschen, die zu den Risikogruppen gehören, regelmäßig an Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen [Nutz 2009].

Da ein enger Zusammenhang zwischen HIV-Infektionen und der Erkrankung an einem Analkarzinom besteht ist eine effektive Tumorstherapie sinnvoll, noch deutlicher wird dieser Zusammenhang bei Koinfektionen mit HIV-HPV- Infektionen [Mosthaf 2004].

1.8 Staging der Analkarzinome

1.8.1 Die TNM Klassifikation

Für das Staging der Analkarzinome wurde ein einheitliches Klassifikationsschema erstellt. Das Analkarzinom wird nach der TNM Klassifikation der UICC von 2009 eingeteilt.

Die vorliegende Arbeit orientiert sich an dieser Einteilung (Tabelle 2, S. 16).

1.8.2 Stagingmethoden

In der vorliegenden Arbeit stehen folgende Untersuchungsmethoden im Mittelpunkt der Betrachtung.

- Computertomographie (CT)
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- Endosonographie sowie die
- Digitale-rektale Untersuchung

Außerdem werden die Sonographie des Abdomens und der Leiste und der Röntgen-Thorax als zusätzliche diagnostische Mittel zur Ausbreitungsdiagnostik bewertet. Das Hauptbetrachtungsfeld sind jedoch die vier oben genannten Methoden.

Die Untersuchungsmethoden werden in Kapitel 2, S. 19 explizit erklärt.

Tabelle 2: TNM -7 Klassifikation des Analkarzinoms [Gumpp et al. 2010]

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ, Morbus Bowen, hochgradige plattenepitheliale intraepitheliale Läsion (HISL), anale intraepitheliale Neoplasie (AIN II-III)
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 2cm; ≤5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 5cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration in benachbarte Organe, z. B Vagina, Urethra oder Harnblase

Anmerkung: Die direkte Infiltration der Rektumwand, der perirektalen Haut oder Subkutis oder allein der Sphinktermuskulatur wird nicht als T4 klassifiziert.

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pNo	Regionäre perirektal- pelvine Lymphadenektomie und histologische Untersuchung von 12 oder mehr Lymphknoten ohne Befund und / oder inguinale Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten ohne Befund
N1	Metastase(n) in perirektalen Lymphknoten
N2	Metastase(n) in Lymphknoten der Arteria iliaca interna einer Seite und/ oder in inguinale Lymphknoten einer Seite
N3	Metastasen in perirektale und inguinale Lymphknoten und/ oder in Lymphknoten an der Arteria iliaca interna beidseits und/ oder in bilateralen Leistenlymphknoten
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen

1.9 Therapie der Analkarzinome

In der Therapie der Analkanalkarzinome vollzog sich in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Veränderung. Dieser Wandel soll durch nachfolgende Übersicht veranschaulicht werden:

- Vor 1974: Exstirpation mit endgültigem Anus praeter,
- 1974: präoperative Radiochemotherapie (30Gy + Mitomycin+ 5- FU) mit 83% Komplettremission im Operationspräparat,
- bis 1996: Vorteil der Radiochemotherapie gegenüber Operationen in nicht-randomisierten Studien bestätigt,
- 1996: randomisierte Studien zeigen:
- Vorteil der Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie, Vorteil von 5- FU + Mitomycin gegenüber 5-FU allein,
- Vorteil der simultanen gegenüber der sequentiellen Radiochemotherapie [Runkel zitiert nach Nutz 2009].

Die Radiochemotherapie gilt heute als Methode der Wahl, sie weist hohe Heilungsraten auf [Mai et al. 2002]. Das chemotherapeutische Regime mit 5-Fluorouracil und Mitomycin ist die Standardtherapie der Wahl. Auch wenn zur Zeit neue Behandlungskonzepte (höhere Medikamentendosen über einen kürzeren Zeitraum, neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU und andere Medikamentenkombinationen) erprobt werden [Cummings BJ 2005].

Bei Patienten, deren Primärtumor und die Lymphknotenmetastasen durch eine kombinierte Radiochemotherapie beseitigt wurden, ist eine abdominoperineale Resektion nicht mehr notwendig [Leichman et al. 1985].

Bereits 1983 überzeugte die kombinierte, präoperative Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin C, Nigro et al.. Diese Therapie ist effektiv genug, um auf eine abdominoperineale Resektion zu verzichten [Nigro et al. 1983].

Das Hauptziel bei der Behandlung des Analkarzinoms ist die Vermeidung eines Kolostomas. In einer aktuellen Arbeit von 2008 wurde der Effekt der standardisierten begleitenden Chemoradiotherapie mit FU und Mitomycin mit dem neuen Konzept der neoadjuvanten Therapie mit FU und Cisplatin für zwei Zyklen verglichen. Durch die Induktionstherapie mit Fluorouracil-Cisplatin mit anschließender gleichzeitiger Radiochemotherapie mit Fluorouracil-Cisplatin konnte keine Verbesserung im

Vergleich zur Standardtherapie mit Fluorouracil-Mitomycin erreicht werden [Ajani et al. 2008].

Das Radiochemotherapie Regime mit 5-FU und Mitomycin hat eine 3 Jahres-Überlebensrate von 84% und eine Überlebensrate von 75% nach 5 Jahren. Bei dem Regime mit Cisplatin besteht eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 76% nach 3 Jahren und von 70 % nach 5 Jahren [Glynne-Jones R et al. 2008].

Auch das erkrankungsfreie Intervall ist unter dem Therapieregime, das bereits von Nigro et al. als positiv bewertet wurde, länger. Die Kolostomie Rate ist unter 5-FU und Mitomycin C nach 3 Jahren bei 10% (bei Cisplatin 16%), nach 5 Jahren ist sie unter dem Standard Regime weiterhin bei 10% (Cisplatin 19%) [Abbas et al. 2010 (2)].

HIV- positive Patienten, die hoch dosiert antiviral behandelt werden, sind durch die Standard Radiochemotherapie schlechter versorgt. Obwohl der Tumor gut auf die Radiochemotherapie anspricht und auch die 5- Jahres-Überlebenszeit bei HIV positiven Patienten vergleichbar mit der von HIV-negativen Patienten ist, sind das Rezidivrisiko sowie die akuten Nebenwirkungen erhöht. Interessanterweise wird dem Mitomycin eine erhöhte haut- und blutbildschädigende Wirkung nachgesagt.

Möglicherweise werden diese Nebenwirkungen durch die antivirale Hochdosistherapie bei HIV- Erkrankten verstärkt.

Das Cisplatin hat ein geringeres Nebenwirkungsprofil hinsichtlich hautschädigender Eigenschaften und weist geringere blutbild-verändernde Eigenschaften auf. Dennoch ist das Behandlungsregime mit Cisplatin keine geeignete Alternative, da es die kolostomiefreie 5-Jahres Überlebenszeit verringert [Oehler-Jänne et al. 2008]. Das Standard Behandlungskonzept ermöglicht eine Langzeitheilung [Abbas et al. 2010 (2)].

Bei immunsupprimierten Patienten scheint ein erhöhtes Rezidivrisiko vorzuliegen. Aus diesem Grund sind engmaschige Kontrollen notwendig [Mai et al. 2002].

2 Theoretischer Überblick über die Untersuchungsmethoden

2.1 Computertomographie (CT)

Die CT ist häufig die primäre Bildgebung bei abdominellen Neoplasien [Bader et al. 2008 (2)]. In einer im Jahr 2010 veröffentlichten Arbeit über das Analkarzinom werden nur die CT, die Endosonographie und die Feinnadelpunktion als diagnostische Methoden der Wahl beschrieben [Abbas et al. 2010].

2.1.1 Das Prinzip der Computertomographie³

Durch die CT werden mittels Röntgenstrahlen zweidimensionale Bilder erzeugt. Dies geschieht durch schnelle Rotation der Röntgenröhre um 360° rund um den Patienten. Die Strahlung wird von kranzförmig angeordneten Detektoren erfasst, die sich rund um den Patienten befinden. Modernere Geräte haben sektorförmig angeordnete Detektoren, die mitsamt der gegenüberliegenden Röntgenröhre rotieren.

In der heutigen Medizin finden Spiral- Computertomographen Verwendung. Die Röntgenröhre kreist hierbei ununterbrochen in eine Richtung. Der Tisch mit dem Patienten wird mechanisch in den Röntgenstrahl bewegt. Die Informationen können dadurch als kontinuierlicher Datensatz erfasst werden. Infolge dessen sind größere Körperbereiche in kürzerer Zeit untersuchbar.

Neuere Generationen von Computertomographen, die Mehrschicht-Geräte, besitzen mehrere Reihen von Detektorkränzen und funktionieren wie ein Spiral- CT.

Die erfasste CT- Schicht wird in eine Matrix von Volumenelementen unterteilt, so genannte Voxel. Bei der Untersuchung wird jedes Voxel von zahlreichen

³ Zusammenfassung aus:

- Jackson et al. 2009
- Grillenberger et al. 2007
- Loewenhardt 2006

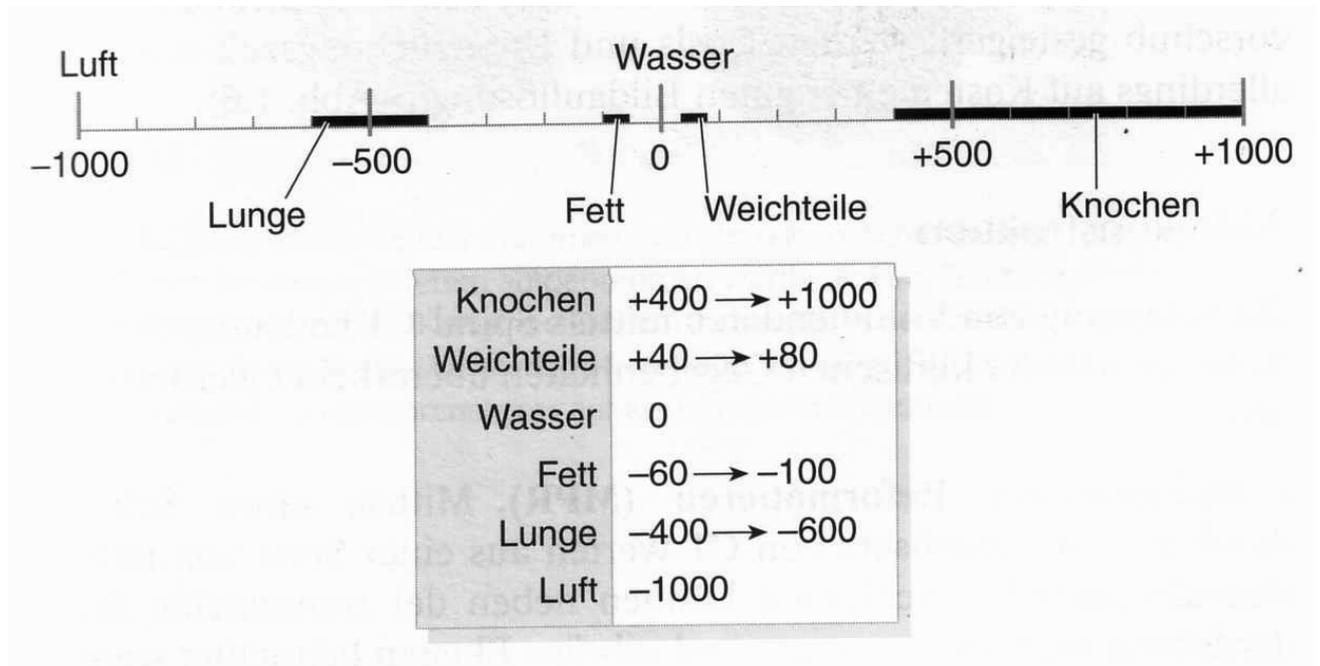
Röntgenphotonen durchstrahlt. Die Detektoren messen dann die Intensität der Durchstrahlung.

Aus dieser Durchstrahlungsintensität wird der Schwächungswert des Gewebes an jedem Schichtpunkt berechnet. Den einzelnen Voxels werden bestimmte Schwächungskoeffizienten zugeteilt. Die Bildkonstruktion entsteht durch eine Matrix von Bildpunkten (Pixels).

Jeder Pixel der Matrix enthält einen numerischen Wert, der die Menge der, im entsprechenden Voxel, absorbierten Strahlung angibt. Um eine Vergleichbarkeit verschiedenster Geräte zu erhalten macht man sich die Hounsfield- Einheit (HE) zu nutze. Hierbei wird jeder Wert mit dem Schwächungswert von Wasser verglichen. Wasser hat einen Schwächungswert von 0. Die Werte umfassen eine Spanne von 2000 HE.

Jeder CT- Wert entspricht einer Graustufe. +1000 ist weiß und -1000 ist schwarz (s. Abbildung 2, S.21).

Abbildung 2: Die Hounsfield Skala der CT- Werte [Jackson et al. 2009]



Da das menschliche Auge keine 2000 Graustufen unterscheiden kann, wird nur eine begrenzte Anzahl der Hounsfield- Einheiten angezeigt. Für den klinischen Gebrauch wird in der Bedienkonsole die Fensterlage und Fensterbreite auf eine angemessene Spanne von Hounsfield- Einheiten eingestellt. Fensterlage und Fensterbreite regeln die Erkennbarkeit der relevanten Strukturen.

Die Fensterlage richtet sich nach der Dichte der relevanten Objektstrukturen. Die Einstellung der Fenstermitte orientiert sich an der Differenzierbarkeit des interessierenden Gewebebereichs.

Die Grauskala wird in Abhängigkeit der Fensterbreite gewählt. Ein schmales Fenster konzentriert sich auf Gewebereinheiten mit gutem Kontrast und einer Dichteunterscheidung von wenigen CT- Werten. Strukturen außerhalb des Fensters bleiben unberücksichtigt.

Folgende Begrifflichkeiten sind in der Praxis von Bedeutung:

- Isodensität: Dichtewert, entspricht der normalen Gewebedichte.

- Hypodensität: reduzierte Dichte eines Gewebes gegenüber der normalen Dichte.
- Hyperdensität: erhöhte Dichte eines Gewebes gegenüber der normalen Dichte.

2.1.2 Vor- und Nachteile der Computertomographie

Ein Vorteil der CT liegt in der hohen Verfügbarkeit, da die meisten Krankenhäuser einen Computertomographen besitzen. Es ist eine schnelle Untersuchungsmethode mit hervorragender Bildauflösung. Die Bilddaten können zum 3D Bild rekonstruiert werden.

Nachteile liegen in der hohen Strahlung: Obwohl die CT- Untersuchungen nur 6,9 Prozent der Röntgenuntersuchungen ausmachen, verursachen sie 53,9 % der kollektiven Strahlenbelastung.

Weitere Nachteile sind Artefakte oder Streifen (dunkle Streifen hinter Objekten hoher Dichte). Sie werden einmal durch Bewegung des Patienten, durch metallischen Gelenkersatz oder Teilschnittphänomene ausgelöst. Teilschnittphänomene sind Abbildungsphänomene, die dadurch auftreten, dass ein Voxel Strukturen unterschiedlicher Dichte beinhaltet. Dieser Effekt wird insbesondere an dickeren Schichten und Grenzflächen bemerkbar.

Eine weitere Schwäche der CT ist der schlechtere Gewebekontrast gegenüber der bildgebenden Methode MRT.

2.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MR ist ein technologischer Fortschritt, der mehr Licht in eine komplexe anatomische Struktur bringt [Berman et al. 2007].

2.2.1 Das Prinzip der MRT⁴

Die MRT gehört in der Diagnostik der Weichteiltumoren zu den wichtigsten, aber auch zu den komplexesten bildgebenden Verfahren.

Das MRT- Gerät besteht aus einem **statischen** und einem **dynamischen** Hochfrequenz-Magnetfeld:

Das **statische Magnetfeld** wird im MRT- Gerät durch permanente oder supraleitende Magnete erzeugt.

Ein magnetischer Effekt, eine magnetische Achse und ein magnetischer Vektor sind Bestandteile unpaarer Elemente. Diese Bestandteile entstehen durch negative Ladung unpaarer Elektronen und durch positive Ladungen des unpaaren Atomkerns. Das wichtigste Element für die MRT ist der Wasserstoff.

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der unpaaren Elemente ist der Kernspin: Wenn sich ein Kreisel der sich sowohl um die eigene Achse, als auch um das Gravitationsfeld dreht, so dreht sich der Kern mit Spin in einem Magnetfeld.

Unpaare Elemente haben kein Magnetfeld, denn die einzelnen kleinen Magnetfelder heben sich durch ihre Reglosigkeit auf atomarer Ebene wieder auf. Werden die unpaaren Elemente jedoch in ein Hauptmagnetfeld gebracht, so erfolgt eine Ausrichtung entlang der magnetischen Achse.

Das **dynamische Magnetfeld** entsteht durch Einschalten eines Hochfrequenzmagnetfelds. Es kommt zu einem achsen- und phasensynchronen Kreiseln eines unpaaren Elements. Der Magnetisierungsvektor richtet sich weniger in Längsrichtung sondern stärker zur Seite aus, es erfolgt somit die Quermagnetisierung.

