



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Patienten mit Analkarzinom und definitiver Radiochemotherapie von 2004-2018
am Klinikum Rechts der Isar:
eine retrospektive Analyse**

Christina Sauter

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin (Dr. med) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stephanie E. Combs

2. apl. Prof. Dr. Sylvie Lorenzen

Die Dissertation wurde am 28.02.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.08.2022 angenommen.

Meiner Familie in Liebe und großer Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG	6
1.1 EPIDEMIOLOGIE	6
1.2 ANATOMIE UND HISTOLOGIE	7
1.3 ÄTIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN	9
1.4 INFILTRATIONSMUSTER, LOKOREGIONÄRE AUSBREITUNG UND FERNMETASTASIERUNG	10
1.5 STAGING UND DIAGNOSTIK	11
1.6 KLINIK UND SYMPTOMATIK	15
1.7 THERAPIE	16
1.7.1 STRAHLENTHERAPIE.....	19
1.7.2 REMISSIONSBEURTEILUNG UND NACHSORGE	21
1.7.3 THERAPIE DES RESIDUALEN UND REZIDIVIERENDEN ANALKARZINOMS.....	22
1.7.4 THERAPIE VON FERNMETASTASEN	23
1.8 PROGNOSE	24
2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	26
3 MATERIAL UND METHODEN.....	27
3.1 ART DER STUDIE.....	27
3.2 PATIENTENKOLLEKTIV UND DATENERHEBUNG	27
3.3 BESTRAHLUNGSPLANUNG, TECHNIKEN UND DURCHFÜHRUNG.....	28
3.4 BEHANDLUNGSPROTOKOLL	29
3.5 ERFASSUNG DER NEBENWIRKUNGEN UND TOXIZITÄTEN.....	29
3.6 ERFASSUNG DER ÜBERLEBENS DATEN.....	30
3.7 ERFASSUNG DER LEBENSQUALITÄT MITTELS PATIENT-REPORTED OUTCOMES	31
3.7.1 FRAGEBOGEN EORTC QLQ-C30	31
3.7.2 FRAGEBOGEN EORTC QLQ-ANL27	33
3.8 STATISTISCHE AUSWERTUNG	34
4 ERGEBNISSE.....	36
4.1 PATIENTENKOLLEKTIV.....	36
4.1.1 ALTERS- UND GESCHLECHTERVERTEILUNG	36
4.1.2 HISTOLOGIE UND MALIGNITÄTSGRAD.....	36
4.1.3 TUMOR-STAGING NACH TNM- UND UICC-KLASSIFIKATION	37
4.1.4 LOKALISATION DER REGIONÄREN LYMPHKNOTEN BEI DIAGNOSESTELLUNG.....	39
4.2 THERAPIE DES PRIMÄRTUMORS	40
4.2.1 DOSISVERTEILUNG DER RADIOTHERAPIE.....	41
4.2.2 SIMULTANE CHEMOTHERAPIE	42
4.3 ERGEBNISSE DER ÜBERLEBENSZEITANALYSE	43
4.3.1 ÜBERLEBEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS	43
4.3.2 ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER TUMORSTADIEN	48
4.3.3 ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER BESTRAHLUNGSDOSIS	50
4.3.4 ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT DER BESTRAHLUNGSTECHNIK.....	54

4.3.5 EINFLUSS DES KARNOFSKY-INDEX AUF DIE KLINISCHEN ENDPUNKTE.....	56
4.3.6 EINFLUSS DES BMI AUF DIE KLINISCHEN ENDPUNKTE	56
4.3.7 EINFLUSS PRÄTHERAPEUTISCHER LABORPARAMETER ALS PRÄDIKTION FÜR BESTIMMTE EREIGNISSE	57
4.3.8 COX-REGRESSION UND MULTIVARIATE ANALYSE DER ÜBERLEBENSENDPUNKTE	58
4.4 NEBENWIRKUNGEN DER DEFINITIVEN RADIO(CHEMO)THERAPIE	61
4.5 PATIENT-REPORTED OUTCOMES.....	64
4.5.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA.....	64
4.5.2 ERGEBNISSE DES EORTC QLQ-C30-FRAGEBOGENS.....	65
4.5.3 ERGEBNISSE DES EORTC QLQ-ANL27-FRAGEBOGENS.....	69
<u>5 DISKUSSION.....</u>	<u>76</u>
5.1 ÜBERLEBENSENDPUNKTE	76
5.2 TOXIZITÄTEN DER DEFINITIVEN RADIOCHEMOTHERAPIE.....	84
5.3 PATIENT-REPORTED OUTCOMES.....	87
5.3.1 EORTC QLQ-C30 FRAGEBOGEN	88
5.3.2 EORTC QLQ-ANL27 FRAGEBOGEN	94
<u>6 ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>99</u>
<u>7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>101</u>
<u>8 TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>102</u>
<u>9 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS.....</u>	<u>103</u>
<u>10 ANHANG</u>	<u>116</u>
FRAGEBOGEN QLQ-C30	116
FRAGEBOGEN QLQ-ANL27.....	118
<u>11 DANKSAGUNG</u>	<u>120</u>

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
A.	Arteria
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCRS	American Society of Colon and Rectal Surgeons
APR	Abdominoperineale Rektumexstirpation
AZ	Allgemeinzustand
BMI	Body-Mass-Index
c	klinisch (clinical)
CFS	Kolostomie-freies Überleben (colostomy free survival)
CiP	Cisplatin
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	klinisches Zielvolumen (clinical target volume)
DFS	Krankheitsfreies Überleben (disease free survival)
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
ED	Erektile Dysfunktion
EGFR	Epidermal Growth Factor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDG	Fluordesoxyglucose
G	Grading
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HIV	Human immunodeficiency virus
HPV	Humanes Papillomvirus
HR	Hazard ratio
HSV	Herpes simplex Virus
IGRT	Image-guided Radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KI	Karnofsky-Index
KOF	Körperoberfläche
LC	Lokale Kontrolle (local control)
LK	Lymphknoten
m	männlich
M	Metastase
M.	Musculus
MMC	Mitomycin C
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N	Lymphknoten (Nodus)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds ratio
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PF	Physische Funktion (physical function)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PRO	Patient-reported-Outcome
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
RS	Raw-Score
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
S	Score
SCCAg	Squamous cell carcinoma antigen
SD	Standard-Abweichung (standard deviation)
SIB	Simultan-integrierter Boost
T	Tumorgroße
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	International Union Against Cancer (Union internationale contre le cancer)
ÜL	Überleben
V.	Vena
VMAT	Volumenmodulierte Strahlentherapie (volumetric modulated arc therapy)
vs.	Versus
w	weiblich

1 Einleitung

Beim Analkarzinom handelt es sich um einen malignen, zumeist aus Plattenepithel entdifferenzierten Tumor, der seinen Ursprung im Analkanal oder Analrand hat.

Analrandtumoren werden gleichsam der Analkanaltumoren klassifiziert, insofern sie 5 cm innerhalb des Analrandes liegen. Tumoren außerhalb dieser Region werden zu den Hauttumoren gezählt und dementsprechend unterschiedlich behandelt (Brierley, Gospodarowicz, & Wittekind, 2017; Salati & Al Kadi, 2012).

1.1 Epidemiologie

Mit einem Anteil von 4 % aller anorektalen Tumoren und 1,5 % aller gastrointestinalen Tumoren, ist das Analkarzinom ein eher seltener Tumor (F. T. Martin, Kavanagh, & Waldron, 2009; R. L. Siegel, Miller, & Jemal, 2017). Nach Daten des Robert-Koch-Instituts (RKI) zeigte sich im Jahr 2016 eine Neuerkrankungsrate von 3,2 Frauen und 2,0 Männern pro 100.000 Einwohnern in Deutschland, was in absoluten Zahlen 1320 Frauen und 830 Männern entsprach. Für das Jahr 2020 wurde eine Steigerung der Inzidenzrate um jeweils 0,4 Prozentpunkte prognostiziert (Robert-Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V, 2019). In den Vereinigten Staaten wurden im Jahr 2017 etwa 8200 Neuerkrankungen beobachtet, die einen Anteil von 0,5 % aller Krebserkrankungen ausmachten (R. L. Siegel et al., 2017). In der US-amerikanischen Bevölkerung wurde allein in den Jahren von 1992 bis 2011 ein Anstieg der Inzidenzrate von 2,2 % pro Jahr verzeichnet (Shiels, Kreimer, Coghill, Darragh, & Devesa, 2015). Eine Zunahme der Inzidenz ist auch in Bayern beobachtbar. Während im Jahr 2004 noch 0,8 von 100.000 Männern und 1,6 von 100.000 Frauen an einem Analkarzinom erkrankten, waren dies im Jahr 2014 laut Bayerischem Krebsregister 1,6 und 2,8 von 100.000 (M. Meyer, 2017). Grund dieser steigenden Inzidenz sind soziale und kulturelle Veränderungen in der Gesellschaft, die eine erhöhte Exposition gegenüber Risikofaktoren, insbesondere dem Plattenepithelkarzinom begünstigenden Humanen Papillomvirus (HPV), bedingen (Shiels et al., 2015).

Frauen machen im deutschen sowie im bayerischen Kollektiv einen Anteil von 61 % aus und erkranken auch global gesehen häufiger an einem Analkarzinom als Männer (M. Meyer, 2017; Robert-Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V, 2019; Shiels et al., 2015). Die Mortalität ist stadienabhängig und betrug im Jahr 2017 0,8 und 0,6 von 100.000 Frauen und Männern bei einem mittleren Sterbealter von 76, beziehungsweise

70 Jahren. Das Alter der höchsten Erkrankungsrate liegt in der 7. Lebensdekade (Robert-Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V, 2019).

1.2 Anatomie und Histologie

Der ungefähr 4 cm lange Anus geht distal auf Höhe der Puborektalschlinge aus dem Rektum hervor und kann in den mit Schleimhaut überzogenen Analkanal und den Analrand eingeteilt werden. Der Großteil des Analkanals wird von mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel (Zona alba) durchzogen, welches sich zwischen dem Analrand und der Linea dentata erstreckt. Die Linea dentata ist eine visuell wahrnehmbare Grenze zwischen dem distalen Plattenepithel und der Transitionalzone. Diese enthält neben dem Analkanal-typischen Plattenepithel aufgrund ihrer Nähe zum Rektum auch Zylinderepithel. Die distale Grenze zum Analrand, welcher auch Talgdrüsen und andere Hautanhangsgebilde enthält, bildet die Linea anocutanea (Ryan, Compton, & Mayer, 2000). Der Analrand ist an seiner Oberfläche von Epidermis überzogen und erstreckt sich definitionsgemäß radiär bis 5 cm um die Linea anocutanea (Abb. 1).

Analkarzinome sind bis zu 85 % innerhalb des Analkanals lokalisiert und entarten histologisch zu 80 % aus Plattenepithel. Die übrigen 20 % machen Adenokarzinome aus, die aber aufgrund ihrer histologischen Beschaffenheit analog zum Rektumkarzinom behandelt werden. Sehr selten entstehen maligne Melanome, anaplastische Karzinome, Lymphome und Myosarkome im Bereich des Anus (Herold et al., 2012; Salati & Al Kadi, 2012).

Der unwillkürlich sympathisch gesteuerte M. sphincter ani internus und der willkürlich ansteuerbare M. sphincter ani externus umschließen den Analkanal, um die Kontinenz zu ermöglichen. Andere Fasern des Kontinenzorgans entstammen aus dem M. puborectalis, einem Teil des M. levator ani, der aus vier Fasersträngen entsteht und mit dem M. coccygeus (nicht immer vorhanden) den Beckenboden bildet. Die anderen Faserstränge gliedern sich in den M. puboperealis, der die Begrenzung des Damms vom Urogenitaltrakt und Analtrakt bildet, den M. pubococcygeus und den M. iliococcygeus. Neben seiner Schutzfunktion für die Beckeneingeweide trägt der M. levator ani auch zum Verschluss des Rektums bei (Platzer & Shiozawa, 2018).

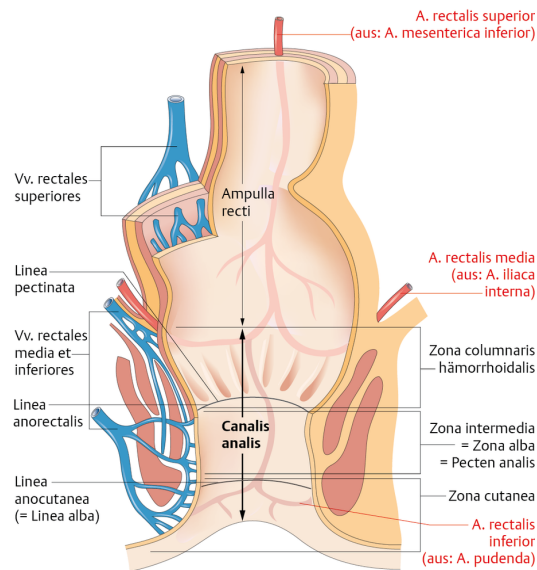


Abbildung 1: Anatomie des Analkanals

aus Bommas-Ebert, Teubner, Voß, Kurzlehrbuch Anatomie, Thieme, 2011 © Georg Thieme Verlag KG.

Die arterielle Versorgung erfolgt aus drei verschiedenen Arterien (A.): der A. rectalis superior aus der A. mesenterica inferior, der A. rectalis media aus der A. iliaca interna und der A. rectalis inferior aus der A. pudenda interna/A. iliaca interna.

Die venöse Drainage wird oberhalb der Linea dentata über die Vena (V.) rectalis superior in die V. mesenterica inferior und das Pfortadersystem geleitet. Unterhalb der Linea dentata drainiert das Blut in die V. rectalis inferior in die V. pudenda, die in die V. iliaca interna mündet (Abb. 1).

Der Lymphabfluss stellt sich komplex dar. Grob wird der Lymphfluss wie die venöse Drainage durch die Linea dentata in zwei verschiedene Gebiete unterteilt. Tumoren im proximalen Anteil des Analkanals drainieren in perirektale, iliakal-interne und obturator-interne Lymphknoten. Der Lymphabfluss des distalen Anteils sowie des Analrands erfolgt zudem über inguinale Lymphknoten (Aumüller, Aust, Engele, Kirsch, & Mense, 2014) (Abb. 2). Durch die Vernetzung des lymphatischen Systems innerhalb des Analkanals können sowohl inguinale Lymphknotenmetastasen bei proximal lokalisierten Tumoren auftreten, als auch distale Tumoren nach pelvin streuen (Greenall, Quan, Stearns, Urmacher, & DeCosse, 1985; Ryan et al., 2000; Salati & Al Kadi, 2012). Diskutiert wurden mitunter Wege durch das Foramen obturatorium oder die direkte subkutane Drainage durch die Fossa ischioanalis (Matthews et al., 2011). Mit der Fluoreszenzbildgebung gibt es neuerdings die Möglichkeit den ano-inguinalen Lymphabfluss in Echtzeit und transkutan darzustellen und so den Weg der Lymphe genau nachzuverfolgen (Doniga, 2013; Hirche, Dresel, Krempien, & Hunerbein, 2010). Durch diese Methode zeigte

sich, dass der ano-inguinale Lymphabfluss aus einem Netzwerk sehr dünner Gefäße gebildet wird und im subkutanen Fettgewebe des proximalen medialen Oberschenkels lokalisiert ist (Dapper et al., 2018; Hirche et al., 2010).

