

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

DISSERTATION

Monozentrische Auswertung der onkologischen Ergebnisse, der Nebenwirkungen sowie
der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Analkarzinom nach definitiver
Radiochemotherapie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martina Jacob

aus Freital

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Abstract	8
1. Einleitung	10
1.1 Ätiologie, Epidemiologie und Inzidenz	10
1.2 Risikofaktoren	10
1.3 Klinik	11
1.4 Anatomie und Histologie	11
1.5 Tumorklassifikation	13
1.6 Diagnostik	15
1.7 Therapie	16
1.7.1 Therapiehistorie	16
1.7.2 Aktuelle Therapieempfehlung	18
1.7.3 Bestrahlungstechniken	19
1.8 Responsebeurteilung, Nachsorge und Nebenwirkungen	19
1.9 Lebensqualität	22
1.10 Ziele der Arbeit	22
2. Patienten, Material und Methoden	23
2.1 Patientenkollektiv	23
2.2 Datenerhebung und Datenerfassung	23
2.3 Strahlentherapieplanung und Behandlungskonzept	24
2.3.1 Risikoorgane	25
2.3.2 Technik	25
2.3.3 Chemotherapie	26
2.4 Nachsorge und Erfassung der Spättoxizität	26
2.5 Lebensqualität	26
2.6 Statistik	28
3. Ergebnisse	30
3.1 Patientencharakteristika	30
3.2 Gesamtüberleben	33
3.3 Progressionsfreies Überleben	34
3.4 Kolostomiefreies Überleben	34
3.5 Überlebensraten in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren	37
3.5.1 Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	37
3.5.2 Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgroße	39
3.5.3 Überlebensraten in Abhängigkeit vom Geschlecht	40
3.5.4 Überlebensraten in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik	42
3.6 Spätnebenwirkungen	43
3.7 Lebensqualität	44
4. Diskussion	49
4.1 Onkologische Ergebnisse	49
4.2 Spätnebenwirkungen	56
4.3 Lebensqualität	57
4.4 Limitationen der Untersuchung	60
4.5 Zusammenfassung und Ausblick	61

5. Literaturverzeichnis	63
6. Anhang	73
7. Eidesstattliche Versicherung	77
8. Lebenslauf	78
9. Danksagung	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation und Tumorstadien des Analkarzinoms nach UICC 2010, 7. Auflage	14
Tabelle 2: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des Analkarzinoms nach AJCC 2017, 8. Auflage	15
Tabelle 3: Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten mit Analkarzinom aus der aktuellen Leitlinie (23)	21
Tabelle 4: Übersicht über den Aufbau des QLQ-C30-Fragebogens	27
Tabelle 5: Übersicht über den Aufbau des QLQ-CR29-Fragebogens.....	28
Tabelle 6: Patientencharakteristika	31
Tabelle 7: Kreuztabelle T- und N-Stadien.....	31
Tabelle 8: Übersicht über die Radiochemotherapie bei n=119 Patienten	32
Tabelle 9: Konfidenzintervalle des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit und ohne Kolostoma	35
Tabelle 10: Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens der Patienten mit und ohne Kolostoma	36
Tabelle 11: Konfidenzintervalle des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit N0 und N1–N3	38
Tabelle 12: Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens der Patienten mit N0 und N1–N3	38
Tabelle 13: Konfidenzintervalle des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit T1/T2 und T3/T4	39
Tabelle 14: Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens der Patienten mit T1/T2 und T3/T4	40
Tabelle 15: Konfidenzintervalle des progressionsfreien Überlebens der männlichen und weiblichen Patienten	41
Tabelle 16: Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens der männlichen und weiblichen Patienten	42
Tabelle 17: Progressionsfreies Überleben der beiden Subgruppen IMRT vs. 3D-CRT + Elektronen nach einem Jahr... ..	43
Tabelle 18: Gesamtüberleben der beiden Subgruppen IMRT vs. 3D-CRT + Elektronen nach fünf Jahren.....	43
Tabelle 19: Chronische Toxizitäten in Gradeinteilungen nach CTCAE v3.0.....	44
Tabelle 20: Geschlechtsverteilung des LQ-Fragebogenkollektivs	44
Tabelle 21: EORTC QLQ-C30-Auswertung	45
Tabelle 22: QLQ-C30-Lebensqualität Vergleich der Scores der Patienten der vorliegenden Untersuchung mit der Allgemeinbevölkerung.....	47
Tabelle 23: EORTC QLQ-CR29-Auswertung	48
Tabelle 24: Übersicht der Ergebnisse großer randomisierter Studien	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Analregion	12
Abbildung 2: Patientenkollektiv und Datenerhebung.....	24
Abbildung 3: Alter bei Therapiebeginn (in Jahren)	30
Abbildung 4: Gesamtüberleben des Patientenkollektivs in Monaten	33
Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben der Patienten in Monaten.....	34
Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Kolostoma (grüne Linie) und ohne Kolostoma (blaue Linie) ($p < 0,0001$)	35
Abbildung 7: Gesamtüberleben der Patienten mit Kolostoma (grüne Linie) und ohne Kolostoma (blaue Linie) ($p=0,001$)	36
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit N0 (blaue Linie) versus N1-N3 (grüne Linie) ($p=0,023$).....	37
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der Patienten mit N0 (blaue Linie) versus N1–N3 (grüne Linie) ($p=0,026$).....	38
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit T1/T2 (blaue Linie) versus T3/T4 (grüne Linie) ($p=0,004$).....	39
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der Patienten mit T1/T2 (blaue Linie) versus T3/T4 (grüne Linie) ($p=0,001$).....	40
Abbildung 12: Progressionsfreies Überleben der männlichen (blaue Linie) versus weiblichen Patienten (grüne Linie) ($p=0,106$).....	41
Abbildung 13: Gesamtüberleben der männlichen (blaue Linie) versus weiblichen Patienten (grüne Linie) ($p=0,49$).....	42

Abkürzungsverzeichnis

♂, m	männlich
♀, w	weiblich
3D-CRT	dreidimensionale konformale Radiotherapie
5-FU	5-Fluoruracil
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AIN	Anale intaepitheliale Neoplasie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APR	Abdomino-perineale Rektumamputation
bzw.	beziehungsweise
CFS	Colostomy-free survival/kolostomiefreies Überleben
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
CTX	Chemotherapie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DFS	Disease-free survival/krankheitsfreies Überleben
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Einzeldosis
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESSO	European Society of Surgical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FACT-C	Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal
GD	Gesamtdosis
ggf.	gegebenenfalls
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HSIL	Hochgradige plattenepitheliale intraepitheliale Läsion
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humane Papillomviren
HR	Hochrisiko
I	Item
IBM	International Business Machines Corporation
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
inkl.	inklusive
KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche

LENT-SOMA	Late Effect in Normal Tissue; Subjective Objective Management Analytic
LQ	Lebensqualität
m.	muscle/Muskel
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MLC	Multi Leaf Kollimator
MMC	Mitomycin C
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NCDB	National Cancer Data Base
NCI	National Cancer Institute
OS	Overall Survival/Gesamtüberleben
p-Wert	probabilitas (lateinisch, Wahrscheinlichkeit), Signifikanzniveau ≤0,05
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PFS	Progression-free survival/progressionsfreies Überleben
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PLATO	PersonaLising Anal cancer radioTherapy dOse
PTV	Planning Target Volume
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30 Items
QLQ-CR29	Quality of Life Questionnaire-Colorectal 29 Items
QLQ-ANL27	Quality of Life Questionnaire-Anal 27 Items
QLQ-CR38	Quality of Life Questionnaire-Colorectal 38 Items
QUANTEC	Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic
RCT	Radiochemotherapie
RNA	Ribonukleinsäure
RKI	Robert-Koch-Institut
RS	Raw Score
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
S	Score
s.	siehe
SA/±	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STIKO	Ständige Impfkommision
TNM	Tumor/Nodus/Metastasen
u.a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKCCCR	United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research
USA	United States of America
VMAT	Volumetrische Modulierte Arc Therapie
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Abstract

Einleitung: Die definitive Radiochemotherapie ist die empfohlene primäre Therapieoption bei Patienten mit Analkarzinom. In einer retrospektiven Auswertung wurden die onkologischen und funktionellen Ergebnisse sowie die Spättoxizität und die Lebensqualität nach erfolgter primärer Radiochemotherapie bei Patienten mit Analkarzinom ermittelt.

Methodik: Im Zeitraum von 2000 bis 2011 wurden 119 Patienten mit Analkarzinomen aller Tumorstadien (T1–T4, N0–N3) in unserer Klinik behandelt. Alle Patienten wurden hinsichtlich der lokalen und lokoregionären Kontrolle sowie der Toxizität nachbeobachtet. Die Patienten erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie mit einer Einzeldosis von 1,8 Gray (Gy) bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy für die Primärtumorregion sowie den pelvinen und inguinalen Lymphabflussweg mit sequentiellem Boost auf die Primärtumorregion und ggf. Lymphknotenmetastasen bis 54 Gy (T1/T2 N0-Tumoren) bzw. 59,4 Gy bei größeren Tumoren oder positiven Lymphknoten. Bis 2009 erfolgte die Bestrahlung in dreidimensionaler (3D) konformaler, danach in intensitätsmodulierter Technik. Parallel erfolgte eine simultane Chemotherapie mit 5-Fluoruracil (1.000 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Tag, an den Tagen 1 bis 4 und 29 bis 32) und Mitomycin C (10 mg/m² KOF/Tag, an den Tagen 1 und 29). Aufgrund ihres Alters und/oder gravierender Vorerkrankungen erhielten neun Patienten nur die Strahlentherapie. Radiogene Spätnebenwirkungen (Klassifikation nach CTCAE v3.0) und Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/CR29) wurden erfasst.

Ergebnisse: Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 91,7 Monaten (Spanne 15,5–174,5) waren 34 Patienten verstorben, davon 15 an den Folgen der Tumorerkrankung. Bei 18 Patienten war im Laufe ihrer Erkrankung die Anlage eines Kolostomas notwendig. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben nach fünf Jahren waren 76,8% und 69%. Das kolostomiefreie Überleben lag bei 77,4%. Die Gesamtüberlebensrate und die progressionsfreie Überlebensrate nach fünf Jahren war für T1/T2-Tumoren signifikant besser als für T3/T4-Tumoren ($p=0,001$ und $p=0,004$). Bei Patienten mit negativem Lymphknotenstatus (N0) zeigte sich ein signifikant besseres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten mit positiven Lymphknoten ($p=0,026$ und $p=0,023$). Die Spättoxizitätsrate war gering. Grad 3-Toxizitäten beklagten nur fünf Patienten. Verglichen mit der Normstichprobe der deutschen Bevölkerung war die Lebensqualität reduziert. Am meisten beklagten die Patienten Defizite der sozialen Funktion, Diarrhoe, Pollakisurie, Flatulenzen, Hautentzündungen perianal, aber auch Impotenz und Dyspareunie.

Schlussfolgerung: Die hier berichteten onkologischen Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse aus der Literatur und zeigen einen guten Therapiestandard. Es konnte eine erfreulich geringe Rate schwerer Spätnebenwirkungen festgestellt werden. Die meisten Patienten hatten nach Therapieabschluss eine akzeptable Lebensqualität.

Introduction: Definitive chemoradiation is the recommended primary treatment option in patients with anal cancer. A retrospective evaluation was performed to determine the oncologic and functional outcomes, late toxicity and quality of life following primary chemoradiation in patients with anal cancer.

Methods: From 2000 to 2011, 119 patients with anal cancer of all tumor stages (T1–T4, N0–N3) were treated in our clinic. All patients were followed up for local and locoregional control and toxicity. Patients received combined chemoradiation with a single dose of 1.8 Gy to a total dose of 45 Gy to the primary tumor region including the pelvic and inguinal lymphatic drainage with sequential boost to the primary tumor region and lymph node metastases, if any, up to 54 Gy (T1/T2 N0 tumors) or 59.4 Gy for larger tumors or positive lymph nodes. Until 2009, radiotherapy was applied in 3D-conformal, thereafter in intensity-modulated technique. Chemotherapy with 5-fluorouracil (1000 mg/m² body surface area/day, on days 1 to 4 and 29 to 32) and mitomycin C (10 mg/m² KOF/day, on days 1 and 29) was given concurrently. Because of their age and/or serious preexisting conditions, 9 patients received irradiation alone. Late radiogenic side effects (CTCAE v3.0 classification) and quality of life (EORTC QLQ-C30/CR29) were recorded.

Results: After a median follow-up of 91.7 months (range 15.5–174.5), 34 patients had died, 15 of whom because of tumor progression. In 18 patients, colostomy placement was necessary during the course of their disease. Overall survival and progression-free survival at 5 years were 76.8% and 69%. Colostomy-free survival was 77.4%. Overall survival and progression-free survival at 5 years were significantly better for T1/T2 tumors than for T3/T4 tumors ($p=0.001$; $p=0.004$). Patients with negative lymph node status (N0) showed significantly better overall survival and progression-free survival compared to patients with positive lymph nodes ($p=0.026$; $p=0.023$). Late toxicity rates were low. Grade 3 toxicities were complained by only five patients. Compared with the average sample of the German population, quality of life was reduced. Most commonly, patients complained of deficits in social function, diarrhea, pollakisuria, flatulence, perianal skin inflammation, and also impotence and dyspareunia.

Conclusion: The oncological results reported here confirm the results from the literature and show a good standard of therapy. A gratifyingly low rate of severe late side effects was observed. Most patients had an acceptable quality of life after completion of therapy.

1. Einleitung

1.1 Ätiologie, Epidemiologie und Inzidenz

Das Analkarzinom ist mit unter 5% aller Tumoren des Gastrointestinaltraktes eine eher seltene Tumorerkrankung (1-3). Die Zahl der Neuerkrankungen und auch die Sterberate des Analkarzinoms sind in den letzten Jahren ansteigend. In Deutschland erkrankten im Jahr 2016 rund 2.150 Menschen, davon 830 Männer und 1.320 Frauen. Die Prognose für 2020 liegt in Deutschland bei 2.480 Neuerkrankungen. Die erwartete Inzidenz bei Frauen für das Jahr 2020 beträgt 2,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner bzw. bei Männern 1,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) liegt für Frauen bei 65% und für Männer bei 61% (3). Auch international ist eine steigende Zahl der Neuerkrankungen zu beobachten. Für das Jahr 2000 lag die geschätzte Inzidenz in den USA bei 3.400 Patienten¹, für das Jahr 2020 wurde eine Neuerkrankungsrate von 8.590 Patienten geschätzt, davon 2.690 männliche und 5.900 weibliche Patienten (1, 4). Insgesamt sind Frauen somit häufiger betroffen als Männer, bei in den letzten drei Jahrzehnten ansteigender Inzidenz der Tumorerkrankung (5-7). Das Analkarzinom tritt mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 58. und 64. Lebensjahr auf (8). In Europa treten ca. 54% der Analkarzinome bei älteren Patienten über 65 Jahre auf (6). Während bei den weiblichen Patienten die Erkrankung gehäuft im höheren Lebensalter auftritt, wird in verschiedenen Studien ein Anstieg der jüngeren männlichen Patienten beobachtet (9, 10).

1.2 Risikofaktoren

Viele verschiedene Risikofaktoren können die Entstehung eines Analkarzinoms begünstigen. Hierzu zählen eine Infektion mit den humanen Papillomviren (HPV), die Anzahl der Sexualpartner, rezeptiver Analverkehr, sexuell übertragbare Krankheiten wie Genitalwarzen, Nikotinabusus, eine Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und das weibliche Geschlecht (9, 11-13). Iatrogen immunsupprimierte Patienten haben im Vergleich zu immunkompetenten ein insgesamt vielfach erhöhtes Risiko, ein Analkarzinom zu entwickeln (14). In über 90% der Tumoren können humane Papillomviren (HPV) nachgewiesen werden und sind somit der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung dieser bösartigen Erkrankung (15-17). Hiermit einhergehend erhöhen rezeptiver Analverkehr und eine lebenslange stark fluktuierende Anzahl von Geschlechtspartnern das Risiko einer persistierenden Infektion mit den sogenannten Hochrisiko (HR)-HPV-Typen, sodass eine Tumorentstehung begünstigt wird. Hierbei handelt es sich insbesondere um die HR-HPV-Typen 16 und 18. Der Anteil von HPV-positiven Tumoren ist bei Frauen und Männern gleich hoch. Die persistierende Infektion mit HPV und damit die Entstehung eines Analkarzinoms wird bei Patienten mit Immundefizienz (Patienten mit HIV, mit chronischer Immunsuppression nach Organtransplantation oder mit Autoimmunerkrankungen) begünstigt (5, 15, 16, 18). Bereits bekannt ist, dass Frauen, die in der Vorgeschichte eine HPV-bedingte genitale Dysplasie oder ein Karzinom der Zervix, Vulva oder Vagina aufweisen, ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Analkarzinoms haben (19, 20). Eine Infektion durch HPV-Viren kann durch eine Impfung verhindert werden.

¹ In der gesamten Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich auf Personen beiderlei Geschlechts.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat eine generelle Empfehlung zur Immunisierung gegen HR-HPV-Stämme für Mädchen und Jungen im Alter von 9–14 Jahren zur Prävention von HPV-bedingen Tumoren herausgegeben².

1.3 Klinik

Klinisch zeigt sich das Analkarzinom eher unspezifisch. In 45% der Fälle kommt es initial zu perianalen Blutabgängen. Diese werden häufig als klinische Beschwerden bei Hämorrhidalleiden fehldiagnostiziert. Insgesamt geben 30% der Patienten Schmerzen oder Fremdkörpergefühl an, 20% der Patienten haben keine Symptome (1). Juckreiz, nicht heilende Wunden oder Ulzera, Ausfluss und bei fortgeschrittenen Tumoren rektovaginale Fisteln und Stuhlinkontinenz durch Sphinkterinfiltration können ebenfalls auftreten. Die Beschwerden sind unspezifisch, daher ist es umso wichtiger, dass alle Operationspräparate im analen Bereich untersucht und nicht abheilende Befunde biopsiert oder entfernt werden, um eine Tumorerkrankung frühstmöglich zu erkennen (15).

1.4 Anatomie und Histologie

Der Anus ist das untere Ende des Gastrointestinaltraktes und unterteilt sich in den proximal gelegenen Analkanal und den distalen Analrand. Der Analkanal ist ungefähr 3–5 cm lang und aboral durch das Rektum begrenzt. Der Übergang vom Rektum zum Analkanal wird durch den Oberrand der Puborektalschlinge gebildet. Der Muskel puborectalis lässt sich klinisch als anorektaler Ring ertasten. Die markanteste makroskopische Grenzlinie in der Schleimhaut des Analkanals oral gelegen ist die Linea dentata. Hier trifft das Zylinderepithel des Rektums auf das nicht-verhornende Plattenepithel des Analkanals (Übergangsepithel). Der Analkanal endet an der Linea anocutanea, die den Analkanal zur Haut abgrenzt und den Unterrand des Analkanals bildet. Distal der Linea anocutanea geht das nicht-verhornende Plattenepithel in das verhornende Plattenepithel mit Hautanhangsgebilden der Perianalhaut über. Der Analrand ist der Bereich der perianalen Haut, der sich in einem Radius von 5 cm um den After befindet. Die Kontinenz und Defäkation wird durch ein spezielles Sphinktersystem des Rektums und Analkanals, bestehend aus glatter und quergestreifter Muskulatur, gewährleistet (15, 21-23). Abbildung 1 zeigt die Anatomie des Analkanals.

Der Lymphabfluss für den oberen Teil des Analkanals erfolgt – analog dem unteren Rektumdrittel – über die perirektalen Lymphknoten. Der mittlere Teil des Analkanals drainiert in den iliakalen internen Lymphabfluss. Distal der Linea dentata erfolgt der Lymphabfluss über die inguinalen sowie femoralen Lymphknoten und die externen iliakalen Lymphknoten (1, 21, 24).

² Impfempfehlungen Robert Koch-Institut, Stand März 2019, www.rki.de/hpv-impfung

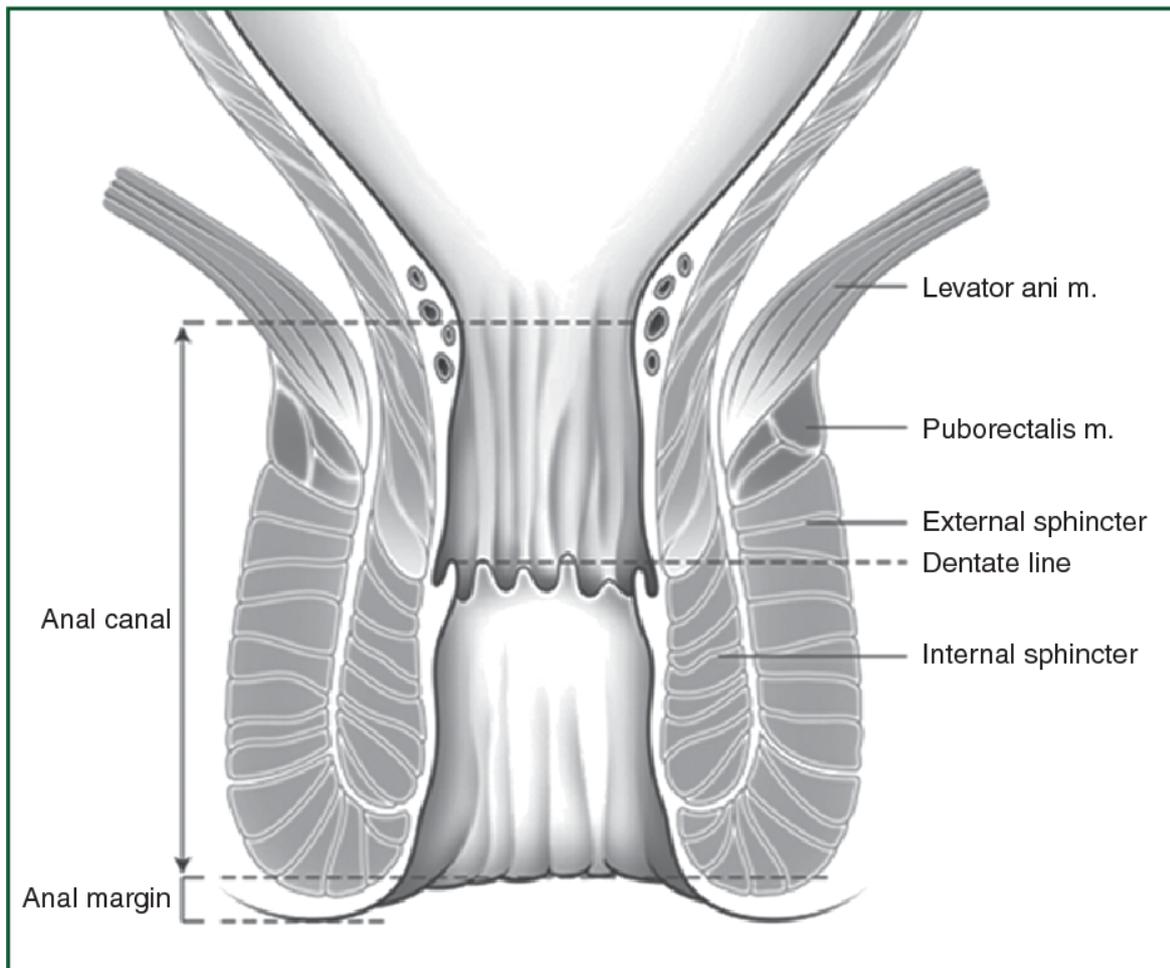


Abbildung 1: Anatomie der Analregion³

Der Befall der Lymphknoten hängt von der Größe und der Lokalisation des Tumors ab. So sind ungefähr 90% der Analkarzinome bei der Erstdiagnose lokoregionär begrenzt und in 20–30% der Fälle findet man regionär positive Lymphknoten. Befallene Leistenlymphknoten sind bei etwa 10–20% der Patienten bei Diagnosestellung zu finden und ein Befall der pelvinen Lymphknoten bei etwa 25–35% der Patienten. Eine Fernmetastasierung des Plattenepithelkarzinoms des Analkanals tritt in weniger als 5–10% der Fälle auf (25). Meistens sind dann die Leber, die Lunge und die extrapelvinen Lymphknoten betroffen (26, 27).

Analkarzinome werden in Analkanalkarzinome und Analrandkarzinome unterteilt. Analkanalkarzinome kommen bis zu fünfmal häufiger vor als Analrandkarzinome (28). In der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Analkanalkarzinome unterscheidet man histologisch Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, kleinzellige Karzinome und undifferenzierte Karzinome. Die Plattenepithelkarzinome machen mit ungefähr 80% den größten Teil der Analkanalkarzinome aus, während die Adenokarzinome 15% der Tumoren des Analkanals ausmachen und die übrigen 5% der Analkanalneoplasien kleinzellige oder undifferenzierte Karzinome, Melanome oder seltenere Histologien sind (6).

³ Nachgedruckt von *Radiotherapy and Oncology*, 111(3), Glynn-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, Arnold D. *Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. 330-339, Copyright 2014. Mit freundlicher Genehmigung durch Elsevier.

1.5 Tumorklassifikation

Zur einheitlichen Beschreibung und stadiengerechten Behandlung werden bösartige Tumoren klassifiziert. Hierfür werden sie nach Tumorgröße und lokaler Ausdehnung (T), Befall regionärer Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M) beurteilt und in klinische Stadien I–IV eingeteilt. Die TNM-Klassifikation ist pragmatisch und wird weltweit benutzt. Die Einteilung erfolgt nach der Klassifikation und der Stadieneinteilung der American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (29, 30). Alle in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten wurden nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren des UICC klassifiziert (29). Es existiert mittlerweile eine 8. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC und AJCC, welche 2017 erschienen ist (23). Tumoren des Analrandes wurden in den vorherigen Auflagen wie Hauttumoren klassifiziert. In der aktualisierten Auflage werden auch Tumoren des Analrandes und der perianalen Haut innerhalb von 5 cm wie Analkanalkarzinome klassifiziert. Es gibt ausserdem bei der Einteilung der regionären Lymphknoten und bei der Stadieneinteilung I–IV Änderungen (31, 32).

Einen Überblick des TNM-Stagings und der Stadieneinteilung nach alter und neuer Auflage findet sich in Tabelle 1 und 2.