⁴ Zusammenfassung aus:

- Loewenhardt 2006,
- Jackson et al. 2009,
- Breitenseher et al. 2008

Wird das Hochfrequenzmagnetfeld ausgeschaltet, kehren die angeregten Protonen in ihren Ausgangszustand zurück und geben dabei magnetische Energie ab. Die Längsmagnetisierung ist die T1-Relaxation, diese nimmt nach Abschalten des Hochfrequenzmagnetfelds wieder zu, die Quermagnetisierung T2-Relaxation nimmt ab. Das von den Protonen in dieser Zeitspanne abgegebene Signal wird von Detektorspulen aufgenommen.

Je nach Gewebestruktur ist die Geschwindigkeit der Relaxation der Protonen verschieden.

Ein weiterer Faktor, der eine Rolle spielt, ist die Protonendichte in einem Gewebe. Durch Gradientenspulen werden die ausgesendeten Signale erfasst.

Die Signalintensität verändert sich mit der Zeit. Bei der T1-Relaxation ist ein früh ausgelesenes Signal weniger intensiv als ein spät ausgelesenes. Eine besondere Bedeutung kommt der Unterscheidung der Signalintensität zwischen Wasser und Fettgewebe zu. Das größte Signal entsteht wenn das Signal kurz nach Ausschalten des Hochfrequenzmagnetfelds abgelesen wird, da auf diese Weise ein Gewebekontrast erzeugt wird. Bei der T2-Relaxation ist das umgekehrt.

Die Relaxationszeiten sind für alle Gewebe und die jeweilige Protonendichte verschieden.

Die Sequenzen der T1- gewichteten Bilder liefern eine gute räumliche Auflösung und stellen somit die räumliche Struktur gut dar.

- Fettgewebe ist hell.
- Wasser/ einfache Flüssigkeit ist dunkel.
- Graue Hirnsubstanz ist grau.
- Weiße Hirnsubstanz ist weiß.

Die Sequenz der T2- gewichteten Bilder ist empfindlich für lokale Ödeme und stellt pathologische Prozesse gut dar.

- Fettgewebe ist hell.
- Wasser/ einfache Flüssigkeit ist hell.
- Graue Hirnsubstanz ist grau.
- Weiße Hirnsubstanz ist weiß.

2.2.2 Vor- und Nachteile der MRT

Zu den Hauptvorteilen der MRT zählen unter anderem der hervorragende Weichteilkontrast, die Gewebecharakterisierung mit gutem Kontrast zur Pathologie sowie die gute räumliche Auflösung. Die MRT ist ein multiplanares Primärschnittbildverfahren, die Position des Patienten muss dazu nicht verändert werden. Ein weiterer Vorzug liegt in der fehlenden Strahlenbelastung. Weiterhin können Gefäße nicht-invasiv dargestellt werden und physiologische Messungen wie Perfusion, Diffusion und Funktionsmessungen am Herzen realisiert werden.

Negativ an der MRT sind die relativ hohen Kosten (unter anderem durch die verwendeten supraleitenden Magneten). Die Patienten werden langen Untersuchungszeiten ausgesetzt, in denen sie ruhig liegen müssen, da es sonst zu Bewegungsartefakten kommen kann, so genannten Geisterbilder.

Die Röhren der MRT sind sehr eng und laut, so dass die Patienten gut überwacht werden müssen.

Metallische Implantate oder Fremdkörper stellen ein weiteres Handicap dar. Bei Hüftgelenksendoprothesen besteht die Gefahr, dass sich diese durch die Hitze ausdehnen können. Herzschrittmacher können sich durch die Magnetfeldstärke abschalten oder umprogrammieren, intrakranielle Aneurysmaclips können sich verlagern. Eine nicht zu vernachlässigende Gefahr ist die, dass metallische Gegenstände zu Projektilen werden können.

Zur Kühlung der Magneten wird Helium und Stickstoff verwendet, bei raschem Temperaturanstieg können die Gase austreten und verdampfen, so dass ohne ausreichende Lüftung Erstickungsgefahr besteht.

Ein weiterer Nachteil sind die Suszeptibilitätsartefakte. Diese treten auf, wenn paramagnetische Substanzen (schwache magnetische Eigenschaft) durch Auftreten eines entgegen gerichteten Magnetfelds das lokale Magnetfeld beeinträchtigen.

Daraus entstehen Bildverzerrungen, typischerweise mit hell-dunkel Arealen.

Einfaltungsartefakte entstehen, wenn die Patientenanatomie außerhalb des Untersuchungsfeldes liegt. Die Folge ist eine spiegelbildliche Einfaltung und Abbildung von randständigen Bilddetails durch fehlerhafte Ortskodierung.

Flussphänomene entstehen durch die Bewegung körpereigener Flüssigkeiten.

2.3 Endosonographie

Die Endosonographie hat die klinische Entscheidungsfindung in Diagnostik, Staging und Therapie wegweisend beeinflusst [Bader et al. 2008 (1)].

Die Endosonographie ist eine Sonographie im Körperinneren.

Endosonographie: Unter endoskopischer und radiologischer Lagekontrolle kann über eine intraluminal vorgeführte Sonde mit hochauflösenden Schallköpfen gezielt eine Sonographie einzelner Darmabschnitte erfolgen. Die Endosonographie wird von den meisten Patienten gut toleriert und ist schnell durchführbar [Berman et al. 2007].

2.3.1 Das Prinzip der (Endo-)Sonographie ⁵

Die Sonographie ist eine Methode zur Aussendung von Ultraschallwellen in das Körperinnere sowie die Messung der Reflexion der Schallwellen an Grenzflächen von Gewebe und Organen. Ultraschallwellen sind mit Schwingungen vergleichbar, die ein Pendel ausführt, wenn er aus der Ruhelage gebracht wird. Eine Welle entsteht dann, wenn die Schwingung eine räumliche Auslenkung erfährt. Das heißt, die Energie wird dabei auf benachbarte Strukturen übertragen. Die Wellenlänge entspricht dem Abstand zweier Wellenberge.

Die Schallwellen können mit Druckwellen verglichen werden, die ihr Trägermedium wechselnd komprimieren und dekomprimieren. Die in der Ultraschalldiagnostik verwendeten Longitudinalwellen haben ihre Ausbreitung parallel zur Ausbreitungsrichtung der Energie. Daraus resultiert ein Transport von Impulsen und Energie in Longitudinalrichtung.

Ultraschallwellen werden erzeugt, indem man beispielsweise auf einen Quarzkristall⁶ Druck ausübt. Dabei werden die Kristalle verformt und es kommt zur Ladungsänderung auf der Oberfläche des Kristalls, welche als Spannungsimpuls gemessen werden kann.

Durch Anlegen von elektrischer Spannung an der Kristalloberfläche gerät der Kristall in Schwingungen die in das Körpergewebe fortgeleitet werden können (umgekehrter piezoelektrischer Effekt). Die Schallwellen unterliegen im Körper, durch verschiedene

⁵ Zusammenfassung aus Loewenhardt 2006

⁶ In den modernen Ultraschallgeräten werden statt der Quarzkristalle, industriell gefertigte Kristallkeramiken (z.B. Bleizirkonattitanmischungen) verwendet

Grenzflächen, unterschiedlichen Wechselwirkungen und Reflexion. Die wieder auf den Kristall auftretenden Echos können in Form elektrischer Signale gemessen werden (piezoelektrischer Effekt).

Nach dem Puls-Echo-Prinzip wird ein Ultraschall- Impuls von den Piezoelementen ausgesendet. Die Schalldruckwelle leitet sich im nach geschalteten Medium fort und es kommt an den verschiedenen Grenzstrukturen zur Reflexion. Die als Sender dienenden Piezoelemente sind nun Empfänger und verwandeln die zurückkommende Druckwelle in elektrische Spannung. Diese elektrische Spannung wird zur Bilddarstellung elektronisch weiterverarbeitet.

Ein zentrales Kriterium ist die Ortsauflösung in der Tiefe des Gewebes. Sie zeigt Abhängigkeiten von den Wellenlängen und damit von der Eindringtiefe des Schalls. Mit steigender Frequenz nimmt die Wellenlänge ab und die Ortsauflösung zu. Eine optimale Auflösung mit individuellen Frequenzen und passender Eindringtiefe ist durch verschiedene Schallkopfsysteme zu erzielen.

Weitere Kriterien sind die Puls- und Bildwiederholungsfrequenz. Durch die Erfassung des Zeitraums zwischen der Aussendung eines Impulses und dem Empfang des dazugehörigen Echosignals ergibt sich die Tiefenzuordnung und Lokalisation eines Organs. Durch die verschiedenen Charakteristika der jeweiligen Schallkopfsysteme wird die maximale Tiefe, aus der ein System ein Echo empfangen kann, bestimmt. Eine zusätzliche Einflussgröße ist die Dämpfungs- und Streuungseigenschaft des untersuchten Organs. Die Pulswiederholungsfrequenz entspricht der Anzahl der Sendepulse pro Sekunde, die Bildwiederholungsfrequenz entspricht der Zahl der auf dem Monitor erzeugten Bilder pro Sekunde. Ein Ultraschallgerät arbeitet in der Regel mit 64-256 Ultraschalllinien. Die Bildwiederholungsfrequenz kann durch eine Erhöhung der Liniendichte reduziert werden. Ohne Reduktion der Bildwiederholungsfrequenz kann ebenso eine hohe Liniendichte durch Verringerung der seitlichen Ausdehnung des Bildfeldes erreicht werden.

2.4 Anamnese und digitale-rektale Untersuchung

Bei jeder Erkrankung sollte vor den technischen Untersuchungen eine eingehende Anamnese und körperliche Untersuchung erfolgen. Bereits um 1900 unterstrich Sir William Osler die Wichtigkeit der genauen Anamneseerhebung („Listen to the patient and he will give you the diagnosis“) [Bader et al. 2008(1)].

Die digitale-rektale Untersuchung erfolgt in Steinschnittlage oder Linksseitenlage. Sie ist nach wie vor die effektivste Untersuchung bei Funktionsstörungen des Analkanals [Geile 2009].

3 Methoden

3.1 Studienart

Die vorliegende Arbeit entspricht einer retrospektiven Studie, die anhand von Patientenakten aus dem Archiv des Universitätsklinikums der Charité zu Berlin am Campus Benjamin Franklin (CBF) durchgeführt wurde. Das Patientenkollektiv stammt aus einem Zeitraum zwischen 1991 und 2007. Alle Patienten wurden in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Campus Benjamin Franklin behandelt.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien:

In diese Studie wurden alle Patienten aufgenommen mit der nach ICD 10⁷ kodierten Diagnose C21.0.

Das bedeutet, dass eine bösartige Erkrankung des Anus und oder des Analkanals vorliegt. Nicht dazu gehören die Tumoren der Analhaut, des Analrands (-gebiets) sowie Tumoren der Perianalhaut. [DIMDI- Medizinwissen Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information].

⁷ Der ICD ist eine internationale Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen [Klar et al.1997].

3.3 Staging

Die Diagnose wurde durch ein histopathologisches Gutachten gesichert. Hierzu wurden Biopsien aus dem auffälligen Tumorgewebe entnommen.

Um eine endgültige Stadieneinteilung vornehmen zu können wurden die Untersuchungen CT, MRT, Endosonographie und digitale-rektale Untersuchung durchgeführt, siehe Kapitel 2.

Zusätzlich dazu erfolgte die Sonographie des Abdomens und der Leiste sowie eine Röntgen-Thorax-Aufnahme zum Ausschluss von Lungenmetastasen.

Erwähnenswert ist, dass nicht alle Patienten jede Untersuchung erhalten haben.

Die Einteilung in das jeweilige Tumorstadium erfolgte anhand der Stadiengruppierung der Analkarzinome der UICC von 2009 (Tabelle 3).

Tabelle 3: Stadieneinteilung des Analkarzinoms nach den Kriterien der UICC von 2009 [Gumpp et al. 2010].

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

3.4 Kriterien der Untersuchung

Vor Beginn der Arbeit wurde ein Auswertungskatalog erstellt, der alle für diese Arbeit relevanten Kriterien erhielt. Dadurch konnten alle Kriterien systematisch aus den Patientenakten abgefragt werden. Hauptkriterien waren die Untersuchungsmethoden und die durch die jeweilige Untersuchung gemessenen Größe aus der sich die TNM-Klassifikation ergab. Dazu gehörte auch die endgültige TNM-Klassifikation die durch Mediziner festgelegt wurde, nachdem alle Untersuchungen abgeschlossen waren.

Die Nebenkriterien werden im Kapitel 4.1.1 und 4.1.2 (S. 32-33) aufgeführt. Diese sind Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Risikofaktoren.

3.4.1 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden mit Excel 2004 von (Microsoft Excel 2004 for Mac, Microsoft corp, Redmond, WA 98052, USA) verwaltet. Die statistischen Tests wurden mit SPSS 15.0.1 (IBM-SPSS, Armonk, NY, USA) durchgeführt, Graphiken und Diagramme teils in Excel, teils in SPSS erstellt.

Ziel der Analyse ist die Untersuchung der Übereinstimmung verschiedener Methoden zur Feststellung der TNM-Klassifikation. Studienrelevant ist dabei nur die Übereinstimmung einer einzelnen Methode mit der tatsächlich festgestellten Stadieneinteilung, dabei wurden stets einzelne Kategorien der TNM- Klassifikation miteinander verglichen.

Für die Analyse der Übereinstimmung der TNM- Stadien zwischen dem endgültigen Ergebnis und dem Resultat durch die bildgebenden Verfahren CT, MRT, Endosonographie, Sonographie, körperliche Untersuchung wird die Cohens Kappa Statistik verwendet. Der Kappa-Wert beschreibt die Güte der Übereinstimmung kategorialer Urteile von 2 Beurteilern, wenn diese N Objekte beurteilt haben. Er kann Werte zwischen 1 und -1 annehmen. Kappa kann nur dann den Wert eins annehmen, wenn alle Objekte übereinstimmende beurteilt wurden. Der Kappa-Wert wird null, wenn die übereinstimmenden Urteile der Zufallserwartung entsprechen. Bei negativen Kappa- Werten liegen die Übereinstimmungen unter der Zufallserwartung. Ein niedriger Kappa-Koeffizient bedeutet nicht, dass auch der Prozentsatz der übereinstimmenden Urteile niedrig sein muss. Die Grundlage für die Berechnung des Kappa-Koeffizienten ist die Abweichung des Prozentsatzes der übereinstimmenden Urteile von dem Prozentsatz bei zufälliger Übereinstimmung.

Interpretation des Kappa Index: Zur Interpretation der Kappa-Werte wird folgende modifizierte Einteilung verwendet [Altman 1991]:

<u>Kappa-Wert</u>	<u>Interpretation</u>
< 0,21	ungenügend
0,21-0,40	genügend
0,41-0,60	befriedigend
0,61-0,80	gut
0,81-1,00	sehr gut

Der Signifikanzwert ist der p-Wert

Der p-Wert ist dann signifikant, wenn er kleiner oder gleich der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 ist.

Signifikant bedeutet, dass der Zusammenhang in der Stichprobe auch auf die Grundgesamtheit übertragbar ist [Bortz et al. 2003].

Ist der p-Wert niedrig genug (konventionell $\leq 0,05$), wird dadurch die Nullhypothese widerlegt. Die Nullhypothese wird verworfen [Lee 2011].

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Alter und Geschlecht

Die 113 untersuchten Patienten dieser Arbeit waren zwischen 41 und 93 Jahren alt. Das mittlere Alter lag bei 62,12 Jahren. Es wurden 83 Frauen und 30 Männer untersucht, somit sind mehr als 2/3 aus dem gewählten Patientenkollektiv Frauen.

Das untersuchte Patientenkollektiv entspricht damit der typischen Geschlechtsverteilung für das Analkarzinom (Tabelle 4, Seite 33).

Der Altersmittelwert der Frauen betrug 62,82 Jahren, der Altersmittelwert der Männer 60,20 Jahren (Tabelle 5, S. 33).

4.1.2 Risikofaktoren

Die in dieser Arbeit erfassten Risikofaktoren wurden aus der Anamnese der Patienten entnommen. Die Arbeit kann somit keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Der HPV Status beispielsweise wurde nicht erfasst.

Von den 113 Patienten untersuchten Patienten waren 25 (22,12%) Raucher.

27 der Patienten hatten eine positive Familienanamnese für Krebserkrankungen.

Hierbei wurde nicht nur auf malignen Erkrankungen des Anus geachtet, sondern auf maligne Tumoren im Allgemeinen. Unter den Patienten aus dem ausgewählten Patientengut waren zwei Männer und eine Frau alkoholabhängig.

In dem gewählten Patientenkollektiv hatten vier eine Vorerkrankung, bei der die Möglichkeit eines Zusammenhangs mit dem Analkarzinom besteht.

Bei zwei Frauen war eine maligne Tumorerkrankung bekannt. Eine Patientin war vor der Diagnose Analkarzinom an einem Vulvakarzinom erkrankt, eine andere Patientin hatte bereits eine zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) im Stadium III.

Bei zwei Männern war bekannt, dass sie HIV positiv waren. Einer der an HIV erkrankten Männer war homosexuell.