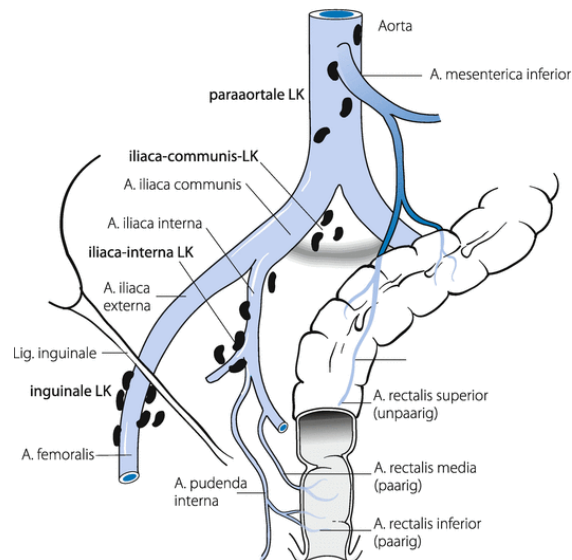


Abbildung 2: Regionale Lymphabflusswege und Gefäßversorgung Rektum

In vorliegender Zeichnung keine Darstellung des ano-inguinalen Lymphabflusswegs. Dieser läuft wahrscheinlich über kleine Lymphgefäße im subkutanen Fettgewebe.

Aus: Stöver, I., Feyer P. Rektumkarzinom. In: Praxismanual Strahlentherapie. 2018 ©Springer-Verlag GmbH Deutschland

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Den bedeutendsten Risikofaktor des Analkarzinoms stellt eine lokale Infektion mit dem Humanen Papillomvirus dar. Insbesondere Hochrisikotypen, wie HPV-16 und HPV-18, sind häufig mit dem malignen Tumor assoziiert (Daling et al., 2004; Frisch, Biggar, & Goedert, 2000; Zbar, Fenger, Efron, Beer-Gabel, & Wexner, 2002). Eine dänisch-schwedische Fall-Kontroll-Studie konnte eine Prävalenz von 84 % der HPV-Hochrisikotypen, insbesondere von HPV-16 bei Analkarzinomen aufzeigen (Frisch et al., 1997). Durch Expression der viralen Proteine E6 und E7 kommt es zu einer Inaktivierung der zellulären Tumorsuppressorproteine p53 und Rb. Diese sind für die HPV-induzierte Tumorgenese entscheidend (Wittekindt, Wagner, Mayer, & Klußmann, 2012).

Auch eine Immunsuppression durch eine HIV-Infektion oder längerfristig immunsuppressive medikamentöse Therapie, kann die Entstehung eines Analkarzinoms um den Faktor 10 begünstigen (Patel, Silver, & Northover, 2007; Silverberg et al., 2012). Als Risikofaktoren gelten unter

anderem rezeptiver Analverkehr, zurückliegende Geschlechtskrankheiten sowie multiple Geschlechtspartner (Daling et al., 2004; Siegenbeek van Heukelom, Marra, de Vries, Schim van der Loeff, & Prins, 2017; van der Zee, Richel, de Vries, & Prins, 2013). Einige Studien weisen auch Rauchern ein erhöhtes Risiko für Analkarzinome zu (Coffey, Beral, Green, Reeves, & Barnes, 2015; Daling et al., 2004; Yu, Frank, Hemminki, Sundquist, & Hemminki, 2017). Weiterhin ist das Risiko ein Analkarzinom als Zweitmalignom zu entwickeln, nach Auftreten eines anderen HPV-assoziierten Tumors, wie dem Zervix-, Vulva- oder Vaginakarzinom, bis zu 6-fach gesteigert (Edgren & Sparen, 2007; Mirghani, Sturgis, Auperin, Monsonego, & Blanchard, 2017; Saleem et al., 2011). Auch chronisch entzündliche Erkrankungen, wie Morbus Crohn, können insbesondere bei Beteiligung des Analkanals zu einem erhöhten Risiko für ein Analkarzinom beitragen (Salati & Al Kadi, 2012).

Tabelle 1: Risikofaktoren Analkarzinom

<ul style="list-style-type: none">• Humane Papillomvirus Infektion• HIV Infektion oder andere chronische Immunsuppression• Rezeptiver Analverkehr• Zurückliegende Geschlechtskrankheiten• Multiple Geschlechtspartner• Rauchen• Z.n. Zervix-, Vulva-, Vaginakarzinom• Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
--

1.4 Infiltrationsmuster, lokoregionäre Ausbreitung und Fernmetastasierung

Das Analkarzinom breitet sich häufig zirkumskript aus und kann so zu einer Analkanalstenose führen. Die Tumorausbreitung kann per kontinuitatem auf das untere Rektum erfolgen und von dort weitere Organe infiltrieren. Aufgrund der Nähe zur Mucosa ist die Analmuskulatur früh betroffen, sodass der Tumor auch durch Infiltration des Sphinkters in umgebende Organe, wie Vulva, Vagina, Blase oder Prostata fortschreiten kann (Salati & Al Kadi, 2012).

Die Metastasierung des Analkanalkarzinoms erfolgt am häufigsten lokoregionär. Laut einer

Metaanalyse von 45 Studien findet sich bei 37 % der Patienten zur Diagnosestellung eine makroskopische regionäre Lymphknotenmetastasierung (Sekhar et al., 2017). Oberhalb der Linea dentata bewegen sich die Tumorzellen mithilfe der Lymphbahnen vorwiegend zu den perirektalen Lymphknoten, unterhalb primär zu den inguinalen Lymphknoten (Beahrs & Wilson, 1976; Pintor, Northover, & Nicholls, 1989). In der Literatur werden synchrone inguinale Metastasen bei 10-25 % der Patienten und metachrone bei 5-25 % der Patienten beobachtet (Fuchshuber, Rodriguez-Bigas, Weber, & Petrelli, 1997; Papillon & Montbarbon, 1987; Schlienger et al., 1989).

Eine hämatologische Ausbreitung findet initial in etwa 12 % der Fälle statt (Altekruse et al., 2010). Durch die Verbindungen sowohl mit dem Pfortadersystem, als auch mit der V. cava inferior, sind hämatogene Fernmetastasen im großen und kleinen Blutkreislauf möglich (Zimmermann, Adam, Tympner, Stollfuß, & Nüssler, 2007). Der häufigste Metastasierungsort ist die Leber, gefolgt von Lunge und Knochenmark (Salati & Al Kadi, 2012). Selten wurden bisher Fälle in der Literatur beschrieben, in denen die Metastasierung zu anderen Organen, wie dem Gehirn erfolgte (Rughani, Lin, Tranmer, & Wilson, 2011; Tougeron et al., 2009).

1.5 Staging und Diagnostik

Die Klassifikation des Analkarzinoms entlang des TNM-Systems dient der Beschreibung der anatomischen Ausbreitung des Tumors. Aktuell gilt die Klassifikation und Stadieneinteilung der 8. Edition des American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017 (Tab. 2 und 3) sowie der Union for International Cancer Control (UICC) (Amin, Edge, & American Joint Committee on Cancer, 2017; Brierley et al., 2017). Diese 8. Auflage brachte gegenüber der 7. Auflage von 2009 zwei wichtige Neuerungen mit sich. Zum einen werden Analrandkarzinome und Tumoren der perianalen Haut, welche innerhalb eines 5 cm Radius zum Analrand liegen, analog der Analkanalkarzinome eingeteilt. Zum anderen wurde die Einteilung der regionären Lymphknoten verändert, indem unter anderem eine Unterscheidung von iliakal-internen und externen Lymphknoten vorgenommen wurde (UICC, 2018). Zu den regionären Lymphknoten zählen die inguinalen, mesorektalen, sowie iliakal-internen und externen Lymphknoten, die entlang der A. iliaca interna und externa gelegen sind und je nach Lokalisation in drei verschiedene Stadien eingeteilt werden können (Amin et al., 2017). Positive Lymphknoten gehen häufig mit einem erhöhten T-Stadium einher und werden lediglich zu 0-10 % bei Patienten mit T1-2 Tumoren

diagnostiziert. Patienten mit einem erhöhten T-Stadium (T3-4) zeigen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in der Hälfte der Fälle Lymphknotenmetastasen (Davey, Saibil, & Wong, 1996; Wade, Herrera, Castillo, & Petrelli, 1989).

Die hier beschriebenen Stadien sind für Patienten von hohem prognostischen und therapeutischen Nutzen – vor allem im Hinblick auf verschiedene klinische Endpunkte wie dem Gesamtüberleben und ermöglichen dazu eine stadiengerechte Therapie und Nachsorge.

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Analkarzinoms nach AJCC 2017 (Amin et al., 2017)

Primärtumor (T)	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Hochgradige plattenepitheliale intraepitheliale Läsion (HSIL) (zuvor Carcinoma in situ, Morbus Bowen, anale intraepitheliale Neoplasie II-III, high-grade AIN)
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor >2 cm und ≤ 5 cm
T3	Tumor >5 cm
T4	Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in benachbarte Organe, z.B. Vagina, Urethra oder Harnblase
Regionäre Lymphknoten (N)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in inguinalen, mesorektalen Lymphknoten, Lymphknoten der Arteria iliaca interna oder externa
N1a	Metastasen in inguinalen, mesorektalen und/oder iliakal-internen Lymphknoten
N1b	Metastasen in iliakal-externen Lymphknoten
N1c	Metastasen in iliakal-externen und inguinalen, mesorektalen und/oder iliakal-internen Lymphknoten
Fernmetastasen (M)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: Stadieneinteilung des Analkarzinoms nach AJCC 2017 (Amin et al., 2017)

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1 T2	N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	T3 T4	N1	M0
IV	T	N	M1

Nach der kürzlich erschienenen ersten deutschsprachigen S3-Leitlinie zum Analkarzinom soll bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analkarzinoms zuerst eine sorgfältige Anamnese mit Abklärung der bereits genannten Risikofaktoren erfolgen. Weiterhin wird eine körperliche Untersuchung mit besonderem Fokus auf die Analregion und die Leistenlymphknoten empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020). Zudem soll eine proktologische Untersuchung, bestehend aus einer digital-rektalen Untersuchung und Proktoskopie durchgeführt werden. Ergänzend können dazu eine Rektoskopie, anale Endosonographie und Kolposkopie hilfreich sein. Diese diagnostischen Schritte dienen der adäquaten Lokalisation des Tumors, mit Angabe der Steinschnittlage, dem maximalen Tumordurchmesser und seiner Ausdehnung nach peri- sowie intraanal mit Angabe der Entfernung zur Linea anocutanea und dentata. Darüber hinaus erfolgt eine Beurteilung der etwaigen Infiltration anderer Organe, gegebenenfalls mit einer ergänzenden Zystoskopie und gynäkologischen Untersuchung (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020). Durch die häufige Entwicklung der Analkarzinome aus analen intraepithelialen Neoplasien können auch Färbemethoden, beispielsweise mit Essigsäure oder Lugol'scher Lösung, angewendet werden, wie auch in der S2k-Leitlinie zu HPV-assoziierten Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus bereits empfohlen wurde (AWMF - Association of Scientific Medical Societies., 2017). Ergibt sich in diesen Untersuchungen der Verdacht auf ein Analkarzinom oder bestehen andere unklare Läsionen, die nach adäquater Therapie mit einer Frist von vier bis sechs Wochen noch nicht abgeheilt sind, wird eine Biopsie

zur histopathologischen Beurteilung durchgeführt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020).

Wird ein Analkarzinom nachgewiesen, sollte eine Untersuchung bezüglich des HPV-Status durchgeführt werden, da Analkarzinome häufig durch HPV verursacht werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020). In einer Studie mit 543 dänischen und schwedischen Analkarzinompatienten zeigte sich sogar bei 84% eine Beteiligung von Hochrisikotypen des HPV, wobei besonders häufig HPV-16 festgestellt werden konnte (Frisch et al., 1997). Sowohl die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), als auch die deutsche Konsultationsleitlinie empfehlen für weibliche Patienten daher eine zusätzliche gynäkologische Untersuchung zur Abklärung eines Zervixkarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020; Lurie, Cancer, & Cooper, 2017).

Eine wichtige Maßnahme der prätherapeutischen Bildgebung des Analkarzinoms stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens mit Kontrastmittelgabe dar. Neben der exakten anatomischen Infiltrationstiefe, erlaubt das MRT auch die Beurteilung einer Infiltration von Nachbarstrukturen, wie Vagina, Urethra oder Harnblase. Nach beiden Leitlinien dient das Becken-MRT in Kombination mit einem CT Abdomen auch der Detektion lokoregionärer Metastasen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020; Lurie et al., 2017).

Eine immer größer werdende Rolle beim Staging nimmt gerade bei lokoregionär fortgeschrittenen Tumoren die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ein, die zumeist mit dem Tracer 18-Fluorodeoxyglucose (FDG) in Kombination mit dem CT oder MRT angewendet wird (Trautmann & Zuger, 2005). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass das PET-CT den Primärtumor und vor allem befallene Lymphknoten mit einer höheren Sensitivität detektiert als das CT allein und es so zu signifikanten Änderungen des Therapiekonzepts kommen kann (Bhuva, Glynne-Jones, Sonoda, Wong, & Harrison, 2012; Caldarella et al., 2014; Cotter et al., 2006; Trautmann & Zuger, 2005). Eine Metaanalyse von zwölf PET-Studien fand heraus, dass nach Analyse des PET-CT in 28 % der Fälle eine Änderung des Lymphknotenstatus im Vergleich zur vorausgehenden konventionellen Bildgebung vorgenommen werden musste. Die Ausdehnung des Tumors nach dem CT als alleiniger Bildgebung wurde hier sowohl zu 15 % über-, aber auch zum gleichen Anteil unterschätzt (Jones, Hruby, Solomon, Rutherford, & Martin, 2015). Das PET-CT kann zudem bei der Differenzierung von Residualtumor und Bestrahlungsfibrose oder -nekrose hilfreich sein (Salati & Al Kadi, 2012). Während die deutschen

Leitlinien die Durchführung eines PET-CT unabhängig des Tumorstadiums empfehlen, beschränkt sich die Indikation nach NCCN auf Patienten im Stadium T2-4, N0 sowie T, N+ (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020; Lurie et al., 2017). Alternativ kann auch ein PET-MRT durchgeführt werden. Rusten et al. verglichen in einer Arbeit beide Methoden und zeigten eine gute Übereinstimmung der aus den verschiedenen Bildgebungen abgeleiteten strahlentherapeutischen Zielvolumina (Rusten et al., 2017). Kleinere Lymphknoten unter 1 cm Durchmesser werden total exzidiert, wohingegen größere Befunde am Primarius aufgrund der Verletzungsgefahr des Schließmuskels per Inzision biopsiert werden (Raptis et al., 2015). In Deutschland werden die inguinalen Lymphknoten allerdings standardmäßig in das Bestrahlungsvolumen inkludiert, daher übersteigt das Morbiditätsrisiko des Eingriffs den Nutzen dieser Untersuchung (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020).