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ, Morbus Bowen, hochgradige plattenepitheliale intraepitheliale Läsion (HSIL), anale intraepitheliale Neoplasie (AIN II–III)
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration benachbarter Organe
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in perirektalen Lymphknoten
N2	Metastase(n) in Lymphknoten der A. iliaca interna einer Seite und/oder in inguinalen Lymphknoten einer Seite
N3	Metastasen in perirektalen und inguinalen Lymphknoten und/oder in Lymphknoten an der A. iliaca interna beidseits und/oder in bilateralen Leistenlymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Stadiengruppierung	
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
	T3 N0 M0
Stadium IIIA	T1–T3 N1 M0
	T4 N0 M0
Stadium IIIB	T4 N1 M0
	Jedes T N2 M0
	Jedes T N3 M0
Stadium IV	Jedes T Jedes N M1

Tabelle 1: TNM-Klassifikation und Tumorstadien des Analkarzinoms nach UICC 2010, 7. Auflage

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Hochgradige plattenepitheliale intraepitheliale Läsion (HISL), Carcinoma in situ, Morbus Bowen, anale intraepitheliale Neoplasie (AIN II–III)
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration benachbarter Organe
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in regionären Lymphknoten (inguinale, mesorektale, A. iliaca interna oder A. iliaca externa)
N1a	Metastase(n) in inguinalen, mesorektalen Lymphknoten und/oder Lymphknoten der A. iliaca interna
N1b	Metastasen in Lymphknoten der A. iliaca externa
N1c	Metastasen in Lymphknoten der A. iliaca externa und/oder Metastase(n) in inguinalen, mesorektalen Lymphknoten und/oder Lymphknoten der A. iliaca interna
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Stadiengruppierung	
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium IIA	T2 N0 M0
Stadium IIB	T3 N0 M0
Stadium IIIA	T1, T2 N1 M0
Stadium IIIB	T4 N0 M0
Stadium IIIC	T3, T4 N1 M0
Stadium IV	Jedes T Jedes N M1

Tabelle 2: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des Analkarzinoms nach AJCC 2017, 8. Auflage

1.6 Diagnostik

Liegt der Verdacht eines Analkarzinoms vor, so sollte eine ausführliche Anamnese durchgeführt werden. Hier ist es wichtig, die oben aufgeführten Risikofaktoren, und hier insbesondere eine Immundefizienz (14, 33), rezeptiven Analverkehr (12), Vorerkrankungen mit HPV-Infektionen (19) oder Nikotinabusus (12) zu erfragen.

Als nächstes erfolgt eine körperliche Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf die erweiterte Tumorregion, also den Anus und die Leistenlymphknoten. Es folgt eine proktologische Untersuchung mit digitaler-rektaler Abtastung, Proktoskopie, ggf. Rektoskopie und Endosonographie und bioptischer Sicherung.

In der proktologischen Untersuchung werden Informationen zur Tumorumlage, dem maximalen Durchmesser, der perianalen und intraanaligen Ausdehnung – also der Lagebeziehung zur Linea anocutanea und Linea dentata – und der Beweglichkeit des Tumors in Hinblick auf eine Infiltration von Nachbarorganen (insbesondere einer Sphinkterinfiltration und bei Frauen einer Vaginalinfiltration) gesammelt.

Bei histologischem Nachweis eines Analkarzinoms erfolgt die Erhebung des HPV-Status. Bei Frauen wird bei positivem HPV-Status zusätzlich eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung durchgeführt. Es kann, je nach Lage oder Größe des Tumors, zusätzlich die Durchführung einer Rektoskopie, einer analen Endosonographie oder einer Kolposkopie bei Frauen erwogen werden (23).

Zur Vervollständigung der Diagnostik erfolgt leitliniengerecht eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Beckens und eine Computertomografie (CT) des Thorax und Abdomens. Das MRT gibt bei großen T4-Tumoren Aufschluss über eine Infiltration von Nachbarorganen, und in dieser Bildgebung sind die Lymphknoten in Hinblick auf metastatischen Befall ebenfalls gut zu beurteilen. Das CT des Thorax und Abdomens gibt Aufschluss über das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen.

Die zusätzliche Durchführung eines Becken-CTs, einer Sonografie des Abdomens oder eine ergänzende Positronen-Emissions-Tomografie (PET-CT) kann erwogen werden (34, 35), letzteres ist jedoch nicht Gegenstand des Leistungskataloges der gesetzlichen Krankenversicherungen. Bei kleinen T1 N0 M0-Tumoren sollte vor therapeutischer Exzision ein Analkanal-MRT oder eine anale Endosonografie durchgeführt werden, um eine Sphinkterinfiltration auszuschließen (23).

1.7 Therapie

1.7.1 Therapiehistorie

Bis in die 1970er Jahre wurden Analkarzinome noch operativ therapiert (36), hierbei wurde eine radikale abdomino-perineale Rektumamputation (APR) durchgeführt und im Zuge dessen erfolgte die Anlage eines permanenten künstlichen Darmausganges (Kolostoma). Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) lag hier bei 50–70% (25, 37).

Nigro et al. veröffentlichten im Jahr 1974 Ergebnisse über eine kombinierte Radiochemotherapie vor Operation (38). Bei dem verwendeten Therapiekonzept erhielten die Patienten eine Bestrahlung mit 30 Gy Gesamtdosis und eine Chemotherapie mit Mitomycin C (MMC) und 5-Fluorouracil (5-FU). Die APR erfolgte anschließend nach einem Intervall von ungefähr vier bis sechs Wochen. Nachdem bei sieben von zwölf operierten Patienten kein Tumor im Resektionspräparat mehr nachgewiesen werden konnte, wurde bei den nachfolgenden 14 Patienten auf die geplante APR nach kombinierter Radiochemotherapie verzichtet. Sie erhielten stattdessen Probeentnahmen im ehemaligen Tumorgebiet, welche die Tumorfreiheit – also eine komplette Remission – bestätigten (39, 40).

Die im Rahmen der APR durchgeführte Anlage eines permanenten Kolostomas brachte für die Patienten nicht nur massive funktionelle, sondern auch psychologische Auswirkungen mit sich (41). Die Radiochemotherapie hatte den großen Vorteil, dass der Erhalt des Schließmuskels und somit der Funktion möglich war (42) – und dies bei ähnlichen Überlebensraten wie bei der radikalen Operation (43).

Seit den 1990er Jahren ist die RCT der Therapiestandard beim Analkarzinom ab dem klinischen Stadium II. Durch die Behandlung des Analkarzinoms mit kombinierter Radiochemotherapie können kolostomiefreie Überlebensraten um die 85% erreicht werden (44). Die APR ist heute vor allem als Salvage-Therapie bei Tumorpersistenz und lokalem Rezidiv indiziert. Das Gesamtüberleben fünf Jahre nach Salvage-Therapie kann bis zu über 50% betragen (45-47).

Trotz guter Ergebnisse der kombinierten Radiochemotherapie wurde immer wieder über die Notwendigkeit der simultanen Chemotherapie diskutiert. In zwei großen Phase-III-Studien – UKCCCR-ACT I (United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research) und EORTC 22861 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) – konnte die Überlegenheit der Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Bestrahlung bestätigt werden. Sowohl in der lokoregionären Tumorkontrolle als auch im progressionsfreien sowie im kolostomiefreien Überleben war die RCT der alleinigen Bestrahlung überlegen (48, 49). Zudem konnte nach 13-jähriger Nachbeobachtung eine signifikante Reduzierung des Risikos, an einem Analkarzinom zu versterben, festgestellt werden ($p=0,004$) (50).

In weiteren Studien wurde untersucht, welche Chemotherapie in Kombination mit der Radiotherapie die besten onkologischen Ergebnisse erzielte. Dabei zeigte sich in einer weiteren randomisierten Studie der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 87-04) und der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 1289), dass die Patienten, die eine Kombination aus 5-FU und MMC zur Bestrahlung erhielten, insgesamt eine niedrigere Kolostomierate aufwiesen und im krankheitsfreien Überleben besser abschnitten als die Patientengruppe, die alleinig 5-FU zur Bestrahlung erhielt. Es traten in der Patientengruppe mit MMC vermehrt akute Nebenwirkungen auf, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen, die Spätnebenwirkungen und das Gesamtüberleben nach vier Jahren betreffend (51).

Aufgrund der hohen Toxizität des Mitomycin C für den Patienten – insbesondere der Knochenmarkstoxizität mit nachfolgender Neutropenie und Thrombozytopenie – wurde in nachfolgenden Studien untersucht, ob Cisplatin einen gleichwertigen Ersatz für Mitomycin C darstellt. In der RTOG 98-11, einer weiteren randomisierten Phase-III-Studie, konnte zwar kein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben und im Gesamtüberleben fünf Jahre nach der Therapie mit Bestrahlung und 5-FU/MMC oder mit Bestrahlung und 5-FU/Cisplatin nachgewiesen werden, jedoch war die Kolostomierate bei den Patienten, die 5-FU/Cisplatin zur Bestrahlung erhalten hatten, mit 19% deutlich schlechter als bei den Patienten mit 5-FU/MMC (10%) (52).

Auch in der randomisierten ACT II-Studie wurde die Rolle von Cisplatin evaluiert. Der Vergleich der RCT mit 5-FU/MMC bzw. RCT mit 5-FU/Cisplatin mit oder ohne zwei Zyklen Erhaltungstherapie (5-FU/Cisplatin) zeigte keinen signifikanten Unterschied im Tumoraussprechen, in der Toxizität oder im progressionsfreien Überleben (53). Desweiteren wurde untersucht, ob eine Induktionstherapie die Tumorgröße und onkologischen Ergebnisse verbessern konnte. In den Ergebnissen der Langzeit-Nachbeobachtung der RTOG 98-11 wurde gezeigt, dass eine Induktionstherapie mit 5-FU/Cisplatin mit nachfolgender Radiochemotherapie mit Cisplatin/5-FU der Standardtherapie mit Bestrahlung und 5-FU/MMC nicht überlegen war. Insgesamt schnitt nach fünf Jahren die Gruppe mit der Standardtherapie 5-FU/MMC in Bezug auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und das kolostomiefreie Überleben sogar besser ab (54).

Die Chemotherapiekombination aus 5-FU und MMC bleibt, basierend auf den besseren onkologischen Ergebnissen, der Therapiestandard (48, 51). Eine Chemotherapie mit Cisplatin ist weniger knochenmarkstoxisch als Mitomycin C, und bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil kann Cisplatin als Alternative zu Mitomycin C in Kombination mit 5-FU erwogen werden (18, 55).

Die 1-Jahres-Überlebensrate mit Analkarzinom liegt in Europa bei 81%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 56%. Insgesamt ist die 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen besser als bei Männern. Die 5-Jahres-Überlebensrate nimmt geschlechterunabhängig mit zunehmendem Lebensalter ab (6).

1.7.2 Aktuelle Therapieempfehlung

Bis heute ist die kombinierte Radiochemotherapie (RCT) die Standardtherapie des Analkarzinoms im Stadium I–III. Diese erlaubt den Funktionserhalt der Schließmuskulatur, welcher bei operativem Vorgehen nur selten möglich ist. Zudem machen moderne Bestrahlungstechniken es heutzutage möglich, auch komplexere Tumoren zu therapieren, unter maximaler Schonung von benachbarten Risikoorganen. Nur kleine Tumoren des Analkanals oder des Analrandes (T1) können lokal reseziert werden, wenn eine R0-Resektion (>0,5 cm) erreichbar ist.

Im Stadium I kann alternativ eine alleinige operative Resektion erwogen werden, wenn eine R0-Exzision erreicht werden kann (56, 57). Außerdem kann bei älteren multimorbiden Patienten mit kleinen lokal begrenzten Tumoren des Stadiums I eine alleinige Bestrahlung erwogen werden.

Im Stadium IV – Analkarzinom mit Fernmetastasen (M1) – sollte eine individuelle Therapieempfehlung im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen.

Die kombinierte Radiochemotherapie der Stadien I–III sollte in intensitätsmodulierter Radiotherapietechnik (IMRT-Technik) durchgeführt werden (58, 59). Sie erfolgt als perkutane Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy mit anschließendem stadienabhängigen Boost auf die Primärtumorregion und auf die befallenen Lymphknoten bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 59,4 Gy. Geplante Therapieunterbrechungen, sogenannte „Split Course“, sollten vermieden werden, da sie zu einer Verschlechterung der lokalen Tumorkontrollraten führen. Sie waren früher üblich, um ein Abklingen akuter Toxizitäten zu erreichen (23).

Die Chemotherapie erfolgt simultan zur Bestrahlung mit 5-FU und Mitomycin C. 5-FU wird an Tag 1–4 und an Tag 29–32 als 24-Stunden-Dauerinfusion mit 1.000 mg/m² Körperoberfläche (KOF)/Tag verabreicht. Mitomycin C wird als intravenöser Bolus über einen zentralen Venenkatheter mit 10mg/m² KOF/Tag an Tag 1 und 29 appliziert. Ein weiteres mögliches Chemotherapieregime ist MMC 12mg/m² KOF/Tag an Tag 1 (maximale Absolutdosis 20 mg) und dazu 5-FU 1.000 mg/m² KOF/Tag an Tag 1–4 und an Tag 29–32 als 24-Stunden-Dauerinfusion. Alternativ kann eine Chemotherapie mit Cisplatin 75 mg/m² KOF/Tag an Tag 1 und 29 und 5-FU 1.000 mg/m² KOF/Tag an Tag 1–4 und an Tag 29–32 als 24-Stunden-Dauerinfusion appliziert werden. Bei Kontraindikationen einer 5-FU-Gabe kann eine simultane Chemotherapie mit Capecitabine 825 mg/m² KOF/Tag zweimal täglich an den Bestrahlungstagen und MMC 10 mg/m² KOF/Tag an Tag 1 und 29 erfolgen (23).

1.7.3 Bestrahlungstechniken

IMRT

Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) ist eine Weiterentwicklung der konventionellen 3D-konformalen Strahlentherapie. Im Unterschied zu dieser wird bei der IMRT jedes Feld in viele Subfelder (sogenannte Segmente) unterschiedlicher Intensitäten aufgeteilt. Aus der Summe der Felder und Subfelder resultiert die dreidimensionale Intensitätsmodulation im bestrahlten Volumen. Diese Modulation der Bestrahlungsfelder geschieht durch Lamellen (Multi Leaf Kollimator, MLC), die im Kopf des Bestrahlungsgerätes sitzen. Bei der technischen Umsetzung am Linearbeschleuniger unterscheidet man zwei Techniken. Bei der „Step and Shoot“-Technik wird die Bestrahlung für die Anpassung der Lamellen zwischen den einzelnen Segmenten kurz unterbrochen. Bei der dynamischen „Sliding Window“-Technik fahren die Lamellen während der kontinuierlichen Bestrahlung durch das Bestrahlungsfeld.

Durch die IMRT ist es möglich, auch komplexere Tumervolumina mit entsprechender Dosis zu versorgen und eine konformale und genaue Bestrahlung zu erzielen. Zudem können umgebendes Gewebe und Risikoorgane besser geschont werden.

Tomotherapie

Eine Weiterentwicklung der dynamischen IMRT ist die Tomotherapie. Es handelt sich hierbei um eine intensitätsmodulierte helikale Rotationstechnik. Während der Therapie rotiert der Linearbeschleuniger in einem Ring (Ring-Gantry) mehrmals 360 Grad um den Patienten. Der Patient liegt dabei auf dem Behandlungstisch, der bei kontinuierlichem Tischvorschub in Längsrichtung durch die ringförmige Öffnung gefahren wird. Es entsteht ein spiralförmiger Bewegungsverlauf des Fächerstrahls/der Strahlenquelle um das Zielvolumen, was eine hochkonformale Bestrahlung auch komplexerer Tumervolumina und eine Schonung von benachbarten Risikoorganen ermöglicht.

Eine weitere Rotationstechnik ist die Bestrahlung durch die sogenannte Volumetrische Modulierte Arc Therapie (VMAT). Bei dieser Technik wird – anstatt einzelne modulierte Bestrahlungsfelder nacheinander anzufahren, wie es bei der IMRT der Fall ist – während einer 360-Grad-Rotation des Bestrahlungsgerätes behandelt.

Moderne Techniken wie die IMRT/VMAT erlauben somit die Verabreichung einer adäquaten Bestrahlungsdosis im Tumorgebiet bei maximaler Schonung der umliegenden Risikostrukturen wie Haut, Darm, Blase, Hüftköpfe, äußere Genitalien und Knochen. In der Phase-II-Studie RTOG 0529 konnte gezeigt werden, dass akute Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit IMRT im Vergleich zu konventionellen Bestrahlungstechniken, wie zum Beispiel in der RTOG 98-11-Studie angewandt, signifikant reduziert werden konnten (60, 61). Nicht nur die akuten und chronischen Nebenwirkungen konnten durch neuere Bestrahlungstechniken herabgesetzt werden, die IMRT scheint auch die Zahl der Behandlungsunterbrechungen zu minimieren (58, 59, 62). Die IMRT-Technik gilt heute als Standard bei der kombinierten Radiochemotherapie bei Patienten mit Analkarzinom (23).

1.8 Responsebeurteilung, Nachsorge und Nebenwirkungen

Nach primärer Radiochemotherapie erfolgt die Response-Beurteilung. Jeweils 11 Wochen, 18 Wochen und 26 Wochen nach Behandlungsbeginn wird in einer digital-rektalen Untersuchung und einer Proktoskopie das Ansprechen des Tumors überprüft.

Bei Verdacht auf einen persistierenden Tumor sollte eine weiterführende Diagnostik mittels Bildgebung und histologischer Sicherung erst 26 Wochen nach Therapiebeginn erfolgen, da es aufgrund der anhaltenden Wirkung der Bestrahlung auch nach Therapieende noch zu einer Tumorregression kommen kann. In den ersten Monaten nach Radiochemotherapie kann sich durchaus Resttumorgewebe bzw. eine Narbe in der Tastuntersuchung darstellen. Dies sollte beobachtet und regelmäßig untersucht werden. Ein komplettes Tumoransprechen ist bei den meisten Patienten 26 Wochen nach Therapiebeginn zu beobachten. Eine zu früh entnommene Probiopsie im ehemaligen Bestrahlungsbereich wäre nicht nur überflüssig, sondern kann schwerwiegende Nebenwirkungen wie Fistel- und Ulkusbildung sowie Schädigung des Schließmuskels nach sich ziehen. Daher sollte die Regressionsphase von 26 Wochen abgewartet werden, um übereilte Rezidivdiagnosen zu vermeiden, und bei erneutem Tumorverdacht erst einmal alle nicht-invasiven Untersuchungen, einschließlich einer Bildgebung, durchgeführt werden (23, 63, 64).

Zeigt sich in der klinischen Untersuchung ein Tumorprogress, so ist die weiterführende Diagnostik und ggf. auch die Initiierung therapeutischer Maßnahmen schon vor Ablauf der 26 Wochen indiziert. Zeigt sich in der klinischen Untersuchung eine vollständige Response des Tumors auf die Therapie, sollte keine Biopsie durchgeführt werden, sondern es erfolgt 26 Wochen nach Behandlungsbeginn ein MRT des Beckens zur Bestätigung des Befundes. Dieser wird als Ausgangsbefund für die Nachsorge eingesetzt. Zeigen sich 26 Wochen nach Therapiebeginn in den Untersuchungsbefunden Auffälligkeiten und der Verdacht eines Tumorprogresses, so sollte die bioptische Sicherung und ein MRT des Beckens erfolgen, letzteres zur Beurteilung des Lokalbefundes in Vorbereitung auf eine Salvage-Operation. Eine Positronen-Emissions-Tomografie (PET-CT) sollte in Betracht gezogen werden, allerdings werden die Kosten nicht von allen Krankenkassen übernommen.

Nach erfolgreichem Therapieabschluss werden regelmäßige Nachsorgetermine vereinbart. Ein erfolgreicher Therapieabschluss bedeutet bei primär operierten Patienten, dass im Operationspräparat histopathologisch kein Tumorgewebe im Resektionsrand nachweisbar (R0-Resektion) ist. Bei Patienten, die eine primäre Radiochemotherapie erhalten haben, gilt eine vollständige Remission 26 Wochen nach Behandlungsbeginn als erfolgreicher Therapieabschluss. In der Nachsorge werden zum einen der Therapieerfolg beurteilt sowie Nebenwirkungen evaluiert und ggf. therapiert. Außerdem sollen Rezidive frühzeitig erkannt werden. Die Nachsorge erfolgt über einen Zeitraum von fünf Jahren und wird von einem Team bestehend aus Onkologen/Strahlentherapeuten und koloproktologisch erfahrenen Chirurgen/Proktologen durchgeführt. Sie beinhaltet die Anamnese, die klinisch-instrumentelle und die bildgebende Untersuchung. Tabelle 3 zeigt das risikoadaptierte Nachsorgeschema für Analkarzinompatienten (23).

Untersuchung	Monate nach erfolgreichem Therapieabschluss													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese	x	x	x	x	(x)	x	(x)	x	(x)	x	(x)	x	(x)	x
Klinische Untersuchung inkl. inguinaler Palpation, digital-rektaler Untersuchung	x	x	x	x	(x)	x	(x)	x	(x)	x	(x)	x	(x)	x
Proktoskopie, ggf. Rektoskopie	x	x	x	x	(x)	x	(x)	x	(x)	x	(x)	x	(x)	x
MRT-Becken		(x)		x				x		(x)		(x)		
CT-Thorax und Abdomen mit KM*		x				(x)			(x)					
Optional PET-CT		(x)				(x)			(x)					

Tabelle 3: Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten mit Analkarzinom aus der aktuellen Leitlinie (23)

* für alle Patienten ab Stadium IIa; (x): Empfehlungen für Patienten mit erhöhtem Risiko (alle Patienten ab Stadium IIb, HIV-positive Patienten, immunsupprimierte Patienten)

MRT=Magnetresonanztomografie, CT=Computertomografie, KM=Kontrastmittel, PET-CT=Positronen-Emissions-Tomografie

Therapieassoziierte Nebenwirkungen

Unter einer Radiochemotherapie mit 5-FU/MMC kann es zu krankheits- und therapieinduzierten Nebenwirkungen kommen, die regelmäßig begutachtet und erfasst werden sollten. Unterschieden wird in akute, reversible Nebenwirkungen und späte chronische Nebenwirkungen, welche nach mehr als 90 Tagen persistieren oder neu auftreten (23).

Als akute, reversible Nebenwirkungen treten unter einer Radiochemotherapie mit 5-FU/MMC Toxizitäten wie Übelkeit, Erbrechen und Mukosiden (Hautreaktionen) auf. Zudem ist bei einer simultanen Chemotherapie eine Knochenmarksdepression mit unter Umständen gefährlichen hämatologischen Toxizitäten wie Thrombozytopenie und Neutropenie möglich. Auch können kardiale Fehlstörungen auftreten. Es sollten unter der Therapie wöchentliche Blutbildkontrollen erfolgen und wenn nötig eine Dosisanpassung der Chemotherapie evaluiert werden.

Akute nicht-hämatologische Nebenwirkungen Grad 3 und Grad 4 werden in der Literatur mit 74% angegeben und somit am häufigsten beobachtet (52). Es treten u.a. Mukosiden im rektalen und analen Bereich auf, begleitet von gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Flatulenzen, Proktitis mit Blutbeimengungen, Stuhlinkontinenz und Stuhldrang. Schmerzen, Urininkontinenz, nächtliches oder häufiges Urinieren können ebenfalls auftreten.

In der Literatur weichen die Angaben zu den Spättoxizitäten teilweise stark voneinander ab. Am häufigsten beklagen die Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Stuhlinkontinenz, Diarrhoe und Ulzerationen im Bestrahlungsgebiet (65). Aber auch späte Hauttoxizitäten und urogenitale Nebenwirkungen treten häufig auf (23). Insgesamt werden bei ungefähr 10% der Patienten nach kombinierter Radiotherapie schwerwiegende chronische Nebenwirkungen beobachtet (52).

Akute und chronische Nebenwirkungen bedürfen einer symptomorientierten Therapie und Supportivmaßnahmen mit lokaler Pflege (z.B. Schmerzmittel, Eichenrindensitzbäder, Linimentum zur Hautpflege).

Neben den oben beschriebenen Stuhlveränderungen kann es auch zu einer Fistelbildung oder in seltenen Fällen zu einer Harn- oder Stuhlinkontinenz kommen. Eine Kolostomaanlage nach der Bestrahlung aufgrund von Komplikationen findet sich bei 3–13% der Patienten (48). Prinzipiell kann die Kolostomaanlage prätherapeutisch, während der Therapie oder nach Abschluss der kombinierten Strahlentherapie aufgrund von persistierendem Tumor oder Tumorrezidiv indiziert sein. Eine prätherapeutische protektive Kolostomaanlage kommt in 10–15% vor, meist aufgrund einer analen Obstruktion oder ano-/rektovaginaler Fistel (66).

1.9 Lebensqualität

Die Beurteilung der Lebensqualität hat in den letzten Jahrzehnten immer mehr an Bedeutung gewonnen. Studien haben gezeigt, dass die Lebensqualität mit den klinischen Outcomes korreliert und diese beeinflusst. Patienten wollen auch nach erfolgreich therapierter Tumorerkrankung ein möglichst uneingeschränktes Leben führen. Die Lebensqualität ist ein mehrdimensionales Konstrukt und umfasst die körperliche, emotionale, psychische und finanzielle Ebene (67). So können trotz guter onkologischer Behandlungsergebnisse nach kombinierter Radiochemotherapie akute als auch späte chronische Nebenwirkungen die Lebensqualität der Patienten erheblich negativ beeinflussen und es kann zu einer allgemeinen Minderung des sozialen und emotionalen Wohlbefindens kommen (68). Es existieren verschiedene Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität. Der allgemeine Lebensqualitätsfragebogen und das tumorspezifische Zusatzmodul der EORTC werden in der Literatur häufig verwendet, um die Lebensqualität zu erfassen (69).

Da es zum Untersuchungszeitpunkt noch keinen spezifischen Fragebogen zur Messung der Lebensqualität von Analkarzinom-Patienten gab, wurde zum Basisfragebogen (QLQ-C30) das Zusatzmodul für kolorektale Tumoren (QLQ-CR29) der EORTC verwendet. Aktuelle Fortschritte bei der Validierung eines spezifischen Lebensqualitätsfragebogens zum Analkarzinom (QLQ-ANL27), welcher eine bessere Beurteilung der Toxizitäten erlaubt, wurden 2018 veröffentlicht (7).

1.10 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit wertet die onkologischen Ergebnisse in Hinblick auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, das kolostomiefreie Überleben sowie die Überlebensraten in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren (Lymphknotenstatus, Tumorgröße, Geschlecht, Bestrahlungstechnik) aus. Zudem werden die chronischen radiogenen Toxizitäten und die Lebensqualität der Patienten mit Analkarzinom nach einer Radiochemotherapie ausgewertet.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die Analyse eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom des Analkanals, bei denen die Indikation für eine primäre Radiochemotherapie gestellt worden war. Ausgeschlossen wurden Patienten mit initial vorhandenen Fernmetastasen, Patienten mit Analrandkarzinom und Patienten mit einer adjuvanten Bestrahlung.

Im Zeitraum vom 23.06.2000 bis zum 16.11.2011 wurden insgesamt 137 Analkarzinome diagnostiziert und therapiert. Insgesamt 18 Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen: Drei Patienten erhielten bei Stadium IV eine palliative Bestrahlung, vier Patienten hatten ein Analrandkarzinom und bei elf Patienten wurde bei initial kleinem Tumor und inkompletter Resektion eine Salvage-Radiatio durchgeführt. Somit bilden die verbleibenden 119 Patienten, die eine kurativ intendierte definitive Radiochemotherapie bei Analkanalkarzinom erhielten, die Grundgesamtheit dieser retrospektiven Analyse.