Tabelle 4: Geschlechtsverteilung

	Gesamt	
	%	N
männlich	26,5%	30
weiblich	73,5%	83
Gesamt	100,0%	113

Tabelle 5: Alter der Patienten

	Gesamt	Geschlecht	
		männlich	weiblich
MW ¹	62,12	60,20	62,82
SDDEV ²	11,96	12,36	11,82
MED ³	61,00	55,00	61,00
MIN ⁴	41,00	41,00	41,00
MAX ⁵	93,00	83,00	93,00
N ⁶	113	30	83

¹Mittelwert, ²Standardabweichung, ³Median, ⁴kleinster Wert, ⁵höchster Wert, ⁶N =Anzahl der untersuchten Fälle

4.2 Tumorstadien

Eine eindeutige Einteilung der Tumorausdehnung T nach der TNM Klassifikation von 2009 erfolgte in 105 Fällen. In den restlichen neun Fällen war eine eindeutige Klassifikation nicht möglich. Bei einem Fall wurde ein T- Stadium 3-4 als endgültige Tumorausdehnung bestimmt. Da dieser Patient sich keiner weiteren Untersuchung unterzog war ein eindeutigeres Ergebnis nicht möglich.

In die Berechnung dieser Arbeit werden nur die eindeutigen Ergebnisse aufgenommen. Dadurch lassen sich die abweichenden Fallzahlen (N) erklären.

Ein T1 Stadium wurde in 30 Fällen nachgewiesen, T2 in 40 Fällen, T3 in 18 Fällen und ein T4 Stadium lag in 17 Fällen vor. Bei mehr als der Hälfte der Frauen wurde ein T1- / T2- Stadium diagnostiziert. Bei den Männern waren alle Stadien annähernd gleichmäßig verteilt (Tabelle 6).

Ein eindeutiges Ergebnis hinsichtlich des Lymphknotenbefalls zeigte sich ebenfalls in 105 Fällen (Tabelle 7, Seite 35). Bei mehr als 60% der Männer und Frauen lag ein N0 Stadium vor. Die meisten Patienten waren bei Diagnosestellung im Stadium I und II nach den UICC Kriterien 2009. Aufgrund des Vorhandenseins von Fernmetastasen lag in 10 Fällen das Stadium IV vor (Tabelle 8, Seite 35).

Tabelle 6: T Stadium-- Einteilung des Analkarzinoms (TNM 7, UICC 2009)

	Geschlecht					
	Gesamt		männlich		weiblich	
	%	N	%	N	%	N
T1	28,6%	30	26,7%	8	29,3%	22
T2	38,1%	40	30,0%	9	41,3%	31
T3	17,1%	18	23,3%	7	14,7%	11
T4	16,2%	17	20,0%	6	14,7%	11
Gesamt	100,0%	105	100,0%	30	100,0%	75

Tabelle 7: N Stadium-- Einteilung des Analkarzinoms (TNM 7, UICC 2009)

	Geschlecht					
	Gesamt		männlich		weiblich	
	%	N	%	N	%	N
N0	62,9%	66	64,3%	18	62,3%	48
N1	12,4%	13	10,7%	3	13,0%	10
N2	19,0%	20	17,9%	5	19,5%	15
N3	5,7%	6	7,1%	2	5,2%	4
Gesamt	100,0%	105	100,0%	28	100,0%	77

Tabelle 8: M Stadium-- Einteilung des Analkarzinoms (TNM 7, UICC 2009)

	Geschlecht					
	Gesamt		männlich		weiblich	
	%	N	%	N	%	N
M0	90,9%	100	96,6%	28	88,9%	72
M1	9,1%	10	3,4%	1	11,1%	9
Gesamt	100,0%	110	100,0%	29	100,0%	81

4.3 Feststellung der Tumorstadien durch die Untersuchungsmethoden

4.3.1 Tumorausdehnung T

Aus nachfolgenden Tabellen (Tabelle 9-12) ergibt sich die festgestellte Tumorausdehnung (T) durch die jeweilige Untersuchungsmethode. Die Fallzahlen in den Tabellen stimmen nicht mit den wirklichen Untersuchungszahlen überein.

Die Zahlen unterhalb der Tabelle stellen die induktive Statistik dar und werden in Kapitel 4.4 beschrieben.

Eine statistische Bewertung kann nur dann stattfinden, wenn durch jede Untersuchungsmethode eine eindeutige Klassifikation erfolgt ist und auch bei der tatsächlichen Tumor-Klassifikation ein gültiger Wert auftaucht.

Die dargestellten Ergebnisse stellen die methodisch evaluierte Tumorausdehnung und die endgültige Tumorausdehnung dar. Anhand dieser Tabellen kann zusätzlich zu den deskriptiven Werten festgestellt werden, ob ein *Over-* oder *Understaging* stattgefunden hat. Die übereinstimmenden Werte sind farbig unterlegt. Die Zahlen oberhalb stellen das *Understaging* dar, die Zahlen unterhalb das *Overstaging*.

Tabelle 9: Klassifikation der Tumorausdehnung T durch die Computertomographie

	T (endgültig)											
	0		1		2		3		4		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
T0			14,9%	7	21,3%	10	4,3%	2	4,3%	2	44,7%	21
T1			4,3%	2							4,3%	2
T2					17,0%	8	2,1%	1	2,1%	1	21,3%	10
T3					2,1%	1	8,5%	4			10,6%	5
T4									19,1%	9	19,1%	9
Gesamt			19,1%	9	40,4%	19	14,9%	7	25,5%	12	100,0%	47

Kappa=0,393; P-Wert=0,000

Durch die CT wurden insgesamt 78 Fälle untersucht, dabei konnte aber nur in 47 Fällen eine exakte Klassifikation erfolgen. In den anderen 31 Fällen konnte zwar eine Auffälligkeit festgestellt werden, aber keine präzise Zuordnung erzielt werden. In zwei

Fällen stimmte das durch die CT bewertete T1 Stadium mit dem endgültigen T1 Stadium überein. In sieben Fällen wurde jedoch durch die CT statt eines T1 Stadiums ein T0 Stadium diagnostiziert. Bei insgesamt neun tatsächlichen T1Stadien kam es bei sieben zu einer zu niedrigen Klassifikation (*Understaging*). Für das T2 Stadium stellt sich folgender Sachverhalt dar. Insgesamt gab es 19 T2 Stadien. In zehn Fällen wurde durch die CT aber nur ein T0 Stadium erkannt. In einem Fall wurde der Tumor als T3 Stadium (*Overstaging*) gewertet. Ein T3 Stadium zeigte sich in insgesamt sieben Fällen, in vier Fällen stimmte die Bewertung durch die CT mit der endgültigen Diagnose überein. Drei Mal wurden kleinere Tumorstadien durch die CT eruiert. Bei neun tatsächlichen T4 Stadien kam es in drei Fällen zur Bewertung einer kleineren Tumorausdehnung.

Da eine Berechnung aufgrund der verschiedenen Fallzahlen nicht sinnvoll ist, kann nur eine Überlegung angestellt werden, ob die CT bei den Tumorstadien T1-T2 eine geringere Aussagekraft hat als bei den Tumorstadien T3 und T4. Tendenziell kann auf Basis der gesammelten Daten vermutet werden, dass die CT zur Diagnostik kleinerer Tumorausdehnungen weniger gut geeignet ist als zur Beurteilung größerer Tumorstadien.

Die CT konnte in 23 Fällen eine korrekte Übereinstimmung zur tatsächlichen Tumorausdehnung feststellen. In 16 Fällen wurde eine kleinere Tumorausdehnung - *Understaging*- durch die CT evaluiert. In einem Fall kam es zum *Overstaging*, da durch die CT statt eines T2 Stadiums ein T3 Stadium ausgewertet wurde.

Tabelle 10: Klassifikation der Tumorausdehnung T durch die Magnetresonanztomographie

	T (endgültig)											
	0		1		2		3		4		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
T0			10,0%	6	1,7%	1					11,7%	7
T1			11,7%	7	1,7%	1					13,3%	8
T2			5,0%	3	30,0%	18	10,0%	6			45,0%	27
T3					1,7%	1	11,7%	7			13,3%	8
T4									16,7%	10	16,7%	10
Gesamt			26,7%	16	35,0%	21	21,7%	13	16,7%	10	100,0%	60

Kappa=0,600; P-Wert=0,000

Durch die Magnetresonanztomographie (MRT) konnte in 60 Fällen eine eindeutige Aussage hinsichtlich der Tumorausdehnung (T) getroffen werden. Die Tumorstadien T1 und T2 wurde in 37 Fällen ausgewertet. In 25 Fällen zeigten sich diese Tumorstadien auch durch die MRT. Bei den T1 Stadien wurde in sechs Fällen ein T0 Stadium diagnostiziert, bei den T2 Stadien wurde in zwei Fällen ein kleineres Tumorstadium diagnostiziert. In sechs Fällen wurde statt eines T3 Stadium eine T2 Stadium ausgewertet. Das T4 Stadium wurde vollständig korrekt klassifiziert. Tendenziell lässt sich auch hier vermuten, dass die MRT in der Praxis zur Beurteilung größerer Tumoren sinnvoller erscheint, wobei in diesem vorliegenden Fall bereits Tumoren ab dem T2 Stadium dazu gezählt werden können. In 14 Fällen erfolgte durch die MRT ein *Understaging*, in vier Fällen ein *Overstaging*.

Tabelle 11: Klassifikation der Tumorausdehnung T durch die Endosonographie

	T (endgültig)											
	0		1		2		3		4		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
T0			2,6%	2	1,3%	1			1,3%	1	5,3%	4
T1			26,3%	20	1,3%	1					27,6%	21
T2			2,6%	2	35,5%	27	3,9%	3	1,3%	1	43,4%	33
T3							11,8%	9	2,6%	2	14,5%	11
T4					1,3%	1	1,3%	1	6,6%	5	9,2%	7
Gesamt			31,6%	24	39,5%	30	17,1%	13	11,8%	9	100,0%	76

Kappa=0,720; P-Wert=0,000

Durch die Endosonographie wurde in 76 Fällen eine gültige Aussage getroffen.

Ein T1 Stadium zeigte sich in 24 Fällen. In zwei Fällen wurde statt eines T1 Stadiums ein T0 Stadium beschrieben. Ebenfalls in zwei Fällen wurde ein T2 Stadium statt eines T1 Stadiums beschrieben. Das T2 Stadium stellte sich in 27 Fällen dar. Zur Fehldiagnostik hinsichtlich einer Einteilung in ein kleineres Tumorstadium (*Understaging*) kam es in zwei Fällen.

Bei den insgesamt 13 T3 Stadien zeigte sich in drei Sachverhalten ein T2 Stadium (*Understaging*) und in einem Fall ein T4 (*Overstaging*) Stadium.

Das T4 Stadium kam in neun Fällen vor. Fünf mal konnte es korrekt klassifiziert werden, in vier Fällen kam es zu einem *Understaging*. Die Vermutung, dass die Endosonographie bei kleineren Tumoren eine bessere Aussagekraft hat, lässt sich tendenziell anhand der vorhandenen Zahlen bestätigen. Bei den Tumorstadien ab T3 kam es vermehrt zu Fehlbeurteilungen. Eine statistisch valide Aussage ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen Fallzahlen nicht möglich.

Understaging zeigte sich in elf Fällen, *Overstaging* in vier Fällen.

Tabelle 12: Klassifikation der Tumorausdehnung T durch die körperliche Untersuchung

	T (endgültig)											
	0		1		2		3		4		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
T0			3,6%	2	8,9%	5	1,8%	1	1,8%	1	16,1%	9
T1			26,8%	15	10,7%	6	3,6%	2			41,1%	23
T2					26,8%	15	8,9%	5	1,8%	1	37,5%	21
T3					1,8%	1	1,8%	1			3,6%	2
T4									1,8%	1	1,8%	1
Gesamt			30,4%	17	48,2%	27	16,1%	9	5,4%	3	100,0%	56

Kappa=0,377; P-Wert=0,000

Bei 56 Patienten ist eine exakte Tumorausdehnung eruiert worden. In 23 Fällen wurden durch die digitale-rektale Untersuchung kleinere Tumorstadien bestimmt. In einem Fall wurde ein größeres Tumorstadium festgelegt. In 32 Konstellationen stellte sich ein exaktes Ergebnis dar. Die körperliche Untersuchung lässt die Vermutung zu, dass insbesondere die Tumorstadien T1 und T2 exakter beschrieben werden können als das T3 und T4 Stadium.

4.3.2 Lymphknotenbefall (N)

Dieser Abschnitt zeigt anhand der Tabellen die Klassifikation des Lymphknotenbefalls durch die jeweilige Untersuchungsmethode. Auch bei dieser Betrachtung gilt, dass die Fallzahlen nicht mit den realen Untersuchungszahlen übereinstimmen, sondern nur die Fälle aufgenommen werden, die ein exaktes Ergebnis liefern konnten. Die farbig markierte Reihe stellt die übereinstimmenden Ergebnisse dar. Die Zahlen oberhalb beschreiben das *Understaging*, die Zahlen unterhalb das *Overstaging*.

Tabelle 13: Klassifikation des Lymphknotenbefalls (N) durch die Computertomographie

	N(endgültig)											
	0		1		2		3		4		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
N0	53,9%	41	9,2%	7	3,9%	3	2,6%	2			69,7%	53
N1	3,9%	3	5,3%	4	5,3%	4					14,5%	11
N2					10,5%	8					10,5%	8
N3					1,3%	1	3,9%	3			5,3%	4
Gesamt	57,9%	44	14,5%	11	21,1%	16	6,6%	5			100,0%	76

Kappa=0,521; P-Wert=0,000

In 56 Fällen liegt eine exakte Übereinstimmung vor. In 16 Fällen kam es zum *Understaging*, in vier Fällen zum *Overstaging*.

Tabelle 14: Klassifikation des Lymphknotenbefalls (N) durch die Magnetresonanztomographie

	N(endgültig)											
	0		1		2		3		4		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
N0	62,3%	38	3,3%	2	3,3%	2	1,6%	1			70,5%	43
N1			9,8%	6	1,6%	1					11,5%	7
N2					11,5%	7	1,6%	1			13,1%	8
N3	1,6%	1					3,3%	2			4,9%	3
Gesamt	63,9%	39	13,1%	8	16,4%	10	6,6%	4			100,0%	61

Kappa=0,743; P-Wert=0,000

Durch die MRT wurde in 53 Untersuchungen ein übereinstimmendes Ergebnisse zum endgültigen Lymphknotenbefall getroffen. In sieben Fällen erfolgte ein *Understaging* in einem Fall ein *Overstaging*.

Tabelle 15: Klassifikation des Lymphknotenbefalls (N) durch die Endosonographie

	N(endgültig)											
	0		1		2		3		4		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
N0	65,8%	50	7,9%	6	13,2%	10	3,9%	3			90,8%	69
N1	1,3%	1	2,6%	2							3,9%	3
N2					3,9%	3	1,3%	1			5,3%	4
N3												
Gesamt	67,1%	51	10,5%	8	17,1%	13	5,3%	4			100,0%	76

Kappa=0,268; P-Wert=0,000

Endosonographisch zeigte sich in 55 Sachverhalten ein konkordantes Ergebnis. Ein *Overstaging* zeigte sich in einem Fall, *Understaging* in 20 Fällen. Für dieses Ergebnis ist zu erwähnen, dass entfernte Lymphknoten nicht durch die Endosonographie beurteilt werden können.

Tabelle 16: Klassifikation des Lymphknotenbefalls (N) durch die Sonographie des Abdomen

	N(endgültig)											
	0		1		2		3		4		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
N0	57,7%	30	17,3%	9	17,3%	9	1,9%	1			94,2%	49
N1												
N2					1,9%	1	3,8%	2			5,8%	3
N3												
Gesamt	57,7%	30	17,3%	9	19,2%	10	5,8%	3			100,0%	52

Kappa=0,093; P-Wert=0,104

Eine exakte Klassifikation fand in 31 Fällen statt, *Understaging* in 21 Fällen. Auch hier gilt, dass das Ergebnis der Sonographie des Abdomens nur begrenzt verwertbar ist. Durch Transversalschnitte im Becken können die Aa. Iliacae aufgesucht werden, so dass erst ab einem N2 Stadium durch die Abdomensonographie eine Aussage getroffen werden kann.

Tabelle 17: Klassifikation des Lymphknotenbefalls (N) durch die Sonographie der Leiste

	N(endgültig)											
	0		1		2		3		4		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
N0	62,2%	23	8,1%	3	8,1%	3	8,1%	3			86,5%	32
N1			2,7%	1	2,7%	1					5,4%	2
N2					5,4%	2					5,4%	2
N3	2,7%	1									2,7%	1
Gesamt	64,9%	24	10,8%	4	16,2%	6	8,1%	3			100,0%	37

Kappa=0,296; P-Wert=0,002

Ein korrektes Staging liegt in 26 Fällen vor. In 10 Fälle kam es zum *Understaging*, in einem Fall zum *Overstaging*. Aufgrund der Lymphabflusswege ist dieses Ergebnis nur beschränkt zu verwerten. Liegt ein N1 Stadium vor, so sind die perirektalen Lymphknoten befallen. Dies anhand der Leistensonographie zu beurteilen ist nur sehr eingeschränkt möglich. Diese Untersuchung kann im Grunde erst ab einem N2 Stadium eine verwertbare Aussage liefern.