Fernmetastasen beim Analkarzinom finden sich am häufigsten in paraaortalen Lymphknoten, Leber, Lunge und Haut (R Glynn-Jones et al., 2014). Aus diesem Grund sollte zur Untersuchung von Fernmetastasen ein CT des Thorax und für das abdominelle Staging ein CT des Abdomens durchgeführt werden. Zusätzlich kann auch eine Sonographie des Abdomens zur Detektion von Fernmetastasen in der Leber dienen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020).

Weiterhin wird nach beiden Leitlinien bei unbekanntem HIV-Status eine Testung mitsamt CD4-Level Bestimmung empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020; Lurie et al., 2017). In einer US-amerikanischen multizentrischen Studie zur Inzidenz von HPV-assoziierten Karzinomen bei HIV-Patienten, zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung eines Analkarzinoms bei HIV-Infektion, insbesondere auch bei jüngeren Patienten unter 30 Jahren (Frisch et al., 2000). Auch die europäischen Leitlinien zur HIV-Testung zählen das Analkarzinom zu einer der Indikationen zur Veranlassung eines HIV-Tests (HIV in Europe Secretariat, 2014).

1.6 Klinik und Symptomatik

Die klinische Erstmanifestation des Analkarzinoms ist zumeist nicht sehr spezifisch. Symptomatisch bestehen oftmals Ähnlichkeiten zu benignen Veränderungen wie Hämorrhoiden und

Papillomata, weshalb es zu einer späten Erstvorstellung und einer erhöhten Inzidenz an Fehldiagnosen kommen kann (Crooms & Kovalcik, 1985; Khatri & Chopra, 2004). Analkarzinome werden daher zu 20 % als reine Zufallsbefunde im Rahmen anderer Untersuchungen entdeckt. Als mögliches Erstsymptom stellen sich rektale Blutungen mit 45 % am häufigsten dar (Wilson, Behrs, & Manson, 1976). Andere mögliche Symptome der Patienten sind Schmerzen oder Schwierigkeiten bei der Defäkation, Juckreiz, schleimig eitriger Ausfluss, Tenesmen oder Inkontinenz (Fox, Pasternack, Geyer, & Grossman, 2005; Ryan et al., 2000; Siewert, 2005; Singh, Nime, & Mittelman, 1981). Das Analkarzinom kann sich auch mit spürbaren Knoten, einer nicht heilenden Ulzeration oder Fisteln präsentieren. Einige Patienten stellen sich erst mit einer inguinalen Lymphadenopathie, seltener mit Komplikationen einer hämatogenen Metastasierung vor (Bracey, Mathur, Dooleniya, Joshi, & Dawson, 2003; R Glynne-Jones et al., 2014; Siewert, 2005).

1.7 Therapie

Entwicklung zum heutigen Therapiestand

Bis in die 70er Jahre war die alleinige abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) noch die Therapie der Wahl zur Behandlung eines Analkarzinoms. Aufgrund der geringen 5-Jahres Überlebensrate von 40-70 % sowie einer mit der Exstirpation einhergehenden hohen Morbidität mit konsekutiver Beeinflussung der Lebensqualität, vor allem aufgrund einer dauerhaften Stomaanlage, bestand der Bedarf alternativer Therapieoptionen (Ryan et al., 2000).

Nigro et al. entdeckten 1974 zufällig bei einer Mehrzahl von Patienten, die präoperativ eine begleitende Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und eine Bestrahlungsdosis von 30 Gray (Gy) erhalten haben, eine komplette Tumorregression schon vor dem geplanten chirurgischen Eingriff (Nigro, Vaitkevicius, & Considine, 1974). Diese Erkenntnis legte den Grundstein für die Annahme, dass eine Genesung auch ohne permanente Kolostomie möglich sei. Die Bestätigung dieser Annahme lieferte die 1983 durchgeführte Studie, in welcher sich bei 24 von 28 eingeschlossenen Patienten nach der präoperativen Radiochemotherapie mit selbiger Strahlendosis und Chemotherapie eine komplette Tumorregression erreichen ließ (Nigro et al., 1983).

Zur Übersicht sei anhand sechs randomisierter Studien der aktuelle Therapiestandard veranschaulicht (Tab. 4): **UKCCCR (ACT I)** und **EORTC 22861** verglichen eine simultane Radiochemotherapie mit 45 Gy und 5-Fluorouracil und Mitomycin C (MMC) mit einer alleinigen

Bestrahlung. In beiden Studien wurde im Radiochemotherapie-Arm eine bessere lokale Kontrolle (LC) sowie ein verlängertes Kolostomie-freies Überleben (CFS) beschrieben (Bartelink et al., 1997; UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party, 1996). **RTOG 87-04** zeigte einen Vorteil der Kombination von 5-FU mit MMC gegenüber 5-FU allein (Flam et al., 1996). Die randomisierte kontrollierte Studie **RTOG 98-11** untersuchte den Wert eines auf Cisplatin (CiP) beruhenden Schemas gegenüber einer MMC gestützten Radiochemotherapie. Die MMC-Gruppe überzeugte mit einem besseren 5-Jahres Gesamtüberleben (OS = overall survival) sowie einem verbesserten krankheitsfreien Überleben (DFS) (Ajani et al., 2008). Die britische Studie **ACT II** verglich den Einsatz von Mitomycin C und Cisplatin jeweils in Kombination mit 5-FU. Beide Arme wurden zusätzlich noch in einen Arm mit und einen ohne Erhaltungstherapie randomisiert. Hier zeigte sich bezüglich der Gabe von Cisplatin keine signifikante Verbesserung hinsichtlich der klinischen Ansprechrate, des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Kolostomie-freien Überlebens bei vergleichbarer akuter Toxizität. Cisplatin zeigte dagegen eine geringere akute Hämotoxizität und wird vor allem im Fall der Kontraindikation für MMC als Alternative eingesetzt. In den Gruppen mit Erhaltungstherapie fand sich gegenüber der bisherigen Standardtherapie kein signifikanter Vorteil (James et al., 2013). Die Phase III-Dosisescalationsstudie **UNICANCER ACCORD 03** beobachtete in ihrer vierarmigen Studie keine Vorteile einer Induktionstherapie oder einer 20-25 Gy Boost-Bestrahlung gegenüber der Standardboostdosis von 15 Gy (Peiffert et al., 2012).

Ein weiteres Chemotherapeutikum, das zum Einsatz des analen Plattenepithelkarzinoms untersucht wurde, ist Capecitabin. Dieses orale auf Fluoropyrimidin-basierende Chemotherapeutikum wurde analog zur Behandlung des Rektumkarzinoms als Alternative zum intravenösen 5-FU geprüft. Glynne-Jones et al. zeigten in ihrer Phase II-Studie eine gute Toleranz des Medikaments bei ihren Patienten sowie eine vergleichbare Frühtoxizität gegenüber dem Kontrollarm. 77 % der Patienten erreichten vier Wochen nach der Behandlung eine komplette klinische Remission (Rob Glynne-Jones et al., 2008). Eine weitere Studie bestätigte diese Erkenntnisse und berichtete in 86 % der Fälle von einer kompletten klinischen Remission nach sechs Monaten (Oliveira et al., 2016).

Gegenstand der Forschung war zudem der Antikörper Cetuximab, ein Epidermal Growth Factor (EGFR)-Inhibitor, dessen anti-Tumor Aktivität gegen den genetischen Wildtyp KRAS gerichtet ist. Eine Mutation dieses Gens spielt beim Analkarzinom nur sehr selten eine Rolle, trotzdem wurde der Wirkmechanismus als ein möglicher Angriffspunkt der Therapie untersucht (Van Damme et al., 2010; Zampino, Magni, Sonzogni, & Renne, 2009). In Studien zeigte sich beim

Einsatz von Cetuximab jedoch keine Verbesserung der Remissionsrate bei einer signifikant erhöhten Toxizität, sodass der klinische Einsatz insgesamt nicht regelhaft gerechtfertigt werden kann (Levy et al., 2015; Olivatto et al., 2013). Nach positiven Erfahrungen mit dem Einsatz der kombinierten definitiven Radiochemoimmuntherapie beispielsweise beim Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (PACIFIC III) (Faivre-Finn et al., 2021), wird der Einsatz der Immuntherapie nun auch in der kurativ intendierten Therapie des Analkarzinoms überprüft.

Derzeit führt die German Anal Cancer Study Group die **RADIANCE** Studie durch, eine Phase II-Studie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Analkarzinoms (D. Martin, Rödel, & Fokas, 2020). Hierfür wird Durvalumab, ein monoklonaler Antikörper, der durch eine Bindung an den Programmed Cell Death Ligand-1 (PD-L1) zu einer Aktivierung und Proliferation der T-Zellen gegenüber der Tumorzellen führt, in Kombination mit einer auf MMC/5-FU basierten Standard-Radiochemotherapie mit einer Dosis von 53,2-58,9 Gy verwendet (Ibrahim, Stewart, & Shalabi, 2015). Dieser monoklonale Antikörper ist bisher beispielsweise zur Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen, dessen Tumorzellen PD-L1 in ≥ 1 % exprimieren und nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht fortgeschritten ist (Antonia et al., 2017).

Tabelle 4: Randomisierte kontrollierte Studien Analkarzinom

Studie	Hauptziel der Studie	Kontroll- vs. Versuchsarm	Patienten, n	OS %	DFS %	CFS %	Schlussfolgerung
UKCCCR ACT I (Northover et al., 2010; UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party, 1996)	Primäre Radiochemotherapie	RT vs. RT + 5-FU/MMC	285 292	5 Jahre 53 58 p=0,12	NR	5 Jahre 37 47	Radiochemotherapie statt Radiotherapie allein
EORTC (Bartelink et al., 1997)	Primäre Radiochemotherapie	RT vs. RT+ 5-FU/MMC	52 51	5 Jahre 53 ^a 58 ^a p=0,17	NR	40 ^a 72 ^a p=0,002	Bestätigung Ergebnisse ACT I
RTOG 87-04 (Flam et al., 1996)	Mitomycin C	RT + 5-FU vs. RT + 5-FU/MMC	145 146	4 Jahre 67 76 p=0,31	4 Jahre 51 73 p=0,0003	4 Jahre 59 71 p=0,014	Kombinierte simultane Chemo statt 5-FU allein
RTOG 98-11 (Ajani et al., 2008)	5-FU+MMC vs. Cisplatin	RT + 5-FU/MMC vs. RT + 5-FU/CiP	324 320	5 Jahre 75 70 p=0,10	5 Jahre 60 54 p=0,17	5 Jahre 90 81 p=0,02	MMC anstelle von CiP (trotz Hämatotoxizität)
RTOG-98-11 update (Gunderson et al., 2012)	5-FU+MMC vs. Cisplatin	RT + 5-FU/MMC vs. RT + 5-FU/CiP	325 324	5 Jahre 78 71 p=0,026	5 Jahre 68 58 p=0,006	5 Jahre 72 65 p=0,05	MMC scheint CiP überlegen

ACT II (James et al., 2013)	MMC vs. Cisplatin, Erhaltungstherapie	RT + 5-FU/MMC	246	5 Jahre MMC: 79	5 Jahre ^b MMC: 69	5 Jahre MMC: 68	MMC weiterhin Standard, Keine Erhaltungstherapie, CiP als möglicher Ersatz von MMC
		RT + 5-FU/CiP	246	CiP:77	CiP: 69 p=0,63	CiP: 67 p=0,94	
		RT + 5-FU/MMC+ Erhaltung	226	Erh: 76	Erh: 70	Erh: 69	
		RT + 5-FU/CiP+ Erhaltung	222	Keine Erh: 79 p=0,7	Keine Erh: 69 p=0,7	Keine Erh: 66 p=0,28	
UNICANCER ACCORD 03 (Peiffert et al., 2012)	Induktionschemotherapie, Dosisescalation	RCT low-dose	157	5 Jahre 71	5 Jahre ^c 66,8	5 Jahre 77,1	Keine Induktionschemotherapie, keine Dosisescalation
		RCT high-dose			62,3	72,7	
		Ind + RCT low-dose	150	74,5 p=0,81	63,8	69,9	
		Ind + RCT high-dose			78,1	82,4	

NR= not reported; CiP: Cisplatin; Erh: Erhaltungstherapie; Ind: Induktionstherapie
a: geschätzt durch Kaplan-Meier-Kurve; b: Progressions-freies ÜL; c: Tumor-freies ÜL

Die Leitlinien des NCCN empfehlen zur Therapie des nicht-metastasierten Analkarzinoms eine kombinierte Radiochemotherapie. Standard ist die simultane Verwendung von Mitomycin C und 5-Fluorouracil zusammen mit der Strahlentherapie. Alternativ kann auch Mitomycin C mit Capecitabin oder 5-FU mit Cisplatin in Kombination mit der Bestrahlung eingesetzt werden (R Glynne-Jones et al., 2014; Lurie et al., 2017). Die Bestrahlung des Analkarzinoms sollte je nach Stadium mit einer Photonenenergie von ≥ 6 MV in 1,8 Gy Fraktionen mit einer Dosis von mindestens 45 Gy (25 Fraktionen über fünf Wochen) erfolgen. Bei fortgeschrittenen Tumoren empfehlen die Autoren einen zusätzlichen Boost von 9-14 Gy des Primärtumors und befallener Lymphknoten (Lurie et al., 2017). Für den elektiven inguinalen Lymphabfluss ist gegebenenfalls eine geringere Dosis (z.B. 36 Gy) ausreichend.

1.7.1 Strahlentherapie

Techniken

3D-konformale Strahlentherapie

Bei der konformalen dreidimensionalen Bestrahlungstechnik erfolgt die Bestrahlungsplanung anhand eines rekonstruierten 3D-Bilddatensatzes mithilfe weiterer Bildgebung (CT/PET-CT/MRT) mit dem Ziel, das umgebende Normalgewebe bestmöglich zu schonen (Vuong et al., 2007). Die Dosis wird dann „vorwärtsgerichtet“, zumeist durch mehrere statische Felder im Zielvolumen, untergebracht. Trotz Verwendung dieser bereits konformalen Technik kann es zu

signifikanten Nebenwirkungen, wie erhöhtem Stuhldrang, Diarrhö, akuter perinealer Dermatitis oder Dyspareunie kommen. Zu den Spätfolgen gehören unter anderem fäkale Inkontinenz sowie unspezifische Verdauungsbeschwerden. Auch Komplikationen wie Darmulzerationen oder Stenosen, die eine Operation nach sich ziehen, werden in einigen Fällen beobachtet (Allal, Laurencet, Reymond, Kurtz, & Marti, 1999; de Bree, van Ruth, Dewit, & Zoetmulder, 2007). Daher werden heute noch gewebeschonendere Verfahren wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie gegenüber der 3D-Strahlentherapie bevorzugt (Call et al., 2016; Chen et al., 2005; Mistrangelo et al., 2012).