2.2 Datenerhebung und Datenerfassung

Die Datenerhebung und Patientenerfassung erfolgte anhand des Krankenhausinformationssystems und der Patientenakten. Neben allgemeinen Daten wie beispielsweise Alter und Geschlecht wurden auch Informationen zum Tumorleiden, der Therapie und der Ergebnisse erhoben. Hierzu zählen u.a. das Datum bei Erstdiagnose des Analkarzinoms, die Tumorklassifikation und Informationen zur Bestrahlungstechnik, zur verabreichten Bestrahlungsdosis und zur verabreichten Chemotherapie sowie Befunde zu onkologischen Ergebnissen.

Die Erfassung der chronischen Nebenwirkungen erfolgte im Rahmen der ambulanten Nachsorge. Bei Patienten, die bereits verzogen waren, erfolgte die Befragung telefonisch. Einige Patienten wurden postalisch kontaktiert und befragt. Patienten, die nicht zur Nachsorge erschienen oder nicht erreichbar waren, wurden über die Hausärzte und Zuweiser erreicht und postalisch benachrichtigt. Es erfolgte zudem eine Abfrage bei der Melderegisterauskunft bei verzogenen Patienten. Insgesamt konnten 80 Patienten zu chronischen Nebenwirkungen befragt werden, von denen wiederum 67 Patienten an der Befragung zur Lebensqualität (LQ) mittels validierten Fragebögen (QLQ-C30 und QLQ-CR29) teilnahmen. Die Befragung begann im Januar 2015 und wurde im November 2015 abgeschlossen. Abbildung 2 gibt einen Überblick zur Datenerhebung und zum Patientenkollektiv.

Die Datenerfassung erfolgte mit Microsoft Excel 2010. Das Vorhaben wurde vom Team des Datenschutzes und der Informationssicherheit der Charité am 07.01.2015 als datenschutzrechtlich konform bewertet.

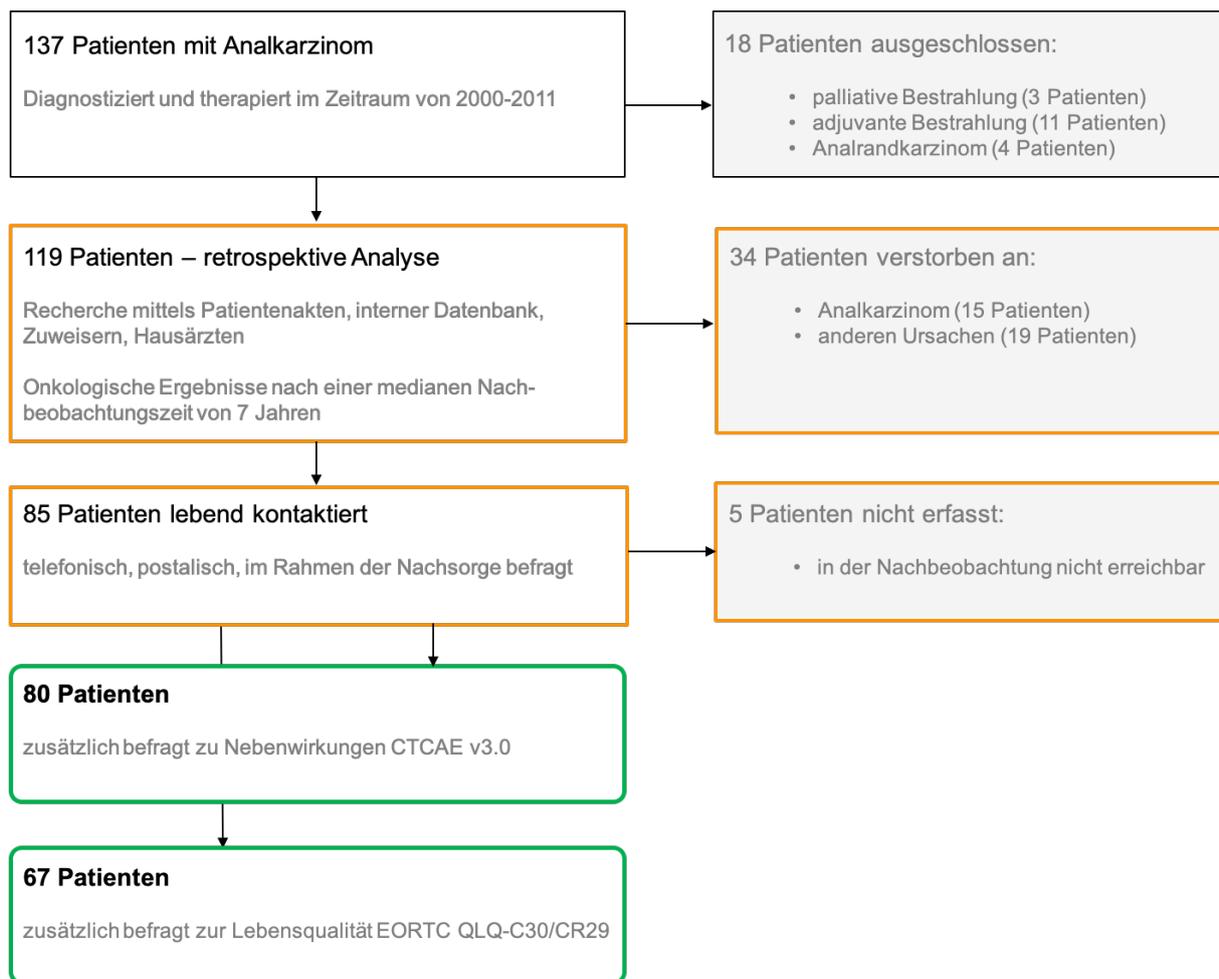


Abbildung 2: Patientenkollektiv und Datenerhebung

2.3 Strahlentherapieplanung und Behandlungskonzept

Das Behandlungskonzept der Patienten wurde nach histologischer Sicherung der Tumordiagnose und dem Tumorstaging festgelegt. Zur Therapieplanung erfolgte eine 3D-Bestrahlungsplanung. Die Planung wurde mit einem 4-Zeiler CT Siemens Somatom® Volume Zoom durchgeführt. Dabei erfolgte die computertomografische Untersuchung ohne Kontrastmittel mit einer Schichtdicke von 5 mm, einer Schichtkollimierung von 2,5 mm und einem Tischvorschub von 12,5 mm. Das Planungs-CT (Planungs-Computertomografie) wurde in Rückenlage und mit Lagerungshilfen (Knierolle und Fußfixation) durchgeführt. Bei den weiblichen Patienten erfolgte zusätzlich eine Einlage eines luftgefüllten Vaginalröhrchens zur sicheren Abgrenzung der Vagina. Die Konturierung erfolgte nach einer klinikinternen Leitlinie in Anlehnung an die Literatur und den Empfehlungen der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) (70). Hierfür wurde die diagnostische Bildgebung – CT, MRT oder PET-CT – mit einbezogen.

Anschließend erfolgte die Zielvolumen-Definition in jeder CT-Schicht. Die Definition der Zielvolumina beruht auf den Vorgaben der ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) (71, 72).

Konturiert wurde das Tumervolumen (Gross Tumor Volume, GTV), in welchem diagnostisch makroskopisches Tumorgewebe nachgewiesen wurde.

Darauf aufbauend das klinische Zielvolumen (Clinical Target Volume, CTV) und das Planungszielvolumen (Planning Target Volume, PTV). Das CTV umfasste den makroskopischen Tumor und den Bereich, in welchem mikroskopischer Tumor vermutet wurde. Das PTV ist das Volumen, welches mit zusätzlichem Sicherheitssaum um das CTV generiert wurde. Dieser Sicherheitssaum gewährleistet, dass Ungenauigkeiten ausgeglichen werden und somit Veränderungen – wie z. B. eine unterschiedliche Füllmenge der Organe (Blase, Darm) oder eine Veränderung der Patientenlagerung und die daraus resultierende Lageveränderung des Tumors – berücksichtigt werden (71, 72). Insgesamt wurden zwei PTVs (Zielvolumina) definiert. Das PTV 45 und das PTV 54 bzw. 59,4. Das PTV 45 erstreckte sich kranial von der Unterkante der Iliosakralfugen, umschloss die makroskopische Tumorregion, die pelvinen und die inguinalen Lymphabflusswege bis 1 cm unterhalb des Tuberculum minus. Bei Befall der iliakalen Lymphknoten wurde die Obergrenze für dieses Zielvolumen auf Höhe der Oberkante des fünften Lendenwirbelkörpers konturiert. Bei einem Befall der inguinalen Lymphknoten erfolgte der Einschluss der iliakalen externen Lymphabflusswege der betroffenen Seite. Anschließend erfolgte ein zusätzlicher sequentieller Boost (PTV 54 bzw. 59,4), welcher den makroskopischen Primärtumor und die Lymphknotenmetastasen umfasste. Die Bestrahlung erfolgte mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy bei kleineren Tumoren (T1/T2 N0) bzw. einer Gesamtdosis von 59,4 Gy bei größeren Tumoren oder positiven Lymphknoten. Bestrahlt wurde einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche.

2.3.1 Risikoorgane

Organe, die im bestrahlten Bereich liegen und somit ein Risiko für akute als auch chronische Nebenwirkungen haben, bezeichnet man als Risikoorgane. Es wurden folgende Risikoorgane konturiert: der Dünndarm, die Hüftköpfe beidseits, die Harnblase und die äußeren Geschlechtsorgane. Zur Schonung der Organe wurden im Planungsprozess sogenannte Dosis-Constraints, also Dosis-Begrenzungen für Risikoorgane im Bestrahlungsfeld verwendet. Diese sollten nach Möglichkeit nicht überschritten werden und müssen daher in der Planung mitberücksichtigt werden. Die Dosis-Constraints beruhen auf den Daten von Emami et al. von 1991 zu Toleranzdosen von Normalgeweben sowie der in QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) zusammengetragenen aktualisierten Angaben (73, 74).

2.3.2 Technik

Die Bestrahlung der Patienten erfolgte bis 2009 zumeist in 3D-konformaler Technik und danach zunehmend in modernerer intensitätsmodulierter Technik (IMRT). Bei der 3D-konformalen Technik wurden mehrere Bestrahlungsfelder aus verschiedenen Einstrahlrichtungen des Linearbeschleunigers um das Bestrahlungsfeld angelegt. Mittels Lamellen-Kollimatoren (Blendensystem) wurde eine genaue und individuelle Anpassung der Feldform an das Zielvolumen ermöglicht und dabei Risikoorgane gezielt ausgeblendet.

Insgesamt wurde bei 37 Patienten eine IMRT Technik eingesetzt, davon wurde ein Patient in Tomotherapie Technik (helikale IMRT) bestrahlt. Die IMRT ist aufwendiger in der Planung, sorgt aber für eine höhere Konformalität der Dosis im Zielvolumen unter besserer Schonung der Risikoorgane. Ein Patient erhielt eine Brachytherapie mit Iridium 192. Die perkutane Therapie erfolgte mit Linearbeschleunigern der Firma Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornien (USA) und die Brachytherapie erfolgte mit dem Brachytherapiegerät μ Selectron HDR der Elekta Instrument AB Stockholm.

2.3.3 Chemotherapie

Simultan zur Bestrahlung erfolgte in der ersten und fünften Therapiewoche eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C. An den Tagen 1 – 4 und 29 – 32 erfolgte die Gabe von 5-Fluorouracil als 24-Stunden-Dauerinfusion mit 1.000 mg/m² KOF/Tag. Dabei wurde eine absolute Tagesdosis von 1.800 mg/Tag nicht überschritten. Die Gabe von Mitomycin C erfolgte an Tag 1 und Tag 29. Vor der Chemotherapie erfolgte die Abnahme der Blutwerte, u.a. Thrombozyten, Leukozyten, Hämoglobinwert, Elektrolyte, Kreatinin, Leberwerte (GOT, GPT, g-GT) sowie ein aktuelles Elektrokardiogramm (EKG). Zur Vermeidung von Paravasaten und Gewebnekrosen erfolgte die Applikation der Chemotherapie unter stationären Bedingungen und über einen eigens hierfür gelegten zentralen Venenkatheter. Während der Chemotherapie erfolgten wöchentliche Blutbildkontrollen.

2.4 Nachsorge und Erfassung der Spättoxizität

Die Nachsorge erfolgte in Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen nach festem Nachsorgeschema (siehe Tabelle 3). Die Vorstellung in der strahlentherapeutischen Ambulanz erfolgte zur Begutachtung der bestrahlten Region, Erfassung der Nebenwirkungen und Zusammenschau der durchgeführten Untersuchungen.

Zur Erfassung der chronischen Nebenwirkungen wurden Verlaufsdokumentationsbögen der Charité Campus Benjamin Franklin verwendet, in denen die Daten gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTCAE v3.0) klassifiziert und dokumentiert wurden.

Die Klassifikation der Nebenwirkungen erfolgte in Gradeinteilung 1–4: Grad 0: keine, Grad 1: milde, Grad 2: moderate, Grad 3: schwerwiegende, Grad 4: lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse. Erfasst wurden Schmerzen, Miktionsfrequenz, Zystitis, Harninkontinenz, Diarrhoe und Proktitis. Zusätzlich erfolgte, ebenfalls in Gradeinteilung 1–4, die Erfassung von Dyspareunie, erektiler Dysfunktion, Libido, Stuhlinkontinenz und Stuhlfrequenz.

2.5 Lebensqualität

Die Erfassung der Lebensqualität erfolgte mit standardisierten Lebensqualitätsfragebögen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

EORTC QLQ-C30

Der EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30 Items (EORTC QLQ-C30) umfasst 30 Fragen und beurteilt die Lebensqualität onkologischer Patienten. Er ist der Kernfragebogen der EORTC zur Lebensqualität und wurde durch Studien standardisiert und nach Testung auf Objektivität, Validität, Reliabilität und Sensitivität 1993 veröffentlicht (75).

Für unsere Studie wurde die aktuelle Version 3.0 des Fragebogens QLQ-C30 verwendet. Den einzelnen Fragen sind Skalen und Einzelmessungen zuzuordnen. Diese beinhalten fünf Funktionsskalen (körperliches Befinden, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerz) und sechs Symptomeinzelmessungen (Dyspnoe, Schlafstörung, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) und eine weitere Skala zur Bewertung der allgemeinen Lebensqualität (globale Lebensqualität).

Die Funktionsskalen und Symptomskalen setzten sich aus mehreren Symptomen zusammen, die Einzelmessungen jeweils aus nur einem Symptom (s. Tabelle 4). Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist im Anhang zu finden.

QLQ-C30	Fragenanzahl	Spannweite	Fragenummer
Funktionsskalen			
Körperliches Befinden	5	3	1,2,3,4,5
Rollenfunktion	2	3	6,7
Kognitive Funktion	2	3	20,25
Emotionale Funktion	4	3	21,22,23,24
Soziale Funktion	2	3	26,27
Symptomskalen			
Fatigue	3	3	10,12,18
Übelkeit/Erbrechen	2	3	14,15
Schmerz	2	3	9,19
Symptomeinzelmessungen			
Dyspnoe	1	3	8
Schlafstörung	1	3	11
Appetitlosigkeit	1	3	13
Obstipation	1	3	16
Diarrhoe	1	3	17
Finanzielle Schwierigkeiten	1	3	28
Globale Lebensqualität	2	6	29,30

Tabelle 4: Übersicht über den Aufbau des QLQ-C30-Fragebogens

EORTC QLQ-CR29

Um onkologische Patienten auch krankheitsspezifisch und im Hinblick auf therapiebezogene Symptome zu betrachten, wurden von der EORTC Zusatzmodule zum Kernfragebogen QLQ-C30 entwickelt. Für unsere Studie haben wir den Quality of Life Questionnaire-Colorectal 29 Items (QLQ-CR29) Version 2.1 für Patienten mit Kolorektalemkarzinom verwendet. Ein spezieller Fragebogen für Patienten mit Analkarzinom stand zum Untersuchungszeitpunkt noch nicht zur Verfügung.

Der Fragebogen umfasst 29 Fragen und wurde auf Validität geprüft (76). Die einzelnen Fragen sind einer Funktionsskala (Körperbild), vier Funktionseinzelmessungen (Sorge um Gesundheit, Sorge um Gewicht, sexuelles Interesse Männer, sexuelles Interesse Frauen), drei Symptomskalen (häufiges Wasserlassen, Blut/Schleim im Stuhl, häufige Stuhlgänge) und 15 Symptomeinzelmessungen (Harninkontinenz, Dysurie/Miktionsbeschwerden, Abdominalschmerzen, Schmerzen anal/rektal, geblähtes Abdomen, Mundtrockenheit, Haarausfall, Geschmacksprobleme, unfreiwilliges Darmgasentweichen, Stuhlinkontinenz/ungewollter Stuhlabgang, wunde Haut perianal/peristomal, Peinlichkeit wegen Stuhlgang/Stoma, Stomaprobleme, Impotenz bei Männern, Dyspareunie bei Frauen) zuzuordnen. In Frage 48 wird nach dem Vorhandensein eines Stomas gefragt und in den nachfolgenden Fragen zwischen Stomaträgern und Nichtstomaträgern unterschieden. Die Fragen 56-59 betreffen die Sexualität und werden geschlechterspezifisch gestellt (s. Tabelle 5). Der Fragebogen EORTC QLQ-CR29 befindet sich im Anhang.

QLQ-CR29	Fragenanzahl	Spannweite	Fragennummer
Funktionsskala			
Körperbild	3	3	45,46,47
Funktionseinzelmessungen			
Sorge um Gewicht	1	3	44
Sorge um Gesundheit	1	3	43
Sexuelles Interesse (Frauen)	1	3	58
Sexuelles Interesse (Männer)	1	3	56
Symptomskalen			
Häufige Stuhlgänge	2	3	52,53
Häufiges Wasserlassen	2	3	31,32
Blut/Schleim im Stuhl	2	3	38,39
Symptomeinzelmessungen			
Harninkontinenz	1	3	33
Miktionsbeschwerden	1	3	34
Abdominalschmerzen	1	3	35
Schmerzen anal/rektal	1	3	36
Geblähtes Abdomen	1	3	37
Mundtrockenheit	1	3	40
Haarausfall	1	3	41
Geschmacksprobleme	1	3	42
Unfreiwilliges Darmgasentweichen	1	3	49
Wunde Haut perianal/peristomal	1	3	51
Peinlichkeit wegen Stuhlgang/Stoma	1	3	54
Dyspareunie (Frauen)	1	3	59
Impotenz (Männer)	1	3	57

Tabelle 5: Übersicht über den Aufbau des QLQ-CR29-Fragebogens

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 23 und 25.

Mit der deskriptiven Statistik konnten die Daten anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten, durch Lagemaße wie Median und Mittelwert sowie durch die Streuungsmaße Standardabweichung, Spannweite sowie Minimum und Maximum beschrieben werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und mit dem Logrank-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Dargestellt wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Kaplan-Meier-Kurven. Berechnet und abgebildet wurden die Gesamtüberlebensrate, das progressionsfreie Überleben, das kolostomiefreie Überleben, die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Zusammenhang mit dem Geschlecht, der Tumorgröße, dem Lymphknotenstatus und der Bestrahlungstechnik. Hierfür wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ festgelegt. Alle statistischen Berechnungen erfolgten ab dem Behandlungsbeginn.

Das Gesamtüberleben wurde definiert als der Zeitraum von Therapiebeginn bis zum Eintreten des Todes jeglicher Ursache. Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Auftreten eines lokoregionären Rezidivs, Fernmetastasen oder dem Tod. Die Auswertung der chronischen Toxizitäten erfolgte deskriptiv.

Die Lebensqualitätsfragebögen QLQ-C30 und QLQ-CR29 wurden analog den EORTC Scoring Manuals ausgewertet (77). Als erstes erfolgte die Berechnung des Rohwertes (RS, englisch: Raw Score) für jede Skala bzw. jede Einzelmessung. Das Item (I) steht für die Einzelfrage und n steht für die Anzahl der Einzelfragen.

$$RS = \frac{(I_1 + I_2 + \dots + I_n)}{n}$$

Um den Rohwert zu standardisieren und auf Werte zwischen 0 und 100 zu bringen, erfolgt als zweiter Schritt eine lineare Transformation der Rohwerte in einen Score (S). Hierfür gibt es eine Formel für die Funktionsskalen, die Symptomskalen und Symptomeinzelmessungen und die globale Lebensqualität.

Funktionsskala:

$$S = \left(1 - \frac{RS - 1}{\text{Spannweite}}\right) \times 100$$

Symptomskala/Symptomeinzelmessung/Globale Lebensqualität:

$$S = \left(\frac{RS - 1}{\text{Spannweite}}\right) \times 100$$

Ein hoher Score bei den Funktionsskalen bzw. bei der globalen Lebensqualität steht für eine bessere Funktion und eine hohe Lebensqualität – während ein hoher Score bei den Symptomskalen und Symptomeinzelmessungen für ein schlechtes Ergebnis bzw. eine stärkere Symptomausprägung steht.

Die Spannweite ist der Unterschied zwischen dem größtmöglichen und dem kleinstmöglichen Wert des Rohwertes. Die meisten Fragen der QLQ-Fragebögen werden mit einer Skala von 1=„überhaupt nicht“, 2=„wenig“, 3=„mäßig“ bis 4=„sehr“ beantwortet, was eine Spannweite von 3 ergibt. Die zwei Fragen zur allgemeinen Lebensqualität (globale Lebensqualität) werden mit einer Skala von 1=„sehr schlecht“ bis 7=„ausgezeichnet“ beantwortet, was eine Spannweite von 6 ergibt.

Nach Ermittlung der Mittelwerte und Standardabweichungen beider Fragebögen (QLQ-C30 und QLQ-CR29) wurden die Scores des QLQ-C30 Fragebogens, die sich aus der hier vorliegenden Studie ergeben haben, mit den Scores der deutschen Allgemeinbevölkerung verglichen. Hierfür wurden die Daten einer Studie von Hinz et. al. 2014 verwendet (78). Dabei wurden als klinisch relevant Unterschiede in der Lebensqualität zwischen dem hier vorliegenden Patientenkollektiv und der Allgemeinbevölkerung ab einer Punktedifferenz der Scores von 10 festgelegt (79). Die statistische Auswertung der Lebensqualität erfolgte mit Microsoft Excel Version 2010. Die Arbeit wurde mit Hilfe eines Statistikers ausgewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden Daten von insgesamt 119 Patienten untersucht, davon waren 85 (71,43%) Patienten weiblich und 34 (28,57%) Patienten männlich. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 91,7 Monate (Spanne 15,5–174,5 Monate, Standardabweichung (SA) $\pm 38,2$). Der jüngste Patient war zum Behandlungsbeginn 31 Jahre und der älteste 86 Jahre alt. Die Altersverteilung zeigt einen Alters-Mittelwert (MW) von 60,4 Jahren ($\pm 10,5$) bei den Männern und 60,3 Jahren ($\pm 11,0$) bei den Frauen – wobei 27,7% der Patienten zwischen 50 und 60 Jahren und 37,0% der Patienten zwischen 60 und 70 Jahren alt waren. Abbildung 3 zeigt das Altershistogramm.

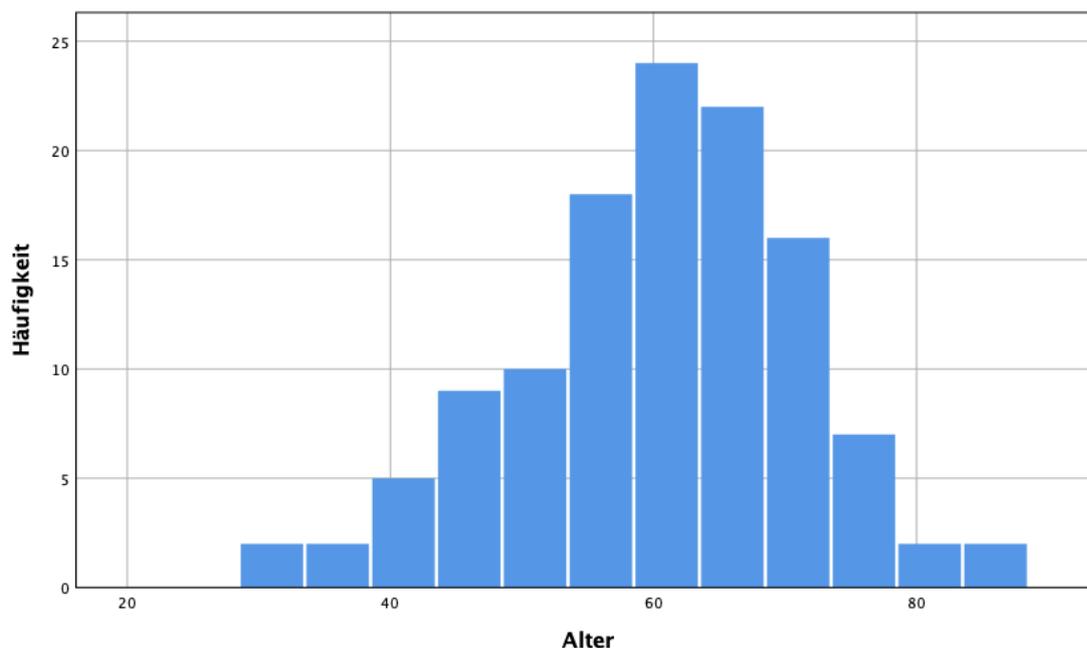


Abbildung 3: Alter bei Therapiebeginn (in Jahren)

Die meisten Patienten hatten T1/T2- Tumoren (82 Patienten, 68,9%). Fortgeschrittene T3/T4-Tumoren waren bei 31% der Patienten nachweisbar. Insgesamt wurde bei über der Hälfte der Patienten ein T2-Tumor diagnostiziert (67 Patienten, 56,3%).

Die meisten Patienten hatten zum Diagnosezeitpunkt einen negativen Lymphknotenstatus (73 Patienten, 61,3%). Ein N1- bzw. ein N2-Stadium lag bei 19 Patienten (16,0%) bzw. bei 17 Patienten (14,3%) vor. Ein N3-Stadium wurde bei 10 Patienten (8,4%) diagnostiziert. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der Patientencharakteristika.

Somit ergab sich aus den Beurteilungen der Primärtumoren und Lymphknoten die in Kreuztabelle 7 dargestellte klinische Stadieneinteilung. Ersichtlich ist das Vorliegen des Tumorstadiums T2 N0 bei 50 Patienten (42%). Es war somit am häufigsten vertreten, gefolgt von T1 N0-Stadien mit 13 Patienten und T2 N1-Stadien mit 11 Patienten. Lokal fortgeschrittene Tumorstadien zeigten sich bei 21 (T3 N0-3) bzw. bei 16 Patienten (T4 N0-3).