Tabelle 18: Klassifikation des Lymphknotenbefalls (N) durch die körperliche Untersuchung

	N(endgültig)											
	0		1		2		3		4		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
N0	62,3%	48	10,4%	8	11,7%	9	2,6%	2			87,0%	67
N1	2,6%	2	2,6%	2	1,3%	1					6,5%	5
N2					3,9%	3	1,3%	1			5,2%	4
N3							1,3%	1			1,3%	1
Gesamt	64,9%	50	13,0%	10	16,9%	13	5,2%	4			100,0%	77

Kappa=0,284; P-Wert=0,000

Der durch die körperliche Untersuchung erfasste Lymphknotenbefall liefert in 54 eine exakte Konkordanz. In 21 Fällen erfolgte ein *Understaging*, in 20 Fällen ein *Overstaging*.

4.3.3 Fernmetastasen (M)

Das folgende Kapitel stellt anhand der Tabellen 19-23 die jeweilige Untersuchungsmethode zur Bestimmung der Fernmetastasen dar. Hier gilt ebenfalls, dass die dargestellt Fallzahlen nicht mit den tatsächlichen Untersuchungszahlen übereinstimmen. Die rot markierten Zahlen stellen die übereinstimmenden Ergebnisse dar.

Tabelle 19: Klassifikation der Fernmetastasierung (M) durch die Computertomographie

	M (endgültig)					
	0		1		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N
M0	81,8%	63			81,8%	63
M1	7,8%	6	10,4%	8	18,2%	14
Gesamt	89,6%	69	10,4%	8	100,0%	77

Kappa=0,686; P-Wert=0,000

Durch die CT erfolgte in 71 Fällen ein exaktes Staging. In 6 Fällen kam es zum *Overstaging*, da statt des tatsächlichen M0 Stadiums ein M1 Stadium ausgewertet wurde.

Tabelle 20: Klassifikation der Fernmetastasierung (M) durch die Magnetresonanztomographie

	M (endgültig)					
	0		1		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N
M0	92,1%	58			92,1%	58
M1	1,6%	1	6,3%	4	7,9%	5
Gesamt	93,7%	59	6,3%	4	100,0%	63

Kappa=0,880; P-Wert=0,000

Es zeigte sich ein korrektes Staging durch die MRT in 62 Fällen. In einem Fall kam es zum *Overstaging*.

Tabelle 21: Klassifikation der Fernmetastasierung (M) durch die Endosonographie

	M (endgültig)					
	0		1		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N
M0	93,2%	68	5,5%	4	98,6%	72
M1	1,4%	1			1,4%	1
Gesamt	94,5%	69	5,5%	4	100,0%	73

Kappa=-0,022; P-Wert=0,808

Endosonographisch zeigte sich durch 68 Untersuchungen eine genaue Klassifikation. Viermal kam es zum *Understaging*, einmal zum *Overstaging*.

Tabelle 22: Klassifikation der Fernmetastasierung (M) durch den Röntgen Thorax

	M (endgültig)					
	0		1		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N
M0	93,2%	82	4,5%	4	97,7%	86
M1	2,3%	2			2,3%	2
Gesamt	95,5%	84	4,5%	4	100,0%	88

Kappa=-0,031; P-Wert=0,755

Durch den Röntgen-Thorax stellte sich ein übereinstimmendes Ergebnis in 82 Fällen dar. Zweimal kam es zum *Overstaging*, viermal zum *Understaging*.

Tabelle 23: Klassifikation der Fernmetastasierung (M) durch die Sonographie des Abdomens

	M (endgültig)					
	0		1		Gesamt	
	%	N	%	N	%	N
M0	89,6%	43	2,1%	1	91,7%	44
M1	2,1%	1	6,3%	3	8,3%	4
Gesamt	91,7%	44	8,3%	4	100,0%	48

Kappa=0,727; P-Wert=0,000

Bei 48 Untersuchungen kam es in 46 Fällen zu einem exakten Staging. *Under-* und *Overstaging* lagen jeweils einmal vor.

4.4 Wertigkeit der Untersuchungsmethode zur Bestimmung der TNM Klassifikation

Im folgenden Kapitel werden die einzelnen Untersuchungsmethoden mit dem tatsächlichen T- Stadium (T-endgültig) verglichen. Anhand des Kappa-Wertes werden die Übereinstimmungen veranschaulicht.

Zur Bestimmung des Kappa-Wertes können nur die Fälle verwendet werden, die sowohl bei der jeweiligen Untersuchung als auch bei den endgültigen T-, N-, M- Werten gültige Zahlen aufweisen. Das Ergebnis wird nachfolgend in Graphiken dargestellt. In den Graphiken sind die Prozentwerte dargestellt, die durch die jeweilige Untersuchungsmethode korrekt klassifiziert wurden. Die Summe der Prozentwerte von einem Balken ergibt den Prozentsatz der richtig klassifizierten. Bei einer exakten Klassifizierung ergibt sich ein Balken von 100%. Die Prozentwerte basieren auf der gültigen Fallzahl und der jeweiligen Kombination von Methode und endgültigem Befund. Die Kappa-Werte werden gesammelt dargestellt (Tabelle 24, S. 49).

Tabelle 24: Übersicht aller Kappa-Werte

Untersuchungs- methode	Tatsächlicher Wert	N	Kappa	Standard- fehler Kappa	T-Wert Kappa	Signifikanz
T(CT)	T (endgültig)	47	0,393	0,074	7,050	0,000*
T(MRT)	T (endgültig)	60	0,600	0,075	8,932	0,000*
T(ENDOSONO)	T (endgültig)	76	0,720	0,062	10,530	0,000*
T(körperliche Untersuchung)	T (endgültig)	56	0,377	0,082	4,785	0,000*
N(CT)	N (endgültig)	76	0,521	0,084	7,084	0,000*
N(MRT)	N (endgültig)	61	0,743	0,081	8,825	0,000*
N(ENDOSONO)	N (endgültig)	76	0,268	0,098	4,153	0,000*
N(SONO- ABDOMEN)	N (endgültig)	52	0,093	0,060	1,625	0,104
N(SONO- LEISTE)	N (endgültig)	37	0,296	0,135	3,115	0,002*
N(körperliche Untersuchung)	N (endgültig)	77	0,284	0,095	4,224	0,000*
M(CT)	M (endgültig)	77	0,687	0,116	6,554	0,000*
M(MRT)	M (endgültig)	63	0,880	0,118	7,039	0,000*
M(ENDOSONO)	M (endgültig)	73	-0,022	0,018	-0,242	0,808**
M(RÖ-THORAX)	M (endgültig)	88	-0,031	0,016	-0,312	0,755**
M(SONO- ABDOMEN)	M (endgültig)	48	0,727	0,184	5,039	0,000*

* $p \leq 0,05$ ist signifikant;

**Für diese Testsituationen gilt: Der Kappa-Wert ist negativ, d. h. die Übereinstimmung ist nicht besser als der Zufall.

4.4.1 Wertigkeit der Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der T Klassifikation

Durch die Computertomographie wurden 47 gültige Fälle erfasst, bei 49% konnte eine exakte Klassifizierung erfolgen.

Der Kappa-Wert beträgt 0,393 bei einem P-Wert von 0,000. P ist somit kleiner als 0,05. Demgemäß ist das Ergebnis signifikant.

Die Übereinstimmung der endgültigen Tumorausdehnung im Vergleich zu den gemessenen Werten durch die CT ist mit Hilfe der Beurteilung der Kappa-Werte, nach Altmann, als genügend zu beurteilen.

Anhand der Magnetresonanztomographie lässt sich folgendes Resultat feststellen: 71% der 60 gültigen Fälle stellten eine exakte Übereinstimmung der endgültigen Tumorausdehnung und der gemessene Tumorausdehnung durch die MRT dar. Der Kappa-Wert beträgt 0,600 bei einem P-Wert kleiner 0,05. Die MRT zeigt zur Klassifikation der Tumorausdehnung eine gute Übereinstimmung.

Auch durch die Endosonographie konnte eine gute Übereinstimmung erzielt werden, der Kappa- Wert liegt bei 0,720 und ist damit sogar höher als der Wert der MRT. Von 76 verwertbaren Fällen wurde in 81 % eine genaue Übereinstimmung erzielt. Auch dieses Ergebnis ist bei einem P-Wert $\leq 0,05$ signifikant.

In 58% der 56 validen Fälle konnte anhand der körperlichen Untersuchung die richtige Tumorausdehnung erfasst werden. Insbesondere die Tumoren der Stadien T1 und T2 waren gut beurteilbar. Der Kappa- Wert liegt bei 0,377 und ist damit als genügend zu werten. Das Ergebnis ist signifikant.

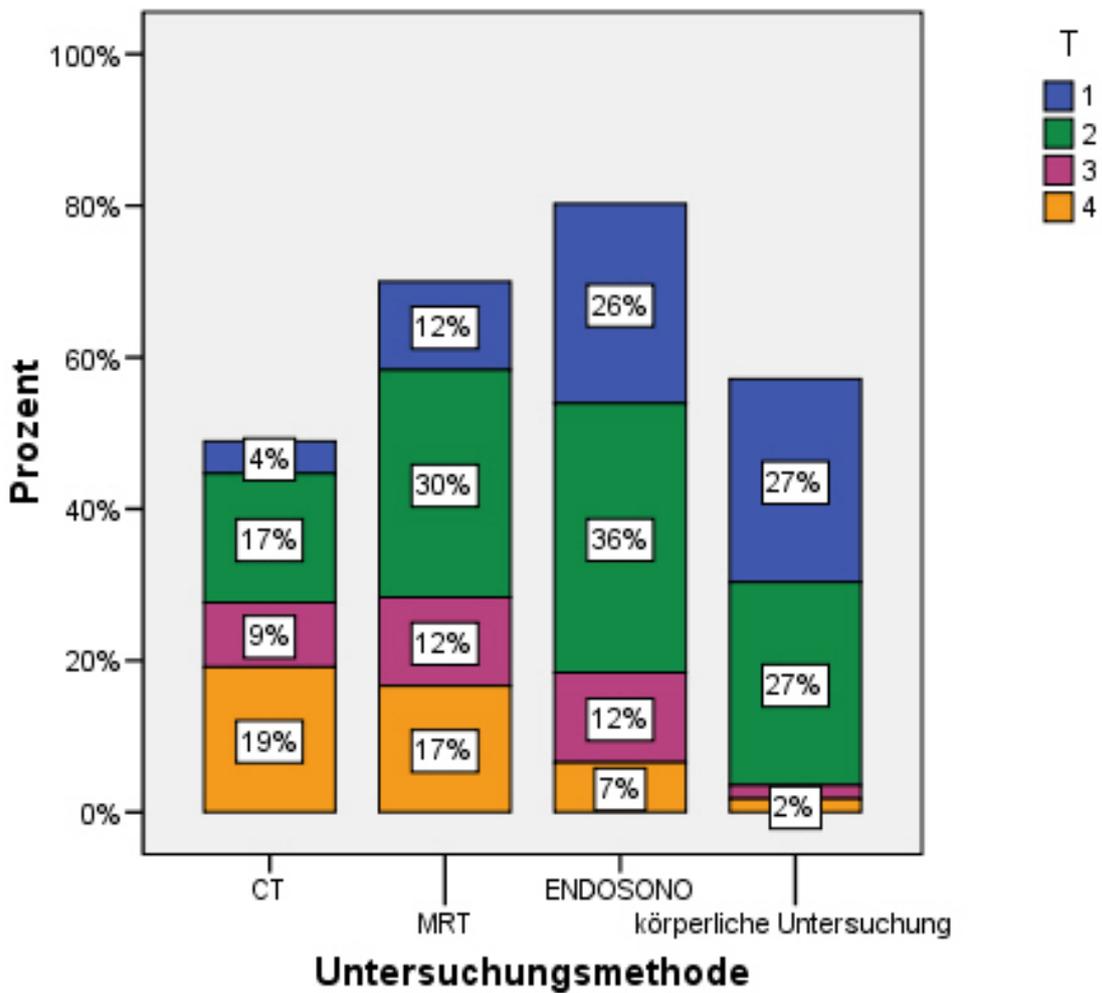


Abbildung 3: Tumorausdehnung(T): korrekt erfolgte Klassifikation zur Beurteilung der Tumorausdehnung durch verschiedene Untersuchungsmethoden

4.4.2 Wertigkeit der Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der N Klassifikation

Zur Bestimmung des Lymphknotenbefalls wurden zusätzlich zu den Methoden, die zur Feststellung der Tumorausdehnung genutzt wurden, die Sonographie der Leiste und des Abdomens hinzugenommen.

Anhand der Computertomographie konnten 76 Fälle ausgewertet werden. Eine genaue Übereinstimmung des durch die CT erfassten Lymphknotenbefalls zu dem tatsächlichen Lymphknotenbefall zeigte sich in 74% der Fälle. Der Kappa-Werte betrug 0,521. Das Ergebnis war somit befriedigend. Da der P-Wert $\leq 0,05$ war, konnte das Ergebnis als signifikant gewertet werden.

Der Kappa-Wert zur Bestimmung des Lymphknotenbefalls durch die MRT lag bei 0,743. Es konnten 61 gültige Fälle für diese Untersuchung verwendet werden, davon kam es in 86% zu einer exakten Übereinstimmung. Die Untersuchung war signifikant. Mit Hilfe der Endosonographie wurden 76 gültige Untersuchungen durchgeführt. In 70% war die Übereinstimmung exakt. Der Kappa-Wert lag bei 0,268 und war damit nur genügend. Es muss jedoch erwähnt werden, dass dieses Ergebnis nicht verwertbar ist, da die Endosonographie weder das N2- noch das N3-Stadium bildgebend nachweisen kann.

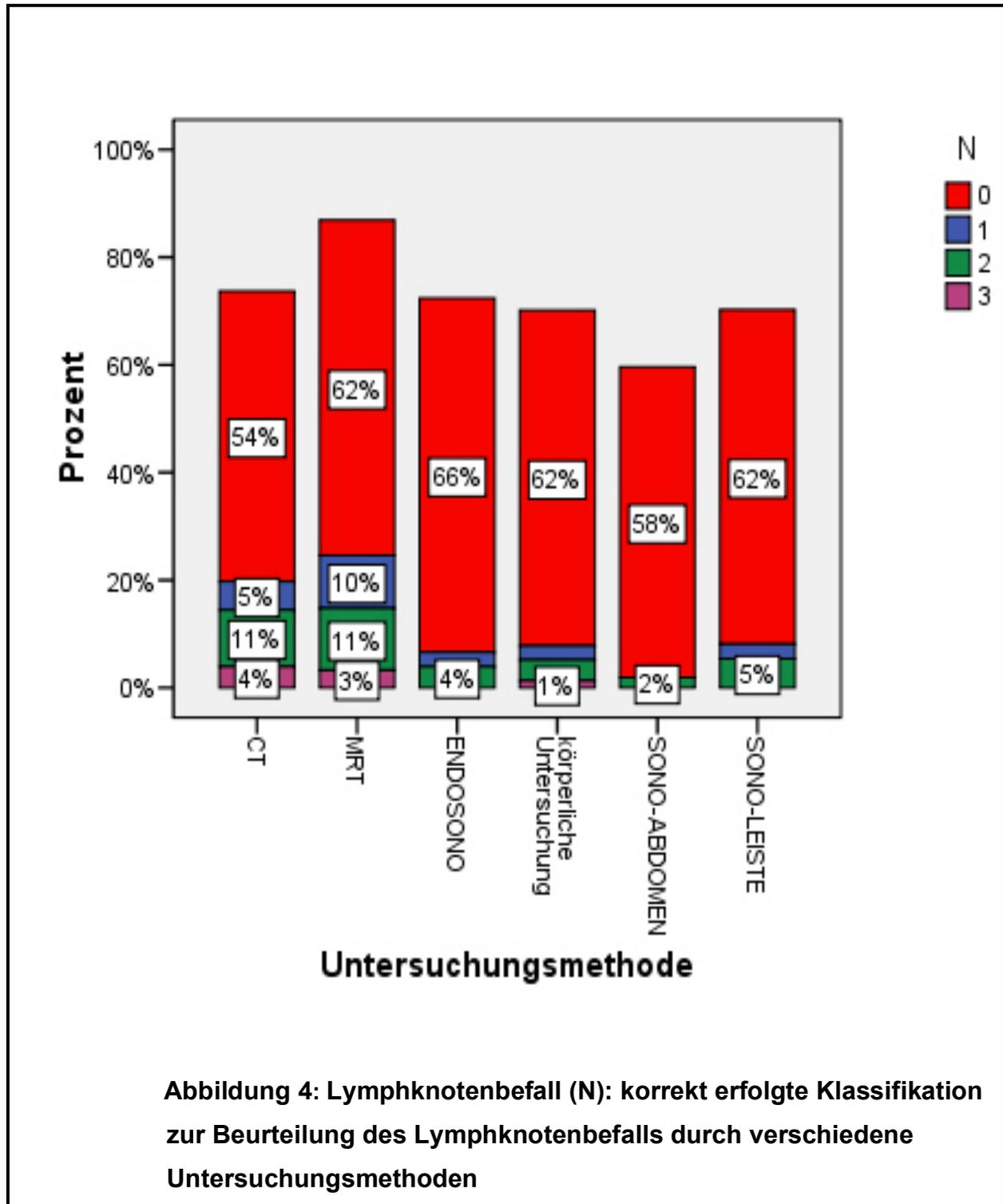
Durch die körperliche Untersuchung konnten 77 gültige Fallzahlen erzielt werden. In 67% der Fälle stimmten die gemessenen Ergebnisse mit dem tatsächlichen Ergebnis überein. Der Kappa-Wert war mit 0,284 nach dem Beurteilungsschema nach Altman, als ausreichend zu werten. Doch auch hier ist es wichtig zu erwähnen, dass das Resultat aufgrund schwieriger anatomischer Untersuchungsbedingungen nicht vollständig verwertbar ist.