IMRT

Die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) ermöglicht durch eine Modulation der Bestrahlungsfelder auch bei komplexen Zielvolumina eine exakte Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen und somit einen steileren Dosisgradienten zu den relevanten Risikoorganen. Indem die multiplen oder dynamischen Bestrahlungsfelder moduliert werden, kann je nach bestrahltem Areal (Risikoorgan oder Zielvolumen) eine abgestufte Strahlfluenz im Bestrahlungsfeld erreicht werden. Durch die Überlagerung aus verschiedenen Einstrahlrichtungen dieser zunächst inhomogenen Bestrahlungsfelder kann im Zielvolumen eine homogene Dosis verabreicht werden. Dies ermöglicht eine Reduktion von Hochdosisbereichen der an das Behandlungsvolumen angrenzenden Risikoorgane ohne Dosisverluste innerhalb des Zielvolumens akzeptieren zu müssen (Butler et al., 1999; Nutting, Dearnaley, & Webb, 2000; Wannenmacher, Wenz, & Debus, 2013). Die Verwendung eines Multileaf-Kollimators erlaubt eine geometrisch differenzierte Dosisapplikation. Man unterscheidet statische Verfahren, deren Strahlung zur Einstellung jedes Segments unterbrochen werden muss von dynamischen Verfahren, wie der Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)-Technik, bei der eine kontinuierliche Änderung des Multileaf-Kollimators während der Strahlungsabgabe erfolgen kann.

Mehrere Studien haben bei vergleichbaren lokalen Kontrollraten eine geringere Toxizität im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung zeigen können (Bazan et al., 2011; Kachnic et al., 2013; Salama et al., 2007). Bazan et al. zeigten bei den mit der IMRT behandelten Patienten beispielsweise eine wesentlich niedrigere akute gastrointestinale Toxizität auf als bei den konventionell bestrahlten Patienten ((Common Terminology Criteria for Adverse Events) CTCAE ≥ 3 : 7 % vs. 29 %). Auch die Rate an dermatologischen Akuttoxizitäten zeigte sich bei den mit IMRT behandelten Patienten wesentlich geringer als bei jenen mit 3D-Bestrahlung (CTCAE \geq

3: 21 % vs. 41 %) (Bazan et al., 2011). Durch eine hohe Anfälligkeit für sogar kleine Positionierungsveränderungen besteht jedoch sowohl die potentielle Gefahr hohe Dosen auf Risikoorgane zu applizieren, als auch die Gefahr einer „Verfehlung“ von Teilen des Zielvolumens und somit potentiellen Unterdosierungen (Wannenmacher et al., 2013).

Eine besondere Form der dynamischen IMRT ist die Tomotherapie. Hier wird ein Ringgantry zusammen mit einem Linearbeschleuniger zur Strahlungsapplikation verwendet (Sterzing et al., 2008). Bei gleichzeitig alleinig longitudinaler Bewegung des Patiententisches rotiert der Beschleuniger kontinuierlich um den Patienten, sodass eine spiralförmige Dosisapplikation erreicht wird. Durch die Überlagerung von Dosen der einzelnen Rotation und einer Modulation der Strahlen durch einen pneumatisch betriebenen binären Kollimator wird hier eine hohe Modulation der Strahlen erreicht (Sterzing et al., 2008; Wannenmacher et al., 2013). Durch die tägliche Bildgebung mittels Megavolt-CTs kann die präzise Lagerung der Patienten kontrolliert sowie Unterschiede in der exakten Lage und Konfiguration relevanter Organe ausgeglichen werden (Allison, Gay, Mota, & Sibata, 2006; Dawson & Sharpe, 2006). Otto et al. zeigten erstmals eine gute Verträglichkeit und lokoregionäre Kontrollraten mit dieser Technik zur Behandlung des Analkarzinoms (Otto, 2008).

1.7.2 Remissionsbeurteilung und Nachsorge

Die Remissionsbeurteilung der kombinierten Radiochemotherapie sollte 11, 18 und final 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020). Diese Beurteilung sollte eine klinische Untersuchung beinhalten, die aus einer DRU und einer Proktoskopie besteht (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020). Eine weiterführende Diagnostik mittels histopathologischer Analyse wird nur bei einem residualen Lokalbefund und frühestens nach 26 Wochen veranlasst. Ergeben sich jedoch Hinweise auf eine Größenprogredienz, so sollte eine Gewebeentnahme schon vor Ablauf dieses Zeitraums stattfinden und weitergehende Therapiemaßnahmen ergriffen werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020). Sowohl nach klinisch kompletter Remission, als auch bei Progressverdacht, wird nach der 26-Wochen-Frist eine Bildgebung mittels MRT durchgeführt, die als Ausgangsbefund für die Nachsorge und bei Persistenz oder Progress der Evaluation einer möglichen Salvage-Operation dient (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche

Krebshilfe; AWMF), 2020).

Die Nachsorge stellt eine wichtige Säule der Tumorthherapie dar und sollte nach erfolgreichem Therapieabschluss beginnen. Ziel der Nachsorge ist vor allem das Assessment von therapiebedingten Nebenwirkungen und die frühzeitige Erkennung von Rezidiven sowie deren Behandlung. Die engmaschige Nachsorge der Patienten sollte fünf Jahre lang fortgeführt werden und besteht idealerweise aus einer klinischen Untersuchung mit einer digital-rektalen Untersuchung, einer Palpation der inguinalen Lymphknoten sowie einer Bildgebung in zeitlich definierten Intervallen (R Glynne-Jones et al., 2014; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020). Eine Bildgebung des Thorax, des Abdomens und des Beckens wird sechs Monate nach dem Therapieabschluss für einen Zeitraum von drei Jahren empfohlen (Lurie et al., 2017). Laut ACT II Studie treten nur sehr wenige Rezidive (< 1 %) nach 3 Jahren auf, sodass eine weitere Bildgebung bei unauffälligen Patienten anschließend nicht empfohlen wird (R Glynne-Jones et al., 2014; James et al., 2013).

1.7.3 Therapie des residualen und rezidivierenden Analkarzinoms

Über die Behandlung von Patienten mit einem residualen, rezidivierenden oder fernmetastasierten Analkarzinom sollte, so wie alle onkologischen Fälle, in einem interdisziplinären Tumorboard entschieden werden.

Etwa 30 % der Patienten mit Analkarzinom erreichen nach Abschluss der Therapie langfristig keine vollständige Remission oder erleiden ein lokoregionäres Rezidiv (Roohipour et al., 2008). Als Standardvorgehen bei einem Residual- oder Rezidivtumor nach erfolgter Radiochemotherapie wird sowohl in den internationalen, als auch in den deutschen Leitlinien die APR empfohlen (R Glynne-Jones et al., 2014; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020; Lurie et al., 2017). Allal et al. konnten 1999 eine 5-Jahresüberlebensrate von 44,5 % bei Patienten nach einer kurativen APR feststellen (Allal, Laurencet, et al., 1999). Eine weitere Arbeit von Schiller et al. zeigte ein 5-Jahresüberleben von 39 % nach einer Salvage-Operation. Gleichzeitig wurden bei 72 % der behandelten Patienten postoperative Komplikationen beobachtet (Schiller et al., 2007). In einer Studie von Nilsson et al. wurde vor allem eine sehr hohe Zahl an Wundheilungsstörungen beobachtet, wobei eine Mehrzahl der Patienten, die einer APR unterzogen wurden, noch länger als 3 Monate postoperativ unter Wundheilungsstörungen litten (P J Nilsson, Svensson, Goldman, & Glimelius, 2002).

Die Behandlung von residualen, rezidivierenden oder auch metachron entwickelten lokoregionären Lymphknotenmetastasen nach erfolgter Radiochemotherapie sollte nach interdisziplinärer Fallbesprechung in der Tumorkonferenz gegebenenfalls chirurgisch erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020).

1.7.4 Therapie von Fernmetastasen

Da eine extrapelvine Metastasierung nur in 10-20 % auftritt (Cummings, 2006), besteht für die Therapie von Fernmetastasen nur eine unzureichende Studienlage. In der Regel ist bei Fernmetastasierung eine Systemtherapie indiziert, wobei auch hier jeder Fall innerhalb eines interdisziplinären Tumorboards diskutiert werden sollte. Aktuell stellt eine auf Platin-basierende Chemotherapie das Standardvorgehen im Stadium IV sowie bei nicht resektablen Lokalrezidiven nach initial leitliniengerechter Therapie dar (C. Faivre et al., 1999; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020). Dabei werden Chemotherapie-Regimes in einer Kombination von Cisplatin/Carboplatin mit 5-FU (C. Faivre et al., 1999; Mondaca et al., 2019) oder auch Taxanen (Paclitaxel/Doxetaxel) (Eng et al., 2014; S. Kim et al., 2018) angewendet. Neue Studien untersuchten den Einsatz von Checkpoint Inhibitoren, wie Nivolumab oder Pembrolizumab, die bisher unter anderem für das metastasierte Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich zugelassen sind (Morris et al., 2017; Ott et al., 2017). Die mit Nivolumab behandelten Patienten erzielten ein PFS von 4,1 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 11,5 Monaten (Morris et al., 2017), wobei eine Pembrolizumab-Kohorte 3,0 und 9,3 Monate erreichte (Ott et al., 2017). Keine der beiden aufgeführten prospektiven Studien verglich die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe, weshalb diese in ihrer Aussagekraft begrenzt sind. Andere in Studien untersuchte Medikamente zum fernmetastasierten Analkarzinom sind EGFR-Inhibitoren, wie Cetuximab oder Panitumumab (D. W. Kim et al., 2017; Rogers, Ohinata, Silva, Mehdizadeh, & Eng, 2016). In der Arbeit von Kim et al. wurden die EGFR-Inhibitoren entweder allein oder zusätzlich zu einer Chemotherapie gegeben, wodurch die Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 11,4 Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben von 4,4 Monaten erreichten. Höhergradige Toxizitäten traten in der Hälfte der Fälle auf, Toxizitäten Grad IV wurden nicht beobachtet (D. W. Kim et al., 2017). Trotzdem bleibt der Einsatz dieser Substanzen bisher Studien oder Einzelfällen überlassen.

Eine lokale Resektion von Metastasen kann laut deutscher S3-Konsultationsleitlinie im Rahmen eines multimodalen Vorgehens erwogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020). Trotz einer unzureichenden Studienlage lieferten einzelne Arbeiten durchaus vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich einer chirurgischen Resektion von Lebermetastasen (Omichi et al., 2017; Pawlik et al., 2007; Tokar, Bobilev, Zalmanov, Geffen, & Walfisch, 2006). Pawlik et al. zeigten beispielsweise bei Patienten mit hepatischen Plattenepithelmetastasen verschiedener Genese, deren Metastasen chirurgisch reseziert wurden, ein medianes krankheitsfreies Überleben von 9,6 Monaten und ein 5-Jahres Überleben von 22,9 % (Pawlik et al., 2007).

1.8 Prognose

Eine Tumorgöße > 5 cm, männliches Geschlecht, Lymphknotenmetastasen (N+) und Ulzerationen wurden als unabhängige negative prognostische Faktoren für das Gesamt-, krankheitsfreie und krebspezifische Überleben beim Analkarzinom identifiziert (Ajani et al., 2010; Gunderson et al., 2012). Während das 5-Jahres Überleben im T1-2 Stadium 80-90 % beträgt, beziffert es sich bei T4 Tumoren nur noch auf 50 % (Salati & Al Kadi, 2012). Das 5-Jahres Überleben der nodal-negativen Patienten zeigt sich im Vergleich zu den nodal-positiven Patienten deutlich höher (63 % vs. 37 %) (Bilimoria et al., 2009). Trotz verbesserter Systemtherapien bleibt die Prognose bei extrapelvinen Metastasen schlecht. Betrachtet man die Daten von 2010-2016 des National Cancer Institute beträgt das 5-Jahres Überleben in dieser Gruppe nur 13 % (National Cancer Institute, n.d.). Ältere Patienten werden häufiger in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, sodass auch das Alter nach manchen Autoren als ein bedeutender indirekter prognostischer Risikofaktor angesehen werden kann (Bartelink et al., 1997; P J Nilsson et al., 2002). Verschiedene Studien identifizierten auch Laborparameter, wie eine Leukozytose oder ein niedriges Hämoglobinlevel, zu Therapiebeginn als negative prognostische Marker mit schlechterem Behandlungserfolg (Robert Glynne-Jones et al., 2013; Oblak et al., 2016; Roldan, Chan, Buckner, Magliocco, & Doll, 2010; Schernberg et al., 2017) (Tab. 5).

Tabelle 5: Prognostische Faktoren für das Analkarzinom

Prognostische Faktoren	Tumor-assoziiert	Patienten-assoziiert	Umwelt-assoziiert
essentiell	T-, N- und M-Stadium	Alter, männliches Geschlecht	Zigaretten, soziale Deprivation
zusätzlich	Ulzerationen, Sphinkterbeteiligung, Primärtumor >5cm	Immunsuppression, Langzeit-Corticosteroidbe- handlung HIV	
Neu und viel- versprechend	Squamous cell carcinoma antigen (SCCAg)	Herpes simplex virus (HSV) Hämoglobin-Level	

Nach dem: UICC Manual of Clinical Oncology, 9. Edition, Edited by Brian O'Sullivan, James D Brierley, Anil K., D'Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollok, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang. 2015 UICC, 2015. John Wiley & Sons, Ltd (Brierley et al., 2017).

2 Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit verfolgt das Ziel, die Ergebnisse der primär radiotherapeutischen Behandlung von Patienten mit einem Analkarzinom aus den Jahren 2004-2018 der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München bezüglich relevanter klinischer Endpunkte, wie dem Gesamt-, dem krankheitsfreien- und dem Kolostomie-freien Überleben zu analysieren und mit bereits veröffentlichter Literatur zu vergleichen.

Ein besonderer Fokus wird zudem auf den Vergleich der verschiedenen Bestrahlungstechniken gelegt, um herauszufinden, inwieweit sich neuere Techniken wie die IMRT als volumenmodulierte Strahlentherapie (VMAT) oder als Tomotherapie bezüglich der Dosisverteilungen, ihrer Effektivität und Toxizitätsraten gegenüber der konventionellen 3D-Technik unterscheiden. Dazu werden die oben erwähnten klinischen Endpunkte in Abhängigkeit der UICC-Klassifikation sowie verschiedenen Patienten-, Tumor- und Therapieabhängigen Faktoren, wie zum Beispiel der Bestrahlungstechnik und -dosis analysiert.