Patientencharakteristika		
Anzahl (n)		
Gesamt	119	♀ 85
		♂ 34
Alter in Jahren		
Mittelwert	60,3; ± 10,8	♀ 60,3; ± 11,0
		♂ 60,4; ± 10,5
<=50	18 (15,1%)	♀ 13 (15,3%)
		♂ 5 (14,7%)
50–60	33 (27,7%)	♀ 25 (29,4%)
		♂ 8 (23,5%)
60–70	44 (37%)	♀ 30 (35,3%)
		♂ 14 (41,2%)
70–80	21 (17,6%)	♀ 14 (16,5%)
		♂ 7 (20,6%)
>80	3 (2,5%)	♀ 3 (3,5%)
		♂ 0 (0%)
T (TNM 7.Auflage)		
T1	15 (12,6%)	
T2	67 (56,3%)	
T3	21 (17,6%)	
T4	16 (13,4%)	
N (TNM 7.Auflage)		
N0	73 (61,3%)	
N1	19 (16,0%)	
N2	17 (14,3%)	
N3	10 (8,4%)	
UICC (TNM 7. Auflage)		
Stadium I	13 (10,9%)	
Stadium II	57 (47,9%)	
Stadium III A	20 (16,8%)	
Stadium III B	29 (24,4%)	

Tabelle 6: Patientencharakteristika

MW=Mittelwert, ±=Standardabweichung, ♂=männlich, ♀=weiblich

	N0	N1	N2	N3	Gesamt
T1	13	1	1	0	15
T2	50	11	6	0	67
T3	7	5	3	6	21
T4	3	2	7	4	16
Gesamt	73	19	17	10	119

Tabelle 7: Kreuztabelle T- und N-Stadien

Die Patienten erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie. Die Strahlentherapie erfolgte von 2000 bis 2009 in dreidimensionaler konformaler Bestrahlungstechnik (3D-CRT). Ab 2009 war eine Behandlung der Patienten mit neuerer Technologie – der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) möglich. Sie stellt eine Weiterentwicklung der computergestützten 3D-konformalen Bestrahlungstechnik dar und ermöglicht besonders bei schwierigeren Tumervolumina eine hoch konformale, genaue und schnelle Bestrahlung. Insgesamt wurden 37 Patienten mit IMRT Technik bestrahlt, davon ein Patient mit Tomotherapie Technik (helikaler IMRT).

Aufgrund von Alter, Vorerkrankungen oder schlechter Verträglichkeit haben 14 der 119 Patienten eine Abweichung von der Standardtherapie erhalten. Insgesamt wurden neun Patienten alleinig bestrahlt und fünf weitere Patienten erhielten zur Bestrahlung alleinig 5-FU oder MMC oder nur einen der beiden Zyklen Chemotherapie mit 5-FU/MMC. Die Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die Therapie der Patienten.

	Patientenzahl (n)	Patientenzahl (%)
Bestrahlungsgesamtdosis (Gy)		
54 (ED 1,8 Gy)	51	42,9
59,4 (ED 1,8 Gy)	66	55,5
55,8 (ED 1,8 Gy)	1	0,8
55 (*)	1	0,8
Chemotherapie		
5-FU/MMC	105	88,2
5-FU	1	0,8
MMC	3	2,5
5-FU/MMC (nur ein Zyklus)	1	0,8
Alleinige RT	9	7,6
Bestrahlungstechnik		
IMRT	36	30,3
3D-CRT	42	35,3
3D-CRT+Elektronen	38	31,9
3D-CRT+Brachytherapie	1	0,8
3D-CRT+IMRT**	1	0,8
Tomotherapie (helikale IMRT)	1	0,8

Tabelle 8: Übersicht über die Radiochemotherapie bei n=119 Patienten

ED=Einzeldosis, n=Anzahl, 5-FU=5-Fluoruracil, MMC=Mitomycin C, Gy=Gray, RT=Radiotherapie, 3D-CRT=dreidimensionale konformale Radiotherapie, IMRT=Intensitätsmodulierte Radiotherapie

*Patient hat 2 Brachytherapien mittels HDR-Iridium-192 in einer ED von jeweils 5 Gy erhalten und anschließend eine kombinierte Radiochemotherapie in 1,8 Gy Einzeldosis bis 45 Gy Gesamtdosis.

**Individueller Bestrahlungsansatz: Zuerst erfolgte eine Bestrahlung mit IMRT-Stehfeldern, dann eine Weiterbestrahlung mit 3D-CRT+Elektronen-Mischtechnik.

3.2 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben nach einem Jahr, nach fünf Jahren und nach sieben Jahren lag bei 93,3%, 76,8% und 70,4%. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 4 zeigt das Gesamtüberleben für das vorliegende Patientenkollektiv.

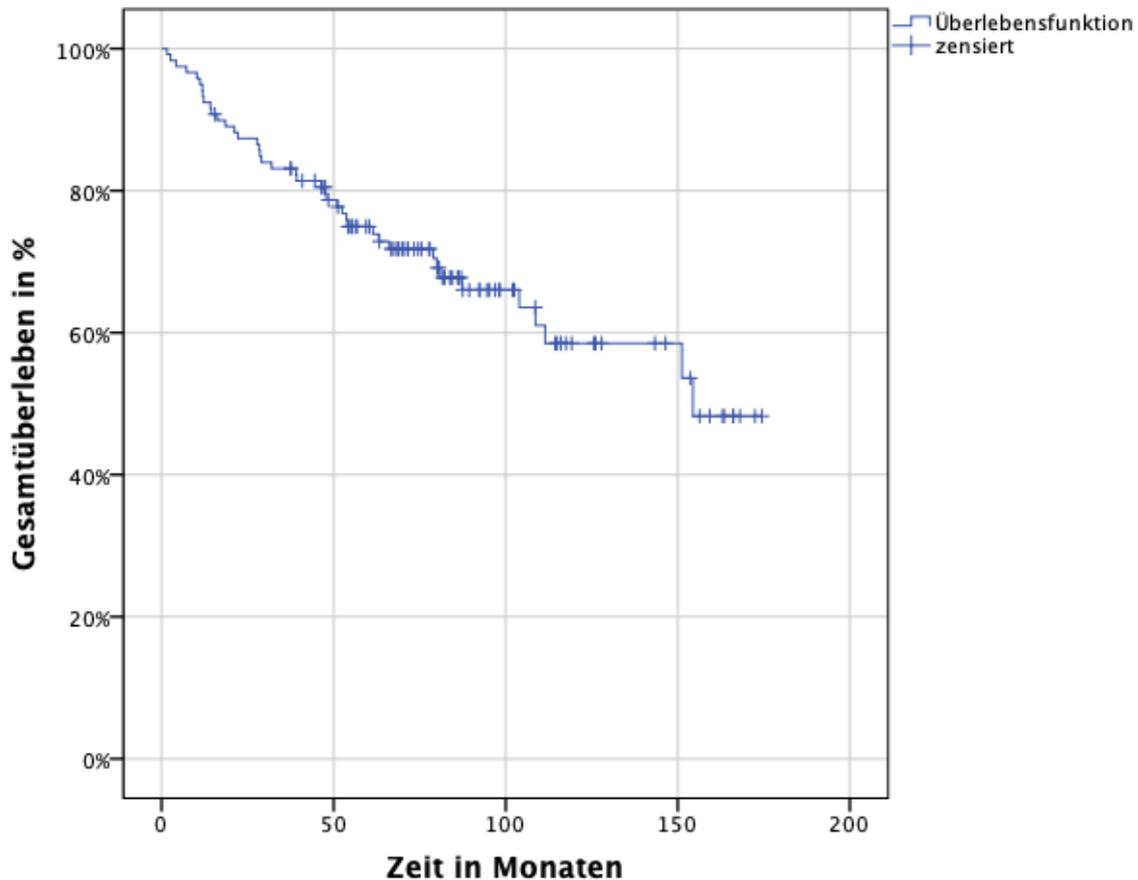


Abbildung 4: Gesamtüberleben des Patientenkollektivs in Monaten

Im Zeitraum zwischen dem Behandlungsbeginn und der letzten Nachsorge verstarben 34 (28,6%) Patienten. Davon starben 15 (12,6%) Patienten an einem Analkarzinom und 19 (16%) Patienten an anderen Todesursachen:

- tödlicher Unfall (ein Patient),
- exazerbierte COPD (zwei Patienten),
- terminales Nierenversagen (drei Patienten),
- Herzversagen (ein Patient),
- Sepsis (ein Patient),
- Zweit-Tumoren (sechs Patienten; Lunge, Pankreas, Magen, Ösophagus),
- Todesursache unbekannt (fünf Patienten).

3.3 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben betrug nach einem Jahr, nach fünf Jahren und nach sieben Jahren 84,9%, 69% und 65,5%. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 5 zeigt das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit zur Zeit in Monaten.

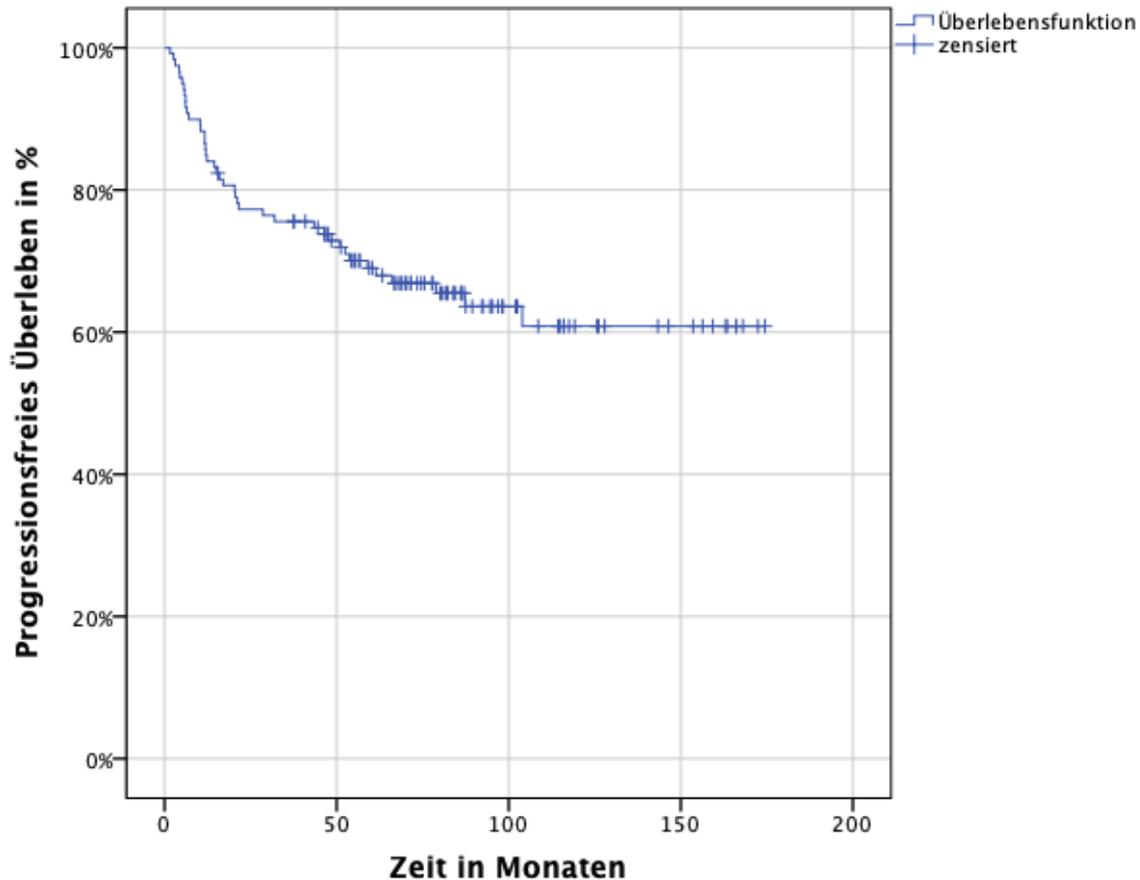


Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben der Patienten in Monaten

Insgesamt erlitten 15 (12,6%) Patienten ein lokoregionäres Rezidiv bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 91,7 Monaten (15,5–174,5 Monate; $\pm 38,2$). Einer dieser 15 Patienten entwickelte im weiteren Verlauf Fernmetastasen. Insgesamt traten bei neun Patienten Fernmetastasen im Nachsorgezeitraum auf.

3.4 Kolostomiefreies Überleben

Bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit wurde eine Kolostomie bei insgesamt 18 (15,1%) der 119 Patienten durchgeführt. Insgesamt erhielten elf Frauen und sieben Männer ein Kolostoma. Die Mehrzahl dieser Patienten (12 von 18) hatte einen persistierenden Tumor oder ein Rezidiv. Zwei Patienten erhielten wegen einer chronischen Stuhlinkontinenz ein permanentes Kolostoma. Bei einer Patientin wurde nach der Radiochemotherapie eine rektovaginale Fistel festgestellt, welche die Anlage eines Kolostomas erforderte. Bei einem weiteren Patienten erfolgte vor der Therapie die Anlage eines protektiven Kolostomas. Ein weiterer Patient erhielt im Nachbeobachtungszeitraum ein Kolostoma aufgrund einer Ballondilatation des Kolons bei Morbus Crohn mit konsekutiver zweizeitiger Darmperforation.

Und ein weiterer Patient erhielt ein Kolostoma aufgrund einer Komplikation bei Hämorrhoiden-Operation kurz nach Therapieabschluss.

Patienten ohne Kolostomie wiesen ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben auf als Patienten mit Kolostoma ($p < 0,0001$). Die Wahrscheinlichkeit für das progressionsfreie Überleben bei den Patienten ohne Kolostoma betrug nach einem Jahr, nach fünf und nach sieben Jahren 91,1%, 77,6% und 73,3%. Das progressionsfreie Überleben für Patienten mit Kolostoma lag nach einem Jahr und nach fünf Jahren bei 50% bzw. 22,2%. Nach 60 Monaten traten in der Patientengruppe mit Kolostoma keine weiteren Ereignisse mehr auf.

Die Abbildung 6 zeigt das progressionsfreie Überleben der Patienten mit und ohne Kolostoma und in Tabelle 9 ist das 95%-Konfidenzintervall aufgeführt.

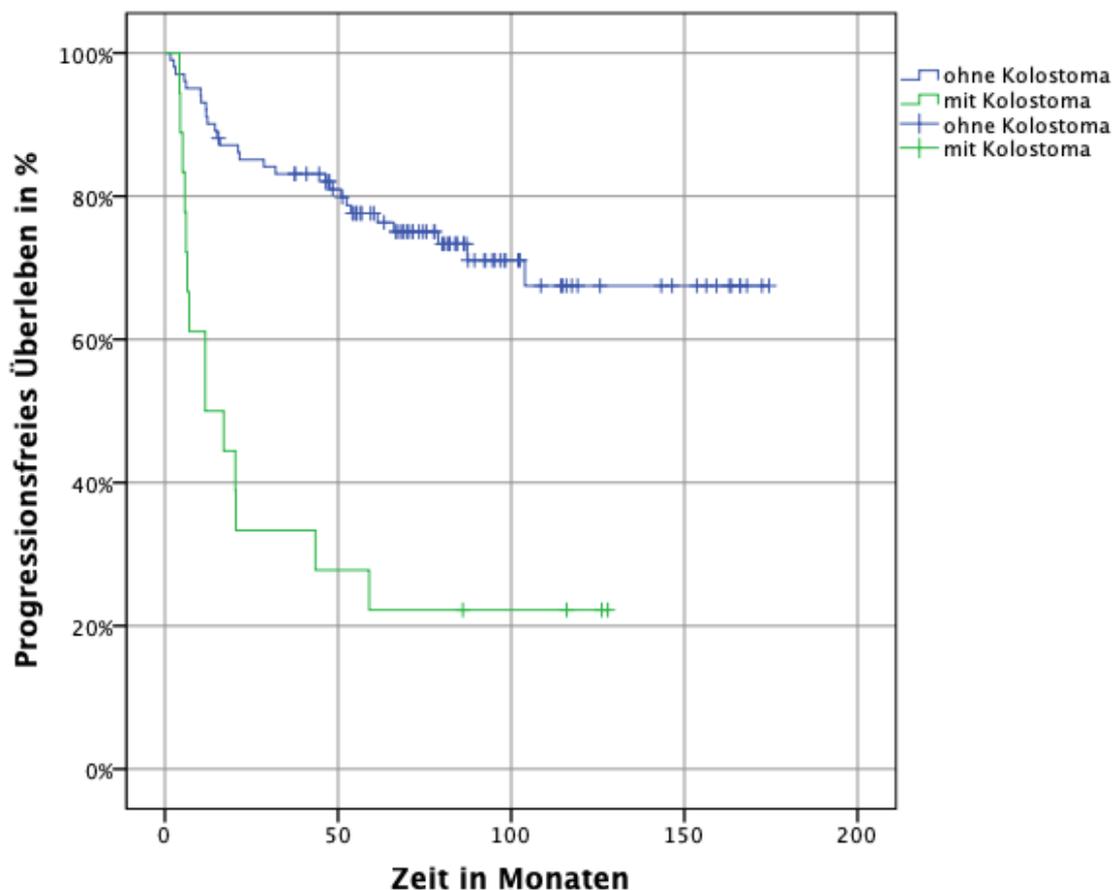


Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben der Patienten mit Kolostoma (grüne Linie) und ohne Kolostoma (blaue Linie) ($p < 0,0001$)

Progressionsfreies Überleben				
Kolostoma	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
ohne Kolostoma	131,4	7,1	117,5	145,4
mit Kolostoma	40,8	11,4	18,4	63,2
Gesamt	119,4	7,0	105,7	133,0

Tabelle 9: Konfidenzintervalle des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit und ohne Kolostoma

Es zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens zugunsten der Patienten ohne Kolostoma, mit einem p-Wert von 0,001 (Abb. 7, Tabelle 10). Das Gesamtüberleben nach fünf und sieben Jahren bei Patienten mit Kolostoma betrug 61,1% bzw. 44,4%, während Patienten ohne Kolostoma ein 5- bzw. 7- Jahres-Gesamtüberleben von 77,4% bzw. 73,2% hatten.

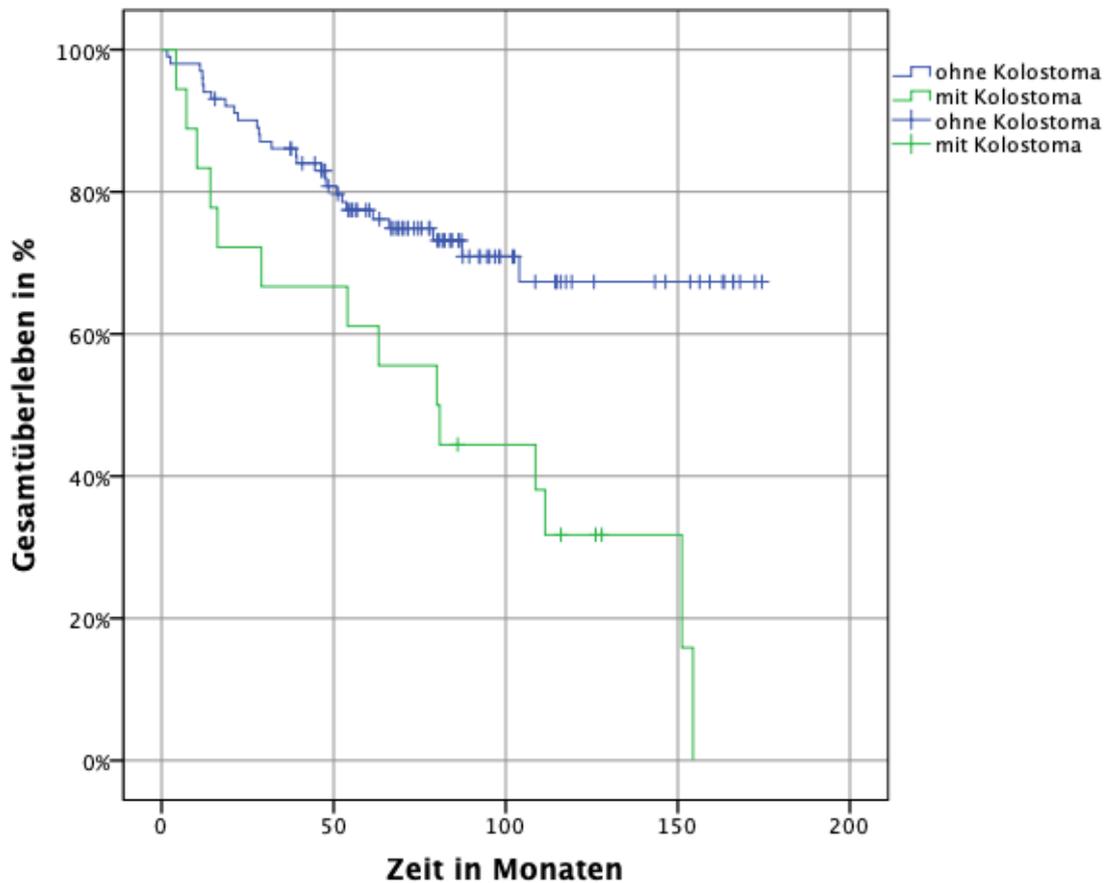


Abbildung 7: Gesamtüberleben der Patienten mit Kolostoma (grüne Linie) und ohne Kolostoma (blaue Linie) ($p=0,001$)

Gesamtüberleben				
Kolostoma	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
ohne Kolostoma	132,7	6,9	119,1	146,2
mit Kolostoma	82,4	14,2	54,6	110,3
Gesamt	121,4	6,6	108,6	134,3

Tabelle 10: Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens der Patienten mit und ohne Kolostoma

3.5 Überlebensraten in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren

3.5.1 Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Abbildung 8 zeigt das progressionsfreie Überleben der Patienten im Stadium N0 beziehungsweise N1 bis N3. Nach einem Jahr lebten 90,4%, nach fünf Jahren 77,6% und nach sieben Jahren 73,9% der Patienten, die bei Diagnose einen negativen Lymphknotenstatus (N0) hatten. Bei Patienten mit einem zu Beginn der Therapie positiven Nodalstatus (N1–N3) lag das progressionsfreie Überleben nach einem Jahr bei 76,1%, nach fünf Jahren bei 55,5% und nach sieben Jahren bei 52%. Das rezidivfreie Überleben bei Patienten ohne Lymphknotenbefall (N0) zeigte im Vergleich zu den Patienten mit positivem Nodalstatus (N1–N3) statistisch signifikante Ergebnisse ($p=0,023$). Das 95%-Konfidenzintervall ist in Tabelle 11 aufgeführt.

Auch im Gesamtüberleben fünf bzw. sieben Jahre nach Therapieende zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil bei den Patienten mit negativem Lymphknotenstatus (84,4% (N0) bzw. 78,4% (N0) vs. 64,3% (N1–N3) bzw. 57,3% (N1–N3), $p=0,026$), wie in Abbildung 9 und Tabelle 12 dargestellt.

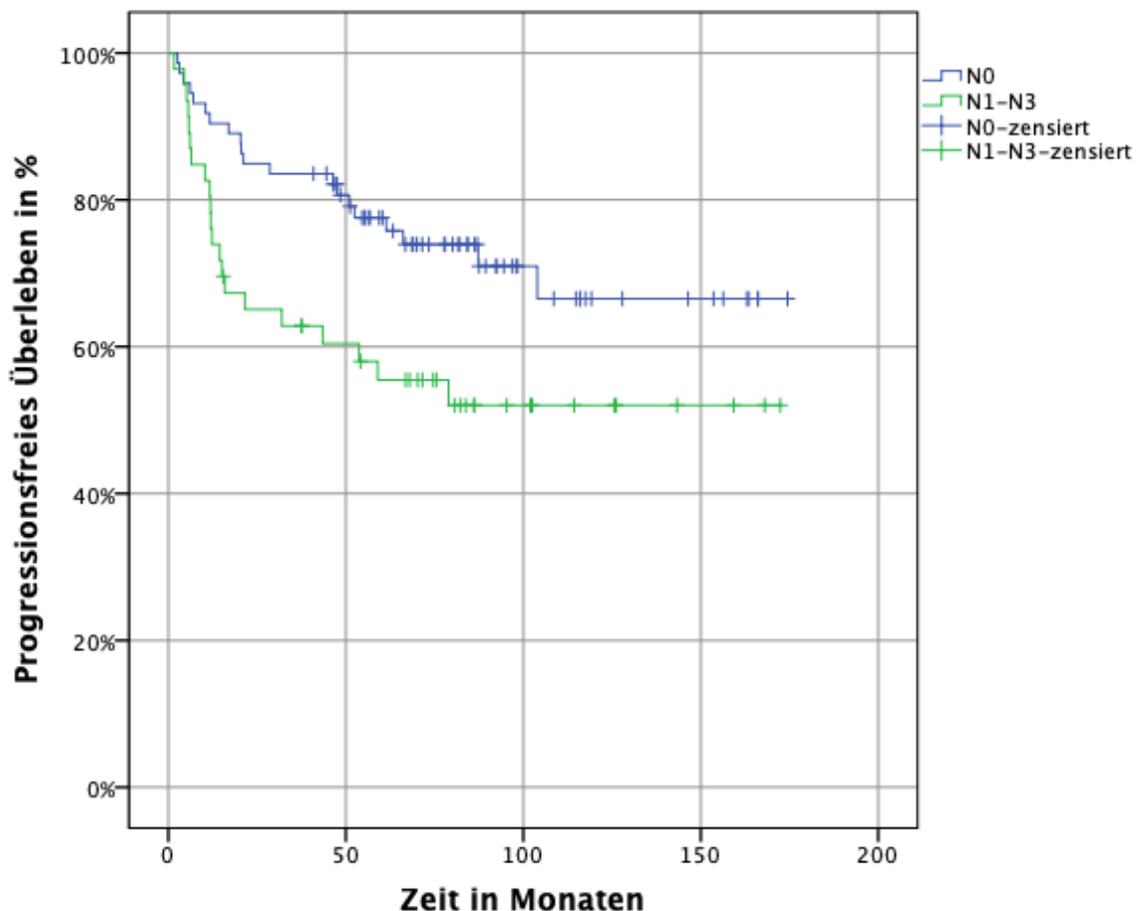


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit N0 (blaue Linie) versus N1-N3 (grüne Linie) ($p=0,023$)

Progressionsfreies Überleben				
Lymphknoten (N)	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
N0	130,7	8,4	114,3	147,0
N1-N3	100,5	11,6	77,8	123,2
Gesamt	119,4	7,0	105,7	133,0

Tabelle 11: Konfidenzintervalle des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit N0 und N1–N3

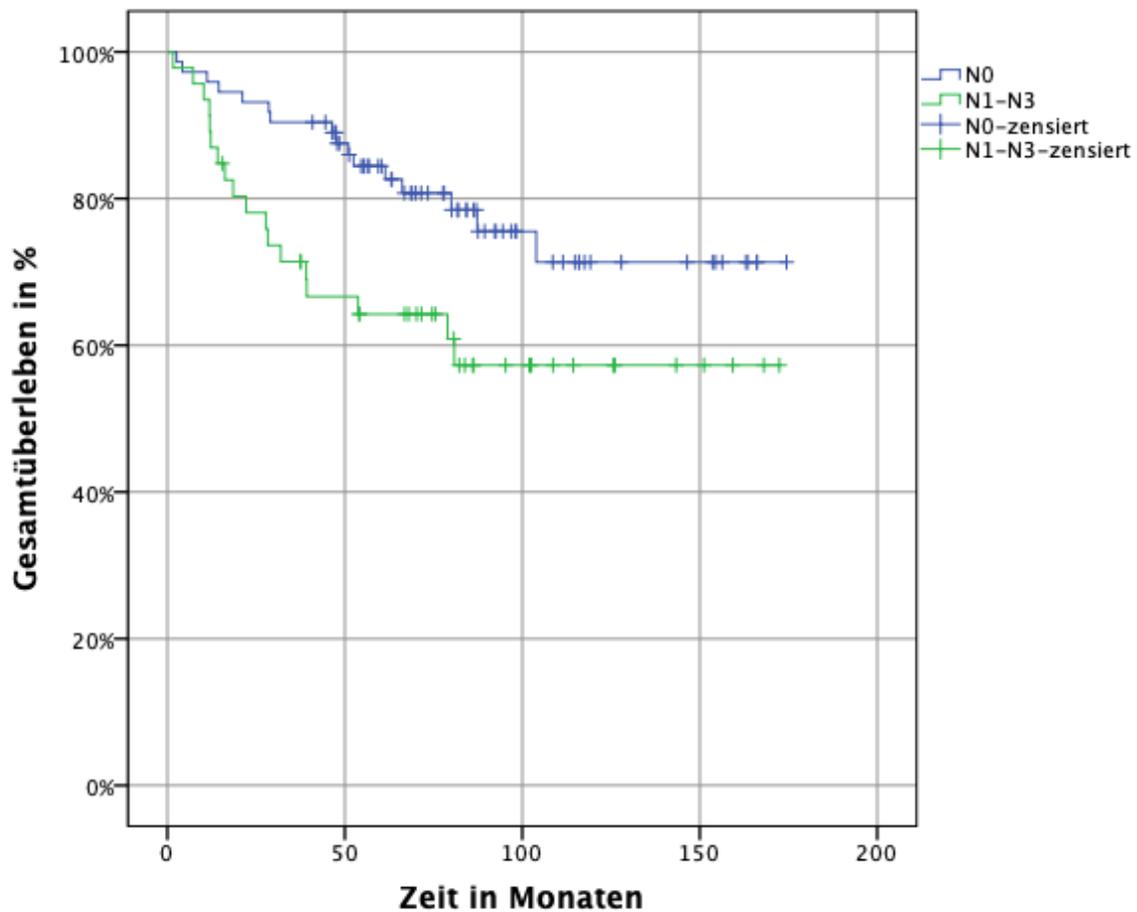


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der Patienten mit N0 (blaue Linie) versus N1–N3 (grüne Linie) ($p=0,026$)

Gesamtüberleben				
Lymphknoten (N)	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
N0	140,0	7,6	125,2	154,9
N1-N3	112,2	11,0	90,7	133,8
Gesamt	130,0	6,4	117,3	142,6

Tabelle 12: Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens der Patienten mit N0 und N1–N3

3.5.2 Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Es konnte ein signifikanter Einfluss der Tumorgröße auf das progressionsfreie Überleben ($p=0,004$) und auf das Gesamtüberleben ($p=0,001$) zugunsten kleinerer Tumoren (T1/T2) nachgewiesen werden. Diese Tumoren wiesen ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben auf als Tumoren, die größer als 5 cm in größter Ausdehnung waren (T3) bzw. Tumoren, die die Nachbarorgane infiltrierte (T4). Das progressionsfreie Überleben nach einem, fünf bzw. sieben Jahren lag für T1/T2-Tumoren bei 90,2%, 76,3% bzw. 74,8%. Das Gesamtüberleben lag nach fünf bzw. sieben Jahren bei 82,3% bzw. 77,4%. Bei Patienten mit einem größeren Primärtumor (T3/T4-Tumoren) betrug die Wahrscheinlichkeit für das progressionsfreie Überleben nach einem, fünf bzw. sieben Jahren 73%, 52,8% bzw. 44,8%. Das Gesamtüberleben lag nach fünf bzw. sieben Jahren bei 58,7% bzw. 46,3% (Abb. 10–11 und Tabellen 13–14).