Die Nicht-Verwertbarkeit gilt ebenso für die beiden nachfolgenden Untersuchungsmethoden.

Die Sonographie des Abdomens bewirkte in 52 Fälle valide Zahlen. 60% der Untersuchungen erreichten ein übereinstimmendes Ergebnis. Der Kappa-Wert war mit 0,093 nur als ungenügend zu werten. Der P-Wert war $\geq 0,05$. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. Ergo kann dieser schwache Zusammenhang nicht auf die Grundgesamtheit übertragen werden.

Erwähnenswert ist, dass eben aufgrund der Möglichkeiten der abdominalen Sonographie eine Bestimmung des spezifischen Lymphknotenbefallsmusters, beim Analkanalkarzinom, nicht möglich ist.

Die Sonographie der Leiste realisierte in 37 Fällen gültige Zahlen. In 67% der Fälle gab es eine genaue Konkordanz bei einem Kappa-Wert von 0,292 und einem P-Wert $\leq 0,05$.



4.4.3 Wertigkeit der Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der M Klassifikation

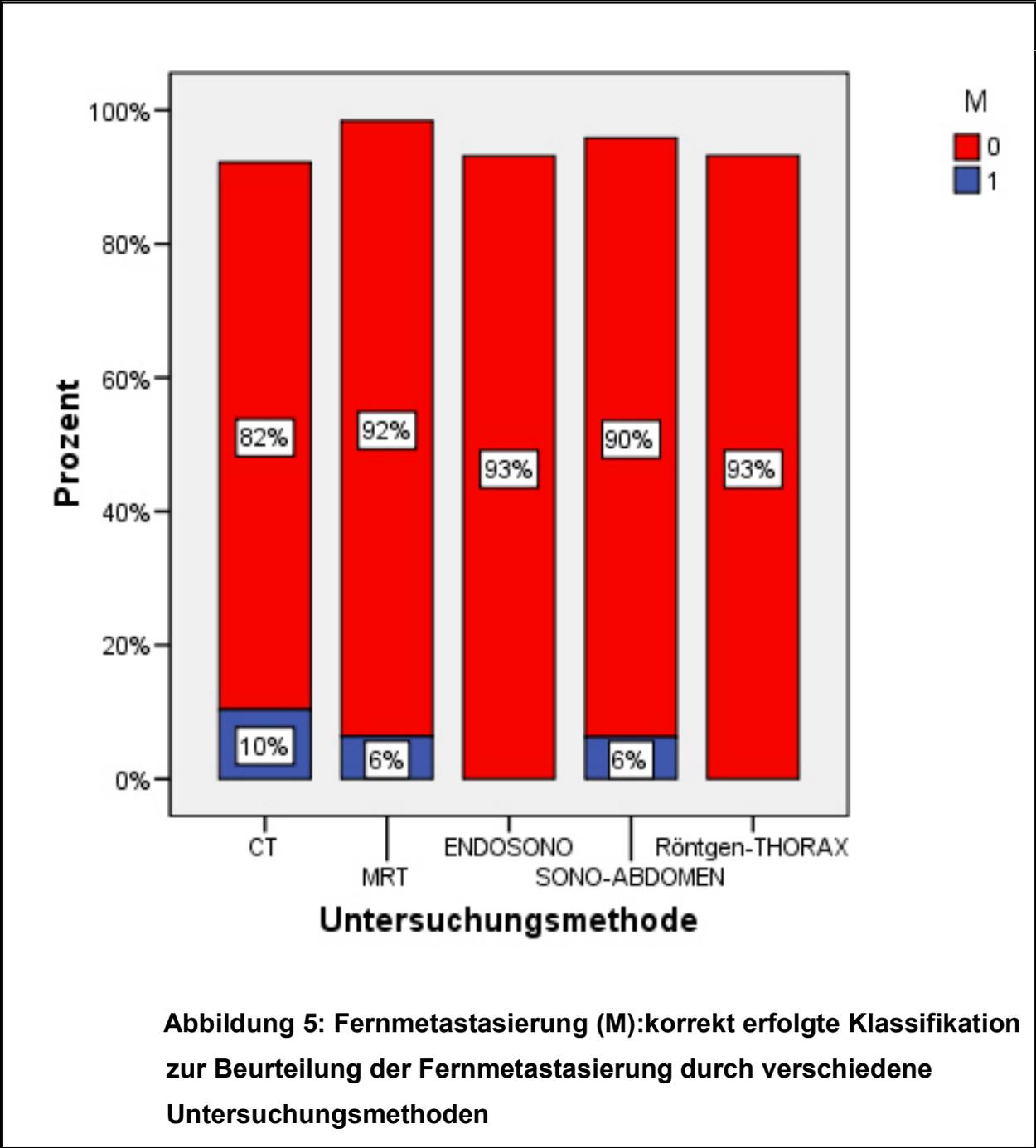
Zur Bestimmung der Fernmetastasierung wurden, wie auch zur Bestimmung der Tumorausdehnung und des Lymphknotenbefalls die CT, MRT und Endosonographie verwendet. Zusätzlich wurde die Diagnostik durch die Sonographie des Abdomens und den Röntgen- Thorax ergänzt.

Zur Bestimmung der M Klassifikation konnten durch die CT 77 gültige Fälle ausgewertet werden. In 92 % stimmten die Ergebnisse überein. Der Kappa-Wert betrug 0,686 und zeigte damit eine gute Übereinstimmung. Die MRT erzielte bei 63 gültigen Fällen eine exakte Konkordanz in 98%. Die Übereinstimmung war damit bei einem Kappa-Wert von 0,880 als sehr gut zu beurteilen.

Auch die Sonographie des Abdomens stellte eine gute Analogie dar. In 48 validen Fällen zeigte sich bei 96% eine genaue Übereinstimmung. Der Kappa-Wert betrug 0,727.

Die ersten drei Untersuchungen waren alle signifikant, da der P-Wert $\leq 0,05$ war. Die nachfolgenden Untersuchungen erzielten beide kein signifikantes Ergebnis. Die radiologische Untersuchung des Thorax erreichte bei 88 Fällen ein gültiges Ergebnis. Eine genaue Übereinstimmung lag in 93% der Fälle vor. Der Kappa-Wert war mit -0,031 negativ. Bei einem P- Wert $\geq 0,05$, konnte das Ergebnis nicht als statistisch signifikant beurteilt werden. Zu diesem Ergebnis ist Folgendes zu erwähnen. Fernmetastasen waren nur in 10 Fällen nachweisbar. Da die Fernmetastasierung hämatogen erfolgt, besteht eine beschränkte Wahrscheinlichkeit, dass ohne nachweisbare Leberfiliae Lungenrundherde vorliegen. Wie bereits erwähnt, kann durch die Endosonographie nur ein begrenzter Untersuchungsbereich erfasst werden. Dementsprechend ist die Evaluation von Fernmetastasen nicht möglich. Das Ergebnis wird nur zur Vervollständigung dargestellt, kann aber in die Wertung zur Beurteilung der Fernmetastasen nicht eingehen. Es wurden 73 gültige Fälle untersucht. Ein übereinstimmendes Ergebnis lag in 93% der Fälle vor. Der Kappa-Wert betrug -0,022 bei einem P-Wert $\geq 0,05$. Wie in **Abbildung 4** zu sehen ist, haben die Methoden Endosono-(graphie) und Röntgen-Thorax sehr hohe Werte. Durch beide Untersuchungsmethoden konnten 93% der gültigen Fälle richtig klassifiziert werden. Ihre Kappa-Werte waren dennoch unzureichend. Die korrekte Klassifikation in M1 konnte nicht erfolgen. Da das M0 Stadium in über 90% aufgetreten ist, würde auch eine zufällige Klassifizierung einen

hohen Prozentsatz der exakten Klassifikation erzielen. Beide Werte waren negativ. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass eine zufällige Klassifizierung ein etwas besseres Ergebnis liefert als die Ergebnisse der Klassifizierung von Endosonographie und Röntgen-Thorax.



5 Diskussion

Das Analkarzinom gehört zu den raren gastrointestinalen Tumoren, da es nur zwei Prozent der dort vorkommenden bösartigen Tumoren ausmacht. Als Ursache für das Analkarzinom wurden früher entzündliche Darmerkrankungen gesehen. Ein Zusammenhang konnte jedoch im Verlauf in keiner Weise festgestellt werden [Frisch et al. 1994]. Zu den bestimmenden Risikofaktoren zählen die Infektion mit HPV, der rezeptive Analverkehr, die Erkrankung mit HIV sowie Rauchen und Immunsuppression.

Ein aussagekräftiges Staging ist von großer Bedeutung. Die Therapie und die Einschätzung der Prognose werden durch das Staging maßgeblich beeinflusst. Das Analkarzinom wird nach den UICC Kriterien von 2009 in unterschiedliche Stadien eingeteilt (Tabelle 3, S. 29). Für das Staging stehen mehrere diagnostische Methoden zu Verfügung. Im Wesentlichen sind das die MRT, die CT, die Endosonographie und die digitale-rektale Untersuchung. Daneben werden, insbesondere zur Feststellung ob Fernmetastasen vorliegen, weitere diagnostische Techniken angewandt; die Sonographie des Abdomens und der Leiste wie auch der Röntgen-Thorax.

In der vorliegenden Arbeit wurden 113 Patienten durch verschiedene diagnostische Methoden untersucht.

Zur Bestimmung der Tumorausdehnung wurde die **Endosonographie**, in der vorliegenden Arbeit, am häufigsten eingesetzt. Zur Detektion der Tumorausdehnung erzielte dieses Verfahren den höchsten Kappa-Wert.

Weiterhin zeigte sich in elf Fällen ein *Understaging*, in vier Fälle ein *Overstaging*.

Die Endosonographie findet seit über 20 Jahren Verwendung in der Medizin. Ihr Vorteil ist die relativ einfache Handhabung. Durch die Endosonographie kann der Sphinkterapparat exzellent dargestellt und die Ausdehnung des Tumors evident präsentiert werden. Das ist für die Evaluation der Prognose sehr vorteilhaft [Felt-Bersman et al. 2006]. Bader zufolge ist die Endosonographie die Methode, die zur

Beurteilung der Tumorausdehnung die höchste Sicherheit aufweist [Bader et al. 2008].

Auch Swol-Ben bestätigt, dass sich die Endosonographie für die Planung der Therapie bewährt, da durch diese Untersuchungsmethode die Eindringtiefe des Tumors festgestellt werden kann. Die Analkarzinome erscheinen endosonographisch als verminderte echogene Strukturen. Anhand der Echomorphologie ergeben sich gelegentlich pathognomonische Hinweise auf die Tumorentität [Swol-Ben et al. 2004].

In Licitras veröffentlichter Studie zeigt sich diese Schlussfolgerung ebenso. Sie befindet die Endosonographie zur Bestimmung der Dimension des Tumors als unbedingt notwendig“ [Licitra et al. 2002].

Magdeburg et al. untersuchten bei 30 Patienten mit Analkarzinom die Endosonographie hinsichtlich des Stagings beim Analkarzinom. Es zeigte sich auch hier, dass durch die Endosonographie die Eindringtiefe des Tumors und die Ausdehnung des Tumors auf das umliegende Gewebe präzise dargestellt werden kann und durch diese Methode Tumoren im T1- und T2- Stadium frühzeitig entdeckt werden [Magdeburg et al. 1999].

Betrachtet man die in dieser Arbeit vorliegenden Daten, so konnte deutlich gemacht werden, dass es durch die Endosonographie in einigen Fällen zum *Over-* und *Understaging* kam.

Eine Erklärung für das *Overstaging* findet sich eventuell darin, dass durch die Endosonographie nur schwer zwischen tatsächlicher Tumordinfiltration und entzündlicher Begleitreaktion unterschieden werden kann [Bader et al. 2008 (1)]. Diese Überlegung findet auch durch Licitra Bestätigung. Sie bemerkte, dass bei Patienten, die nach der Endosonographie operativ behandelt wurden, was heutzutage eher selten ist, in einigen Fällen ein *Under-* oder *Overstaging* stattgefunden hat. Ihrer Ansicht nach liegt die Ursache in der schwierigen Beurteilung durch die Endosonographie ob ein Gewebeödem oder eine Entzündung um den Tumor herum vorliegt [Licitra et al. 2002].

Magdeburg et al. kamen ebenfalls zu diesem Konsens. Sie beschreiben einen Fall, wo durch die Endosonographie vor der Bestrahlung ein T2 Stadium festgestellt wurde. Nach der Bestrahlung erschien der Tumor endosonographisch wie ein T3 Stadium. In der darauf folgenden Operation stellt sich jedoch wieder ein T2 Stadium

dar. Die Methode der Endosonographie deutet an diesem Beispiel eine diagnostische Schwierigkeit an. Ein *Overstaging* kann durch Ödeme die sich rund um den Tumor befinden, auftreten. Denn die Ödeme können eine Größenzunahme des Tumors vortäuschen.

Zusätzlich wird in der gleichen Studie das Problem des *Understaging* erwähnt, welches ebenfalls in der vorliegenden Arbeit aufgetreten ist. Magdeburg schlägt, als Lösung, den Einsatz dreidimensionaler Endosonographiegeräte vor [Magdeburg et al. 1999]. Die Ursache für das *Understaging* scheint am ehesten an der eingeschränkten Evaluation durch einfache Endosonographiegeräte zu liegen. Die Wertung, ob die Endosonographie für die Detektion kleinerer Tumorstadien sinnvoller erscheint, ist anhand der vorliegenden Daten nur begrenzt möglich. Tendenziell konnte nachgewiesen werden, dass die Endosonographie bei den kleineren Tumorstadien eine höhere statistische Übereinstimmung gezeigt hat. Eine Arbeit von Berton et al. zeigt, dass die Endosonographie für die Beurteilung kleinerer Tumoren eine höher Sensitivität aufzeigt, als die CT und MRT [Berton et al. 2008].

Auch Parikh et al. bewerten die Endosonographie gegenüber der MRT als deutlich besser, um kleine oberflächliche Tumore des Analkanals nachzuweisen [Parikh et al. 2010].

Zum gleichen Ergebnis kommen Otto et al. in ihrer Untersuchung. Sie haben die MRT und die Endosonographie zum Staging des Analkarzinoms miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass die Endosonographie kleinere oberflächlichere Tumore besser nachweisen kann, als die MRT. Sie wännen den Vorteil der Endosonographie darin, dass durch den Schallkopf die Wand des Analkanals direkt beurteilt werden kann [Otto et al. 2010].

Bei kleinen Tumoren, die nicht darmwandüberschreitend sind, ist die Endosonographie die Diagnostik der Wahl [Matsuoka et al. 2005].

Doch bei Analkarzinomen ab dem Tumorstadium T2 sind die CT oder MRT notwendig, um weitere Aufschlüsse zum Infiltrationsverhalten des Tumors zu erhalten [Schiedeck 2006].

Die Endosonographie erzielte einen Kappa-Wert von 0,268 zur Beurteilung des Lymphknotenstatus. Die Validität dieses Ergebnis ist jedoch eingeschränkt. Zur Beurteilung des Lymphknotenstatus ist zunächst folgender Sachverhalt zu klären.

Aufgrund der technischen Grundlagen der Endosonographie ist eine Beurteilung der entfernten Lymphknoten nicht möglich.

Da die inguinalen und iliakalen Lymphknoten außerhalb des Untersuchungsbereichs liegen, ist die Endosonographie nicht in der Lage diese zu beurteilen [Otto et al. 2010].

In einer anderen Arbeit zeigt sich das gleiche Resultat. Der Nachteil der Endosonographie ist der, dass das Begutachtungsfeld begrenzt ist. Stenosierende Tumoren können nicht vollständig untersucht werden. Entfernte Lymphknoten wie die inguinalen und iliakalen Lymphknoten können nicht beurteilt werden [Parikh et al. 2010].

Die Lymphknoten, die weit entfernt von dem Tumor liegen, werden übersehen und können nicht gleichzeitig mit den Lymphknoten der Leiste untersucht werden [Koh et al. 2008].

Eine weitere Studie verdeutlicht, dass die Beurteilung der Lymphknoten durch die Endosonographie nur in 50% mit dem tatsächlichen N-Status übereinstimmt. Diese Auffassung konnte anhand von operierten Patienten evaluiert werden.