Ergänzend wird die Lebensqualität der behandelten Patienten mehrere Jahre nach Therapieabschluss auf Grundlage von validierten Fragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) erfasst und neben Bestrahlungstechnik, Alter und Krankheitsprogress mit den Daten einer altersnormierten deutschen Normbevölkerung verglichen (Schwarz & Hinz, 2001). Hierbei sollen Symptome und Spätfolgen des Analkarzinoms sowie seiner Therapie aufgezeigt werden sowie Empfehlungen zu einer individuellen Tumornachsorge gegeben werden.

3 Material und Methoden

3.1 Art der Studie

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Auswertung von Patienten mit einem histologisch gesicherten Analkarzinom, welche von 2004 bis 2018 in der RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München primär radiotherapeutisch behandelt wurden.

3.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Das Patientenkollektiv umfasste Männer und Frauen jeden Alters und Funktionsstatus, welche im Zeitraum von 2004 bis 2018 in der RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt wurden. Analysiert wurden Patienten mit einem histologisch gesicherten Analkarzinom des Analkanals oder Analrandes. Hierbei wurden alle Tumorstadien, bei welchen eine kurativ-intendierte Therapie durchgeführt wurde, für die Analyse berücksichtigt und damit lokal begrenzte und lokoregionär fortgeschrittene Tumoren miteingeschlossen. Als ein weiteres Auswertungskriterium galt die Durchführung einer primären Radio- oder Radiochemotherapie mittels 3D-konformaler Technik oder IMRT inklusive Tomotherapie. Primär chirurgisch oder rein chemotherapeutisch behandelte Patienten wurden ebenfalls wie Patienten, deren intendierte Auswertung durch einen Mangel an essentiellen Informationen nicht möglich war, aus der Arbeit ausgeschlossen.

Die Datenerhebung erfolgte aus den klinikeigenen Akten inklusive der anschließenden Nachsorgeuntersuchungen der RadioOnkologie. Die Dokumentation der Patientendaten erfolgte zum Zeitpunkt der Behandlung mit der klinikeigenen Software IS-H der Firma SAP (Walldorf, Deutschland) und der Bestrahlungssoftware Eclipse 13.0 Treatment Planning System (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). Komplettiert wurden diese Daten mit weiteren Informationen aus validierten Fragebögen und telefonischen Gesprächen, welche entweder direkt mit den Patienten oder indirekt über Familienangehörige, gesetzliche Betreuer oder Hausärzte im Zeitraum vom 1.10.2018 bis 1.3.2019 ausgefüllt, beziehungsweise geführt wurden.

Zur Dokumentation der Daten wurde das Computerprogramm Microsoft Office Excel, Version 16.15, 2018 genutzt. Neben allgemeinen patientenbezogenen Daten, wie Alter, Geschlecht, Art der Behandlung, Body-Maß-Index (BMI) oder Karnofsky-Index zur Bestimmung der körperlichen Verfassung, wurden vor allem tumorspezifische Daten erhoben. Diese beinhalteten unter

anderem das Datum der Erstdiagnose, inklusive Staging und das vollständige Tumorstadium nach TNM und UICC sowie Tumorcharakteristika, wie das Grading oder den HPV-Status.

3.3 Bestrahlungsplanung, Techniken und Durchführung

Nach klinikeigenen Standards wurden die Patientenfälle in einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert, um die individuell beste Behandlungsoption zu finden. Nach Beschluss zur Radiotherapie wurde ein reproduzierbares Planungs-CT durchgeführt, bei dem der Patient in der Regel in Rückenlage auf dem Tisch positioniert wurde. Anschließend erfolgte die Konturierung der Zielvolumina und Risikoorgane. Bei den Patienten, bei welchen eine 3D-Strahlentherapie als Multifeldtechnik durchgeführt wurde, erfolgte die Konturierung am Planungs-CT mit einer Schichtdicke von 5 mm und wurde an unserer Klinik mit der Oncentra MasterPlan Software Version 3.0 SP1 durchgeführt.

Für die IMRT-Patienten wurden Planungs-CTs mit einer Schichtdicke von 3 mm angefertigt und die Konturierung mit dem Programm Eclipse 13.0 Treatment Planning System (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) vorgenommen. Üblicherweise erfolgte die Bestrahlung im ambulanten Setting. Die Bestrahlung wurde grundsätzlich mittels eines hochenergetischen Photonen-Linearbeschleunigers appliziert. Die Patienten der 3D-Gruppe wurden im Rahmen ihrer Behandlung mit dem Digital Medical Linear Accelerator von Siemens ONCOR™ bestrahlt. Die Bestrahlung des Primärtumors, den pelvinen und inguinalen Lymphknoten erfolgte hierbei zumeist mit 8-12 Feldern (vier laterale 15° Keile). Zur Dosisaufsättigung (Boost) des Primärtumors und der befallenen Lymphabflusswege des Beckens sowie für den zweiten Boost am Primärtumor wurden zumeist jeweils vier Felder eingesetzt (zwei laterale 15° Keile).

Die Patienten der IMRT-Gruppe wurden im Rahmen der Therapie mit dem Varian Clinac® DHX Linearbeschleuniger (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) mittels Image-guided-Radiotherapy (IGRT) bestrahlt. Für diese Patienten wurden üblicherweise drei Arcs verwendet und zusätzlich zwei in der Boostbestrahlung (6 oder 15 MV).

Die Tomotherapie wurde mit dem TomoTherapy Hi-ART-System (6 MV) von (Accuray, Sunnyvale, USA) durchgeführt. Die Boostbestrahlung bei den Patienten der VMAT- und Tomotherapie-Gruppe wurde entweder mittels sequentiell oder simultan integriertem Boost (SIB) durchgeführt.

3.4 Behandlungsprotokoll

Die median applizierte Bestrahlungsdosis der Patienten betrug 55,8 Gy (36-60 Gy), welche in Einzeldosen von 1,8-2,5 Gy appliziert wurde. Die pelvinen Lymphabflusswege wurden mit einer medianen Dosis von 45 Gy bestrahlt. Während auf die inguinalen Lymphabflusswege ohne Tumorbefall 30,6-54 Gy appliziert wurden, erhielten die betroffenen inguinalen Lymphabflusswege eine mediane Dosis von 50,4 Gy (39,6-59,4 Gy).

Bei den in zwei Zyklen verabreichten Chemotherapeutika handelte es sich zum einen um Mitomycin C, welches laut Protokoll am ersten und 29. Tag der Strahlentherapie als intravenöser Bolus in der Dosis von 10 mg/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht wurde. Zum anderen wurde als zweites Chemotherapeutikum 5-FU als kontinuierliche Infusion (1000 mg/m² KOF/Tag) an Tag 1-4 sowie 29-32 eingesetzt.

Ein kleinerer Anteil der Patienten erhielt anstelle des 5-FU das kontinuierlich verabreichte orale Chemotherapeutikum Capecitabin (Rob Glynn-Jones et al., 2008). Hier betrug die Dosierung 825 mg/m² KOF und wurde zweimal täglich an Bestrahlungstagen eingenommen. Im Rahmen der Behandlung wurden die Toxizitäten und Nebenwirkungen der Chemotherapie nach CTCAE dokumentiert und die Dosis sowie Häufigkeit der Medikamentengabe gegebenenfalls angepasst.

3.5 Erfassung der Nebenwirkungen und Toxizitäten

Nach Abschluss der Therapie erfolgte die leitliniengerechte Nachsorge mitsamt einer Remissionsbeurteilung sechs Monate nach Therapiebeginn. Die erste Nachsorge erfolgte sechs Wochen nach Abschluss der Therapie und beinhaltete in der Regel eine klinische Untersuchung, eine Endoskopie und eine MRT des Beckens. Die weiteren Intervalle, in denen auch weitere bildgebende Untersuchungen durchgeführt wurden (CT/MRT Abdomen und Becken), betragen drei Monate für zwei Jahre sowie halbjährliche Kontrollen bis fünf Jahre nach Therapieabschluss.

Die in den Nachsorgeakten dokumentierte Frühtoxizität wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 (Deutsche Version 05/2016, DKFZ Heidelberg) klassifiziert (Adzersen, 2016). Die Schweregrade werden in der CTCAE-Klassifikation im Allgemeinen je nach Ausprägung des jeweiligen unerwünschten Ereignisses (UE) von Grad 1 (geringe Symptomatik) bis 5 (schwere Symptomatik/Tod) eingeteilt (Adzersen, 2016) (Tab. 6).

Tabelle 6: Darstellung der CTCAE Klassifikation der UE Diarrhö, Strahlendermatitis, Fatigue und Dysurie (Adzersen, 2016)

UE	Synonym	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Durchfall	Diarrhö	Erhöhung <4 Stühle/Tag über Normalfrequenz; geringer Anstieg der Stuhlmenge über die normale Menge hinaus	Erhöhung 4-6 Stühle/Tag über Normalfrequenz; mäßiger Anstieg der Stuhlmenge über die normale Menge hinaus	Erhöhung ≥ 7 Stühle/Tag über Normalfrequenz; Inkontinenz; Krankenhauseinweisung angezeigt; schwerwiegender Anstieg der Stuhlmenge über die normale Menge hinaus; Einschränkung der selbstversorgenden ATL	Lebensbedrohliche Folgen; Intervention dringlich angezeigt	Tod
Strahlendermatitis	Epithelolyse, Kontaktblutung, Strahlendermatitis, Erythem	schwache Rötung oder trockene Hautschuppung	Mäßiges bis ausgeprägtes Erythem; ungleichmäßige feuchte Desquamation, überwiegend auf Hautfalten beschränkt; mäßiges Ödem	Feuchte Desquamation außerhalb von Hautfalten, erhöhte Blutungsneigung durch geringes Trauma oder Abschürfung	Hautnekrose oder Ulzeration der gesamten Kutis, spontane Blutungen des betroffenen Gebietes; Hauttransplantation indiziert	Tod
Fatigue	Erschöpfung; Abgeschlagenheit; Müdigkeit; Energielosigkeit; Schwäche	Fatigue, durch Ruhe erleichtert	Fatigue, durch Ruhe nicht erleichtert; eingeschränkte instrumentelle ATL	Fatigue, durch Ruhe nicht erleichtert; Einschränkung der selbstversorgenden ATL	/	/
Dysurie	Algurie, Harnwegs-schmerz	Leichter Schmerz	Mäßiger Schmerz; Einschränkung der instrumentellen ATL	Schwerer Schmerz; Einschränkung der selbstversorgenden ATL	/	/

ATL: Aktivitäten des täglichen Lebens

Durch eine teils lückenhafte Dokumentation bezüglich der Spätfolgen im Rahmen des Langzeit- Follow-Ups wurden die Patienten oder ihre Angehörigen sowie Hausärzte im Zeitraum von 1.10.2018 bis 1.3.2019 telefonisch kontaktiert und halfen nach mündlicher Zustimmung mit der Komplettierung der Daten. Aufgrund der häufig nur telefonisch übermittelten Daten konnte hierbei keine verlässliche Einstufung von Spättoxizitäten nach LENT-SOMA Score oder nach CTCAE vorgenommen werden, weshalb diese Arbeit sich auf die akuten Toxizitäten konzentriert.

3.6 Erfassung der Überlebensdaten

Für die Ermittlung der Überlebensdaten wurden verschiedene Informationsquellen herangezogen. Einige Todesdaten konnten direkt aus den Patientenakten (Informationen aus den Nachsorgeuntersuchungen) oder der klinikinternen Dokumentationssoftware entnommen werden. Teilweise erfolgte eine telefonische Abfrage bei Patienten, bei denen entsprechende Informati-

onen nicht aus den vorhandenen Quellen hervorgingen. Anschließend wurden die lokale Kontrolle, das krankheitsfreie- und das Kolostomie-freie Überleben sowie das Gesamt- und 5-Jahresüberleben allein und in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren bestimmt.

Für die Berechnung des OS wurde das Datum der Diagnosestellung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache herangezogen. Das DFS wurde definiert als die Zeit von der Diagnosestellung bis zur Tumorrekurrenz in Form eines lokalen oder regionären Rezidivs, einer metachronen Fernmetastasierung, eines Zweitumors, dem Eintritt des Todes oder für Patienten, welche zur Remissionsbeurteilung nach 26 Wochen keine vollständige Remission erreichten. Für das CFS wurde die Zeit der Diagnosestellung bis zur Durchführung einer Kolostomie oder bis zum Eintritt des Todes gewertet (Robert Glynne-Jones, Adams, Lopes, & Meadows, 2017).

3.7 Erfassung der Lebensqualität mittels Patient-reported Outcomes

3.7.1 Fragebogen EORTC QLQ-C30

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Tumorpatienten wurde der von der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) konzipierte Fragebogen „Quality of Life Questionnaire – Cancer“ EORTC QLQ-C30 verwendet (Aaronson et al., 1993). Dieser wurde im Jahre 1993 erstmals zur Verwendung für klinische Studien bereitgestellt. Seither wurde der Fragebogen stetig weiterentwickelt und ist nun in über 100 Sprachen verfügbar. Die aktuelle Version 3.0 wurde von Bjordal et al. im Jahr 2000 validiert und sollte in allen pro- und retrospektiven Studien verwendet werden (Bjordal et al., 2000).

Der EORTC QLQ-C30 wird als Basismodul für jegliche Krebserkrankungen verwendet und sollte durch entitätsspezifische Fragebögen ergänzt werden. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Mehrfach- und Einzelfragen, die sich in fünf funktionelle, drei Symptomskalen, eine Skala zur globalen Lebensqualität und sechs einfache Fragen gliedern lässt. Die funktionellen Skalen erfassen die körperliche, die Rollen-, die kognitive, die emotionale und die soziale Funktion. Die Symptomskalen erfragen allgemeine Symptome, wie Ermüdung Übelkeit/Erbrechen und Schmerz. Eine weitere Skala bewertet durch zwei Fragen die allgemeine Lebensqualität. Unter den übrigen Items, die abgefragt werden, befinden sich häufig vorkommende Allgemeinsymptome eines Tumorleidens, wie Diarrhö oder Atemnot (Aaronson et al., 1993).

Die ersten 28 Fragen sind vom Patienten mittels einer 4-stufigen Likert-Skala nach eigenem Ermessen zu beantworten: von 1 = „trifft überhaupt nicht zu“ bis 4 = „trifft sehr zu“. Für die

letzten beiden Fragen zur Erhebung der Lebensqualität wird eine 7-stufige Likert-Skala verwendet (1 = „sehr schlecht“ bis 7 = „ausgezeichnet“). Ein hoher Wert in den funktionellen Skalen und in der globalen Lebensqualität entspricht einem hohen Maß an Lebensqualität, beziehungsweise Funktionalität im jeweiligen Bereich. Dagegen entspricht ein hoher Wert in den Symptomskalen einem hohen Maß an Einschränkungen und Symptomen und korreliert somit mit einer geringeren Lebensqualität (Aaronson et al., 1993).