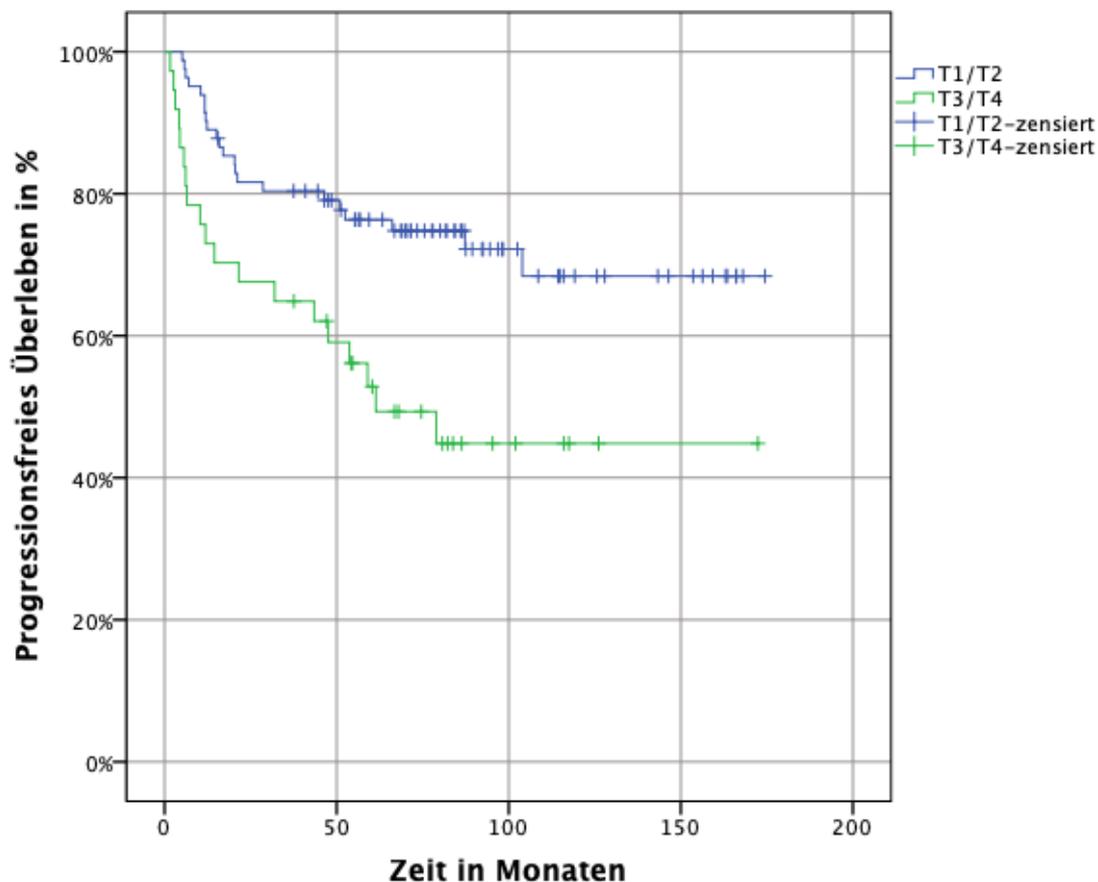


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit T1/T2 (blaue Linie) versus T3/T4 (grüne Linie) ($p=0,004$)

Progressionsfreies Überleben				
Tumorgröße (T)	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
T1/T2	131,3	7,9	115,9	146,8
T3/T4	92,5	12,8	67,5	117,5
Gesamt	119,4	7,0	105,7	133,0

Tabelle 13: Konfidenzintervalle des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit T1/T2 und T3/T4

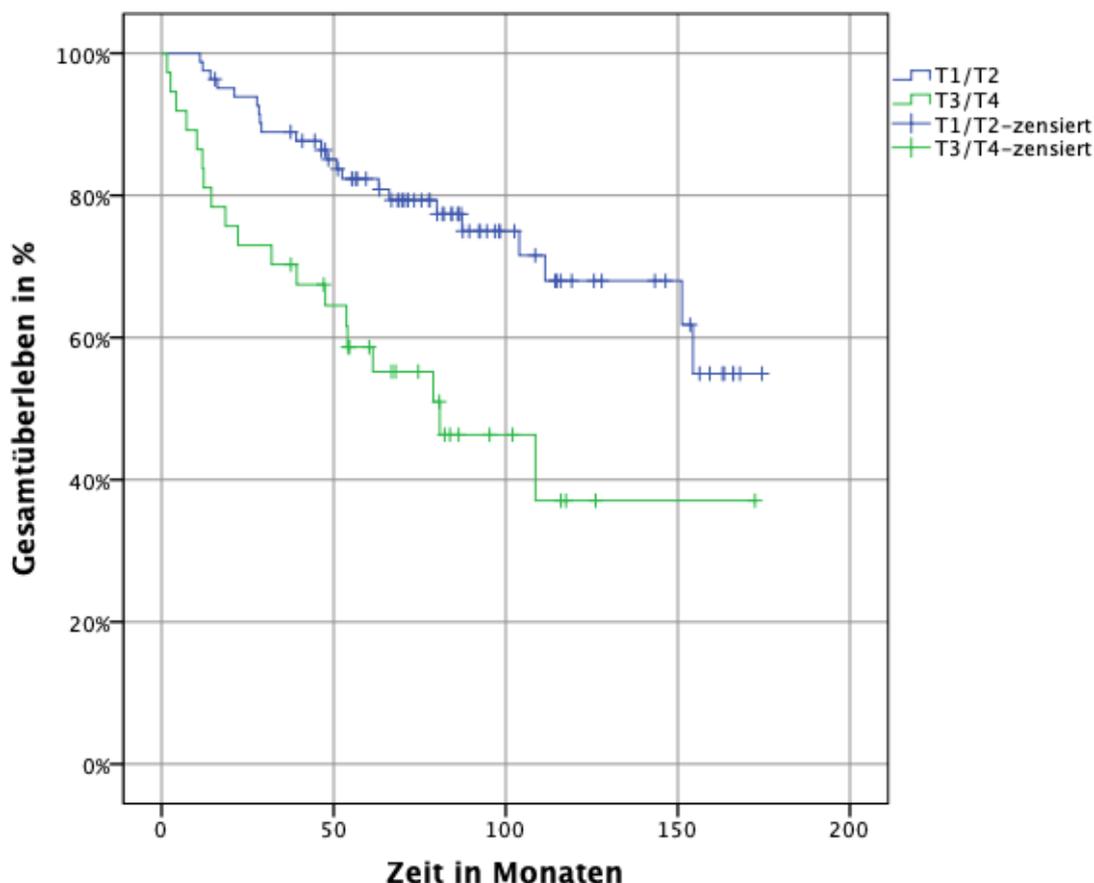


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der Patienten mit T1/T2 (blaue Linie) versus T3/T4 (grüne Linie) ($p=0,001$)

Gesamtüberleben				
Tumorgroße (T)	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
T1/T2	134,4	7,1	120,4	148,4
T3/T4	92,6	12,5	68,1	117,0
Gesamt	121,4	6,6	108,6	134,3

Tabelle 14: Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens der Patienten mit T1/2 und T3/4

3.5.3 Überlebensraten in Abhängigkeit vom Geschlecht

Von den insgesamt 23 Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, waren zehn Patienten männlich. Sieben dieser männlichen Patienten hatten ein lokoregionäres Rezidiv und drei Patienten Fernmetastasen. Acht weibliche Patienten entwickelten im Nachbeobachtungszeitraum ein lokoregionäres Rezidiv des Analkarzinoms und fünf weitere weibliche Patienten entwickelten Fernmetastasen. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Rezidiven und dem Geschlecht. Das progressionsfreie Überleben lag für die männlichen Patienten nach einem Jahr bzw. fünf Jahren nach Therapieende bei 76,5% bzw. 58,5%. Nach 60 Monaten Nachbeobachtungszeit traten in der männlichen Patientengruppe keine weiteren Ereignisse mehr auf. Das progressionsfreie Überleben bei den weiblichen Patienten lag nach einem, fünf und sieben Jahren bei 88,2%, 73,2% bzw. 68,1% ($p=0,106$).

Das Gesamtüberleben betrug nach fünf und sieben Jahren 73,4% bzw. 67,8% für die männlichen und 78,1% bzw. 71,2% für die weiblichen Patienten ($p=0,49$). Weder für das progressionsfreie Überleben noch für das Gesamtüberleben zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für das männliche oder weibliche Geschlecht, wie in den Abbildungen 12 und 13 dargestellt. Die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle finden sich in Tabelle 15 und in Tabelle 16.

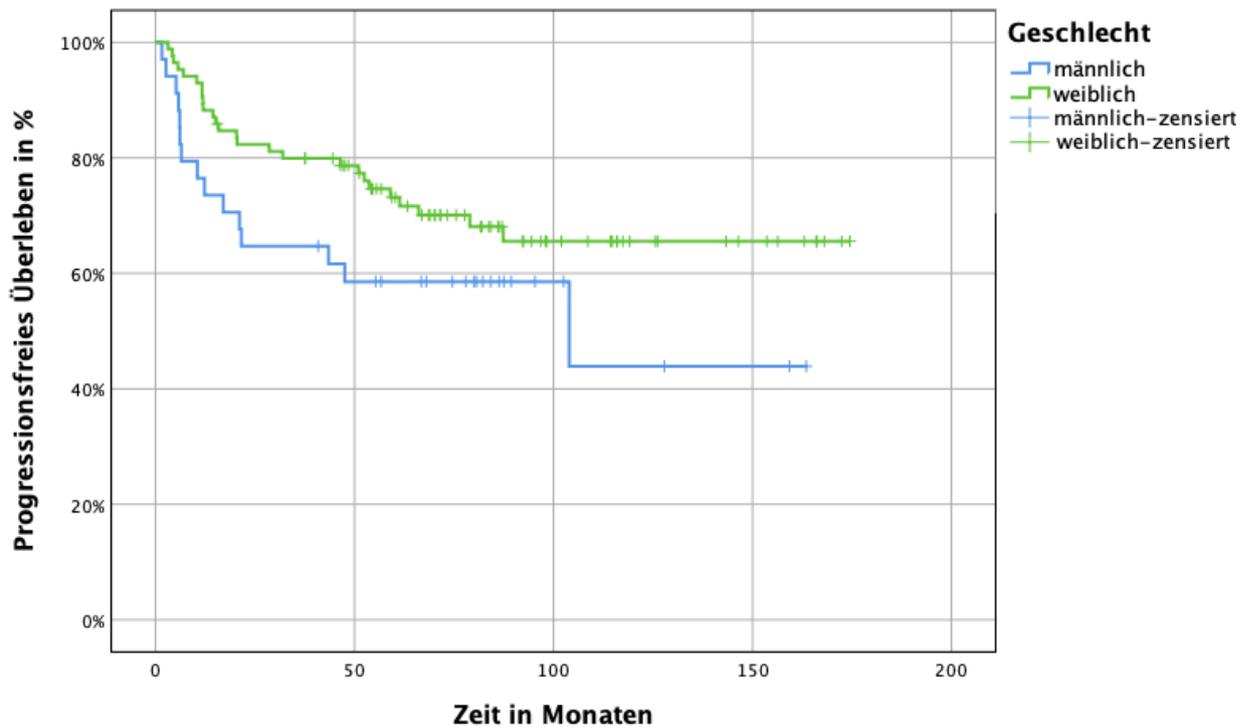


Abbildung 12: Progressionsfreies Überleben der männlichen (blaue Linie) versus weiblichen Patienten (grüne Linie) ($p=0,106$)

Progressionsfreies Überleben				
Geschlecht	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
männlich	93,2	13,7	66,4	120,0
weiblich	126,4	7,8	111,0	141,7
Gesamt	119,4	7,0	105,7	133,0

Tabelle 15: Konfidenzintervalle des progressionsfreien Überlebens der männlichen und weiblichen Patienten

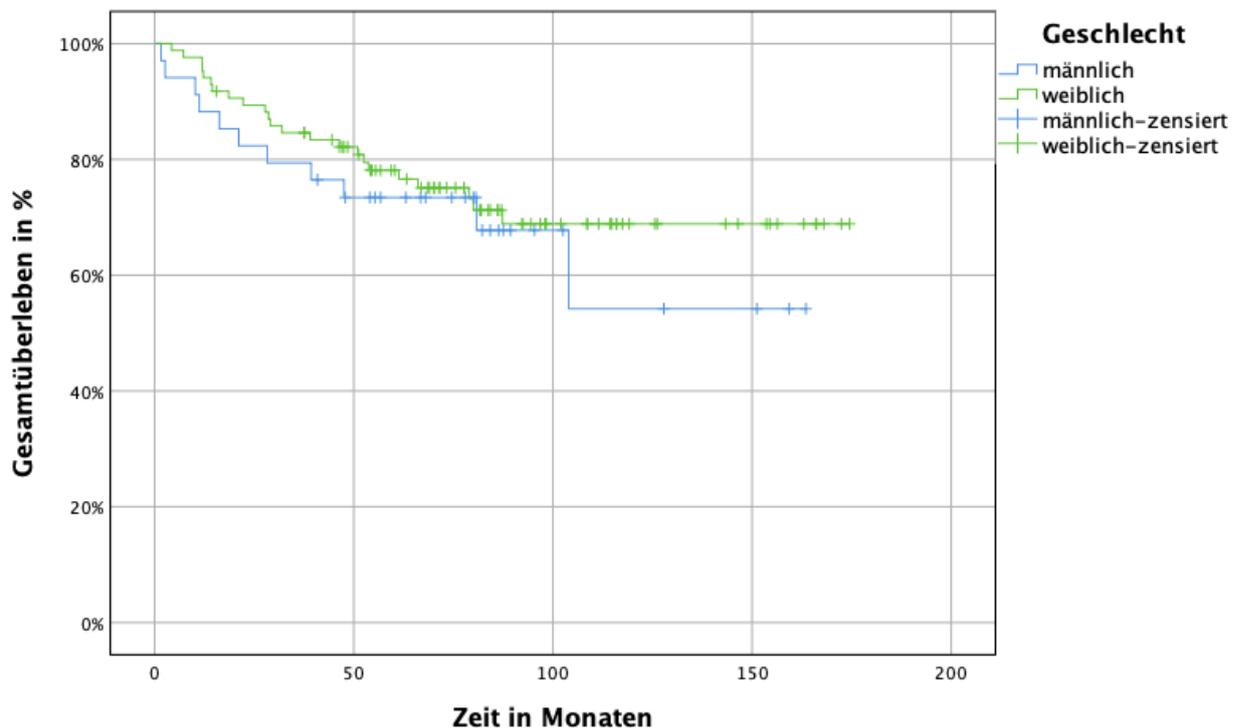


Abbildung 13: Gesamtüberleben der männlichen (blaue Linie) versus weiblichen Patienten (grüne Linie) ($p=0,49$)

Gesamtüberleben				
Geschlecht	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
männlich	112,6	12,7	87,8	137,4
weiblich	133,2	7,3	118,8	147,5
Gesamt	130,0	6,4	117,3	142,6

Tabelle 16: Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens der männlichen und weiblichen Patienten

3.5.4 Überlebensraten in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

Ein Vergleich der Subgruppen der Patienten, die eine Bestrahlung mit IMRT ($n=36$) oder eine 3D-konformale Bestrahlung mit Photonen und Elektronen erhielten ($n=38$), zeigte weder im progressionsfreien ($p=0,98$) noch im Gesamtüberleben ($p=0,44$) einen statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 17 und Tabelle 18). Das progressionsfreie Überleben der Patientengruppe mit 3D-konformaler Bestrahlung lag nach einem, fünf bzw. sieben Jahren bei 85,4%, 69,4% bzw. 65,4%. Das progressionsfreie Überleben der Patientengruppe mit IMRT Bestrahlung lag nach einem Jahr bei 83,8% und nach fünf Jahren bei 68,3%. Nach 60 Monaten Nachbeobachtungszeit traten in der IMRT-Patientengruppe keine weiteren Ereignisse mehr auf.

Das Gesamtüberleben betrug mit 3D-konformaler Bestrahlung nach fünf bzw. sieben Jahren 76,8% bzw. 70% und mit IMRT-Bestrahlung 69,3% bzw. 63,6%.

Progressionsfreies Überleben							
Technik	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall		1 Jahr	SA	P-Wert (Log-Rank)
			Untere Grenze	Obere Grenze			
			3D-CRT/Elektronen	119,5			
IMRT	59,4	4,8	50,0	68,8	83,8%	6,1%	
Gesamt	119,4	7,0	105,7	133,0	84,9%	3,3%	0,98

Tabelle 17: Progressionsfreies Überleben der beiden Subgruppen IMRT vs. 3D-CRT + Elektronen nach einem Jahr

Gesamtüberleben							
Technik	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall		5 Jahre	SA	P-Wert (Log-Rank)
			Untere Grenze	Obere Grenze			
			3D-CRT/Elektronen	123,8			
IMRT	63,0	3,9	55,2	70,7	69,3%	8,3%	
Gesamt	121,4	6,6	108,6	134,3	74,9%	4,0%	0,44

Tabelle 18: Gesamtüberleben der beiden Subgruppen IMRT vs. 3D-CRT + Elektronen nach fünf Jahren

SA=Standardabweichung, IMRT=Intensitätsmodulierte Radiotherapie, 3D-CRT=dreidimensionale konformale Radiotherapie, p-Wert=Wahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$)

3.6 Spätnebenwirkungen

Es konnten 80 der 119 Patienten im Rahmen der Nachsorge zu chronischen Toxizitäten befragt werden. 34 Patienten waren verstorben und fünf Patienten gingen im Verlauf der Nachsorge verloren (Lost To Follow-Up).

Von den 80 befragten Patienten gaben fünf Patienten Grad 3-Toxizitäten an. Davon gaben zwei Patienten neben einer Proktitis Grad 3 eine Dyspareunie Grad 3 an. Ein weiterer Patient berichtete, nach Abschluss der Radiochemotherapie des Analkarzinoms beschwerdefrei gewesen zu sein und seit einer im Intervall durchgeführten OP bei Hämorrhidalleiden mit anschließender Fistelung unter schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen zu leiden (Schmerzen Grad 3, Proktitis Grad 3). Wie bereits erwähnt, sind Folgeoperationen im Hochdosisgebiet der Strahlentherapie mit einem erhöhten Toxizitätsrisiko verbunden. Aus Tabelle 19 wird ersichtlich, dass vor allem Grad 1 und 2 Nebenwirkungen angegeben wurden und ernsthafte Nebenwirkungen (Grad 3) selten auftraten. Grad 4-Toxizitäten wurden nicht beobachtet.

Chronische Toxizität	Anzahl der Patienten		
	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Schmerz	10	1	2
Mitktionsfrequenz	12	5	0
Zystitis	4	0	0
Inkontinenz (Harn)	13	2	0
Diarrhoe	4	4	0
Proktitis	28	5	4
Dyspareunie	7	10	2
Erektile Dysfunktion	4	6	0
Libido	9	1	0
Stuhlinkontinenz	6	5	0
Stuhlfrequenz	8	0	0

Tabelle 19: Chronische Toxizitäten in Gradeinteilungen nach CTCAE v3.0

80 Patienten wurden in der Nachuntersuchung auch zu Dyspareunie, erektiler Dysfunktion, Libido, Stuhlinkontinenz und Stuhlfrequenz befragt. Einige Patienten gaben hier keine Auskunft. Die Frage nach einer Dyspareunie wurde von 57 weiblichen Patienten beantwortet. Eine Dyspareunie Grad 3 wurde von zwei Patienten angegeben, Grad 2 gaben zehn Patienten an und Grad 1 sieben Patienten.

Wie aus Tabelle 19 ersichtlich, waren auch hier vor allem Nebenwirkungen Grad 1 und 2 zu verzeichnen.

Die Auswertung der akuten Nebenwirkungen in der hier vorliegenden retrospektiven Arbeit waren aufgrund von lückenhafter oder fehlender Dokumentation in den Patientenakten nicht möglich.

3.7 Lebensqualität

Von den insgesamt 80 lebenden Patienten haben 67 an der Befragung zur Lebensqualität teilgenommen, was einer Response-Rate von 83,75% entspricht (s. Tabelle 20).

	gesamt	männlich	weiblich
Anzahl n	67	16	51
Anteil in %	100	23,9	76,1

Tabelle 20: Geschlechtsverteilung des LQ-Fragebogenkollektivs

EORTC QLQ-C30

Eine gute Lebensqualität bzw. Funktionalität geht bei den Funktionsskalen und der globalen Lebensqualität mit hohen Werten einher, wobei 100 die beste Punktzahl ist. Bei den Symptomskalen verhält es sich genau anders – hier stehen hohe Werte für eine Symptomverschlechterung bzw. für eine schlechtere Lebensqualität.

Die Ergebnisse der Auswertung des QLQ-C30-Fragebogens sind der Tabelle 21 zu entnehmen. Für das vorliegende Patientenkollektiv zeigen die Funktionsskalen Werte im oberen Drittel, was mit einer guten Lebensqualität gleichzusetzen ist.

Nach Radiochemotherapie wurde vom Patientenkollektiv eine geringe Beeinträchtigung im körperlichen Befinden (MW 74,78, \pm 27,85) und in der Rollenfunktion (MW 71,39, \pm 34,30) angegeben. Auch in der kognitiven (MW 79,85, \pm 28,80), der emotionalen (MW 73,96, \pm 27,35) und der sozialen Rolle (MW 72,39, \pm 35,00) gaben die Patienten eine gute Lebensqualität nach abgeschlossener Therapie bei Analkarzinom an, wobei hier die kognitive Funktion am besten abschnitt. Die Score-Mittelwerte der Symptomskalen und Symptomeinzelmessungen befinden sich im unteren Drittel und lassen auf eine geringe Symptomausprägung und somit ebenfalls auf eine gute Lebensqualität schließen, wie in Tabelle 13 dargestellt. Am häufigsten von den Patienten beklagte Symptome waren die Fatigue (MW 31,01, \pm 30,62) und die Schlafstörung (MW 28,86, \pm 34,76).

QLQ-C30	Anzahl (n)	Score	
		Mittelwert (MW)	Standardabweichung (\pm)
Funktionsskalen			
Körperliches Befinden	67	74,78	27,85
Rollenfunktion	67	71,39	34,30
Kognitive Funktion	67	79,85	28,80
Emotionale Funktion	67	73,96	27,35
Soziale Funktion	67	72,39	35,00
Symptomskalen			
Fatigue	67	31,01	30,62
Übelkeit/Erbrechen	67	3,98	10,50
Schmerz	67	22,39	29,67
Symptomeinzelmessungen			
Dyspnoe	67	18,91	29,14
Schlafstörung	67	28,86	34,76
Appetitlosigkeit	67	9,95	23,93
Obstipation	67	9,60	21,69
Diarrhoe	67	24,62	33,99
Finanzielle Schwierigkeiten	67	22,39	34,03
Globale Lebensqualität	67	63,56	23,25

Tabelle 21: EORTC QLQ-C30-Auswertung

Ein hoher Score bei Symptomskalen bzw. Symptomeinzelmessungen steht für eine höhere Symptomausprägung und für eine schlechtere Lebensqualität; ein hoher Score bei den Funktionsskalen bzw. der globalen Lebensqualität steht für ein hohes Funktionsniveau und somit für eine bessere Lebensqualität; Score von 0–100.