Mikrometastasen, die kleiner als 5 mm sind werden nicht durch die Endosonographie entdeckt [Magdeburg et al. 1999].

Auf der anderen Seite erscheint es aber doch möglich, dass die Endosonographie in der Lage ist die perirektalen, nur wenige Millimeter großen Lymphknoten kenntlich zu machen [Licitra et al. 2002].

Mistrangelo et al. haben die Schwierigkeiten der Darstellung der Leistenlymphknoten beschrieben. In ihrer Arbeit präsentiert sich die Sentinell- Lymphknotenbiopsie als Methode der Wahl zur Beurteilung der Leistenlymphknoten [Mistrangelo et al. 2010].

Die Endosonographie ist eine stark untersucherabhängige Methode. Des Weiteren ist sie nicht verwendbar bei stenosierenden Tumoren [Parikh et al. 2010]. Dennoch zeigt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse und der aktuellen Literatur, dass die Endosonographie zur Feststellung der Tumorausdehnung die Methode der Wahl ist. Sie ist relativ einfach zu handhaben, günstig und leicht verfügbar. Demzufolge sollte sie zum Staging des Analkarzinoms, insbesondere zur Klassifikation der Tumorausdehnung, unbedingt verwendet werden. Die Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) nimmt die Endosonographie in ihre Leitlinien, für das Staging des Analkarzinoms, auf [Glynn-Jones 2009].

Durch die **Magnetresonanztomographie** konnte in 60 Fällen ein gültiges Ergebnis, zur Betrachtung der Tumorausdehnung erzielt werden. Der Kappa-Wert wurde anhand der Kriterien von Altman als gut bemessen. Ein *Understaging* zeigte sich in 14 Fällen, *Overstaging* in vier Fällen.

Der Vorteil der MRT ist der hervorragende Weichteilkontrast und die damit verbundene Beschreibung anatomischer Grenzstrukturen. Es ist eine hervorragende non-invasive, präzise Methode zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung und Lymphknotendarstellung. Folglich ist eine akkurate Einteilung in die TNM-Klassifikation möglich [Parikh et al. 2010].

Im Bereich der ischiorektalen Region wurde die MRT zur Identifizierung von Erkrankungen bereits 1998 als Methode der Wahl bezeichnet, um pathologische Erscheinungen in diesem Bereich festzustellen [Llauger et al. 1998].

Die ESMO bewertet sie ebenfalls als die Methode der Wahl zur Feststellung der lokoregionäre Erkrankung [Glynne-Jones et al. 2009].

Die MRT ist in der Lage den Tumor von der gesunden Umgebung abzugrenzen und damit die Tumorausdehnung kenntlich zu machen [Abbas et al. 2010].

Insbesondere massige Erstumoren und solche mit einer langen kraniokaudalen Ausdehnung sind durch die MRT gut darstellbar. Die MRT spielt diesbezüglich eine herausragende Rolle im Staging des Analkarzinoms [Roach et al. 2005].

In einer von Koh et al. veröffentlichten Studie wird die MRT mit unterschiedlichen Signalsequenzen zur Beurteilung des Analkarzinoms verglichen. Verglichen wurden die T2-Wichtung und die STIR (short tau inversion recovery=>Fettsuppression). Es zeigte sich, dass die MRT in T2-Wichtung zur Beurteilung der Tumorausdehnung eine hohe Übereinstimmung zur klinischen Beurteilung (digitale-rektale Untersuchung) aufweist. Durch die T2-Wichtung konnte die Beziehung des Tumors zu den umgebenden Strukturen besser dargestellt werden als durch die STIR [Koh et al. 2008].

Zur Verwendung der MRT im Analbereich können verschiedene Spulen verwendet werden. Wird eine endorektale Spule eingesetzt, so ist eine akkuratere T-Klassifikation möglich. Durch die endorektale Spule lassen sich die einzelnen Wandschichten, aufgrund der besseren räumlichen Auflösung, differenzierter

darstellen. Allerdings ist das Untersuchungsfeld kleiner und stenosierende Tumoren können nicht passiert werden.

Die phased-array Spulen erfassen ein größeres Untersuchungsfeld, dadurch werden die entfernten Lymphknoten sichtbar gemacht und stenosierende Tumoren stellen kein Hindernis dar. Eine exakte Beschreibung der Tumorausdehnung, insbesondere kleinerer Tumoren, ist jedoch nur begrenzt möglich. Eine Unterscheidung der Tumorstadien T1 und T2 ist fast nicht möglich [Raghunathan et al. 2009].

Die MRT war zu Beginn ihrer Einführung zur Untersuchung anorektaler Erkrankungen vergleichbar in der Genauigkeit mit der CT. Durch die Einführung modernerer MRT Techniken wie pelvic phased array- und endoluminale Spulen, ist die MRT dabei die CT zu ersetzen. Die MRT hat eine Treffsicherheit von 65-86% zur Beurteilung anorektaler Tumoren [Berman et al 2007].

Auch durch die MRT kam es, in der vorliegenden Arbeit, zum *Understaging*.

DeSouza vergleicht in einer Arbeit die MRT mit phased-array Spulen mit der MRT mit endorektalen Spulen. Durch die MRT mit phased-array Spulen werden Tumoren bis maximal 2 cm zum Teil nicht erfasst, so dass die Endosonographie hier den entscheidenden Vorteil hat.

Der Gebrauch von Ganzkörper-Spulen war nicht befriedigend zur Untersuchung des Analbereichs. Eine Abgrenzung der Submukosa zum inneren Analsphinkter war nicht möglich. Aus diesem Grund sind zur Beurteilung der Tumorausdehnung endorektale Spulen sinnvoll. Sie erbringen eine exzellente Visualisierung der gesunden Struktur und steigern den Kontrast bei erkrankten Strukturen [deSouza et al. 1995].

Die MRT mit endoanal Spule ist exzellent zur Beschreibung der anatomischer Strukturen. Durch den hervorragenden Weichteilkontrast können Variationen in der Analstruktur rasch identifiziert werden [Hussain et al. 1995].

Allerdings sollte zum Staging des Analkarzinoms bei ausgedehnten Tumoren eine pelvic phased Spule verwendet werden, da hierdurch exakt die kraniokaudale und periphere Ausdehnung des Tumors sowie die entfernten Lymphknoten beurteilt werden können [Raghunathan et al. 2010].

Ein weiterer Vorteil der MRT liegt in der Beurteilung von Rezidiven nach der Radiochemotherapie. Die Signalcharakteristika der Tumorrezidive entsprechen im MRT den Charakteristika des Primarius [Parikh et al. 2010].

Aufgrund der guten Darstellung insbesondere bei Rezidiven ist die MRT in der Lage die genaue Ausdehnung inklusive Lymphknotenbefall festzustellen und im Falle einer eventuellen Operation die präoperative Planung zu verbessern [Roach et al. 2005].

Eine *Overstaging* hat durch die MRT ebenfalls stattgefunden. Die Ursachen sind wie bei dem *Overstaging* durch die Endosonographie Ödeme, Fibrosen oder Narben [Berman et al. 2007].

Der Kappa-Wert zur Beurteilung des Lymphknotenstatus durch die MRT beträgt 0,743. Es ist der höchste Wert zur Beurteilung des Lymphknotenstatus.

Die Beurteilung von Lymphknoten stellt ein grundsätzliches Problem dar.

Mikrometastasen werden häufig in normal großen Lymphknoten gefunden [Berman et al. 2007], dadurch wird die Beurteilung durch die Untersuchungsmethode wie Endosonographie, CT oder MRT erschwert.

Die Signalintensität der pathologisch beteiligte Lymphknoten erscheint durch die MRT in T1- und T2-Wichtung ähnlich wie die Signalintensität des Primärtumors. Der Lymphknotenstatus lässt sich dadurch gut feststellen [Parikh et al. 2010].

Dieses Resultat zeigte sich ebenfalls in der Arbeit von Roach et al. [Roach et al. 2005].

Die MRT stellt eine Lymphknotenbeteiligung öfter dar als die Endosonographie. Eine Ursache dafür liegt darin, dass das Untersuchungsfeld größer ist [Otto et al. 2010].

Insbesondere durch den Einsatz von pelvic phased-array Spulen werden die beteiligten Lymphknoten erfasst [Raghunathan et al. 2010].

Zur Beurteilung des perirektalen Lymphknotenstatus ist die MRT geeignet, zur Befundung der parailiakalen Lymphknoten ist sie unerlässlich [Nutz 2009].

Durch die Endosonographie werden die entfernten Lymphknoten nicht beurteilt, auch durch die Verwendung der MRT mit endoanaler Spule wird dieses Problem angetroffen. Wenn aber eine pelvic phased-array Spule verwendet, wird ist das Untersuchungsfeld größer und die pathologischen Lymphknoten werden erfasst [Koh et al. 2008].

Ein Nachteil zur Beurteilung des Lymphknotenstatus durch die MRT sind die Beurteilungskriterien.

Die Lymphknotengröße scheint eine wichtige Rolle zu spielen. Die perirektalen Lymphknoten mit einem Durchmesser von mehr als 5 mm und die Inguinal- und Beckenlymphknoten mit einem Durchmesser größer als 10 mm werden zu der Kategorie maligner Lymphknoten gezählt. Aus dieser Einteilung resultieren häufig falschpositive und falschnegative Ergebnisse. Falschpositive Lymphknoten können ebenfalls entzündliche Lymphknoten sein. Falschnegative Lymphknoten haben ihre Ursache in den Mikrometastasen, welche die Größe des Lymphknotens nicht verändern. Durch zusätzliche Kriterien ließen sich bessere Aussagen hinsichtlich des Lymphknotenbefalles treffen. Bei dem Rektumkarzinom erhöhte das Kriterium der „unregelmäßigen Begrenzung“ des Lymphknotenrands die richtigpositiven Aussagen hinsichtlich der Lymphknotenbeteiligung [Parikh et al. 2010]. Eine Überarbeitung der Beurteilungskriterien für die Lymphknoten wäre für das Analkarzinom von entscheidender Relevanz.

Die Beurteilung der Fernmetastasen durch die MRT ergab einen Kappa-Wert von 0,880. Fernmetastasen beim Analkarzinom sind selten. Das bedeutete für die auf Deutschland kalkulierte Inzidenz von 800 Patienten/Jahr, dass bei etwa 55-60 Patienten Fernmetastasen zu erwarten sind [Hofheinz 2007].

In der Literatur ist zur Beurteilung der Fernmetastasen im Zusammenhang mit dem Analkarzinom kein direkter medizinisch wissenschaftlicher Wissensstand zu finden. Aufgrund des guten Weichteilkontrasts und der damit verbundenen detaillierten Darstellungsmöglichkeiten liegt es nahe, dass die Beurteilung, ob Fernmetastasen beispielsweise in der Leber vorliegen, durch die MRT gut möglich ist.

Die MRT ist zur Klassifikation des Analkarzinoms von großer Bedeutung.

Insbesondere durch modernere Techniken hinsichtlich der verwendeten Spulen sind die Tumorausdehnung, die entfernten Lymphknoten und Fernmetastasen gut zu beurteilen. Gerade die Tumoren ab T2 können durch die MRT gut erfasst werden.

Die MRT gehört somit unbedingt zu der Diagnostik des Analkarzinoms.

Zu bedenken ist aber, dass sie in Relation zur Endosonographie oder auch zur Computertomographie kostenintensiv und aufgrund der in Kapitel 2.2.2; S. 25 aufgezählten Gründe, nicht für alle Patienten geeignet ist.

Die Verwendung der **Computertomographie** zur Diagnostik und Einteilung des Analkarzinoms nach der TNM-Klassifikation ist eine häufig eingesetzte Methode. Zur Bestimmung des T-Stadiums erzielte diese Untersuchungsmethode einen Kappa-Wert von 0,393. Damit war die CT zur Beurteilung der Tumorausdehnung nur als genügend zu beurteilen. Anhand dieses Ergebnisses ist die Wertigkeit der CT zur Feststellung der Tumorausdehnung gering. Die CT sollte nicht als die Methode der Wahl verwendet werden.

Zur Beurteilung des Lymphknotenstatus lag der Kappa-Wert bei 0,521, zur Feststellung der Fernmetastasen bei 0,686.

Die CT ist hilfreich in der Beurteilung des Tumors und in der Evaluation der Tumorausdehnung [Fuchshuber et al. 1997].

Die CT war traditionell die Methode um die gesamte Beckenregion und die entfernten Lymphknoten und Fernmetastasen zu beurteilen. Der Vorteil lag insbesondere in der akkuraten Beurteilung ausgedehnter Tumoren. Durch den limitierten Weichteilkontrast sind detaillierte Strukturen aber nicht gut abzugrenzen.

Im Gegensatz zur MRT ist die CT kostengünstiger und schneller durchführbar. Durch technologische Entwicklungen hat die MRT die CT jedoch eingeholt [Berman et al. 2007].

In einer Arbeit aus dem Jahr 2002 wurden die CT und die MRT noch gleichwertig bewertet, auch wenn die MRT zur Beurteilung der Tumorausdehnung eine höhere Aussagekraft besaß. Der Kosten-Nutzen-Effekt lag aber auf der Seite der CT [Licitra et al. 2002].

In einer aktuelleren Arbeit wurde die CT als durch die MRT abgelöst angesehen, da die Computertomographie eine relativ geringe Genauigkeit zur Beurteilung der Ausdehnung des Tumors besitzt [Raghunathan et al. 2010].

Bader et al. erwähnen in einer Arbeit, die von der Diagnostik anorektaler Erkrankungen handelt, eine Arbeit von Kwok et al. In der zitierten Arbeit werden Untersuchungsmethoden für das Rektumkarzinom verglichen. Zur Bestimmung der Tumorausdehnung unterliegt die CT der MRT. Doch die Endosonographie ist der CT und der MRT, in der Evaluation der Tumorausdehnung, überlegen. [Kwok et al. 2008 zitiert nach Bader et al. 2008 (2)].

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist im Resultat vergleichbar mit dem von Kwok et al. Denn auch in dieser Arbeit steht die Endosonographie in ihrer Wertigkeit, zu Feststellung der Tumorausdehnung, an erster Stelle.

Zimmermann et al. empfehlen die CT zur objektiven Beurteilung des Lymphknotenbefalls [Zimmermann et al. 2007]. Auch Nutz befürwortet die CT oder MRT zur Beurteilung pathologischer Lymphknoten [Nutz 2009].

Die Qualität der Beurteilung der Lymphknoten durch die CT ist begrenzt. Operative Kontrollen haben gezeigt, dass 44% der Metastasen, die in den Lymphknoten kleiner als 5 mm groß sind, nicht durch die CT erkannt wurden. Aus diesem Grund sollte gegebenenfalls in Zukunft zur Diagnostik der Lymphknotenmetastasen die PET-CT statt der reinen CT Verwendung finden [Abbas et al. 2010].

Dennoch sollte nach Ansicht einiger Autoren eine CT des Abdomens erfolgen um nach Fernmetastasen zu suchen [Fuchshuber et al. 1997].

Auch wenn in weniger als 10% der Fälle eine hämatogene Metastasierung stattfindet, hauptsächlich in die Leber oder die Lunge, so ist die CT des Abdomens eine unerlässliche Methode zum Beispiel zur Beurteilung des Befalls extraregionärer Lymphknotenstationen in der Paraaortalregion und der Begutachtung eventuell vorliegender Lebermetastasen [Mendenhall et al. 1994].

Die CT ist zur Evaluation von Lebermetastasen eine der sensitivsten Methoden, ihre Sensitivität beträgt mehr als 80-90%. Die Spezifität liegt bei bis zu 99% [Fouad 2009]. Zur Feststellung von Lebermetastasen ist die CT dringend notwendig [Nutz 2009]. Auch die ESMO empfiehlt zur Suche von Fernmetastasen ein CT des Thorax, Abdomen und Becken [Glynne-Jones et al. 2009].

Der Vorteil der CT zur Beurteilung von Lungenmetastasen ist der, dass selbst nur 3 mm kleine Herde identifiziert werden können. Die allgemeine Sensitivität liegt bei 62%. Bei intrapulmonalen Metastasen steigt die Sensitivität sogar auf 95% [Fouad 2009]. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass die Computertomographie der Lunge eine bessere Darstellungsgenauigkeit aufweist, als die MRT. Die CT wird durch die Atembeweglichkeit der Lunge weniger beeinträchtigt.

Die CT hat allerdings durch die Weiterentwicklung der MRT an Bedeutung eingebüßt. Die Beurteilung der Tumorausdehnung und des Lymphknotenbefalls ist nur eingeschränkt möglich. Wenn jedoch Fernmetastasen vorliegen, insbesondere der Leber und Lunge, ist die CT von großem Vorteil.

In den vergangenen Jahren wurden die CT Methoden erweitert. So wurde beispielsweise die PET-CT entwickelt. Dieses Verfahren kann zur Beurteilung von Lymphknoten hinzugezogen werden und liefert hervorragende Ergebnisse. In der Wertigkeit der Untersuchungsmethoden ist die CT der MRT und Endosonographie, insbesondere zur Bestimmung der Tumorausdehnung und des Lymphknotenstatus, unterlegen. Doch für die Feststellung von Fernmetastasen ist sie unerlässlich und gehört zumindest bei fortgeschrittenen Tumoren zum Staging des Analkarzinoms dazu.