Die Berechnung des Raw-Scores (RS) und des Scores (S) wurde gemäß des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals durchgeführt (Fayers, P M, Aaronson, N.K, Bjordal, K, Groenvold, M & A, 2001). Der Raw-Score beschreibt den Mittelwert der Mehrfachfragen und wird bestimmt, um anschließend mit einer zweiten Rechnung den Score aller einzelnen Items, Symptomskalen und funktionellen Skalen im Bereich von 0 bis 100 darstellen zu können. Diese zweite Rechnung erfolgt mittels einer linearen Transformation, die standardisierte und besser vergleichbare Werte für die einzelnen Skalen bietet (Fayers, P M, Aaronson, N.K, Bjordal, K, Groenvold, M & A, 2001).

Formel zur Ermittlung des Raw-Score

$$RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n)/n$$

Formeln für die lineare Transformation

- Funktionelle Skalen

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

- Symptomatische Skalen/Items

$$S = \left\{ \frac{RS - 1}{range} \right\} \times 100$$

- Globale Lebensqualität

$$S = \left\{ \frac{RS - 1}{range} \right\} \times 100$$

Die Spannweite (range) bezeichnet die Differenz zwischen der höchsten und niedrigsten Antwortmöglichkeit der einzelnen Fragen. Da der Großteil der Fragen wie bereits beschrieben auf einer 4-stufigen Likert-Skala dargestellt wird, beträgt die Spannweite $range = 4 - 1 = 3$. Einzig bei den Fragen zur Lebensqualität wird eine 7-stufige Skala benutzt, daher beträgt die Spannweite hier: $range = 7 - 1 = 6$ (Fayers, P M, Aaronson, N.K, Bjordal, K, Groenvold, M & A, 2001).

Die 15 Skalen wurden unter Angabe von Mittelwert, Standardabweichung und Standard-Abweichung des Mittelwerts dargestellt.

Referenzdaten für die deutsche Normalbevölkerung

Um die Skalenwerte des QLQ-C30 Fragebogens mit einer repräsentativen deutschen Bevölkerungsgruppe vergleichen zu können, stellten Schwarz und Hinz ein Regressionsmodell auf (Schwarz & Hinz, 2001). Die subjektive Einschätzung der jeweiligen Lebensqualität nimmt dabei auch Rücksicht auf Alter und Geschlecht. In einem Regressionsmodell können mit Hilfe der skalenspezifischen Regressionskoeffizienten sämtliche Skalenwerte des Fragebogens je nach Alter und Geschlecht berechnet werden (Schwarz & Hinz, 2001).

Beispielhaft sei hier die in der Studie und dieser Arbeit angewendete Formel für die physische Funktion (PF) einer 65-jährigen Frau aufgeführt:

$$[PF] = 0,77 \times 65 + 1,41 \times 1 - 0,09 \times (65 \times 1) - 1,17 \times 65^2 / 100 + 85,8 = 82,0$$

In dieser Arbeit wurde unsere Studienpopulation nach Alters- und Geschlechtsadaption der verschiedenen Skalen nach Schwarz und Hinz mit den Referenzwerten der deutschen Bevölkerung verglichen (Schwarz & Hinz, 2001).

3.7.2 Fragebogen EORTC QLQ-ANL27

Neben dem Basismodul für alle Krebserkrankungen EORTC QLQ-C30 ist insbesondere die Verwendung entitätsspezifischer Fragebögen sinnvoll. In diesen werden für die jeweilige Krankheit und Behandlung weitere spezifische Nebenwirkungen erfasst. Ein sehr aktuell kon-

zipierter Fragebogen für das Analkarzinom ist der EORTC QLQ-ANL27, der typische Komplikationen des Analkarzinoms und seiner Therapie abfragt (Samantha C Sodergren et al., 2018).

Bisher befindet sich das QLQ-ANL27 Modul noch in Phase IV seiner Entwicklung, was bedeutet, dass er momentan in internationalen Studien auf seine Retest-Reliabilität und Validität geprüft wird (S C Sodergren, Gilbert, Darlington, & Vassiliou, 2019). Derzeit steht also nur der provisorische Health-related Quality-of-Life (HRQoL)- Fragebogen zur Verfügung, der durch systematische Literaturrecherche, Patienten- und Arztinterviews und einer Studie mit 100 Patienten entwickelt wurde (Samantha C Sodergren et al., 2018).

Auch die aktuelle multizentrische deutsche Phase-II-Studie RADIANCE, welche die Effektivität einer Verabreichung von Durvalumab zur Standardtherapie überprüft, wendet den Fragebogen zur Evaluation der Lebensqualität der Patienten an (D. Martin et al., 2020).

Der Fragebogen besteht aus 27 Fragen und setzt sich aus vier funktionellen Skalen zur Darmfunktion ohne und mit Stoma, weiblicher und männlicher Sexualität zusammen. Die weiteren sieben Skalen bestehen aus Schmerz, Stomapflege, Miktionshäufigkeit, Beinödemen und praktischeren Aspekten, wie der Nähe zur Toilette (S. Sodergren, Darlington, Johnson, & Vassiliou, 2019). Die Berechnung der einzelnen Skalen erfolgt nach dem Prinzip des QLQ-C30 Basismoduls.

3.8 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics, Version 25.0 durchgeführt. Für Grafiken und Texte wurden die Programme GraphPad Prism, Version 8.1.2 und Microsoft Office Word, Version 16.15 verwendet.

Der Chi-Quadrat-Test und der Mann-Whitney-U-Test wurden je nach Skalenniveau für den Vergleich zweier Gruppen herangezogen. Mittels des Kaplan-Meier-Schätzers wurde bei den Überlebensdaten das 1-, 3- und 5-Jahresüberleben berechnet. Mit dem Log-rank und Breslow-Test wurden die Daten auf statistische Signifikanz überprüft.

Für die Analyse der präoperativen Leukozytenwerte, sowie des Karnofsky-Index wurden ROC-Analysen für den besten Cut-off Wert bestimmt. Eine erneute univariate Analyse der Überlebensdaten wurde mittels Cox-Regression durchgeführt. Variablen, die in dieser Analyse einen p-Wert von $\leq 0,2$ erreichten, wurden in die multivariate Analyse miteingeschlossen. Im Anschluss wurden die Hazard-Ratios der Cox-Regression zur besseren Übersicht in einem Forest-

Plot dargestellt. Die Hazard-Ratio (HR) entspricht hierbei dem Risiko-Verhältnis zweier Gruppen. Bei einer HR von 1 besteht kein Unterschied zwischen den Gruppen (Faik, 2018) .

Für die statistische Auswertung der Fragebögen wurden Gruppenunterschiede je nach Natur der Daten mittels t-Test und Mann-Whitney-U-Test geprüft.

Eine Voraussetzung für den t-Test stellt die Varianzhomogenität der Stichproben dar. Hierfür wurde vor der Signifikanzanalyse der Levene-Test durchgeführt (Field, 2009). Waren diese Bedingungen nicht erfüllt, wurde der Mann-Whitney-U-Test als parameterfreier statistischer Test zur Erkennung von Gruppenunterschieden bei mindestens ordinalskalierten Stichproben durchgeführt (Faik, 2018).

Als Korrelation wird die Stärke der Abhängigkeit zwischen zwei Variablen bezeichnet. Um lineare Zusammenhänge zweier metrisch skalierten Variablen in den Fragebögen aufzuzeigen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Hierbei kann man sowohl gleichsinnige (= positive), als auch gegensinnige (= negative) Zusammenhänge aufdecken (Faik, 2018).

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurde jeweils zweiseitig berechnet und ein p -Wert $< 0,05$ dabei konventionsgemäß bei allen Tests als signifikant gewertet. Zur deskriptiven Statistik wurden numerische Variablen mit Mittelwert, Standardabweichung und relativer sowie absoluter Häufigkeit angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2004 bis 2018 wurden in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar der TU München 94 Patienten, die mit der Diagnose Analkarzinom behandelt wurden, in diese Auswertung eingeschlossen.

4.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Bei den 94 untersuchten Patienten handelte es sich um 62 Frauen und 32 Männer. Das Alter bei Erstdiagnose betrug durchschnittlich 60,9 Jahre, wobei der jüngste Patient 38 und der älteste 87 Jahre alt war. Das mediane Alter betrug 60,1 Jahre (Tab. 7).

Tabelle 7: Alters- und Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs

	Gesamt	männlich	weiblich
Anzahl n (%)	94 (100 %)	32 (34 %)	62 (66 %)
Mittelwert in Jahren	60,9	63,1	59,7
Median in Jahren	60,1	63,9	58,2
Min. Alter in Jahren	38	44	38
Max. Alter in Jahren	87	84	87

4.1.2 Histologie und Malignitätsgrad

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde histologisch ein Analkarzinom vom Plattenepithel-Typ nachgewiesen. Bei neun Patienten (9,6 %) handelte es sich um ein Analrandkarzinom, wohingegen die übrigen Karzinome vom Analkanal ausgingen. Im Rahmen der histologischen Aufarbeitung wurde auch der Malignitätsgrad des Tumors (Grading (G)) bestimmt, der je nach Differenzierungsgrad in drei Stufen unterteilt wird. Als G1 (gut differenziert) wurden drei (3,2 %) der Tumoren eingestuft, als G2 (mäßig differenziert) 48 (51,1 %) und G3 (schlecht differenziert) 35 (37,2 %). In acht Fällen (8,5 %) konnte das Grading nicht bestimmt werden (Gx), sodass nur 86 Patienten zur späteren Bewertung herangezogen werden konnten (Abb. 3).

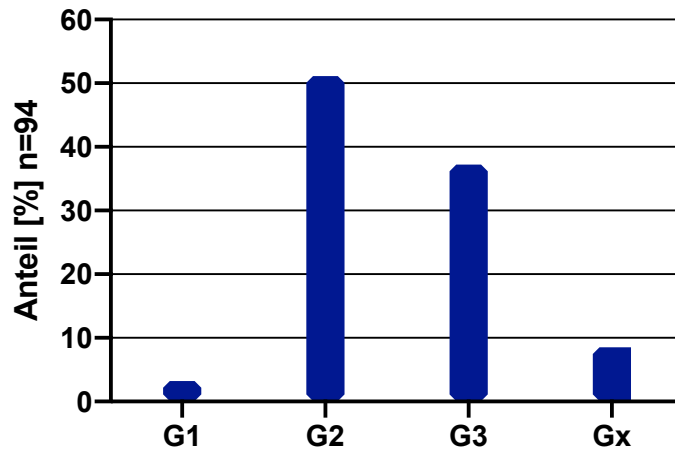


Abbildung 3: Histologisches Grading

4.1.3 Tumor-Staging nach TNM- und UICC-Klassifikation

Als prätherapeutische Bildgebungsmodalität erhielten 70 Patienten (76,1 %) ein MRT, weitere 60 erhielten ein CT (65,2 %). Bei 39 dieser Patienten (42,4 %) wurden prätherapeutisch beide Bildgebungsmodalitäten durchgeführt. Ein Patient erhielt lediglich eine Rektoskopie.

44,6 % (n = 41) Patienten erhielten zusätzlich zur konventionellen Bildgebung ein PET-MR (n = 12; 29,3 %) oder PET-CT (n = 30; 73,2 %), wobei bei einem Patienten sowohl ein PET-MR, als auch ein PET-CT durchgeführt wurde. Knapp mehr als die Hälfte der Patienten erhielt keine PET-Bildgebung. Bei zwei Patienten war die Dokumentation dahingehend unzureichend, so dass sie aus der weiteren Analyse des Lymphknotenbefalls ausgeschlossen wurden (Abb. 4).

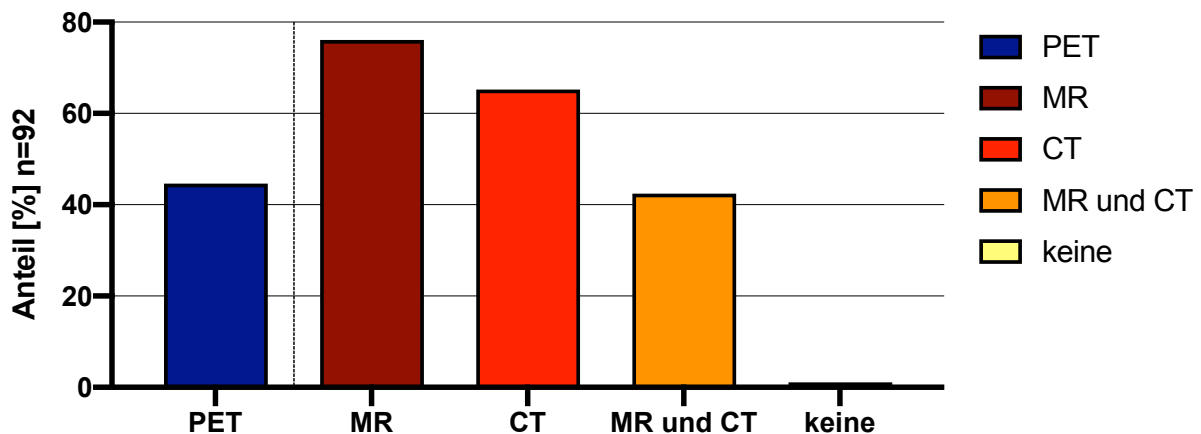


Abbildung 4: Einsatz der prätherapeutischen Bildgebungsmodalitäten im Patientenkollektiv

Bei einem Großteil der Patienten wurde im Rahmen des Stagings ein T2-Tumor festgestellt (41 Patienten, 43,6 %). In absteigender Reihenfolge folgte das Stadium T3 bei 22 Patienten (23,4 %), T4 bei 16 (17,0 %) und schlussendlich das Stadium T1 bei 11 Patienten (11,7 %). Bei vier Patienten (4,3 %) konnte keine Aussage zur Größe und lokalen Ausbreitung getroffen werden (Tx).

Bei 44 Patienten (46,8 %) waren zum Zeitpunkt der Diagnose keine regionären Lymphknotenmetastasen detektierbar. Ein Teil der Patienten (n = 27, 28,7 %) wies zur Diagnosestellung eine Lymphknotenmetastasierung des Stadiums N1a auf. Im Stadium N1b befanden sich zwei Patienten (2,1 %), während 13 Patienten (13,8 %) als Stadium N1c eingestuft wurden. Eine lymphatische Ausbreitung des Tumors konnte bei acht von 94 Patienten (8,5 %) nicht genau beurteilt werden, weshalb die lymphatische Ausbreitung dieser Patienten mit Nx bezeichnet wurde. Bei vier dieser Patienten ohne eindeutige lymphatische Ausbreitung bestand bereits eine Fernmetastasierung, weshalb diese in das UICC Stadium IV eingeordnet werden mussten.