EORTC QLQ-C30 Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung

Da die Erfassung der Lebensqualität nur nach Therapieende erfolgte und keine nachträgliche Erfassung der Lebensqualität vor Behandlungsbeginn möglich war, wurden die Scores der hier vorliegenden Studie mit den Scores der Allgemeinbevölkerung verglichen. Als Basis hierfür wurde eine Studie von Hinz et al. aus dem Jahr 2014 verwendet.

Vergleicht man die Scores unseres Patientenkollektivs mit den Daten der deutschen Allgemeinbevölkerung, so stehen Punktdifferenzen von 10 und weniger für eine „leichte Veränderung“, während Punktdifferenzen von 10–20 bzw. mehr als 20 für eine „moderate“ bzw. eine „starke Veränderung“ stehen.

Im Vergleich zu der deutschen Normstichprobe zeigten sich für das hier vorliegende Patientenkollektiv insgesamt schlechtere Ergebnisse für die Funktionsskalen, die Symptomskalen, die Symptomeinzelmessungen sowie für die globale Lebensqualität. Für das Patientenkollektiv ergab sich im Vergleich mit der deutschen Normalbevölkerungs-Stichprobe jeweils nur eine leichte Verschlechterung für die Symptome Übelkeit/Erbrechen (+1,78), Schmerzen (+5,69), Appetitlosigkeit (+6,15) und Obstipation (+7,4). Eine leichte Verschlechterung zeigte sich auch im Vergleich der emotionalen Funktion des vorliegenden Patientenkollektivs mit der der Allgemeinbevölkerung (-9,54). Starke Unterschiede von über 20 Punkten zeigten sich bei dem Symptom Diarrhoe und in der sozialen Funktion. Letztere zeigte im Vergleich mit den Daten der Allgemeinbevölkerung die höchste Abweichung in der Funktionsskala an (-21,02). Am auffälligsten bei den Einzelmessungen der Symptome war die Diarrhoe, welche mit einer Steigerung von 22,12 Punkten eine starke Verschlechterung im Vergleich mit der Normstichprobe darstellt (Allgemeinbevölkerung Score-MW 2,5 vs. Score-MW der Patienten der vorliegenden Untersuchung 24,62).

Eine moderate Verschlechterung der Scores im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung findet sich bei den Funktionen körperliches Befinden (-17,42), Rollenfunktion (-19,01) und kognitive Funktion (-13,65). Bei den Symptomskalen und Symptomeinzelmessungen zeigten sich im Vergleich mit der Normalbevölkerung moderate Veränderungen bei der Fatigue (-15,51), der Dyspnoe (-11,41), der Schlafstörung (-16,46) und den finanziellen Schwierigkeiten (-17,59). Insgesamt gab das vorliegende Patientenkollektiv im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung eine schlechtere globale Lebensqualität an, welche in der Punktdifferenz mit 11,44 Punkten jedoch moderat war (Score-MW 63,56 vs. Score-MW 75,0). Details zum Vergleich der Lebensqualität des vorliegenden Patientenkollektivs mit der deutschen Allgemeinbevölkerung sind der Tabelle 22 zu entnehmen.

QLQ-C30	Allgemeinbevölkerung (n=2448)	Patienten dieser Untersuchung (n=67)
Funktionsskala		
Körperliches Befinden	92,2	74,78
Rollenfunktion	90,4	71,39
Kognitive Funktion	93,5	79,85
Emotionale Funktion	83,5	73,96
Soziale Funktion	93,4	72,39
Symptomskalen		
Fatigue	15,5	31,01
Übelkeit/Erbrechen	2,2	3,98
Schmerz	16,7	22,39
Symptomeinzelmessungen		
Dyspnoe	7,5	18,91
Schlafstörungen	12,4	28,86
Appetitlosigkeit	3,8	9,95
Obstipation	2,2	9,60
Diarrhoe	2,5	24,62
Finanzielle Schwierigkeiten	4,8	22,39
Globale Lebensqualität	75,0	63,56

Tabelle 22: QLQ-C30-Lebensqualität Vergleich der Scores der Patienten der vorliegenden Untersuchung mit der Allgemeinbevölkerung

Ein hoher Score bei Symptomskalen bzw. Symptomeinzelmessungen steht für eine höhere Symptomausprägung und für eine schlechtere Lebensqualität; ein hoher Score bei den Funktionsskalen bzw. der globalen Lebensqualität steht für ein hohes Funktionsniveau und somit für eine bessere Lebensqualität; Score von 0–100; n=Anzahl.

EORTC QLQ-CR29

Wie in der Auswertung des QLQ-C30 steht beim QLQ-CR29 ein hoher Score bei der Funktionsskala bzw. bei den Funktionseinzelmessungen für eine bessere Funktionalität und somit für eine gute Lebensqualität, während hohe Scores auf den Symptomskalen bzw. bei den Symptomeinzelmessungen für eine höhere Symptomausprägung und somit schlechtere Lebensqualität stehen.

Insgesamt befanden sich alle Mittelwerte der Scores für die Funktionsskala und die Funktionseinzelmessungen im oberen Drittel und stehen für eine gute Lebensqualität mit überdurchschnittlicher Zufriedenheit der Patienten. Die Patienten gaben geringe Einschränkungen das Körperbild, die Sorge um das Gewicht, die Sorge um die Gesundheit und das sexuelle Interesse betreffend an. Frauen hatten einen höheren Score das sexuelle Interesse betreffend als Männer des vorliegenden Patientenkollektivs (MW 75,70, \pm 32,79 vs. MW 62,50, \pm 34,16). Neben dem sexuellen Interesse der männlichen Patienten erreichte die Einzelmessung Sorge um die Gesundheit mit 63,64 (\pm 34,95) den niedrigsten Mittelwert bei den Funktionsscores. Die Sorge um das Gewicht (MW 78,61, \pm 27,03) und die Einzelmessung Körperbild (MW 72,80, \pm 31,97) erreichten neben dem sexuellen Interesse der weiblichen Patienten die höchsten Score-Mittelwerte.

Die Symptomskalen und Symptomeinzelmessungen lagen im unteren und mittleren Drittel und zeigten eine insgesamt geringe bis moderate Ausprägung der Symptome bzw. eine gute Lebensqualität. Die höchsten Werte bzw. die am häufigsten ausgeprägten Symptome wurden bei der Impotenz der männlichen Patienten (MW 68,89, \pm 34,43), dem unfreiwilligem Darmgasentweichen (MW 45,16, \pm 37,25), der Dyspareunie der weiblichen Patienten (MW 38,89, \pm 41,02), dem häufigen Wasserlassen (MW 38,81, \pm 30,48) und der wunden Haut perianal/peristomal (MW 31,75, \pm 36,13) angegeben. Selten wurden von den Analkanalkarzinompatienten Miktionsbeschwerden beklagt (MW 5,47, \pm 17,98). Die Ergebnisse des EORTC QLQ-CR29 finden sich in der Tabelle 23.

QLQ-CR29	n	Score	
		MW	SA
Funktionsskala			
Körperbild	67	72,80	31,97
Funktionseinzelmessungen			
Sorge um Gewicht	67	78,61	27,03
Sorge um Gesundheit	67	63,64	34,95
Sexuelles Interesse (Frauen)	51	75,70	32,79
Sexuelles Interesse (Männer)	16	62,50	34,16
Symptomskalen			
Häufige Stuhlgänge	67	24,07	26,40
Häufiges Wasserlassen	67	38,81	30,48
Blut/Schleim im Stuhl	67	10,70	15,54
Symptomeinzelmessungen			
Harninkontinenz	67	16,42	29,80
Miktionsbeschwerden	67	5,47	17,98
Abdominalschmerzen	67	15,42	25,51
Schmerzen anal/rektal	67	21,21	32,89
Gebälhtes Abdomen	67	22,89	33,44
Mundtrockenheit	67	25,87	32,21
Haarausfall	67	16,91	30,36
Geschmacksprobleme	67	13,43	30,18
Unfreiwilliges Darmgasentweichen	67	45,16	37,25
Wunde Haut perianal/peristomal	67	31,75	36,13
Peinlichkeit wegen Stuhlgang/ Stoma	67	27,42	37,46
Dyspareunie (w)	51	38,89	41,02
Impotenz (m)	16	68,89	34,43

Tabelle 23: EORTC QLQ-CR29-Auswertung

Ein hoher Score auf der Symptomskala bzw. bei den Symptomeinzelmessungen steht für eine höhere Symptomausprägung und für eine schlechte Lebensqualität; ein hoher Score auf der Funktionsskala bzw. bei den Funktionseinzelmessungen steht für ein hohes Funktionsniveau und somit für eine gute Lebensqualität; Score von 0–100; n=Anzahl, MW=Mittelwert, SA=Standardabweichung, w=weiblich, m=männlich.

4. Diskussion

4.1 Onkologische Ergebnisse

Das Analkarzinom ist eine seltene Tumorerkrankung, die vermehrt beim weiblichen Geschlecht auftritt, mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 58. und 64. Lebensjahr (8, 23). Auch in der hier vorliegenden Arbeit hatten deutlich mehr Frauen als Männer ein Analkarzinom und das mittlere Erkrankungsalter des Patientenkollektivs lag bei 60 Jahren. Dies belegt, ähnlich wie die geschlechtsabhängigen Häufigkeitsverteilungen in der Literatur, dass Frauen ein 2,5-fach häufigeres Risiko haben, an einem Analkarzinom zu erkranken als Männer (5-7). In den letzten drei Jahrzehnten konnte ein Anstieg der Inzidenz des Analkarzinoms beobachtet werden (7, 80). Diese steigenden Zahlen lassen sich unter anderem durch die Zunahme von Risikofaktoren erklären. Hierzu zählt die persistierende Infektion mit HR-HPV als wichtigster prädisponierender Faktor bei der Entstehung des Analkarzinoms. Weitere Risikofaktoren sind eine Infektion mit HIV, die Anzahl der Sexualpartner, rezeptiver Analverkehr, sexuell übertragbare Krankheiten, Immunsuppression und Nikotinabusus (9, 11-14). Zudem ist bekannt, dass Frauen, die in der Anamnese HPV-induzierte Karzinome der Zervix, der Vulva oder der Vagina aufweisen, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ein vielfach erhöhtes Risiko haben, an einem Analkarzinom zu erkranken (19, 20).

Die Radiochemotherapie ist heute die Standardtherapie des Analkarzinoms in den Stadien I–III. Sie erlaubt den Erhalt der Schließmuskelfunktion und löste die bis in die 70er Jahre operativ durchgeführte radikale APR ab. Die Kombination aus Radiotherapie und simultaner Chemotherapie führte zu einer Verbesserung der Überlebensraten, wie in großen randomisierten Studien mehrfach aufgezeigt wurde (48, 49, 51, 54). Die APR ist heute vor allem als Salvage-Therapie bei Tumorpersistenz und lokalem Rezidiv indiziert. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die in der Literatur beschriebenen, sehr guten Ergebnisse nach einer Radiochemotherapie. Die Tabelle 24 zeigt eine Übersicht über die onkologischen Ergebnisse fünf großer randomisierter Studien im Vergleich zu den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit.

Studie, Author, Jahr	n	Therapie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Kolostomiefreies Überleben
UKCCCR-ACT I, Arnott et al., 1996 Long-term-update ACT I Northover et al., 2010	577	1) 45 Gy ± Boost (15-20 Gy) 2) + 5-FU/MMC	5 Jahre: 1) 53% 2) 58%	-	5 Jahre: 1) 36,8% 2) 46,9%
RTOG 87-04/ ECOG 1289, Flam et al., 1996	291	1) 45-50,4 Gy + 5-FU 2) + MMC (Residualtumor/ keine Vollremission: Becken-RT 9 Gy + 5-FU/ Cisplatin)	4 Jahre: 1) 71% 2) 78%	-	4 Jahre: 1) 59% 2) 71%
EORTC 22861, Bartelink et al., 1997	110	1) RT 45 Gy + Boost (15-20Gy) 2) + 5-FU/MMC	5 Jahre: 1) 52% 2) 57%	5 Jahre: 1) 43% 2) 61%	5 Jahre: 1) 40% 2) 72%
RTOG 98-11, long-term update Gunderson et al., 2012	649	1) RT 45-59 Gy + 5-FU/MMC 2) RT 45-59 Gy + 5-FU/Cisplatin	5 Jahre: 1) 78% 2) 71%	-	5 Jahre: 1) 72% 2) 65%
ACT II, James et al., 2013 Glynne-Jones et al., 2014	940	1) 50,4 Gy + 5-FU/MMC 2) 50,4Gy + 5-FU/Cisplatin 1/2) + Erhaltungs-CTX (5-FU/Cisplatin)	-	3 Jahre: 1) 73% 2) 72% 1/2) 73/74%	5 Jahre: 1) 68% 2) 65% 1/2) 68/70%
Daten dieser Untersuchung	119	RT 54/59,4 ± 5-FU/MMC	5 Jahre: 76,8%	5 Jahre: 69%	5 Jahre: 77,4%

Tabelle 24: Übersicht der Ergebnisse großer randomisierter Studien

n=Anzahl, CTX=Chemotherapie, RT=Radiotherapie, Gy=Gray, 5-FU=Fluoruracil, MMC=Mitomycin C

Die Ergebnisse der großen randomisierten Studien finden sich auch in der hier vorliegenden retrospektiven Arbeit wieder. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und des kolostomiefreien Überlebens nach fünf Jahren betragen 76,8%, 69% bzw. 77,4%. Sie liegen damit eher im oberen Drittel der in der Literatur beschriebenen Werte von 57–78%, 61–73% bzw. 46,9–72% nach kombinierter Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C (48-51, 53, 54, 66).

Aufgrund von Alter, Vorerkrankungen oder schlechter Verträglichkeit haben 14 von 119 Patienten eine Abweichung zur Standardtherapie erhalten. So wurden neun Patienten alleinig bestrahlt und fünf Patienten erhielten zur Bestrahlung alleinig 5-FU oder MMC oder nur einen der beiden Zyklen Chemotherapie mit 5-FU/MMC. In der Literatur findet man retrospektiv vergleichende Studien, die keine Unterschiede einer alleinigen Bestrahlung gegenüber einer kombinierten Radiochemotherapie bei älteren Patienten aufzeigten.

Eingeschlossen in die Studien wurden ältere, multimorbide Patienten mit Tumorstadien I–II und untersucht wurden die onkologischen Endpunkte Gesamtüberleben und kolostomiefreies Überleben, welche statistisch nicht signifikant waren (81, 82). Buckstein et al. untersuchten retrospektive Patientengruppen mit und ohne konkomitanter Chemotherapie bei T1 N0-Tumoren und zeigten, dass sich zwischen der Patientengruppe, die eine alleinige Bestrahlung erhielt, und der Patientengruppe mit Radiochemotherapie das krebspezifische Überleben (84% vs. 90%, $p=0,1$), das krankheitsfreie Überleben (82% vs. 82%, $p=0,9$) und auch das kolostomiefreie Überleben ($p=0,6$) nicht signifikant unterschied. Allerdings war das 5-Jahres-Überleben der Patienten, die eine alleinige Bestrahlung erhielten, signifikant schlechter (61% vs. 73%, $p=0,002$). Nach Propensity-Score-Analyse war auch im Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Patientengruppen zu beobachten (81). Große randomisierte Studien haben gezeigt, dass für lokal fortgeschrittene T3/T4-Tumoren und Lymphknotenmetastasen eine Radiochemotherapie in signifikant besseren Ergebnissen der lokalen Kontrollraten und des kolostomiefreien Überlebens resultiert (48, 49). In der hier vorliegenden Untersuchung hatten die Patienten, die alleinig bestrahlt wurden, neben ihrem fortgeschrittenem Alter und ihrer Polymorbidität kleine bis mittelgroße Tumoren (T1–T3). In der Literatur wurde kontrovers diskutiert, ob für kleinere T1/T2-Tumoren und bei negativem Lymphknotenstatus die zusätzliche Gabe der Chemotherapie zur Bestrahlung indiziert ist (81-83).

Fünf Jahre nach der Radiochemotherapie lagen das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben des vorliegenden Patientenkollektivs bei 76,8% und bei 69%. In der Literatur variieren die Angaben zum Gesamtüberleben. In zwei großen Phase-III-Studien – UKCCCR-ACT I und EORTC 22861 – konnte die Überlegenheit der Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Bestrahlung bestätigt werden (48, 49). Sowohl in der lokoregionären Tumorkontrolle als auch im progressionsfreien und kolostomiefreien Überleben war die RCT der alleinigen Bestrahlung überlegen. In der UKCCCR-ACT I-Studie erfolgte ein Vergleich von 577 Analkarzinompatienten, die eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 45 Gy in fünf Wochen und anschließendem Boost erhielten, mit der Patientengruppe, die eine Bestrahlung plus Chemotherapie mit 5-FU und MMC erhielt. Es zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,1 Jahren eine Verbesserung der lokoregionären Rezidivrate zugunsten des Radiochemotherapie-Arms (33,8% vs. 59,1%). Ebenfalls konnte nach kombinierter Radiochemotherapie eine signifikante Reduzierung des Risikos, an einem Analkarzinom zu versterben, festgestellt werden ($p=0,004$) (50).

In der EORTC 22861, einer randomisierten Phase-III-Studie, wurde bei ähnlichem Studienaufbau bei 110 Patienten ebenfalls die RT mit der RCT verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass der Radiochemotherapie-Arm hinsichtlich des kolostomiefreien Überlebens (72% vs. 40%) und des progressionsfreien Überlebens (61% vs. 43%) dem RT-Arm signifikant überlegen war. Auch die komplette Remissionsrate und die lokale Tumorkontrollrate waren im RCT-Arm besser (49). Sowohl in der UKCCCR ACT I-Studie, als auch in der EORTC 22861-Studie konnte eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und des progressionsfreien Überlebens durch eine konkomitante Radiochemotherapie bestätigt werden.

Im Gesamtüberleben zeigte sich hingegen keine Überlegenheit für den Radiochemotherapie-Arm im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung. Das Gesamtüberleben für die Patienten mit Radiochemotherapie lag in der UKCCCR ACT I-Studie bei 58% und in der EORTC 22861-Studie bei 57%.

Im Vergleich mit den Ergebnissen dieser beiden Studien zeigte die hier vorliegende Untersuchung ein besseres Gesamtüberleben nach fünf Jahren. Auch im progressionsfreien Überleben war die hier vorliegende retrospektive Studie der EORTC 22861-Studie überlegen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass in beiden Studien im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit (UKCCCR ACT I und EORTC 22861) die Boostbestrahlung erst nach einem Intervall von sechs Wochen erfolgte. Die Therapiepausen wurden damals geplant durchgeführt, um akute Nebenwirkungen abklingen zu lassen. In den aktuellen Therapieempfehlungen finden solche geplanten „Split-Course-Bestrahlungen“ keine Anwendungen mehr. In der Literatur konnte gezeigt werden, dass die lokoregionäre Kontrollrate ohne Therapieunterbrechung signifikant besser war als mit geplanter Therapieunterbrechung (84,5% vs. 61,5%, $p=0,03$) (84, 85). Desweiteren wirkten sich lange Gesamtbehandlungszeiten nachteilig auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und auf das lokoregionäre Versagen aus, wie in einer Analyse von sieben Phase-II- und Phase-III-Studien der Jahre 1987 bis 2008 gezeigt werden konnte (86). Das verabreichte Chemotherapieregime zur Strahlentherapie hat ebenfalls Einfluss auf die onkologischen Ergebnisse, wie in der RTOG 87-04/ECOG 1289-Studie gezeigt werden konnte. Die Patienten wurden randomisiert, 145 Patienten erhielten eine Strahlentherapie mit 5-FU und 146 Patienten eine Bestrahlung mit 5-FU und MMC. Dabei zeigten sich Vorteile im krankheitsfreien Überleben (73% vs. 51%, $p=0,0003$) und im kolostomiefreien Überleben (71% vs. 59%, $p=0,014$) für die Patientengruppe mit 5-FU/MMC. Zudem zeigte sich eine insgesamt niedrigere Kolostomierate (9% vs. 22%, $p=0,002$) (51). Auch die Reduktion, Verzögerung oder das Weglassen des zweiten Zyklus Chemotherapie waren mit einem schlechteren progressionsfreien Überleben und einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert, wie in einer aktuellen Post-hoc-Analyse der ACT II-Studie gezeigt werden konnte (87).

Die onkologischen Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit sind vergleichbar mit den oben genannten Studien. Die genannten Studien unterscheiden sich jedoch bezüglich der Bestrahlungstechniken, der applizierten Bestrahlungs- und Chemotherapiedosis sowie der Chemotherapiezyklen, was einen Vergleich der Studienergebnisse mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit erschwert.

Durch die seit den 1990er Jahren etablierte kombinierte Radiochemotherapie konnte die Anzahl der erforderlichen Kolostomien bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Analkarzinomen reduziert werden. In den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Patienten ohne Kolostoma im Gesamt- und progressionsfreiem Überleben ($p=0,001\%$ vs. $p<0,0001\%$). Daten aus der Literatur bestätigen diese Beobachtung: In bisherigen Studien lag das 5-Jahres-Überleben für Patienten nach kurativer Salvage-Radiatio und Kolostomaanlage bei 44,5% (45). Eine kürzlich erschienene Metaanalyse ergab bei Patienten mit Salvage-Therapie ein Gesamtüberleben nach fünf Jahren von 45% (persistierende Tumoren) bzw. von 51% (Rezidivkrankungen) (47). Die ungünstigere Prognose von Patienten nach Kolostomie ist im Wesentlichen auf die fortgeschrittene Grunderkrankung bei dieser Patientengruppe zurückzuführen – so haben Patienten mit einem Kolostoma dieses in den meisten Fällen aufgrund eines Rezidivs oder persistierenden Tumors im Rahmen einer Salvage-Operation erhalten. Zudem liegen hier oftmals besonders große Tumoren vor, was die Prognose ebenfalls negativ beeinflusst (88).

Allgemein wird nach dem Zeitpunkt der Kolostomaanlage differenziert. So kann eine Kolostomaanlage vor Beginn der Radiochemotherapie erfolgen, meist aufgrund von Tumorobstruktion im Analbereich, Stuhlinkontinenz, ausgedehnten Abzessen oder einer ano-/rektovaginalen Fistel. Die Anlage des Kolostomas kann aber auch während oder nach Abschluss der kombinierten Therapie indiziert sein, zumeist aufgrund von persistierendem Tumor, einem Tumorrezidiv oder aufgrund von Therapie-nebenwirkungen (66, 88) – bei über der Hälfte der Patienten der hier vorliegenden Untersuchung ist die Kolostomaanlage im Rahmen der Salvage-Operation erfolgt. Insgesamt benötigten in der vorliegenden Studie 18 Patienten (15,1%) ein Kolostoma. Eine prätherapeutische protektive Kolostomaanlage wurde bei nur einem Patienten durchgeführt. Verglichen mit der Literatur, in der eine Rate von 10–15% prätherapeutischer Kolostomaanlagen beschrieben wird (66), lagen die Daten hierfür in der vorliegenden Arbeit deutlich darunter. Ein möglicher Grund hierfür könnte die Tatsache sein, dass mehr als zwei Drittel des vorliegenden Patientenkollektivs einen T1/T2-Tumor hatte, während in der ACT II-Studie die Hälfte der Patienten einen T3/T4-Tumor aufwies (T1/T2: 52%, T3/T4: 46%) (53, 66).

Die Angaben zur Inzidenz der prä- und posttherapeutischen Kolostomaanlage variieren in der Literatur. So beträgt diese in der ACT II-Studie 22%, in der multizentrischen Kohortenstudie von Sunesen et al. 26% und in der RTOG 98-11-Studie 10% (54, 66, 88, 89). Die Angaben der ACT II- als auch der RTOG 98-11-Studie beziehen sich auf die Patientengruppe mit kombinierter Radiochemotherapie mit MMC.

Auch im kolostomiefreien Überleben zeigten sich Abweichungen in den genannten Studien. In der RTOG 87-04/ECOG 1289, in der EORTC 22861, in der RTOG 98-11 und in der ACT II-Studie lag das Überleben ohne Kolostoma bei 71%, 72%, 72% und 68% (49, 51, 53, 54, 66). Eine weitere retrospektive Langzeitbeobachtungsstudie mit 101 Patienten zeigte eine kolostomiefreie Überlebensrate von 85%. Diese Studie schloss allerdings auch Patienten mit Analrandkarzinomen ein, was eine Erklärung für das bessere Ergebnis sein könnte. Andere Studien zeigten schlechtere Daten für das kolostomiefreie Überleben. Eine Analyse zweier multizentrischer Phase-II- und Phase-III-Studien (KANAL 2 und ACCORD 03) zeigte nach fünf Jahren ein kolostomiefreies Überleben von 66,6% (89). Verglichen hierzu lag das kolostomiefreie Überleben in der ACT I-Studie mit 46,9% deutlich unter den Ergebnissen der genannten Studien (50). Das kolostomiefreie Überleben der hier ausgewerteten Fälle lag mit 77,4% verglichen mit den Ergebnissen der Literatur im oberen Bereich bzw. war tendenziell besser als in den genannten großen randomisierten Studien. Eine Erklärung hierfür könnte die Verbesserung der Therapie des Analkarzinoms sein (weniger Salvage-Operationen, weniger Kolostomien), was in einer aktuellen Kohortenanalyse bei 560 Patienten im Zeitraum von 1990 bis 2014 gezeigt werden konnte (90). Eine weitere Erklärung für die besseren Ergebnisse der hier vorliegenden Studie könnte die kürzere Gesamtbehandlungszeit sein. Ben-Josef et al. haben die Therapiedauer in randomisierten Studien als wichtigen Einflussfaktor nachgewiesen. Lange Behandlungszeiten wirkten sich nachteilig auf die Kolostomierate und das Lokalversagen aus (91).

Weitere Einflussfaktoren, die in den großen Studien immer wieder erwähnt werden, sind die Tumorgöße, das Vorhandensein von palpablen Lymphknoten, das männliche Geschlecht, Hautulzerationen, ein verringerter Hämoglobinwert und eine nachgewiesene HPV-Infektion (32, 49, 52, 92, 93).