Die **digitale-rektale Untersuchung** gehört in der Praxis noch immer zu den effektivsten Untersuchungsmethoden zur Beurteilung von Funktionsstörungen des Analkanals, sie ist ein einfaches Mittel zur Beurteilung frühzeitiger Veränderungen [Geile 2009]. Da für die digitale-rektale Untersuchung keine technische Ausstattung benötigt wird, ist sie nahezu überall durchführbar.

Der Untersuchungsfinger kann den Tumor abtasten. Dadurch kann ein Eindruck über die Größe und Beschaffenheit des Tumors gewonnen werden [Klas et al. 1999].

Die in dieser Arbeit vorliegenden Daten zeigen, dass in 56 Fällen eine eindeutige Aussage zur Tumorausdehnung getroffen werden konnte, der Kappa-Wert lag bei 0,377 und war damit nur genügend. Trotz dieser geringen Wertigkeit ist diese Untersuchung von weit reichender Bedeutung. Bei dieser Untersuchung geht es zunächst einmal darum eine Auffälligkeit zu erkennen und zu beurteilen. Durch die digitale-rektale Untersuchung kann der Umfang des Primarius und die Ausbreitung in kranio-kaudale Richtung beurteilt werden und die Tumorstelle lokalisiert werden [Licitra et al. 2002].

In 23 Fällen fand durch die digitale-rektale Untersuchung ein *Understaging* statt. Die Ursachen dafür sind nicht eindeutig zu belegen. Bei oberflächlichen Tumoren ist die Bestimmung einfach, bei Tumoren, die jedoch die Umgebung infiltrieren, kann der Finger gar nicht die gesamte Ausdehnung ertasten, sondern nur die Oberfläche des Tumors bestimmen. Daher sind zur weiteren Beurteilung die apparativen Methoden, wie Endosonographie, CT und MRT, notwendig.

Die digitale-rektale Untersuchung ist weiterhin eine *blinde* Untersuchung. Nur durch die taktile Beurteilung wird eine Aussage getroffen.

Sie gehört aber zu jeder klinischen Untersuchung und sollte nicht aufgrund des niedrigen Kappa-Wertes vernachlässigt werden. Die perirektalen Lymphknoten

fühlen sich bei der digitalen-rektalen Untersuchung wie harte Knoten an, dennoch sollten modernere, apparative Methoden den Tastbefund verifizieren. Ein Drittel der Patienten hat pathologisch vergrößerte Lymphknoten, aber nur bei 50% liegt der Grund dafür im Analkarzinom [Licitra 2002].

Die inguinalen und perirektalen Lymphknoten können durch die digitale Untersuchung ertastet werden, allerdings haben mehr als die Hälfte der vergrößerten Lymphknoten, nicht Metastasen als Ursache [Cummings 2005].

In der vorliegenden Arbeit betrug der Kappa-Wert, als Maß für die Wertigkeit der digitalen-rektalen Untersuchung, 0,284 und ist damit auch nur mit genügend zu beurteilen. Aber auch hier liegt die Ursache darin, dass es eine untersucherabhängige Methode ist. Es kam bei den 23 falschen Beurteilungen in 21 Fällen zum *Understaging*. Eine Begründung ist in der eingeschränkten Erreichbarkeit zu finden. Der Finger kann die Leistenlymphknoten abtasten, die perirektalen Lymphknoten sind hingegen nur schwer zu ermitteln.

Tiefer liegende Lymphknoten befinden sich ebenfalls nicht in der Reichweite des Fingers und können dadurch nicht ertastet werden.

Trotz der unangenehmen Situation für Arzt und Patienten und trotz der eingeschränkten Beurteilbarkeit, die digitale-rektale Untersuchung liefert dem Untersucher den korrekten Hinweis für die richtige Diagnose [McFarlane 1990].

Die weiteren Untersuchungsmethoden dieser Arbeit werden im Folgenden nun gemeinsam diskutiert.

Die Sonographie des Abdomens spielt für die Darstellung der Analregion eine untergeordnete Rolle. Eine Ursache dafür liegt in der meist vorhandenen Luft im Darmtrakt. Bei schlanken Patienten ist es manchmal möglich größer Tumoren durch die Abdomensonographie festzustellen. Zur Beurteilung der Rektum oder Analregion sollte die Untersuchung jedoch vom Beckenboden aus geschehen [Holm et al.1983].

Die Sonographie des Abdomens ist insbesondere zur Beurteilung von Lebermetastasen notwendig. Mit einer Sensitivität von fast 91% ist die Sonographie des Abdomens besonders hervorzuheben [Vogel et al. 2001].

Die Sonographie des Abdomens erzielt einen Kappa-Wert von 0,727 und liegt damit im guten Beurteilungsbereich.

Der Röntgen-Thorax gehört zu den ergänzenden Untersuchungen zur Beurteilung von Fernmetastasen. Bei zehn Patienten wurden Fernmetastasen gefunden. In nur

zwei Fällen waren Lungenmetastasen vorhanden. Der Kappa-Wert der Röntgen-Thorax Untersuchung war negativ. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist stark eingeschränkt. Fernmetastasen beim Analkarzinom sind selten. Der Weg der Metastasierung folgt der hämatogenen Abflussbahn, eine Ansiedlung von Metastasen würde zuerst in der Leber stattfinden. Ergo ist das Vorhandensein von Lungemetastasen ohne Lebermetastasen unwahrscheinlich.

Grundsätzlich ist der Röntgen-Thorax in der Lage Lungenrundherde ab einer Größe von 1 cm zu beurteilen [Rau et al. 2002] und somit eine gute Methode zur Bestimmung von Fernmetastasen. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit soll in keiner Weise die Wertigkeit des Röntgen-Thorax anzweifeln. Sie gehört in jedes Tumorstaging und sollte auch beim Staging des fortgeschrittenen Analkarzinoms nicht vernachlässigt werden, sofern nicht eine CT-Thorax –Untersuchung vorgesehen ist.

Die Endosonographie ist in dieser Arbeit die Methode der Wahl zur Beurteilung der Tumorausdehnung. In der Wertigkeit der Untersuchungsmethoden zur Beurteilung der Tumorausdehnung steht sie an Erster Stelle. Sie eignet sich insbesondere zur Detektion kleinerer Tumoren bis T2. Ab dem Tumorstadium T2 sollte die MRT ihren Einsatz finden.

Die MRT eignet sich aufgrund ihrer Wertigkeit beim Analkarzinom zur Feststellung größerer Tumoren und ist zur Beurteilung des Lymphknotenstatus und der Fernmetastasen unerlässlich. Insbesondere durch den Einsatz von speziellen Spulen liefert sie hervorragende Ergebnisse.

Die CT zeigt anhand der vorliegenden Daten eine geringe Wertigkeit zur Evaluation der Tumorausdehnung und des Lymphknotenstatus. Aufgrund dessen und der aktuellen Literaturdaten ist sie nicht mehr unbedingt notwendig.

Bei fortgeschrittenen Tumoren, hinsichtlich der Diagnose von Leber- oder Lungenmetastasen, ist sie jedoch unerlässlich.

Perspektivisch sollten die Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der Ausbreitung des Analkarzinoms verfeinert und neue diagnostische Verfahren, wie die MRT mit verschiedenen Spulen, die PET-CT, der Einsatz dreidimensionaler Endosonographiegeräte, evaluiert werden. Die PET-CT wird zurzeit noch nicht routinemäßige eingesetzt.

Im direkten Vergleich zu CT und MRT hat die PET/CT eine bessere Sensitivität für die Vorhersage von pathologischen Lymphknoten, ist jedoch in Deutschland nicht in der Routine etabliert [Geinitz et al. 2010]. Die Leitlinien der National Comprehensive Cancer Network 2011 erwähnen die PET-Untersuchung für das Staging des Analkarzinoms, insbesondere bei Beckenlymphknoten, die auf den gängigen CT Bildern unauffällig erscheinen. Für die PET-CT liegen jedoch noch keine ausreichend validen Daten vor, so dass die PET-CT die gängige CT ergänzen und nicht ersetzen soll [Engstrom et al. 2011].

Eine weitere Untersuchung zur Beurteilung der Lymphknoten, insbesondere der Leistenlymphknoten ist die Sentinel-Lymphknoten-Darstellung. Durch sie soll das Therapieregime individualisiert werden [Ulmer et al. 2003].

Die Standardtherapie bei der Erstdiagnose Analkarzinom ist die Radio-Chemotherapie. Die Leistenlymphknoten werden bei T1- und T2- Tumoren in diesem Standardregime nicht in allen Institutionen routinemäßig bestrahlt, obwohl in 5-10 % die Leistenlymphknoten Tumorzellen enthalten [Perera et al. 2003]. Da 44% aller malignen Lymphknoten kleiner als 5 mm sind, ist deren Beurteilung durch die konventionellen Untersuchungsmethoden erschwert. Eine prophylaktische Bestrahlung der Leistenregion birgt jedoch ernste Risiken in Form akuter wie später Therapiefolgen, wie beispielsweise Epidermolysen, Superinfektionen und Erkrankung der Blutgefäße bis hin zu arterio-venösen Verschlusskrankheiten und Beinödemen und sollte daher hinsichtlich Nutzen und Risiken gut abgewogen werden. Folglich stellt die Sentinel-Lymphknoten-Darstellung, bei Patienten mit T1 und T2 Tumoren möglicherweise einen Benefit dar, sofern sich die Methode in ihrer Validität bestätigen sollte. Durch sie erhalten die Patienten entweder eine zusätzliche notwendige Therapie, die Bestrahlung der Leiste oder ihnen bleibt die unnötige und gegebenenfalls nebenwirkungsreiche Behandlung erspart [Gretschel et al. 2008].

Ein sinnvolles und klinisch bedeutsames Staging ist notwendig um die Patienten so wenig wie möglich mit unnötigen Untersuchungen zu belasten.

Das Analkarzinom hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Aus diesem Grund sollte gerade bei Patienten, bei denen ein oder mehrere Risikofaktoren bekannt sind, ein regelmäßiger Abstrich der Analregion erfolgen. Dadurch können intraepitheliale Veränderungen des Plattenepithels im Analbereich und

Analkarzinome diagnostiziert werden. Die Sensitivität der Abstriche bewegt sich zwischen 50 und 80%. In der Population der HIV-positiven Patienten ist die Sensitivität höher [Uronis et al. 2007]. Anale Dysplasien treten bei HIV-infizierten insbesondere bei homosexuellen, HIV-infizierten Männern auf. Entsprechend der Abstichuntersuchung nach Pap beim Zervixkarzinom steht für anale Dysplasien die Analzytologie. Tätige Ärzte im HIV/AIDS- Bereich sollten diese Patienten regelmäßige auf anale intraepitheliale Neoplasien und Analkarzinom untersuchen [Kreuter et al. 2010].

6 Probleme in der Arbeit

Eines der größten Probleme in dieser Arbeit stellen die unterschiedlichen Fallzahlen dar. Ergo ist ein Vergleich der verschiedenen Untersuchungsmethoden untereinander statistisch nur schwer möglich. Welche Untersuchungsmethode bei Tumoren verschiedener Größen am sinnvollsten ist, lässt sich nur tendenziell beschreiben.

Um eine große Fallzahl zu erhalten wurde ein breiter Zeitraum gewählt. Aus diesem Grund standen unterschiedliche Gerätetypen, aus unterschiedlichen Baureihen (MRT, CT, Endosonographie...) zu Verfügung. Dadurch liegt kein einheitlicher Standard der diagnostischen Verfahren vor. Welche Spulen verwendet wurden ist in dieser Arbeit nicht erfasst.

Die bildgebenden Verfahren haben sich in den letzten Jahren in Qualität und Technik deutlich verbessert somit wird die Vergleichbarkeit erschwert.

Der Untersuchungszeitraum wurde sehr breit gewählt, die Untersuchungen konnten folglich nie von einer Person durchgeführt und ausgewertet werden. Untersuchungen wie zum Beispiel die Endosonographie sind stark bedienerabhängig [Parikh et al. 2010], die Bedienung und Auswertung stellt also eine weitere Fehlerquelle dar. Artefakte bei CT und MRT stellen ebenfalls ein ernst zunehmendes Problem dar.

7 Zusammenfassung

Das Analkarzinom ist eine seltene maligne Erkrankung im Gastrointestinaltrakt. Die Hauptlymphabflusswege sind die parietalen und die viszerale Lymphknotenwege. Durch hämatogene Metastasierung werden zumeist die Leber und die Lunge befallen. Die Radiochemotherapie ist nach dem heutigen medizinischen Kenntnisstand die Behandlungsmethode der Wahl.

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel diagnostische Untersuchungsmethoden hinsichtlich ihrer Aussagekraft zu beurteilen. Durch ein inhaltsreiches Staging werden die Therapie und die Prognose maßgeblich bestimmt.

In dieser Arbeit wurden 113 Patienten mit einem Analkarzinom untersucht.

Diagnostische Mittel waren hauptsächlich die Endosonographie, die Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT) und die digitale- rektale Untersuchung (DRU). Für die Analyse der Übereinstimmung der TNM- Stadien zwischen dem endgültigen Ergebnis und dem Resultat durch die jeweiligen Untersuchungsmethoden wird die Kappa Cohens Statistik verwendet. Das bedeutet, je höher der Kappa-Wert, desto größer ist die Übereinstimmung.

Es zeigt sich, dass die Endosonographie zur Beurteilung der Tumorausdehnung T den höchsten Kappa-Wert (0,720) erzielt. Insbesondere oberflächliche Tumoren, die die Darmwand nicht überschreiten, werden durch die Endosonographie gut erfasst. Zur Bewertung von pathologischen Lymphknoten zeigt die Endosonographie einen niedrigen Kappa-Wert. Die Validität des Kappa-Werts ist in diesem Fall eingeschränkt. Die technische Grundlage der Endosonographie lässt eine Beurteilung der entfernten Lymphknoten nicht zu. Demzufolge ist die Feststellung von Fernmetastasen ebenfalls nicht möglich. Dennoch, die Endosonographie gehört zu den diagnostischen Mittel der Wahl und wird in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) postuliert. Sie ist leicht durchführbar, kostengünstig und gut verfügbar.

Der Kappa-Wert zur Feststellung der Tumorausdehnung durch die MRT liegt bei 0,600. Insbesondere große massige Erstumoren und solche mit einer kraniokaudalen Ausdehnung werden durch die MRT gut dargestellt.

Durch den hervorragenden Weichteilkontrast ist die MRT in der Lage anatomische Grenzstrukturen zu differenzieren. Dadurch können auch Rezidivtumoren durch die MRT evaluiert werden.

Durch die MRT wird der Befall der Lymphknoten am besten beurteilt, der Kappa-Wert liegt bei 0,743. Dieser Zusammenhang lässt sich durch die Ähnlichkeiten der Signalintensitäten von Primarius und pathologischen Lymphknoten erklären. Zur Bestimmung der Fernmetastasen erreicht die MRT ebenfalls den höchsten Kappa-Wert unter den gesamten Untersuchungsmethoden (0,880). Demgemäß ist die MRT die diagnostischen Methoden der Wahl in der Bildgebung des Analkarzinoms.

Die Computertomographie sollte mittlerweile nicht mehr als Standarduntersuchungen der Wahl verwendet werden. In der Beurteilung der Tumorausdehnung ist sie der Endosonographie und der MRT deutlich unterlegen. Der Kappa-Wert ist 0,393 und ist damit nur genügend. Auch zur Bestimmung des Lymphknotenbefalls ist der Kappa-Wert mit 0,521 deutlich unter dem der MRT.

Bei der Beurteilung von Fernmetastasen darf die CT aber nicht vernachlässigt werden. Insbesondere bei Tumorrezidiven ist die CT zur Umfelddiagnostik notwendig.

Die einfachste Methode zur Entdeckung eines Analkarzinoms ist die digitale-rektale Untersuchung. Die Kappa-Werte sind zwar alle sehr niedrig, dennoch liefert diese Art der klinischen Untersuchung einen korrekten Hinweis auf die richtige Diagnose. Daran orientierend ist eine adäquate Planung des Staging möglich.

Perspektivisch müssen neue Untersuchungstechniken betrachtet und evaluiert sowie bereits bestehende Untersuchungsmethoden verbessert werden. Die MRT kann beispielsweise durch verschiedene Spulen in ihrer Darstellungsfähigkeit verbessert werden. Dreidimensionale Endosonographiegeräte sollten vermehrt eingesetzt und beurteilt werden. Neuere diagnostische Verfahren wie die PET-CT müssen präzisiert werden. Dadurch kann ein expressives Staging ermöglicht werden und den Patienten bleiben unnötige Untersuchungen erspart.

8 Literaturverzeichnis

Abbas A, Yang G, Fakh M. Management of Anal Cancer in 2010 Part 1: Overview, Screening and Diagnosis. *Oncology* 2010; 24:364-369.

Abbas A, Yang G, Fakh M. (2) Management of Anal Cancer in 2010 Part 2: Current Treatment Standards and Future Directions. *Oncology* 2010; 24:417-424.