Bei der Mehrheit der Patienten (90,4 %) ließen sich beim initialen Tumorstaging keine Fernmetastasen nachweisen. Sieben Patienten (7,2 %) wiesen bereits initial Fernmetastasen auf, wurden jedoch aufgrund der geringen Metastasenlast (Oligometastasierung) nach interdisziplinärem Beschluss im Tumorboard in kurativer Intention behandelt. Bei zwei Patienten (2,1 %) konnte eine Fernmetastasierung nicht sicher ausgeschlossen, aber auch nicht nachgewiesen werden (Mx).

Unser Patientenkollektiv wurde durch das Staging am häufigsten als UICC-Stadium IIa klassifiziert (26 Patienten, 27,7 %). 22 Patienten (23,4 %) präsentierten sich initial im Stadium IIIc und weitere 18 Patienten (19,1 %) im Stadium IIIa. In absteigender Häufigkeit danach folgten die Stadien I, IV, IIb und IIIb. 4,3 % der Patienten konnten aufgrund einer unvollständigen TNM-Klassifikation nicht in UICC-Stadien klassifiziert werden (Tab. 8).

Tabelle 8: Staging nach TNM und UICC

	Stadium	Anzahl (n)	Verteilung in %
T-Stadium	T1	11	11,7
	T2	41	43,6
	T3	22	23,4
	T4	16	17,0
	Tx	4	4,3
N-Stadium	N0	44	46,8
	N1a	27	28,7
	N1b	2	2,1
	N1c	13	13,8
	Nx	8	8,5
M-Stadium	M0	85	90,4
	M1	7	7,4
	Mx	2	2,1
UICC-Stadium	I	10	10,6
	IIa	26	27,7
	IIb	5	5,3
	IIIa	18	19,1
	IIIb	2	2,1
	IIIc	22	23,4
	IV	7	7,4
x	4	4,3	

4.1.4 Lokalisation der regionären Lymphknoten bei Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wiesen 44 Patienten (46,8 %) keine lymphogene Metastasierung auf. 6 Patienten (6,4 %) stellten sich mit einer rein inguinalen lymphatischen Ausbreitung des Tumors vor, weitere 16 (17,0 %) mit einer rein pelvinen. Bei einem größeren Teil der Patienten hatte sowohl eine lymphogene Metastasierung ins Becken, als auch in die inguinal liegenden Lymphknoten stattgefunden (n = 20; 21,3 %) (Abb. 5 und Tab. 9).

Drei der Patienten zeigten neben der regionären Ausbreitung zusätzlich einen Befall der paraaortalen Lymphknoten. Diese Patienten wurden korrekterweise als M1 klassifiziert.

Tabelle 9: Regionäre Lymphknotenmetastasierung bei Diagnosestellung

LK-Region	N0	rein inguinal	rein pelvin	inguinal und pelvin	Nx
Anzahl (n = 94)	44	6	16	20	8
Anteil (%)	46,8	6,4	17,0	21,3	8,5

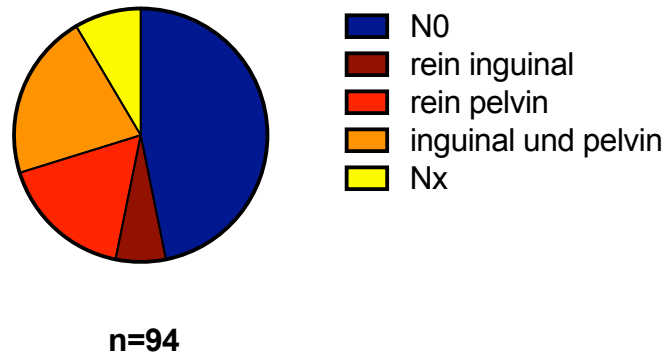


Abbildung 5: regionäre Lymphknotenmetastasierung bei Diagnosestellung

4.2 Therapie des Primärtumors

Als primäre Behandlungsform wurde für den Großteil (n = 78; 83,0 %) der Patienten konventionsgemäß der Standardtherapie eine kombinierte Radiochemotherapie gewählt.

Als gängige Bestrahlungsmethode galt lange Zeit die Bestrahlung in 3D-Technik. Daher finden wir in unserem Patientenkollektiv diese Behandlungstechnik bis 2009 fast durchweg. In den folgenden Jahren wurde die IMRT als zunehmend gewebeschonendere Methode etabliert und ist seit 2010 überwiegend als Therapie der Wahl anzusehen. Eine Möglichkeit der IMRT stellt die Tomotherapie dar, deren Merkmal eine spiralförmige Dosisapplikation darstellt. Insgesamt wurden 36 (38,3 %) der Patienten mit der 3D-Technik bestrahlt und 58 (61,7 %) mittels IMRT. Unter diesen erhielten 32 Patienten die Bestrahlung mittels Rapid-Arc-Technik (34,0 %) und 26 (27,2 %) mittels Tomotherapie (Abb. 6).

Ein kleinerer Teil der Patienten (11,4 %, n = 10) erhielt eine alleinige Strahlentherapie. Unter diesen lehnte ein Patient die simultane chemotherapeutische Behandlung ab und weitere sieben Patienten litten unter schwerwiegenden Komorbiditäten, drei davon zusätzlich an einem anderen Krebsleiden. Bei zwei Patienten mit sehr kleinem Tumordurchmesser ohne Schließmuskeleinfiltration wurde eine lokale Exzision mit anschließender adjuvanter Radiotherapie in voller Dosis durchgeführt. Bei 6,4 % der Patienten (n = 6) konnte aufgrund unzureichender Daten

keine Erkenntnis über die Gabe einer simultanen Chemotherapie gewonnen werden, weshalb sie aus der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden.

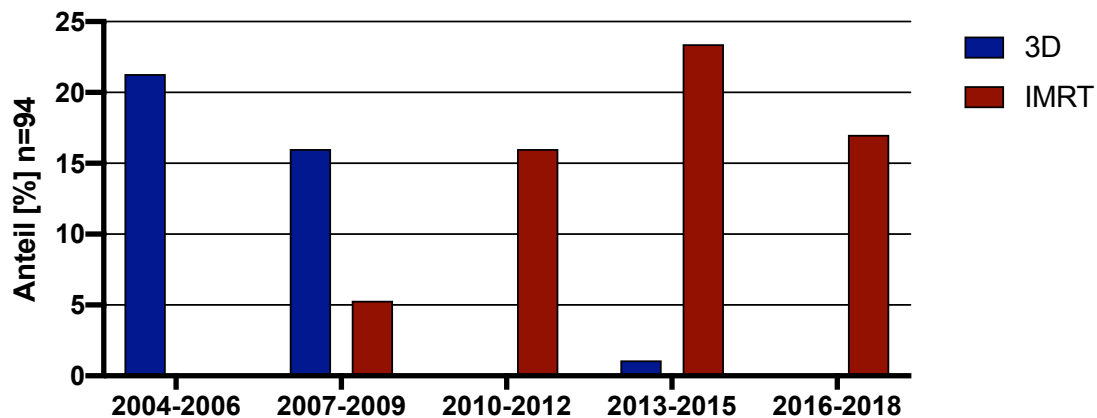


Abbildung 6: Verteilung der Bestrahlungstechniken im Beobachtungszeitraum

4.2.1 Dosisverteilung der Radiotherapie

Grundsätzlich wurde die Bestrahlung der Patienten über einen Zeitraum von sechs Wochen mit Einzeldosen von je 1,8 Gy bis zu einer Dosis (ohne Boost) zwischen 36,0 und 60,0 Gy geplant. Bei 79 Patienten (84,0 %) erfolgte zudem unabhängig von einem inguinalen Lymphknotenbefall eine Bestrahlung der inguinalen Lymphknoten beider Seiten. Bei einem Befall wurden jedoch auf der betroffenen Seite höhere Dosen gewählt. Die Dosis der Leistenbestrahlung betrug bei den betroffenen Lymphknoten zwischen 39,6 und 59,4 Gy bei einem Median von 50,4 Gy. Bei der Bestrahlung elektiver Lymphabflusswege wurde im Median eine Dosis von 45 Gy gewählt. 18 der 94 Patienten (19,1 %) wurden mittels eines simultan-integrierten Boost bestrahlt (SIB-Konzept). Tabelle 10 zeigt die jeweils geplanten Bestrahlungsparameter der Patienten.

Tabelle 10: Bestrahlungsparameter

Radiotherapie n=94	Mittelwert	Median	Range
Gesamtdosis am Primärtumor [Gy]	56,0	55,8	36,0-60,0
Einzeldosis [Gy]	1,85	1,8	1,8-2,5*
Inguinal-RT, betroffene LK [Gy]	48,7	50,4	39,6-59,4
Inguinal-RT, elektiv [Gy]	42,1	45,0	30,6-50,4
Dosis LAW kumulativ (Gy)	46,7	45,0	0,0-59,4
Bestrahlungsdauer in Tagen	30,5	30,0	16,0-34,0
SIB-Konzept [n] (%)	18 (19,1)		

*im SIB

4.2.2 Simultane Chemotherapie

Die simultane Chemotherapie bestand bei 73,8 % der untersuchten Patienten konventionsgemäß aus der Standardkombination Mitomycin C und 5-Fluorouracil (MMC/5-FU). Die Dosierung von 5-FU betrug in der Regel 1000 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Tag an den Tagen 1-4 und 29-32. Mitomycin C wurde an den Tagen 1 und 29 mit einer Dosis von 10 mg/m² KOF pro Tag verabreicht. 57 Patienten erhielten die zwei Zyklen nach festgesetztem Schema. Bei vier Patienten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen verzögert und erst nach einer Pause von bis zu einer Woche, jedoch noch simultan zur Radiotherapie weitergeführt. Bei drei dieser Patienten verzögerte sich die Gabe der zweiten Dosis von MMC und 5-FU aufgrund einer Leukopenie, ein Patient wurde aufgrund eines Kammerflimmerns reanimationspflichtig. Weitere vier Patienten haben aufgrund von Toxizitäten nur einen Chemotherapie Zyklus abgeschlossen. Gründe, die zum Abbruch führten, waren hierbei erhöhte Leberwerte, ein Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel und eine Allgemeinzustandsverschlechterung mit abdominalen Schmerzen.

14,8 % der 88 Patienten erhielten eine andere Chemotherapie-Kombination aus dem oralen Chemotherapeutikum Capecitabin und Mitomycin C entsprechend Oliveira et al. (Oliveira et al., 2016). Diese Kombination wird als Ersatz von 5-FU erst seit kurzem durch die guten Erfahrungen mit dieser Kombination beim Rektumkarzinom und den vielversprechenden Daten der Phase II Studie von Oliveira et al. verwendet (Engstrom et al., 2009; Oliveira et al., 2016). Die Verabreichung von 825 mg/m² KOF Capecitabin erfolgte zweimal täglich an den Bestragungstagen, während die Häufigkeit und Dosierung von MMC dem oben beschriebenen Schema entsprach. Bei dieser Kombination gab es drei Abbrüche der Chemotherapie aufgrund von Leukopenie, Hand-Fuß-Mund-Syndrom sowie Allgemeinzustandsverschlechterung und eine Verzögerung der Chemotherapie ebenfalls aufgrund einer Leukopenie (Tab. 11).

Tabelle 11: Simultane-Chemotherapie -Regimen

Chemotherapie	MMC/F-FU	MMC/Capecitabin	Keine Chemotherapie
Anzahl [n] (%)	65 (73,8%)	13 (14,8%)	10 (11,4%)
2 Zyklen [n] (%)	57 (87,7%)	9 (69,2%)	
1 Zyklus [n] (%)	4 (6,2%)	3 (23,1%)	
Verzögerung [n] (%)	4 (6,2%)	1 (7,7%)	

4.3 Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse

4.3.1 Überleben des Patientenkollektivs

Gesamtüberleben

Zwölf Patienten (12,8 %) verstarben im Laufe von fünf Jahren, weitere sechs im Beobachtungszeitraum von zehn Jahren, davon zwei Drittel an direkten Folgen des Analkarzinoms und ein Drittel an einer anderen oder unbekanntem Todesursache (Tab. 12).

Das mittlere Überleben betrug 139 Monate (SD ± 8,2) bei einem medianen Follow-Up von 55 Monaten. Nach dem ersten Jahr konnte eine Gesamtüberlebensrate von 95,3 % beobachtet werden, während sich diese nach dem dritten Jahr auf 89,1 % und nach dem fünften Jahr auf 85,5 % reduzierte. Abbildung 7 zeigt das Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier-Kurve im Beobachtungszeitraum.

Tabelle 12: Übersicht Überleben des Patientenkollektivs nach 3, 5 und 10 Jahren

	Gesamt		
	3 J	5 J	10 J
Gesamtüberleben (%)	89,1%	85,5%	67,9%
Status: Verstorben (n)	9	12	18
	(% der Gruppe)		
Todesursache Analkarzinom	8 (88,9)	10 (83,3)	12 (66,7)
Todesursache andere	0	1 (8,3)	3 (16,7)
Erkrankung			
Todesursache unbekannt	1 (11,1)	1 (8,3)	3 (16,7)

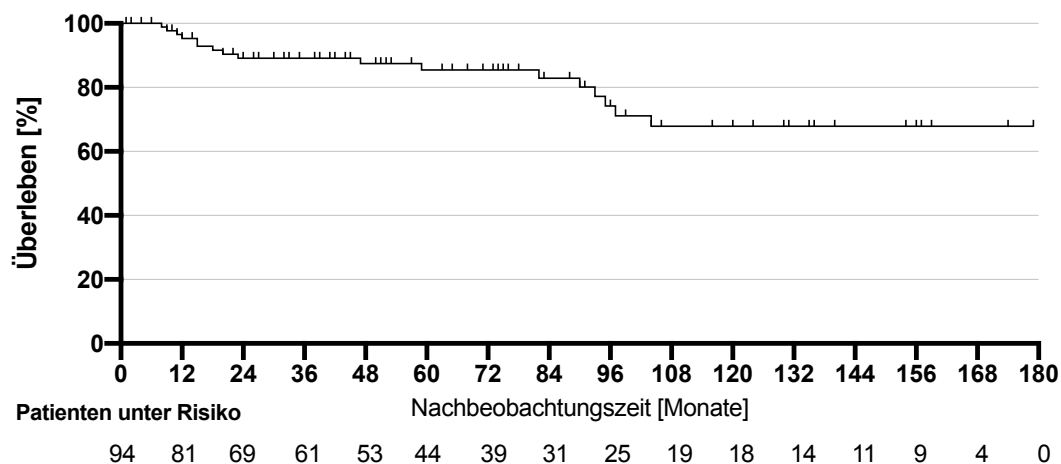


Abbildung 7: Gesamtüberleben

Remissionsraten und krankheitsfreies Überleben

Zur kompletten klinischen Remission kam es bei 84 der 94 behandelten Patienten (89,4 %). Die übrigen zehn Patienten erreichten zur Remissionsbeurteilung nach sechs Monaten keine Remission. Das Gesamtüberleben nach einem, drei sowie fünf und zehn Jahren betrug jeweils 80 % mit zwei Todesfällen innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung (8 und 12 Monate). Verglichen mit den Patienten unter kompletter klinischer Remission, zeigte das 5-Jahresüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,302$), wobei ein Vergleich aufgrund der niedrigen Fallzahl an Patienten ohne Remission kritisch zu bewerten ist (Abb. 8 und Tab. 13).