In der hier vorliegenden Untersuchung hatten Patienten mit positivem Lymphknotenbefall ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben ($p=0,026$) und progressionsfreies Überleben ($p=0,023$) als Patienten mit negativem Lymphknotenstatus. Dies spiegelt sich auch in der Literatur wider. In zwei prospektiven randomisierten Studien (EORTC 22861 und RTOG 98-11) wurde über den Zusammenhang eines schlechteren Gesamtüberlebens bei Patienten mit Lymphknotenbefall und dem männlichen Geschlecht berichtet (49, 94). Auch eine Analyse der Ergebnisse der ACT I-Studie im Hinblick auf prognostische Faktoren zeigte, dass befallene Lymphknoten mit einem höheren Risiko eines lokoregionären Versagens ($p=0,012$), einem höheren Risiko eines Tumortodes ($p=0,031$) sowie einem niedrigeren Gesamtüberleben ($p=0,006$) assoziiert sind (92). In der ACT II-Studie mit insgesamt 940 Patienten hatten 32% der Patienten einen positiven Lymphknotenstatus zu Therapiebeginn. Das progressionsfreie Überleben bei positivem Lymphknotenbefall war hier, wie auch in der ACT I-Studie, ebenfalls schlechter als bei Patienten mit negativem Lymphknotenstatus zum Behandlungsbeginn (67% vs. 76%) (53). Positive Lymphknoten sind ein ungünstiger prognostischer Faktor und verbunden mit einer hohen lokalen Rezidivrate und Verschlechterung des Gesamtüberlebens. Die hier vorliegende Arbeit unterstützt die Annahme der genannten Studien, dass der N-Status einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensraten hat.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigte sich auch zwischen der Tumorgroße und dem Überleben. In der hier vorliegenden Arbeit hatten fast zwei Drittel der Patienten ein T1/T2-Stadium (68,9%). Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten kleinerer bis mittlerer Tumoren (T1/T2) im progressionsfreien Überleben (T1/T2: 76,3% vs. T3/T4: 52,8%, $p=0,004$) als auch im Gesamtüberleben (T1/T2: 82,3% vs. T3/T4: 58,7%, $p=0,001$) nach fünf Jahren festgestellt werden. Kleine Tumoren haben ein insgesamt geringeres Risiko eines Lymphknotenbefalls mit unter 10% im Vergleich zu großen Tumoren mit über 30% (23). In der ACT II-Studie hatten 62% der Patienten einen N0-Status – ähnlich wie in der hier vorliegenden Arbeit. T1/T2-Tumoren kamen bei 52% der Patienten vor, während 46% der Patienten T3/T4-Tumoren hatten (66) – damit waren deutlich mehr lokal fortgeschrittene Tumoren in der Studie eingeschlossen als in der hier vorliegenden Untersuchung (T3: 17,6%).

Das progressionsfreie Überleben in der ACT II-Studie war nach drei Jahren für die kleinen bis mittleren Tumoren besser als für die größeren Tumoren (80% vs. 65%) (53, 66). Ajani et al. analysierten 2010 die Daten einer großen Phase-III-Studie. Die Analyse der RTOG 98-11 Daten zeigte ebenfalls, dass Tumoren mit einer Größe von über 5 cm in größter Ausdehnung mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben (47% vs. 60%, $p=0,0003$) sowie auch mit einem schlechteren Gesamtüberleben nach fünf Jahren assoziiert sind (60% vs. 77%, $p=0,0031$) (94). Auch in der PARADAC-Studie, in der sieben prospektive Phase-II- und Phase-III-Studien analysiert wurden, zeigte sich, dass die Tumorgroße mit der lokalen Rückfallrate korreliert und das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Überleben bei kleinen Ausgangstumoren besser waren ($p<0,001$, $p=0,027$, $p<0,001$) (86). Im Vergleich mit der hier vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse mit der genannten Literatur vergleichbar. In der ACT II-Studie waren insgesamt mehr fortgeschrittene T3/T4-Tumoren eingeschlossen als in der vorliegenden Untersuchung. Trotzdem zeigte sich in der ACT II-Studie kein schlechteres Ergebnis im progressionsfreien Überleben im Vergleich zu der hier vorliegenden Arbeit.

Neben dem stellt das Geschlecht einen weiteren Einflussfaktor in Bezug auf die onkologischen Ergebnisse dar. Mehrere Studien konnten zeigen, dass neben dem Lymphknotenstatus und der Tumorgröße das Geschlecht einen entscheidenden Einfluss auf die Überlebensraten hat. So weisen Männer mit Analkarzinom eine ungünstigere Prognose auf als Frauen (86, 92, 94). In einer Analyse der Ergebnisse der ACT I-Studie im Hinblick auf die prognostischen Faktoren hatten Männer verglichen mit Frauen ein 60% erhöhtes Risiko eines lokoregionären Rezidivs ($p=0,036$), ein 80% höheres Risiko am Analkrebs zu versterben ($p=0,039$) und ein 56% höheres Risiko im Gesamtüberleben ($p=0,008$) (92). Die Analyse der PARADAC-Studie zeigte, dass das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben nicht nur bei Patienten mit kleinen Tumoren ($p<0,001$, $p=0,027$) und einer kurzen Gesamtbehandlungszeit signifikant besser waren ($p=0,025$, $p=0,026$) – auch bei Frauen zeigten sich im Gesamtüberleben und im PFS signifikant bessere Ergebnisse ($p<0,001$, $p<0,001$) (86). Auch in der EORTC 22861-Studie zeigten sich für Frauen bessere Ergebnisse für das Überleben ($p=0,0034$) und die lokale Tumorkontrolle ($p=0,0028$) (49). Die besseren Überlebensraten weiblicher Patienten, die in der genannten Literatur beschrieben wurden, konnten in der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung jedoch nicht nachgewiesen werden. Grund hierfür könnte die geringe Fallzahl der männlichen Patienten und der daraus entstandene Bias sein – von insgesamt 119 Patienten waren 34 Patienten männlich.

Auch bei der Analyse und der Bewertung der Bestrahlungstechniken konnten – anders als in der Fachliteratur – in der hier vorliegenden Arbeit keine statistisch signifikanten Vorteile verzeichnet werden. Im durchgeführten Subgruppenvergleich (IMRT vs. 3D-konformaler Bestrahlung) zeigte sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der Patienten, die eine Bestrahlung in IMRT-Technik erhielten, verglichen mit den Patienten, die eine Bestrahlung in 3D-konformaler Technik erhalten hatten. Hingegen stützen zahlreiche Studien die Annahme, dass eine Bestrahlung mit IMRT einen Überlebensvorteil für die Patienten bedeutet. In einer registerbasierten Studie, welche Daten der National Cancer Data Base (NCDB) von insgesamt 6.814 Patienten auswertete und die Bestrahlungen von IMRT-Patienten mit denen von Patienten mit einer 3D-konformalen Radiatio verglich, zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben für Patienten mit IMRT-Bestrahlung ($p=0,0036$) (95). Ältere Bestrahlungstechniken (3- oder 4-Feld-Bestrahlungstechnik, Boost mit Elektronen oder Boost mit Brachytherapie) führten in Kombination mit Chemotherapie in der EORTC 22861-Studie zu einer schwerwiegenden lokalen Nebenwirkung, dem Analulkus. Mit moderneren Bestrahlungstechniken konnte nicht nur diese, sondern auch weitere Nebenwirkungen reduziert werden. Die IMRT hat sich mittlerweile als Standard etabliert, mit dem Vorteil der genaueren und nebenwirkungsärmeren Bestrahlungsmöglichkeit und konsekutiv einer geringeren Anzahl an Therapieunterbrechungen bzw. Therapieabbrüchen (23, 58, 60, 62). Dass in der hier vorliegenden Studie keine Vorteile einer Bestrahlung in IMRT-Technik nachgewiesen werden konnten, ist möglicherweise auf die zu geringen Patientenzahlen der Subgruppen zurückzuführen (IMRT: 36 vs. 3D-konformal: 38).

4.2 Spätnebenwirkungen

Neben den onkologischen Ergebnissen sind bleibende Spätnebenwirkungen und die daraus resultierende Lebensqualität wichtige Parameter in einer erfolgreichen Therapie. Man unterscheidet zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen.

In der vorliegenden Arbeit wurden vor allem leichte bis mittelgradige (Grad 1 und 2) Spätnebenwirkungen angegeben. Grad 3-Nebenwirkungen traten bei fünf (6,25%) Patienten auf, wobei es sich bei vier Patienten um eine höhergradige Proktitis (Grad 3) handelte. Die anderen Grad 3-Nebenwirkungen waren Schmerzen und Dyspareunie.

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zu den chronischen Toxizitäten nach einer Radiochemotherapie. In der EORTC 22861-Studie entwickelten elf der 110 Patienten nach alleiniger Radiatio bzw. RCT ein Analulkus, davon neun Patienten nach der Kombinationstherapie (49). Weitere höhergradige Spättoxizitäten waren neben dem Analulkus eine Fistelbildung, eine anale Perforation, eine operationsbedürftige rektale Stenosierung, eine Hautulzeration und eine posttherapeutische Fibrosierung im Bestrahlungsbereich. Insgesamt wurden bei 36 Patienten (32,7%) ernsthafte höhergradige Spätnebenwirkungen dokumentiert. Von diesen zeigten sich bei 30 Patienten (27,3%) höhergradige gastrointestinale Nebenwirkungen, vier Patienten (3,6%) entwickelten Hautnebenwirkungen und zwei Patienten (1,8%) wiesen urogenitale Nebenwirkungen auf. Insgesamt zeigten in der EORTC 22861-Studie 72 (65,5%) von 110 Patienten späte gastrointestinale Nebenwirkungen, 14 Patienten (12,7%) späte Hauttoxizitäten und sieben Patienten (6,4%) urogenitale Nebenwirkungen (49, 86).

In weiteren Studien (RTOG 98-11 und ACCORD 03) wurden ebenfalls deutlich mehr Grad 3- und 4-Nebenwirkungen dokumentiert. Insgesamt beklagten in der ACCORD 03-Studie 14 (4,5%) von 307 Patienten eine Diarrhoe Grad 3 und 4, 36 (11,7%) Patienten gaben Schmerzen im Analbereich mit Grad 3 und 4 an und bei 45 (14,7%) Patienten trat eine Stuhlinkontinenz Grad 3 und 4 auf (96). In der RTOG 98-11 longterm-update-Studie gaben 13,1% der Patienten Grad 3- und 4-Spätnebenwirkungen nach Radiochemotherapie mit 5-FU/MMC an (54). Vergleicht man die Spätnebenwirkungen der vorliegenden Arbeit mit der ACCORD 03-Studie, so fällt auf, dass weder höhergradige Diarrhoen noch Stuhlinkontinenzen auftraten. Verglichen mit dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit waren es in der RTOG 98-11- und in der ACCORD 03-Studie deutlich mehr Grad 3- und 4-Nebenwirkungen (Grad 3 und 4: 13,1% vs. Grad 3: 6,25%). Auch im Vergleich mit der EORTC 22861-Studie zeigten sich in der vorliegenden Arbeit bei insgesamt weniger Patienten höhergradige Spätnebenwirkungen. Zum einen könnte es daran liegen, dass in der EORTC 22861-Studie vor allem lokal fortgeschrittene Tumoren eingeschlossen waren, was die höhere Rate an Spättoxizitäten erklären könnte, und zum anderen, dass in jener Studie mit alter Bestrahlungstechnik (2-Feld-Technik/ AP-PA-Technik) therapiert wurde. Dass durch eine Bestrahlung in IMRT-Technik die Anzahl der Spätnebenwirkungen wesentlich niedriger war, konnte in einer systematischen Übersichtsarbeit von Studien zu gastrointestinalen Spätnebenwirkungen nach Radiatio bei Analkarzinompatienten gezeigt werden. Die Stuhlinkontinenz lag hier bei 0–4,6% bei Patienten, die in IMRT-Technik bestrahlt wurden, verglichen mit 3,7–12% Stuhlinkontinenz bei den Patienten, die in 3D-Technik bestrahlt wurden (65).

Die Angaben zu den Spättoxizitäten nach der Therapie des Analkarzinoms variieren in der Literatur. So wurden gastrointestinale Nebenwirkungen mit 21,8%–84,1% angegeben, Haut-Nebenwirkungen mit 12,7%–65,9% und urogenitale Spätnebenwirkungen mit 6,4%–35,2% (49-51, 53, 54, 86, 96, 97).

Es wurden teilweise keine Scoring-Systeme zur Erfassung der Toxizitäten in den verschiedenen Studien verwendet, was den unmittelbaren Vergleich der Ergebnisse erschwert. Verwendete Scoring-Systeme waren u.a. das Common Terminology Criteria for Adverse Effects, die EORTC late effect scale und die LENT-SOMA-Kriterien. Zudem unterschieden sich die Behandlungsparameter in den Studien zum Teil stark von denen in der hier vorliegenden Arbeit, sodass ein Vergleich nur eingeschränkt möglich und eher als Tendenz zu betrachten ist. Durch die teils lückenhafte oder fehlende Dokumentation der akuten Nebenwirkungen in den Patientenakten der hier vorliegenden Arbeit war eine Auswertung der akuten Toxizitäten in der hier vorliegenden retrospektiven Arbeit nicht möglich.

4.3 Lebensqualität

Interessanterweise hat die Lebensqualität von Analkarzinompatienten nach abgeschlossener Therapie erst Anfang des dritten Jahrtausends Einzug in die klinische Forschung gefunden. Durch die guten Langzeitüberlebensdaten von Analkarzinompatienten haben die chronischen Nebenwirkungen (gastrointestinale, urogenitale Toxizitäten und auch sexuelle Dysfunktion) und die damit verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität immer mehr an Bedeutung gewonnen. Die Lebensqualität ist ein mehrdimensionales Konstrukt und umfasst die körperliche, emotionale, psychische und finanzielle Ebene (67).

Im Kernfragebogen QLQ-C30 und im Zusatzmodul QLQ-CR29 in der hier vorliegenden Studie fanden sich eine hohe Symptomausprägung und damit eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität bei den Symptomen Fatigue, Schlafstörungen, Impotenz der männlichen Patienten, Dyspareunie der weiblichen Patienten, unfreiwillige Flatulenzen, wunde Haut (perianal/peristomal), häufiges Wasserlassen, Peinlichkeit beim Stuhlgang und bei häufigen Stuhlgängen.

Mit einer moderaten bis starken Beeinträchtigung der Lebensqualität wurden in der hier vorliegenden Studie Schmerzen, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten angegeben. Leichte Beeinträchtigungen zeigten sich auch im körperlichen Befinden/Körperbild, der Sorge um das Gewicht und um die Gesundheit, in der Rollenfunktion, in der kognitiven Funktion, in der emotionalen Funktion und in der sozialen Funktion. Eine leichte Beeinträchtigung der Lebensqualität zeigte sich in den Symptomen Übelkeit/Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Obstipation und das sexuelle Interesse der Frauen und Männer betreffend. Die männlichen Patienten gaben dabei im Vergleich mit den weiblichen Patienten eine stärkere Beeinträchtigung des sexuellen Interesses an. Die globale Lebensqualität wurde im oberen Drittel des QLQ-C30-Scorings angegeben.

Im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung zeigten sich insgesamt schlechtere Ergebnisse in den Funktions- und Symptomskalen sowie in den Einzelmessungen und in der Lebensqualität. Starke Differenzen zur Referenzgruppe wurden in der sozialen Funktion und dem Symptom Diarrhoe angegeben. Durch die Tumorerkrankung und Behandlung gaben die Patienten in ihrer sozialen Rolle massive Einschränkungen im Familienleben, in den zwischenmenschlichen Beziehungen und ihrem gesellschaftlichen Leben an. Die soziale Funktion zeigte im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung die höchste Abweichung in der Funktionsskala an (-21,02). Eine moderate Abweichung zur Allgemeinbevölkerung trat im körperlichen Befinden, in der Rollenfunktion, in der kognitiven Funktion und den finanziellen Schwierigkeiten auf.

Die Patienten fühlten sich mittelgradig eingeschränkt in ihrem physischen Wohlbefinden, im Verrichten der alltäglichen Arbeiten und in der Bewältigung des eigenen Lebens als auch in der Konzentration und Merkfähigkeit. Weitere moderate Unterschiede zur Referenzbevölkerung traten bei den Symptomen Fatigue, Dyspnoe und Schlafstörungen auf. Leichte Unterschiede zeigten sich für die emotionale Funktion und die Symptome Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Appetitlosigkeit und Obstipation. Eine angespannte Gemütslage, Gereiztheit und Niedergeschlagenheit wurden zwar von der Stichprobe der Allgemeinbevölkerung weniger oft angegeben, aber das hier vorliegende Patientenkollektiv fühlte sich in der emotionalen Rolle insgesamt wenig beeinträchtigt.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung spiegeln sich auch in den Ergebnissen der Literatur wider. Im Vergleich mit der gesunden Referenzgruppe traten bei Analkarzinompatienten häufiger Fatigue, Schlafstörungen und eine Beeinträchtigung des sexuellen Verhaltens sowie der Darm- und Harnfunktion auf. Desweiteren berichteten die Tumorpatienten verglichen mit den gesunden Probanden über eine stärkere Beeinträchtigung durch die Symptome Übelkeit und Appetitlosigkeit. Auch das sexuelle Verhalten sowie die Darm- und Harnfunktion waren nach Therapieende beeinträchtigt (69).

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der Funktionsskalen (körperliches Befinden, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) des QLQ-C30 bei Tumorpatienten signifikant schlechter waren als bei der Normalbevölkerung (69). Diese schlechteren Scores in allen Bereichen im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung finden sich auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv wieder. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von sieben Jahren war die globale (allgemeine) Lebensqualität nach Radiochemotherapie in der hier vorliegenden Arbeit leicht bis moderat schlechter im Vergleich mit der Referenzgruppe. Ein starker Unterschied in der sozialen Funktion und der Diarrhoe, wie er in der vorliegenden Untersuchung aufgezeigt wurde, konnte auch in einer prospektiven Langzeit-Kohortenstudie mit 54 Patienten belegt werden. In dieser Studie zeigten sich außerdem hohe Scores für die Harninkontinenz und die Dyspareunie bei Frauen, welche mit einer schlechteren Lebensqualität einhergingen und ebenfalls mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie vergleichbar sind (98). Der beschriebene starke Unterschied der sozialen Funktion zwischen der therapierten Patientengruppe und der Allgemeinbevölkerung könnte im Zusammenhang mit einer posttherapeutischen Depression stehen. In einer Arbeit über die Auslöser einer Depression konnte gezeigt werden, dass bestimmte belastende Lebensereignisse wie z. B. eine Tumorerkrankung eine Depression auslösen können. Die Depression wirkt sich dann wiederum negativ auf die soziale Rolle der Patienten aus, was eine mögliche Erklärung für die starke Beeinträchtigung der sozialen Funktion sein könnte (99).

In einer Studie von Bentzen et al. waren die Ergebnisse der Lebensqualität der Tumorpatienten im Vergleich mit der gesunden Normstichprobe ebenfalls schlechter. Es zeigten sich Abweichungen in der Rollenfunktion (-22), im körperlichen Befinden (-13), der finanziellen Situation (+10) sowie Schlafstörungen (+15) (100). Die Scoredifferenzen der genannten Symptom- und Funktionsmessungen der hier vorliegenden Arbeit waren mit Werten zwischen 15 und 23 vergleichbar mit den Werten von Bentzen et al.

Auch die in jener Studie aufgezeigten starken Einschränkungen in den Symptommessungen der Stuhlinkontinenz, der Flatulenz, der Dyspareunie und der Impotenz finden sich in den Ergebnissen der hier durchgeführten Untersuchung und in weiteren Studien wieder (100, 101) und deuten auf eine stärkere Einschränkung der Lebensqualität der therapierten Patienten im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung hin.

In einer weiteren, monozentrischen Studie von Knowles et al. konnten ebenfalls vor allem Darm- und sexuelle Funktionsprobleme der therapierten Patienten aufgezeigt werden. Der Score-MW für die männlichen und weiblichen Sexualprobleme war deutlich höher und deutete auf eine ausgeprägte sexuelle Dysfunktion und somit auf eine schlechtere Lebensqualität hin (Score-MW 83,8 und 83,3) (102). Die genannten Ergebnisse spiegeln sich in der hier vorliegenden Arbeit wider.

Symptome, die die Sexualität oder das Stuhlverhalten betreffen, sind für die Patienten meist unangenehm oder können auch als peinlich empfunden werden, was wiederum das Selbstwertgefühl, das körperliche Befinden und somit das Leben und den Menschen in seiner Funktion negativ beeinflussen kann. Ein Mangel an sozialem Umgang oder Lebensfreude bzw. ein erschwerter Wiedereinstieg in das Berufsleben mit finanziellen Schwierigkeiten können die Folge sein (100). So konnte gezeigt werden, dass eine Stuhlinkontinenz die soziale Interaktion von Patienten beeinflusst und die Rollenfunktion der Patienten maßgeblich beeinträchtigt (65).

Auch in anderen Studien waren die Symptom- und Funktionsscores überdurchschnittlich hoch bzw. niedrig für die therapierten Analkarzinompatienten und mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität assoziiert (68, 100, 103).

Leichte Einschränkungen der Lebensqualität für die emotionale Funktion und die Symptome Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Appetitlosigkeit und Obstipation, wie sie in der hier vorliegenden Arbeit mit Scoredifferenzen von <10 aufgezeigt wurden, fanden sich auch in der Literatur. Außerdem zeigten sich im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung nur leichte Abweichungen der Scores (101, 104).

In den Studien wurden verschiedene Versionen der Fragebögen oder gänzlich unterschiedliche Fragebögen zur Abfrage der Lebensqualität verwendet. Bentzen et al. verwendete zum Basisfragebogen der Lebensqualität das Zusatzmodul QLQ-CR29, Knowles et al. und Welzel et al. verwendeten das Zusatzmodul QLQ-CR38 (68, 100, 102). In diesen Zusatzmodulen wurden ebenfalls kolorektal-spezifische Nebenwirkungen abgefragt. Der Vergleich der Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit mit den genannten Studien war dennoch möglich und zeigte eine posttherapeutische Beeinträchtigung der Lebensqualität für Analkarzinompatienten.

Für einen besseren Vergleich der Lebensqualität in zukünftigen Studien und um bestimmte behandlungsbedingte Toxizitäten wie z. B. radiogene Hautprobleme bei Patienten mit Analkarzinom ausreichend darzustellen, wurde mittlerweile ein Analkrebs-spezifischer Fragebogen (EORTC QLQ-ANL27) entwickelt (7).

Die Response-Rate auf die Fragebögen zur Lebensqualität lag mit 83,75% in der hier vorliegenden Arbeit im oberen Bereich der Literatur, die mit einer Beteiligung zwischen 40% und 89% angegeben wird (69). Insgesamt gibt es nur wenige publizierte Studien, die die Lebensqualität nach Radiochemotherapie bei Analkarzinompatienten untersucht haben. Durch Nebenerkrankungen, die nicht im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung oder der Therapie des Analkarzinoms stehen, muss angenommen werden, dass einzelne abgefragte Symptome der Lebensqualitätsfragebögen von den Patienten intensiver empfunden und entsprechend öfter auf den Fragebögen angegeben wurden.

Es konnte in der hier vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung eine leicht bis moderat schlechtere Lebensqualität nach kombinierter Radiochemotherapie vorlag, aber die meisten Patienten eine insgesamt akzeptable und mit der Literatur vergleichbare Lebensqualität angaben.

4.4 Limitationen der Untersuchung

Die hier vorgestellte Studie ist eine retrospektive Datenanalyse von 119 Patienten, die im Zeitraum von 2000 bis 2011 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Charité am Campus Benjamin Franklin mit einer Radiochemotherapie behandelt wurden. Die Datenanalyse basiert auf den aus den Patientenakten gesammelten Daten und Dokumentationen sowie telefonischen und schriftlichen Patientenkontakten. Eine ungenaue, unvollständige oder fehlende Datendokumentation, z. B. zur HIV- oder HPV-Infektion oder zum Nikotinabusus, konnte rückwirkend nicht mehr rekonstruiert werden und somit nicht in die Datenanalyse einfließen. Die Erhebung der chronischen Nebenwirkungen wie auch die Erhebung der Lebensqualität erfolgte nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 91,7 Monaten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine eindeutige Differenzierung zwischen therapiebedingten Spätfolgen auf der einen Seite und altersbedingten oder dem Lebenswandel entspringenden Einflüssen auf der anderen Seite nicht möglich ist. Anders als bei der Befragung nach chronischen Nebenwirkungen haben an der Befragung zur Lebensqualität nicht alle Patienten teilgenommen, sodass hier von einem Bias auszugehen ist. Zudem ist der Aspekt zu berücksichtigen, dass es zu einer Diskrepanz zwischen den aus der Patientensicht berichteten und den objektiv beobachteten Ergebnissen kommen kann (Patient-Reported Outcome (PRO) vs. Observer-Reported Outcome (ORO)).

Es bleibt zu erwähnen, dass ein Vergleich mit den großen Studien schwierig ist, da es sich meist um prospektive randomisierte Studien handelt und die hier vorliegende Arbeit eine monozentrische retrospektive Auswertung ist. Durch das fehlende randomisierte kontrollierte prospektive Studiendesign und durch die geringe Anzahl der Patienten, vor allem in den Subgruppen, konnten bei einigen Auswertungen (IMRT vs. 3D-CRT, weiblich vs. männlich) statistische Unterschiede nicht aufgedeckt werden. Erschwert wurde der Vergleich zudem durch unterschiedliche Tumorstadien und Bestrahlungstechniken der genannten Literatur zur vorliegenden Arbeit. Aber auch in der verabreichten Bestrahlungsdosis und in den Chemotherapieapplikationen sowie in den verabreichten Chemotherapiedosen unterscheiden sich die genannten Studien voneinander. Zudem ist zu berücksichtigen, dass in der aktuellen Literatur neben den bereits erwähnten Unterschieden auch durch neuere diagnostische bildgebende Verfahren eine Vergleichbarkeit erschwert wird.

4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel bei der Behandlung des Analkarzinoms sollte weiterhin ein kurativer Therapieansatz sein, mit dem Funktionserhalt des Schließmuskels sowie einer möglichst geringen oder akzeptablen Nebenwirkungsrate.

Eine wichtige Errungenschaft in der Therapie des Analkarzinoms in den letzten Jahren war die Einführung modernster Bestrahlungstechniken (VMAT und IMRT). Die IMRT ist – nicht zuletzt angesichts der positiven Studienlage – inzwischen Therapiestandard. Durch die bessere Organschonung dieser genaueren Bestrahlungstechnik konnte eine Verbesserung der Toxizitäten erreicht werden, wie in einer aktuellen randomisierten Phase-III-Studie gezeigt werden konnte. Bei Zervixkarzinompatienten traten nach einer IMRT-Beckenbestrahlung signifikant weniger Spättoxizitäten auf als nach 3D-konformaler Bestrahlung (105).

Durch die guten Langzeitergebnisse der behandelten Analkarzinompatienten hat die Lebensqualität – neben den onkologischen Ergebnissen – als weiterer wichtiger Parameter in der Beurteilung des Therapieerfolges an Bedeutung gewonnen. Ein entsprechendes Hilfsangebot für die Patienten mit chronischen Nebenwirkungen sowie die Evaluierung der Lebensqualität sollten in Zukunft neben dem Therapieerfolg primäres Ziel der Behandlung sein. Zur Evaluierung der Lebensqualität trägt das von der EORTC entwickelte Analkarzinom-spezifische Zusatzmodul des Fragebogens (QLQ-ANL27) bei, das vor allem für eine bessere Einschätzung der Nebenwirkungen in zukünftigen Studien ausgearbeitet wurde.

Die hier vorliegende Arbeit unterstreicht die gute Prognose, die hohe Rate an Sphinktererhalt und die akzeptablen Spätnebenwirkungen nach Radiochemotherapie bei Analkarzinomen.