Ajani AA, Winter KA, Gunderson LL et al. Fluorouracil, Mitomycin, and Radiotherapy vs Fluorouracil, Cisplatin, and Radiotherapy für Carcinoma of the Anal Canal: Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008; 299:1914-1921.

Altman DG. Some common problems in medical research. In: Altman DG Practical statistics for medical research. Chapman & Hall, London 1991: 396-435

Amott SJ, Cunningham D, Gallagher J et al. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy. 5-fluorouracil, and mitomycin. *The Lancet* 1996; 348: 1049-1054.

Bader FG (1), Bouchard R, Lubienski A et al. Fortschritte in Diagnostik anorektaler Erkrankungen- Teil I: Anatomische Grundlagen sowie klinische und neurilogische Verfahren. *Der Chirurg* 2008; 79:401-409.

Bader FG (2), Bouchard R, Lubienski A et al. Fortschritte in Diagnostik anorektaler Erkrankungen- Teil II: Radiologische Verfahren. *Der Chirurg* 2008; 79:410-417.

Beahrs OH, Wilson SM. Carcinoma of the Anus. *Ann. Surg* 1976; 184:422-428.

Berman L, Israel GM, McCarthy SM et al. Utility of magnetic resonance imaging in anorectal disease. *World Journal of Gastroenterology* 2007; 21: 3153-3158.

Berton F, Gola G, Wilson SR. Perspective of the Role of Transrectal and Transvaginal Sonography of Tumors of the Rectum and Anal Canal. *AJR* 2008; 190:1495-1504.

Bortz J und Lienert GA. Übereinstimmungsmaße für subjektive Merkmalsbeurteilungen. In: Bortz J und Lienert GA Kurzgefasste Statistik für die Klinische Forschung- Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben. 2. Auflage, *Springer Verlag* 2003:286-294.

Bortz J und Lienert GA. Statistische Signifikanz und klinische Bedeutsamkeit. In: Bortz J und Lienert GA Kurzgefasste Statistik für die Klinische Forschung- Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben. 2. Auflage, *Springer Verlag* 2003:48-56.

Breitenseher M, Nöbauer-Huhmann I-M. Bildgebende Diagnostik von Weichteiltumoren, MR- Technik. In: Breitenseher M, Dominikus M, Amann G Bildgebende Diagnostik und Therapie von Weichteiltumoren mit pathologischer Klassifikation, Nuklearmedizin, interventioneller Therapie. Stuttgart *Thieme Verlag* 1. Auflage. 2008: 72-75.

Coerper S, Belka C, Bitzer M et al. Analkarzinom. In: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom. Südwestdeutsches Tumorzentrum- *Comprehensive Cancer Center* Tübingen 3. Auflage 2009: 65-74.

Cummings BJ. Current Management of Anal Cancer. *Seminars in Oncology* 2005; 32:123-128.

Daling JR, Weiss NS, Hislop GT et al. Sexual Practices, Sexually Transmitted Diseases, and the Incidence of Anal Cancer. *The New England Journal of Medicine* 1987; 317: 973-977.

Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG et al. Cigarette Smoking and the Risk of Anogenital Cancer. *American Journal of Epidemiology* 1992; 135:180-189.

Daling JR. Risk of anogenital cancer in women with CIN. *Lancet Oncology* 2007; 8:281-282.

Deans GR, McAlleer JJA, Spence RAJ. Malignant anal tumours. *British Journal of Surgery* 1994; 81:500-508.

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2011 ICD-10-WHO Version 2011. (in Anspruch genommen aus dem Internet am 14.03.2011 unter: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlamt/2011/block-c15-c26.htm>).

Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population- based study. *Lancet Oncology* 2007; 8:311-316.

Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB et al. Anal Carcinoma. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2011-Version 2.2011.

Esiashvili N, Landry J, Matthews RH. Carcinoma of the Anus: Strategies in Management. *The Oncologist* 2002; 7:188-199.

FarlaneMc MJ. The Rectal Examination. In: Walker K, Hall DW, Hurst JW Clinical Methods 3rd edition The History, Physical and Laboratory Examinations. Boston, *Butterworths*, 1990:486-488.

Felt-Bersman RJ, Cazemier M. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2006; 243:165-74.

Fouad TM. Anal cancer overview. Doctors Lounge (zur Verfügung genommen am 2011-03-10 von <http://www.doctorslounge.com/index.php/reference/diseases/90>)

Frisch M, Melbye M, Møller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ* 1993; 306:419-422.

Frisch M, Olsen JH, Bautz A et al. Benign Anal Lesions and the Risk of Anal Cancer. *NEJM* 1994; 331:300-302.

Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJC et al. Sexually Transmitted Infection As A Cause Of Anal Cancer. *The New England Journal of Medicine* 1997; 337:1350-1358.

Frisch M, Fenger C, van den Brule AJC et al. Variants of Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal and Perianal Skin and Their Relation to Human Papillomaviruses. *CANCER RESEARCH* 1999; 59:753-757.

Frisch M, Glimelius B, Wohlfahrt J. et al. Tobacco Smoking as a Risk Factor in Anal Carcinoma: an Antiestrogenic Mechanism? *Journal of National Cancer Institute* 1999; 91:708-715.

Frisch M. (1) Inzidenz und Risikofaktoren des Analkarzioms. *Der Onkologe* 2002; 8:562-568.

Frisch M. (2) On the etiology of anal squamous carcinoma. *Danish Medical Bulletin* 2002; 49:194-209.

Fraunholz I., Böttcher H. D. Grundlagen der Strahlentherapie. In: Caspary WF, Stein J, Mössner J. Therapie gastroenterologischer Krankheiten. Berlin, *Springer Verlag*, 2005:618-626.

Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T and Petrelli NJ. Anal Cancer and Perianal Epidermoid Cancers. *J AM COLL SURG* 1997; 185:494-505.

Geile D. Naheliegende Veränderungen im Überblick. *Uro-News* 2009;7-8:36-41.

Geinitz H, Rosenberg R, Tympner C et al. Analkarzinom. In: C.J. Bruns. Manual Gastrointestinale Tumoren. München, *Zuckschwerdt Verlag*. 8. Auflage 2010: 214-228.

Glynn-Jones R, Mawdsley S. Anal Cancer: The End of the Road for Neoadjuvant Chemoradiotherapy? *Journal of Clinical Oncology* 2008; 22:1-3.

Glynn-Jones R, Northover J & Oliveira J. Anal cancer: ESMO clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009; 20: iv57-iv60.

Gretschel S, Warnick P, Bembenek A et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in epidermoid carcinoma of the anal canal. *European Journal of Surgical Oncology* 2008; 34:890-894.

Grillenberger A, Fritsch E. Physikalisch- technische Grundlagen. In: Grillenberger A, Fritsch E Computertomographie Einführung in ein modernes bildgebendes Verfahren. Wien Österreich *Facultas Verlag*, 1. Auflage. 2007:41-56.

Gumpp V, Henß H. Analtumor. Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer- Comprehensive Cancer Center Freiburg- Klinisches Krebsregister Kodierhilfe (zur Verfügung genommen am 11.10. 2010 von http://www.uniklinik-freiburg.de/tumorzentrum/live/Wir-ueber-uns/Klin-Krebsregister/dokumentation/kodierung/cccf_kkr_kodierhilfe_analtumor.pdf).

Gunnell AS, Tran TN, Torrang A et al. Synergy between Cigarette Smoking and Human Papillomavirus Type 16 in Cervical Cancer in situ Development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2141-7.

Haller O. Humane Papillomaviren (HPV). In: Kayser FH, Böttger EC, Zinkernagel RM et al. Medizinische Mikrobiologie. Stuttgart *Thieme Verlag*, 12.Auflage. 2010: 478-480.

Holly E.A., Ralston ML, Darragh TM et al. Prevalence and Risk Factors for Anal Squamous Intraepithelial Lesions in Women. *Journal of the National Cancer Institute* 2001; 93:843-849.

Holm HH, Kristensen JK, Rasmussen ST et al. Gastrointestinaltrakt-Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes/ Dünndarm und Dickdarm. In: Abdominale Ultraschalldiagnostik. 2.Auflage Darmstadt *Steinkopff Verlag*. 1983:126-128.

Hussain SM, Stoker J, Laméris JS. Anal Sphincter Complex: Endoanal MR Imaging of Normal Anatomy. *Radiology* 1995; 197:671-677.

Hofheinz R-D. Analkarzinom: Therapieoptionen beim lokalisierten und disseminierten Rezidiv. *Onkologe* 2007; 13:1010-1016.

Jackson SA, Thomas RM. Einführung in die physikalischen Grundlagen der Computertomographie. In: JacksonSA, Thomas RM CT, MRT, Ultraschall auf einen Blick. München *Urban und Fischer Verlag*, 1. Auflage. 2009:3-16.

Jackson SA, Thomas RM. Einführung in die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie. In: JacksonSA, Thomas RM CT, MRT, Ultraschall auf einen Blick. München *Urban und Fischer Verlag*, 1. Auflage. 2009:57-68.

Klar R, Graubner B. Medizinische Dokumentation. In: H.-J. Seelos (Hrsg.) Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. 1. Auflage Berlin, New York: *de Gruyter*. 1997:13-42.

Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff RD. Malignant Tumors of the Anal Canal. The Spectrum of Disease, Treatment, and Outcomes. *Cancer* 1999; 85:1686-1693.

Koh DM, Dzik-Jurasz A, O'Neill B, Tait D, Husband JE, Brown G. Pelvic phased-array MR imaging of anal carcinoma before and after chemoradiation. *British Journal of Radiology* 2008; 81:91-98.

Kreuter A, Brockmeyer NH, Wieland U. Anale intraepitheliale Neoplasie und Analkarzinom. *Hautarzt* 2010; 61:21-26.

Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative Staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15:9-20.

Lee JJ. Demystify Statistical Significance- Time to Move on From the P Value to Bayesian Analysis. *JNCI* 2011;103:2-3.

Llauger J, Palmer J, Pérez C, Monill JM, Ribé J, Moreno A. The Normal and Pathologic Ischiorectal Fossa at CT and MT Imaging. *RadioGraphics* 1998; 18:61-82.

Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK et al. Cancer of the anal canal. Model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *American Journal of Medicine* 1985; 78:211-215.

Loewenhardt B. Computertomographie. In: B. Loewenhardt Bildgebende Diagnostik. 3. Auflage Fulda *Wissenschaftlicher Selbstverlag*. 2006:96-114.

Loewenhardt B. Magnetresonanztomographie. In: B. Loewenhardt Bildgebende Diagnostik. 3. Auflage Fulda *Wissenschaftlicher Selbstverlag*. 2006:115-147.

Loewenhardt B. Sonographie. In: B. Loewenhardt Bildgebende Diagnostik. 3. Auflage Fulda *Wissenschaftlicher Selbstverlag*. 2006:148-153.

Licitra L, Spinazzé S, Doci R et al. Cancer of the anal region. *Oncology/Hematology* 2002; 43:77-92.

Magdeburg B, Fried M, Meyenberger C. Endoscopic Ultrasonography in the Diagnostic, Staging and Follow- Up of Anal Carcinomas. *Endoscopy* 1999; 31:359-364.

Mai SK, Welzel G, Haegele V et al. The influence of smoking and other risk factors on the outcome after radiochemotherapy for anal cancer. *Radiation Oncology* 2007; 2:30.

Mai SK, Grieger J, Lachman R, Bohrer M, Tiefenbacher U, Wenz F. Radiochemotherapy for Anal Carcinoma - Effectivity and Late Toxicity. *Oncology* 2002; 25:55-59.

Matsuoka H, Nakamura A, Iwamoto K et al. Anorectal malignant melanoma: preoperative usefulness of magnetic resonance imaging. *J Gastroenterol* 2005; 40:836-842.

Melbye M, Sprøgel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *The Lancet* 1991; 338:657-659.

Mendenhall WM, Sombeck MD, Speer TW, Marsh RD, R.R. Carroll and E.M. Copeland. Current management of squamous cell carcinoma of the anal canal. *Surgical Oncology* 1994; 3:135-146.

Mistrangelo M, Pelosi E, Bello M et al. Comparison of Positron Emission Tomography Scanning and Sentinel Node Biopsy in the Detection of Inguinal Node Metastases in Patients with Anal Cancer. *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2010; 77:73-78.

Mosthaf FA. HIV-Infektionen: Jährliche Tumurvorsorge. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101: A1074.

Nigro ND, Seydel HG, Facr MS et al. Combined Preoperative Radiation and Chemotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Cancer* 1983; 51: 1826-1829.

Nutz V. Analkarzinom: Radiochemotherapie ist Standard der Behandlung. *Im Focus Onkologie* 2009; 7-8:74-81.

Oehler-Jänne C, Huguet F, Provencher S et al. HIV-Specific Differences in Outcome of Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal: A Multicentric Cohort Study of HIV- Positive Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 1-8.

Otto SD, Lee L, Buhr HJ et al. Staging Anal Cancer: Prospective Comparison of Transanal Endoscopic Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:1292-1298.

Papaconstantinou H, Lee AJ, Simmang CL et al. Screening Methods for High-Grade Dysplasia in Patients with Anal condyloma. *Journal of Surgical Research* 2005; 127:8-13.

Parikh J, Shaw A, Grant LA et al. Anal carcinomas: the role of endoanal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging, response evaluation and follow-up. *Eur Radiol* 2010; 10:1980-7.

Penn I. Cancers of the Anogenital Region in Renal Transplant Recipients. *Cancer* 1986; 58:611-616.

Perera D, Pathma-Nathan N, Rabbitt P et al. Sentinel node biopsy for squamous-cell carcinoma of the anus and anal margin. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1027-31.

Raghunathan G und Morteale KJ. Magnetic Resonance Imaging of Anorectal Neoplasms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7:379-388.

Rabkin CS, Biggar RJ, Melbye M und Curtis RE. Second Primary Cancers following Anal and Cervical Carcinoma: Evidence of Shared Etiologic Factors. *American Journal of Epidemiology* 1992; 136:54-58.

Rau B, Roth C, Schnider A, Metzger U. Chirurgie der Lungenmetastasen extrapulmonaler Primärtumore. *Schweiz Med Forum* 2002; 49:1166-1170.

Roach S, Hulse P, Moulding F, Wilson R, Carrington B. Magnetic resonance imaging of anal cancer. *Clinical Radiology* 2005; 60:1111-1119.

Roessner A, Müller- Hermelink HK. Tumoren. In: Roessner A, Pfeiffer U, Müller- Hermelink HK (Hrsg.) Allgemeine Pathologie. 10. Auflage München, Jena: *Urban & Fischer Verlag* 2003:230-231.

Ryan DP, Compton CC and Mayer RJ. Carcinoma of the Anal Canal. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342:792-800.

Schiebler, Schmidt, Zilles. Rectum und Anus. In: Karl Zilles (Hrsg.). Anatomie. 8.Auflage Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio: *Springer Verlag* 1999:634-635.

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

Selik RM, Rabkin CS. Cancer Death Rates Associated With Human Immunodeficiency Virus Infection in the United States. *Journal of the National Cancer Institute* 1998; 90:1300-1302.

Swol-Ben J, Sandmann G, Schlitt H-J, Fürst A. Endosonographische Darstellung seltener anorektaler Tumoren. *Coloproctology* 2004; 26:139-44.

deSouza NM, Puni R, Kmiot WA, Bartram CI, Hall AS und Bydder GM. MRI of the Anal Sphincter. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1995; 19:745-751.

Ulmer C, Bembenek A, Gretschel S et al. Sentinel Node Biopsy in Anal Cancer- a Promising Strategy to individualize Therapy. *Onkologie* 2003; 26: 456-460.

Uronis HE, Bendell JC. Anal Cancer: An Overview. *The Oncologist* 2007; 12:524-534.

Vogel TJ, Mack MG, Balzer JO. Kongressbericht: Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen. *Dtsch Ärzteblatt* 2001; 98:1067-1068.

Wong AK, Chan RC, Aggarwal N, Singh MK, Nichols WS und Bose S. Human papillomavirus genotypes in anal intraepithelial neoplasia and anal carcinoma as detected in tissue biopsies. *Modern Pathology* 2010; 23:144-150.

Zimmermann F, Adam M, Tympner C, Stollfuß J, Nüssler N. Diagnostik und Therapie des Analkarzinoms. *Coloproctology* 2007; 29:23-26.

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Professor Doktor Stefan Höcht für die Überlassung und Ermöglichung des Dissertationsthemas. Insbesondere möchte ich mich für die hervorragende, konstruktive Betreuung bedanken.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Medizinischen Fakultät der Charité- Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin für ihre Hilfe und Unterstützung.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau Andrea Ernert und Frau Andrea Stroux, Institut für medizinische Biometrie, Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte/ Steglitz für ihre hilfreichen Ideen im Bezug auf die Aufbereitung der statistischen Daten.

Schließlich möchte ich meiner Mutter Inge Schwarz- Eifert, meiner Schwester Jule Eifert sowie Till Röse für die unermüdliche und fürsorgliche Unterstützung danken.

Erklärung

Ich, Nina Sophia Eifert- Röse erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wertigkeit unterschiedlicher Untersuchungsmethoden beim Analkarzinom“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

22.11.2011

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.