Weiterhin gilt es, die Überlebensraten zu steigern und die Nebenwirkungen zu minimieren. Ein Ansatzpunkt ist die Erhöhung der Strahlentherapiedosis. Eine zurzeit laufende Studie (PLATO-Protokoll (ISRCTN88455282)) beschäftigt sich mit der Frage nach der optimalen Bestrahlungsdosis bei Analkarzinom-Patienten. Ziel ist es, die Strahlentherapiedosis für Analkarzinome mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko durch Dosis-Deeskalation bei niedrigem bzw. Dosis-Eskalation bei hohem Risiko zu optimieren. Auch die Möglichkeit moderner Systemtherapien zur Verbesserung der onkologischen Ergebnisse wird untersucht. Aktuell werden neue Therapieansätze wie der zusätzliche Nutzen einer Immuntherapie oder Hyperthermie zur kombinierten RCT analysiert. Die randomisierte Phase-II-Studie RADIANCE, die von der Deutschen Krebshilfe unterstützt wird, untersucht den zusätzlichen Nutzen eines PD-L1-Immuncheckpoint-Inhibitor zur kombinierten Standardtherapie. In einer weiteren laufenden Phase-III-Studie des National Cancer Institute (NCI) wird untersucht, wie gut eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab das krankheitsfreie Überleben nach kombinierter Radiochemotherapie bei Patienten mit Hochrisiko-Analkarzinom Stadium IIb–IIIc verbessern kann (NCT03233711). Bezüglich neuer Substanzen untersuchte eine aktuelle randomisierte Phase-II-Studie beim fortgeschrittenen Analkarzinom eine Systemtherapie mit Cisplatin/5-FU versus Carboplatin/Paclitaxel. Es zeigte sich ein Vorteil im Gesamtüberleben bei der Patientengruppe mit Carboplatin/Paclitaxel (106).

Eine weitere Möglichkeit der Verbesserung der Strahlentherapie sind neue Technologien wie die MRT-gesteuerte Strahlentherapie. Beim MR-Linac besteht die Möglichkeit der MR-geführten, in Echtzeit angepassten Strahlentherapie, um gesundes Gewebe weitestgehend zu schonen und die Toxizität zu reduzieren. Diese Technologie steht allerdings nicht jedem strahlentherapeutischen Zentrum zur Verfügung und ist mit hohen Anschaffungskosten verbunden.

Auch die präventive Impfung gegen krebserregenden humane Papillomviren (HPV) von Mädchen und Jungen schützt vor einer Infektion mit HR-HPV-Typen, senkt das Risiko von Krebserkrankungen und hilft damit in Zukunft die Inzidenz des Analkarzinoms zu senken.

Weitere präventive Maßnahmen sind das HPV-Screening von Risikogruppen wie HIV-positiven Frauen und Männern zur frühzeitigen Erkennung eines HPV-induzierten Analkarzinoms.

Ob durch die präventive Impfung und Screeningverfahren die Inzidenz des Analkarzinoms gesenkt werden kann und ob durch die Ergebnisse laufender Studien neue Erkenntnisse gewonnen werden, die Änderungen des aktuell gültigen Therapiestandards bewirken, bleibt abzuwarten.

5. Literaturverzeichnis

1. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med.* 2000;342(11):792-800.
2. Aggarwal A, Duke S, Glynne-Jones R. Anal Cancer: Are We Making Progress? *Curr Oncol Rep.* 2013;15(2):170-81.
3. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12.Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019:42-3.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
5. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, Ehemann C, Saraiya M, Bandi P, Saslow D, Cronin KA, Watson M, Schiffman M, Henley SJ, Schymura MJ, Anderson RN, Yankey D, Edwards BK. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(3):175-201.
6. Valvo F, Ciurlia E, Avuzzi B, Doci R, Ducreux M, Roelofsen F, Roth A, Trama A, Wittekind C, Bosset JF. Cancer of the anal region. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;135:115-27.
7. Sodergren SC, Johnson CD, Gilbert A, Tomaszewski KA, Chu W, Chung HT, Dennis K, Desideri I, Glynne-Jones R, Guren MG, Kardamakis D, Nugent K, Schmidt H, Sebag-Montefiore D, Vassiliou V, EORTC Quality of Life Group. Phase I-III development of the EORTC QLQ-ANL27, a health-related quality of life questionnaire for anal cancer. *Radiother Oncol.* 2018;126(2):222-8.
8. de Jong JS, Beukema JC, van Dam GM, Slart R, Lemstra C, Wiggers T. Limited value of staging squamous cell carcinoma of the anal margin and canal using the sentinel lymph node procedure: a prospective study with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(10):2656-62.
9. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer.* 2004;101(2):281-8.
10. Mai SK, Welzel G, Hermann B, Bohrer M, Wenz F. Long-term outcome after combined radiochemotherapy for anal cancer - retrospective analysis of efficacy, prognostic factors, and toxicity. *Onkologie.* 2008;31(5):251-7.
11. Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC, Ganesan A, Weintrob A, Barthel RV, Agan BK, Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *Aids.* 2010;24(4):535-43.

12. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101(2):270-80.
13. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, Ashley RL, Beagrie M, Ryan JA, Corey L. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med*. 1987;317(16):973-7.
14. Sunesen KG, Nørgaard M, Thorlacius-Ussing O, Laurberg S. Immunosuppressive disorders and risk of anal squamous cell carcinoma: a nationwide cohort study in Denmark, 1978-2005. *Int J Cancer*. 2010;127(3):675-84.
15. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, Arnold D, ESMO; ESSO; ESTRO. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol*. 2014;111(3):330-9.
16. Lin C, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(2):198-206.
17. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ, Sørensen P, Meijer CJ, Walboomers JM, Adami HO, Melbye M, Glimelius B. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res*. 1999;59(3):753-7.
18. Chin-Hong PV, Reid GE. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13590.
19. Lin C, Slama J, Gonzalez P, Goodman MT, Xia N, Kreimer AR, Wu T, Hessol NA, Shvetsov Y, Ortiz AP, Grinsztejn B, Moscicki AB, Heard I, Del Refugio González Losa M, Kojic EM, Schim van der Loeff MF, Wie F, Longatto-Filho A, Mbulawa ZA, Palefsky JM, Sohn AH, Hernandez BY, Robison K, Simpson S Jr, Conley LJ, de Pokomandy A, van der Sande MAB, Dube Mandishora RS, Volpini LPB, Pierangeli A, Romero B, Wilkin T, Franceschi S, Hidalgo-Tenorio C, Ramautarsing RA, Park IU, Tso FK, Godbole S, D'Hauwers KWM, Sehnal B, Menezes LJ, Heráclio SA, Clifford GM. Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):880-91.
20. Saleem AM, Paulus JK, Shapter AP, Baxter NN, Roberts PL, Ricciardi R. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasm. *Obstet Gynecol*. 2011;117(3):643-9.
21. Raptis D, Schneider I, Matzel KE, Ott O, Fietkau R, Hohenberger W. The differential diagnosis and interdisciplinary treatment of anal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112:243-9.

22. Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R. Tumours of the anal canal. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds.): WHO classification of tumours, Volume 2: Pathology and genetics. Tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press 2000.146-55.
23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen), Langversion 1.2, 2020, AWMF Registernummer: 081/004OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>, (abgerufen am 21.01.2021).
24. Wannenmacher M, Wenz F, Debus J. Strahlentherapie. 2.Auflage. Heidelberg/Mannheim: Springer-Verlag; 2013.689-701.
25. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, Scott M, Weiland LH, Beart RW, Gunderson LL, Spencer RJ. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer*. 1984;54(1):114-25.
26. Hagemans JAW, Blinde SE, Nuyttens JJ, Morshuis WG, Mureau MAM, Rothbarth J, Verhoef C, Burger JWA. Salvage Abdominoperineal Resection for Squamous Cell Anal Cancer: A 30-Year Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1970-9.
27. Cummings BJ. Metastatic Anal Cancer: The Search for Cure. *Oncology Research and Treatment*. 2006;29(1-2):5-6.
28. Jiang Y, Ajani JA. Anal margin cancer: current situation and ongoing trials. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(4):448-53.
29. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumours. 7 ed: John Wiley & Sons; 2009.
30. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, Bosman F, Kehoe S, Kossary C, Piñeros M, van Eycken E, Weir HK, Gospodarowicz M. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):849-51.
31. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumours. 8 ed: John Wiley & Sons; 2017.
32. Goffredo P, Garancini M, Robinson TJ, Frakes J, Hoshi H, Hassan I. A National-Level Validation of the New American Joint Committee on Cancer 8th Edition Subclassification of Stage IIA and B Anal Squamous Cell Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1654-60.
33. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, Kirk GD, D'Souza G, Bosch RJ, Brooks JT, Napravnik S, Hessol NA, Jacobson LP, Kitahata MM, Klein MB, Moore RD, Rodriguez B, Rourke SB, Saag MS, Sterling TR, Gebo KA, Press N, Martin JN, Dubrow R, NA-ACCORD of IeDEA. Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(7):1026-34.

34. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Malyapa RS, Fleshman JW, Birnbaum EH, Wang X, Abbey E, Tan B, Kodner IJ, Hunt SR, Lowney JK, Mutch MG, Dietz DW, Myerson RJ. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(3):720-5.
35. Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2017;90(1080):20170370.
36. Golden GT, Horsley JS 3rd. Surgical management of epidermoid carcinoma of the anus. *Am J Surg.* 1976;131(3):275-80.
37. Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ. Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg.* 1989;76(8):806-10.
38. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum.* 1974;17(3):354-6.
39. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Buroker T, Bradley GT, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum.* 1981;24(2):73-5.
40. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer.* 1983;51(10):1826-9.
41. Salmon RJ, Fenton J, Asselain B, Mathieu G, Girodet J, Durand JC, Decroix Y, Pilleron JP, Rousseau J. Treatment of epidermoid anal canal cancer. *Am J Surg.* 1984;147(1):43-8.
42. Cummings BJ, Thomas GM, Keane TJ, Harwood AR, Rider WD. Primary radiation therapy in the treatment of anal canal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1982;25(8):778-82.
43. Myerson RJ, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the anus. *Cancer.* 1997;80(4):805-15.
44. Grabenbauer GG, Kessler H, Matzel KE, Sauer R, Hohenberger W, Schneider IH. Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: long-term results of 101 patients. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(9):1742-51.
45. Allal AS, Laurencet FM, Reymond MA, Kurtz JM, Marti MC. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer.* 1999;86(3):405-9.
46. Cummings BJ. Current management of anal canal cancer. *Semin Oncol.* 2005;32(6 Suppl 9):S123-8.
47. Ko G, Sarkaria A, Merchant SJ, Booth CM, Patel SV. A systematic review of outcomes after salvage abdominoperineal resection for persistent or recurrent anal squamous cell cancer. *Colorectal Dis.* 2019;21(6):632-50.

48. Arnott S, Cunningham J, Gallagher J. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet*. 1996;348(9034):1049-54.
49. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, Pfeiffert D, van Glabbeke M, Pierart M. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*. 1997;15(5):2040-9.
50. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Wan S, Jitlal M, Ledermann J. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010;102(7):1123-8.
51. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Rotman M, Kerman H, Coia L, Murray K. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 1996;14(9):2527-39.
52. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, 3rd, Thomas CR Jr., Myer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett C. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;299(16):1914-21.
53. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, Maughan T, McDonald A, Essapen S, Leslie M, Falk S, Wilson C, Gollins S, Begum R, Ledermann J, Kadalayil L, Sebag-Montefiore D. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):516-24.
54. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB 3rd, Thomas CR Jr, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willet CG. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4344-51.
55. Lim F, Glynne-Jones R. Chemotherapy/chemoradiation in anal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(7):520-32.
56. Chakrabarti S, Jin Z, Huffman BM, Yadav S, Graham RP, Lam-Himlin DM, Lightner AL, Hallemeier CL, Mahipal A. Local excision for patients with stage I anal canal squamous cell carcinoma can be curative. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(2):171-8.

57. Chai CY, Tran Cao HS, Awad S, Massarweh NN. Management of Stage I Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *JAMA Surg.* 2018;153(3):209-15.
58. Bryant AK, Huynh-Le MP, Simpson DR, Mell LK, Gupta S, Murphy JD. Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Conventional Radiation for Anal Cancer in the Veterans Affairs System. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(1):109-15.
59. Koerber SA, Seither B, Slynko A, Haefner MF, Krug D, Liermann J, Adeberg S, Herfarth K, Debus J, Sterzing F. Chemoradiation in female patients with anal cancer: Patient-reported outcome of acute and chronic side effects. *Tumori.* 2019;105(2):174-80.
60. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, Haddock MG, Rotman M, Parikh PJ, Safran H, Willett CG. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(1):27-33.
61. Herman JM, Thomas CR Jr. RTOG 0529: Intensity modulated radiation therapy and anal cancer, a step in the right direction? *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2013;86(1):8-10.
62. Muirhead R, Drinkwater K, O'Cathail SM, Adams R, Glynne-Jones R, Harrison M, Hawkins MA, Sebag-Montefiore D, Gilbert DC. Initial Results from the Royal College of Radiologists' UK National Audit of Anal Cancer Radiotherapy 2015. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017;29(3):188-97.
63. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, Cunningham D, Begum R, Adab F, Benstead K, Harte RJ, Stewart J, Beare S, Hackshaw A, Kadalayil L, ACT II study group. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18:347-56.
64. Jongen J, Schumacher J, Niehoff P, Kahlke V. Analkarzinom- Aktuelle Diagnostik und Therapie. *Aktuelle Dermatologie.* 2016;42(06):224-9.
65. Pan YB, Maeda Y, Wilson A, Glynne-Jones R, Vaizey CJ. Late gastrointestinal toxicity after radiotherapy for anal cancer: a systematic literature review. *Acta Oncol.* 2018;57(11):1427-37.
66. Glynne-Jones R, Kadalayil L, Meadows HM, Cunningham D, Samuel L, Geh JI, Lowdell C, James R, Beare S, Begum R, Ledermann JA, Sebag-Montefiore D, ACT II study group. Tumour- and treatment-related colostomy rates following mitomycin C or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy in squamous cell carcinoma of the anus in the ACT II trial. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1616-22.
67. Sodergren SC, Vassiliou V, Dennis K, Tomaszewski KA, Gilbert A, Glynne-Jones R, Nugent K, Sebag-Montefiore D, Johnson CD, EORTC Quality of Life Group. Systematic review of the quality of life issues associated with anal cancer and its treatment with radiochemotherapy. *Support Care Cancer.* 2015;23(12):3613-23.

68. Welzel G, Hägele V, Wenz F, Mai SK. Quality of life outcomes in patients with anal cancer after combined radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2011;187(3):175-82.
69. Sterner A, Derwinger K, Staff C, Nilsson H, Angenete E. Quality of life in patients treated for anal carcinoma - a systematic literature review. *International Journal of Colorectal Disease.* 2019;34(9):1517-28.
70. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, Das P, Gunderson LL, Hong TS, Kim JJJ, Willett CG, Kachnic LA. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(3):824-30.
71. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johansson KA, Möller T, Purdy J. Report 50. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements.* 1993;os26(1):NP-NP. <https://doi.org/10.1093/jicru/os26.1.Report50>.
72. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard JP, Hanks G, Horiot JC, Johansson KA, Möller T, Purdy J, Suntharalingam N, Svensson H. Report 62. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements.* 1999;os32(1):NP-NP. <https://doi.org/10.1093/jicru/os32.1.Report62>.
73. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):109-22.
74. QUANTEC. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2010;76(3):1-160.
75. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
76. Whistance RN, Conroy T, Chie W, Costantini A, Sezer O, Koller M, Johnson CD, Pilkington SA, Arraras J, Ben-Josef E, Pullyblank AM, Fayers P, Blazeby JM, EORTC Quality of Life Group. Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2009;45(17):3017-26.
77. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2001.
78. Hinz A, Singer S, Brähler E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol.* 2014;53(7):958-65.

79. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.
80. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol.* 2017;46(3):924-38.
81. Buckstein M, Arens Y, Wisnivesky J, Gaisa M, Goldstone S, Sigel K. A Population-Based Cohort Analysis of Chemoradiation Versus Radiation Alone for Definitive Treatment of Stage I Anal Cancer in Older Patients. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(7):787-94.
82. Zilli T, Schick U, Ozsahin M, Gervaz P, Roth AD, Allal AS. Node-negative T1-T2 anal cancer: radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy? *Radiother Oncol.* 2012;102(1):62-7.
83. De Bari B, Lestrade L, Pommier P, Maddalo M, Buglione M, Magrini SM, Carrie C. Could concomitant radio-chemotherapy improve the outcomes of early-stage node negative anal canal cancer patients? A retrospective analysis of 122 patients. *Cancer Invest.* 2015;33(4):114-20.
84. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, McDonald A, Gollins S, James R, Northover JMA, Meadows HM, Jitlal M, UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. "Mind the gap"- the impact of variations in the duration of the treatment gap and overall treatment time in the first UK Anal Cancer Trial (ACT I). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1488-94.
85. Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(3):675-80.
86. Rivin Del Campo E, Matzinger O, Haustermans K, Peiffert D, Glynne-Jones R, Winter KA, Konski AA, Ajani JA, Bosset JF, Hannoun-Levi JM, Puyraveau M, Chakravarthy AB, Meadows H, Northover J, Collette L, Christiaens M, Maingon P. Pooled Analysis of external-beam RADiotherapy parameters in phase II and phase III trials in radiochemotherapy in Anal Cancer (PARADAC). *Eur J Cancer.* 2019;121:130-43.
87. Glynne-Jones R, Meadows HM, Lopes A, Muirhead R, Sebag-Montefiore D, Adams R. Impact of compliance to chemoradiation on long-term outcomes in squamous cell carcinoma of the anus: results of a post hoc analysis from the randomised phase III ACT II trial. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1376-85.
88. Sunesen KG, Nørgaard M, Lundby L, Havsteen H, Buntzen S, Thorlacius-Ussing O, Laurberg S. Cause-specific colostomy rates after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicentre cohort study. *J Clin Oncol.* 2011;29(26):3535-40.
89. Faivre JC, Peiffert D, Vendrely V, Lemanski C, Hannoun-Levi JM, Mirabel X, Stanbury T, Salleron J, Guillemin F. Prognostic factors of colostomy free survival in patients presenting with locally advanced anal canal carcinoma: A pooled analysis of two prospective trials (KANAL 2 and ACCORD 03). *Radiother Oncol.* 2018;129(3):463-70.

90. Sekhar H, Malcomson L, Kochhar R, Sperrin M, Alam N, Chakraborty B, Fulford PE, Wilson MS, O'Dwyer ST, Saunders MP, Renehan AG. Temporal improvements in loco-regional failure and survival in patients with anal cancer treated with chemo-radiotherapy: treatment cohort study (1990-2014). *Br J Cancer*. 2020;122(6):749-58.
91. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, Flam M, Gunderson L, Pollock J, Myerson R, Anne R, Rosenthal SA, Willett C. Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):5061-6.
92. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, Gollins S, Harrison M, Meadows HM, Jitlal M, UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Prognostic factors for recurrence and survival in anal cancer: generating hypotheses from the mature outcomes of the first United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial (ACT I). *Cancer*. 2013;119(4):748-55.
93. Sekhar H, Zwahlen M, Trelle S, Malcomson L, Kochhar R, Saunders MP, Sperrin M, van Herk M, Sebag-Montefiore D, Egger M, Renehan AG. Nodal stage migration and prognosis in anal cancer: a systematic review, meta-regression, and simulation study. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1348-59.
94. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, 3rd, Thomas CR Jr., Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett CG. Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the intergroup trial (RTOG 98-11). *Cancer*. 2010;116(17):4007-13.
95. Elson JK, Kachnic LA, Kharofa JR. Intensity-modulated radiotherapy improves survival and reduces treatment time in squamous cell carcinoma of the anus: A National Cancer Data Base study. *Cancer*. 2018;124:4383-92.
96. Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard JP, Lemanski C, François E, Giovannini M, Cvitkovic F, Mirabel X, Bouché O, Luporsi E, Conroy T, Montoto-Grillot C, Mornex F, Lusinchi A, Hannoun-Lévi JM, Seitz JF, Adenis A, Hennequin C, Denis B, Dureux M. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1941-8.
97. Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DA, Budach V, Coucke P, Jager JJ, van der Steen-Banasik E, Trivière N, Stüben G, Puyraveau M, Mercier M, EORTC, Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Eur J Cancer*. 2003;39(1):45-51.
98. Joseph K, Vos LJ, Warkentin H, Paulson K, Polkosnik LA, Usmani N, Tankel K, Severin D, Nijjar T, Schiller D, Wong C, Ghosh S, Mulder K, Field C. Patient reported quality of life after helical IMRT based concurrent chemoradiation of locally advanced anal cancer. *Radiother Oncol*. 2016;120(2):228-33.

99. Mazure CM. Life stressors as risk factors in depression. *Science and Practice*. 1998;5(3):291-313.
100. Bentzen AG, Balteskard L, Wanderås EH, Frykholm G, Wilsgaard T, Dahl O, Guren MG. Impaired health-related quality of life after chemoradiotherapy for anal cancer: late effects in a national cohort of 128 survivors. *Acta Oncol*. 2013;52(4):736-44.
101. Provencher S, Oehler C, Lavertu S, Jolicoeur M, Fortin B, Donath D. Quality of life and tumor control after short split-course chemoradiation for anal canal carcinoma. *Radiat Oncol*. 2010;5:41.
102. Knowles G, Haigh R, McLean C, Phillips H. Late effects and quality of life after chemo-radiation for the treatment of anal cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2015;19(5):479-85.
103. Fakhrian K, Sauer T, Dinkel A, Klemm S, Schuster T, Molls M, Geinitz H. Chronic adverse events and quality of life after radiochemotherapy in anal cancer patients. A single institution experience and review of the literature. *Strahlenther Onkol*. 2013;189(6):486-94.
104. Allal AS, Sprangers MA, Laurencet F, Reymond MA, Kurtz JM. Assessment of long-term quality of life in patients with anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Br J Cancer*. 1999;80(10):1588-94.
105. Chopra S, Dora T, Gupta S, Kannan S, Engineer R, Menachery S, Phurailatpam R, Manhantshetty UM, Swamidas J, Ghosh J, Maheshwari A, TS S, Kerkar R, Deodhar K, Popat P, Shrivastava SK. Phase III Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Conventional Radiation (3DCRT) versus Image Guided Intensity Modulated Radiotherapy (IG-IMRT) in Cervical Cancer (PARCER): Final Analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2020;108(3):1-2.
106. Rao S, Sclafani F, Eng C, Adams RA, Guren MG, Sebag-Montefiore D, Benson AI, Bryant A, Peckitt C, Segelov E, Roy A, Seymour MT, Welch J, Saunders MP, Muirhead R, O'Dwyer P, Bridgewater J, Bhide S, Glynne-Jones R, Arnold D, Cunningham D. International Rare Cancers Initiative Multicenter Randomized Phase II Trial of Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Anal Cancer: InterAAAct. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2510-8.

6. Anhang

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

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

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

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

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

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

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

Während der letzten Woche:

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

Bitte wenden



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

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

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

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

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

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

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

Während der letzten Woche:

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

Bitte wenden



EORTC QLQ – CR29

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben. Kreuzen Sie bitte die Zahl an, die am ehesten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Mussten Sie tagsüber häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
32. Mussten Sie nachts häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
33. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Harnabgang?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Bauchschmerzen?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Schmerzen im Gesäß/Analbereich/Rektum?	1	2	3	4
37. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch gebläht ist?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Blut im Stuhl?	1	2	3	4
39. Befand sich Schleim in Ihrem Stuhlgang?	1	2	3	4
40. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
41. Hatten Sie aufgrund Ihrer Behandlung Haarausfall?	1	2	3	4
42. Hatten Sie Probleme mit Ihrem Geschmackssinn?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
43. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4
44. Haben Sie sich Sorgen über Ihr Gewicht gemacht?	1	2	3	4
45. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
46. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich/männlich?	1	2	3	4
47. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
48. Haben Sie ein Stoma (künstlicher Darmausgang)? (Zutreffendes bitte ankreuzen)	ja		nein	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Während der letzten Woche:

Überhaupt
nicht Wenig Mäßig Sehr

Beantworten Sie die folgenden Fragen bitte NUR, WENN SIE EINEN STOMABEUTEL TRAGEN. Fahren Sie ansonsten weiter unten fort:

49. Hatten Sie unfreiwillige Darmgasentweichungen/Flatulenzen aus Ihrem Stomabeutel?	1	2	3	4
50. Hatten Sie ungewollte Stuhlabgänge aus Ihrem Stomabeutel?	1	2	3	4
51. War die Haut um Ihr Stoma wund?	1	2	3	4
52. Gab es im Tagesverlauf häufige Beutelwechsel?	1	2	3	4
53. Fanden während der Nacht häufige Beutelwechsel statt?	1	2	3	4
54. War es Ihnen peinlich, ein Stoma zu haben?	1	2	3	4
55. Hatten Sie Probleme mit Ihrer Stomapflege?	1	2	3	4

Beantworten Sie die folgenden Fragen NUR, WENN SIE KEINEN STOMABEUTEL TRAGEN:

49. Hatten Sie unfreiwillige Darmgasentweichungen/Flatulenzen aus Ihrem Darmausgang?	1	2	3	4
50. Hatten Sie ungewollte Stuhlabgänge aus Ihrem Darmausgang?	1	2	3	4
51. Hatten Sie wunde Haut in Ihrem Analsbereich?	1	2	3	4
52. Gab es im Tagesverlauf häufige Stuhlgänge?	1	2	3	4
53. Gab es während der Nacht häufige Stuhlgänge?	1	2	3	4
54. Waren Ihnen die Stuhlgänge peinlich?	1	2	3	4

Während der letzten 4 Wochen:

Überhaupt
nicht Wenig Mäßig Sehr

Nur für Männer:

56. Wie sehr waren Sie an Sexualität interessiert?	1	2	3	4
57. Hatten Sie Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder zu halten?	1	2	3	4

Nur für Frauen:

58. Wie sehr waren Sie an Sexualität interessiert?	1	2	3	4
59. Verspürten Sie Schmerzen oder Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs?	1	2	3	4

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Martina Jacob, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Monozentrische Auswertung der onkologischen Ergebnisse, der Nebenwirkungen sowie der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Analkarzinom nach definitiver Radiochemotherapie/ Monocentric evaluation of oncologic outcomes, side effects, and quality of life in patients with anal carcinoma after definitive chemoradiation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Lebenslauf

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

9. Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn PD Dr. med. Dirk Böhmer für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung und für seine Anmerkungen, welche maßgeblich zur Finalisierung meiner Dissertation beigetragen haben. Desweiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Volker Budach, der mir mit seiner motivierenden und umsichtigen Art stets eine Unterstützung war. Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Lutz Moser für die freundliche Überlassung des Themas, welche diese Arbeit erst ermöglicht hat.

Herrn Neumann aus dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie danke ich für die Ratschläge und seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten. Außerdem danke ich den Mitarbeitern- und Mitarbeiterinnen der Strahlentherapie der Charité Campus Benjamin Franklin für ihre Hilfsbereitschaft und freundliche Zusammenarbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere meinem Verlobten und meiner kleinen Tochter, die mich liebevoll unterstützt haben.