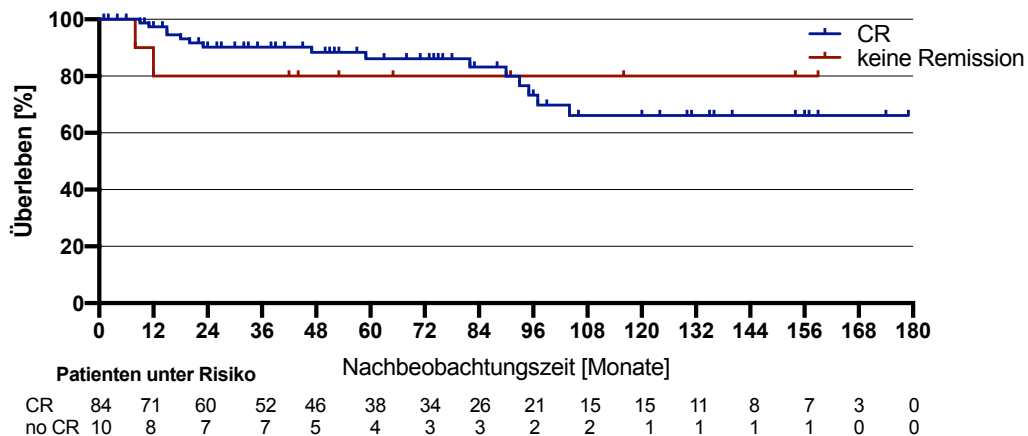


Abbildung 8: Überleben nach Remissionsstatus

CR= complete remission

Im Mittel hatte das Patientenkollektiv ein krankheitsfreies Überleben von 120 Monaten ($SD \pm 8,9$) bei einem medianen Follow-Up von 55 Monaten. Das krankheitsfreie Überleben betrug 90,5 % nach einem Jahr, 72,4 % nach drei Jahren und schließlich 70,7 % nach fünf Jahren. Bei 19 der Patienten kam es entweder zu einem Lokalrezidiv, einem regionären Rezidiv oder zur Fernmetastasierung im Laufe des Beobachtungszeitraums, neun dieser Patienten wiesen dabei multiple Rezidive auf. Insgesamt verstarben 18 Patienten (Tab. 13 und Abb. 9).

Tabelle 13: Überleben in Abhängigkeit des Remissionsstatus und Metastasierung

	Gesamt (n=94)		3 Jahre		5 Jahre		10 Jahre	
	n	%	n	ÜL	n	ÜL	n	ÜL
Keine komplette Remission	10	10,6	7	80%	4	80%	1	80%
Reines Lokalrezidiv	8	8,5	7	100%	6	100%	3	83,3%
Reines Lokoregionäres Rezidiv	3	3,2	2	66,7%	1	66,7%	0	/
Reine Fernmetastasierung	8	8,5	5	75,0%	4	75,0%	1	24,2%
Mehrfache Metastasierung	9	9,6	3	51,9%	1	16,8%	0	/

n= Anzahl der Patienten unter Risiko

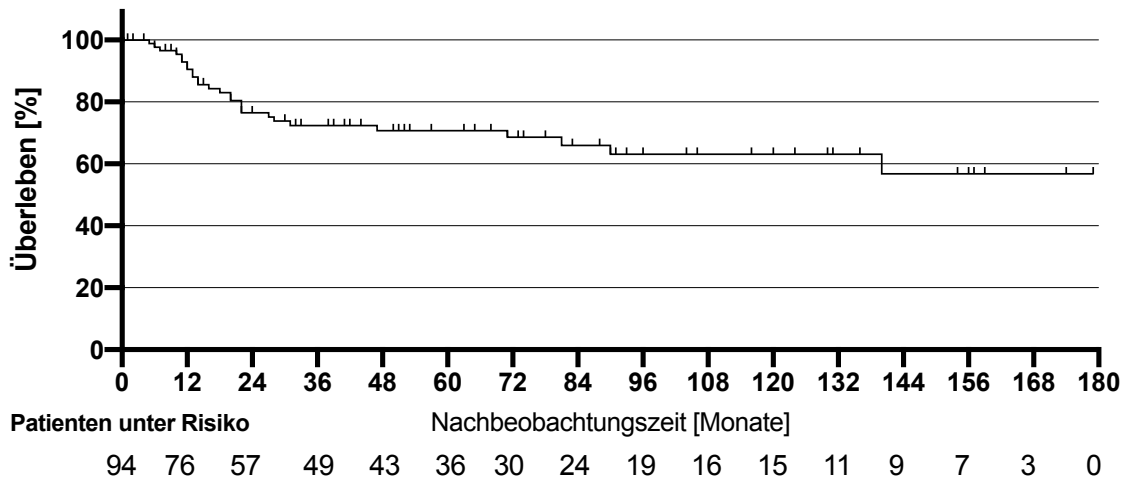


Abbildung 9: Krankheitsfreies Überleben

Von den zwölf Patienten mit einem Lokalrezidiv erlitten acht Patienten dieses als alleiniges Rezidiv, zwei Patienten erlitten zusätzlich ein regionäres Lymphknoten-Rezidiv und weitere zwei zusätzlich eine Fernmetastasierung (Abb.10).

Die Patienten mit dem singulären Lokalrezidiv wurden alle mittels einer Salvage-OP behandelt. Darunter finden sich zwei Patienten mit einem lost to follow-up direkt nach Therapieende. Die anderen sechs Patienten leben nach Diagnosestellung des Rezidivs noch zwei bis neun Jahre. Einer von ihnen starb im Beobachtungszeitraum, jedoch sieben Jahre nach Diagnosestellung und an einer anderen Todesursache als dem Analkarzinom. Ein weiterer Patient zeigte ein lost to follow-up acht Jahre nach der Rezidiv-Diagnose.

Der Großteil der zehn Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv erlitt zusätzlich mindestens ein weiteres Rezidiv (fünf zusätzlich mit Fernmetastasen, zwei mit Lokalrezidiv). Bei drei Patienten wurde lediglich eine singuläre lokoregionäre LK-Metastasierung festgestellt, worauf diese mittels einer erneuten Strahlentherapie behandelt wurden. Ein Patient dieser Patientengruppe verstarb zwei Monate nach Rezidiv-Diagnosestellung, jedoch führte auch hier nicht das Rezidiv oder die damit zusammenhängende Behandlung zum Tod des Patienten.

Eine Fernmetastasierung zeigte sich im Laufe der Nachbeobachtungszeit bei 15 Patienten. Sieben davon zeitlich syn- oder metachron mit anderen Rezidiven. Die übrigen acht Patienten erhielten je nach Organbefall der Fernmetastasierung eine Therapie bestehend aus Radiotherapie, Chemotherapie oder chirurgischer Intervention. Die Hälfte dieser Patienten verstarb innerhalb eines Jahres an den Folgen der Fernmetastasierung oder der Therapie, ein weiterer musste im Rahmen der Auswertung als lost to follow-up direkt nach Diagnosestellung behandelt werden. Die weiteren drei Patienten zeigten bis zum Abschluss der Nachbeobachtungszeit im Rahmen

der Analyse ein Überleben von zwei, fünf und 13 Jahren nach Feststellung der Fernmetastasierung.

Von den neun Patienten mit multiplen Rezidiven wies nach Diagnosestellung des Rezidivs keiner ein Überleben über zwei Jahre auf. Sieben der Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraums, ein weiterer wurde als lost to follow-up nach zwei Monaten datiert und ein weiterer lebte sechs Monate nach Rezidiv-Diagnosestellung. Das Gesamtüberleben in der Zeit nach initialer Diagnosestellung in Abhängigkeit des Progresses ist in Abbildung 11 dargestellt.

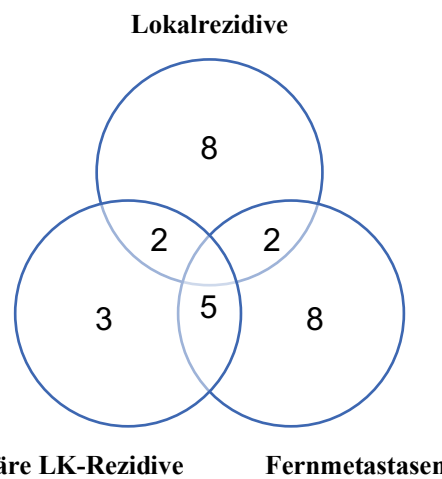


Abbildung 10: Verteilung der Lokal- und lokoregionären Rezidive und Fernmetastasen

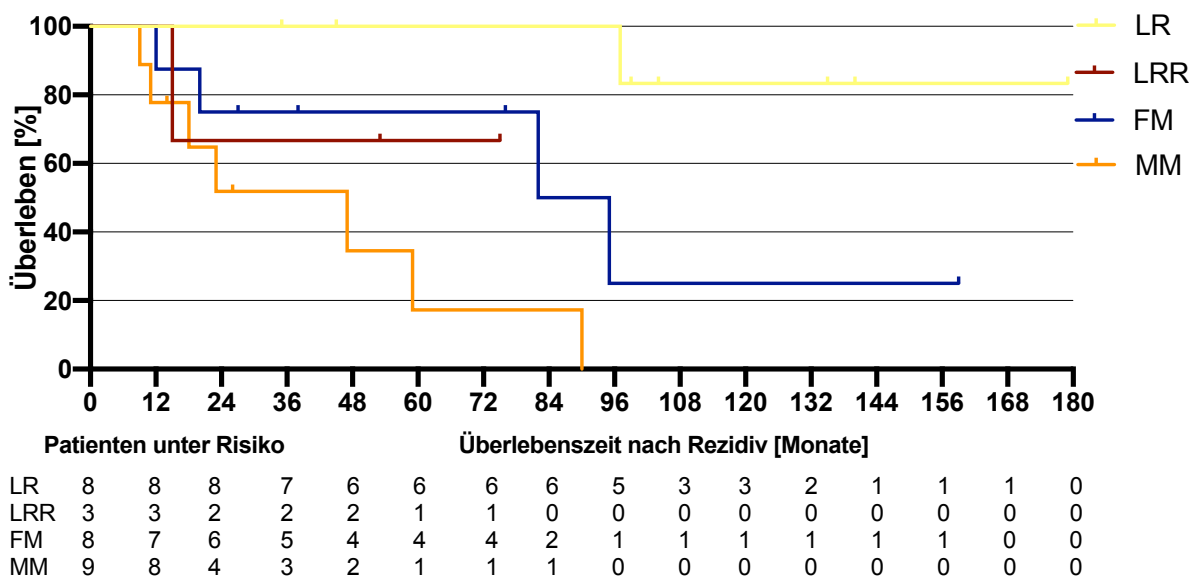


Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Progresses

LR= Lokalrezidiv; LRR= Lokoregionäres Rezidiv; FM= Fernmetastasierung; MM= Multiple Metastasierung

Kolostomie-freies Überleben

Das Kolostomie-freie Überleben betrug im Mittel 135 Monate (SD \pm 8,3) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten. Nach einem Jahr betrug die Rate an Patienten ohne Kolostomie 89,6 %, nach drei Jahren 80,2 % und schließlich 78,4 % nach fünf Jahren (Abb. 12). Bei 22,3 % (n = 21) der Patienten wurde nach Diagnosestellung zumindest temporär ein Kolostoma angelegt. 23 % (n = 5) erhielten ein protektives Kolostoma bereits vor der Strahlentherapie. Bei vier dieser Patienten konnte das Kolostoma nach Therapieabschluss rückverlagert werden. Bei zwei Dritteln der Kolostomie-Patienten (n = 14) wurde das Kolostoma in einer Salvage-Operation angelegt, weitere zwei Patienten (10 %) erhielten toxisitätsbedingt ein Kolostoma im Verlauf der Nachbeobachtungszeit.

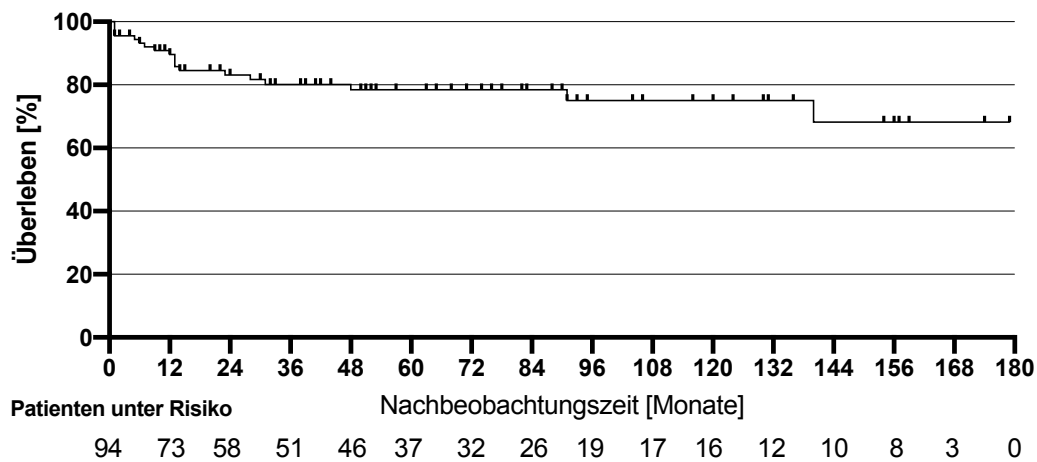


Abbildung 12: Kolostomie-freies Überleben

4.3.2 Überleben in Abhängigkeit der Tumorstadien

Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorstadien

Die Überlebenschancen der zehn Patienten im Tumorstadium I betrug für den gesamten Beobachtungszeitraum 100 %. Bei den 31 Patienten, deren Tumorstadium mit II bestimmt wurde, betrug die Gesamtüberlebensrate ebenfalls 100 % im ersten Jahr und sank durch einen Todesfall innerhalb von drei Jahren auf 96,3 % sowie auf 91,5 % nach fünf Jahren. Die 42 Patienten mit dem Tumorstadium III wiesen nach dem ersten Jahr durch einen verstorbenen Patienten eine Überlebensrate von 97,2 % auf, die sich nach dem dritten Jahr durch drei weitere Todesfälle auf 88,4 % reduzierte und nach dem fünften Jahr mit insgesamt fünf Todesfällen weiter auf 84,0 % sank. Im Stadium IV bestand ein medianes Überleben von 15 Monaten. Die Überlebensrate wurde für die sieben Patienten nach dem ersten Jahr auf 57,1 % geschätzt. Das 3- und 5-Jahresüberleben betrug bei vier Todesfällen in dieser Gruppe 42,9 %.

Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0,004$) (Abb. 13).

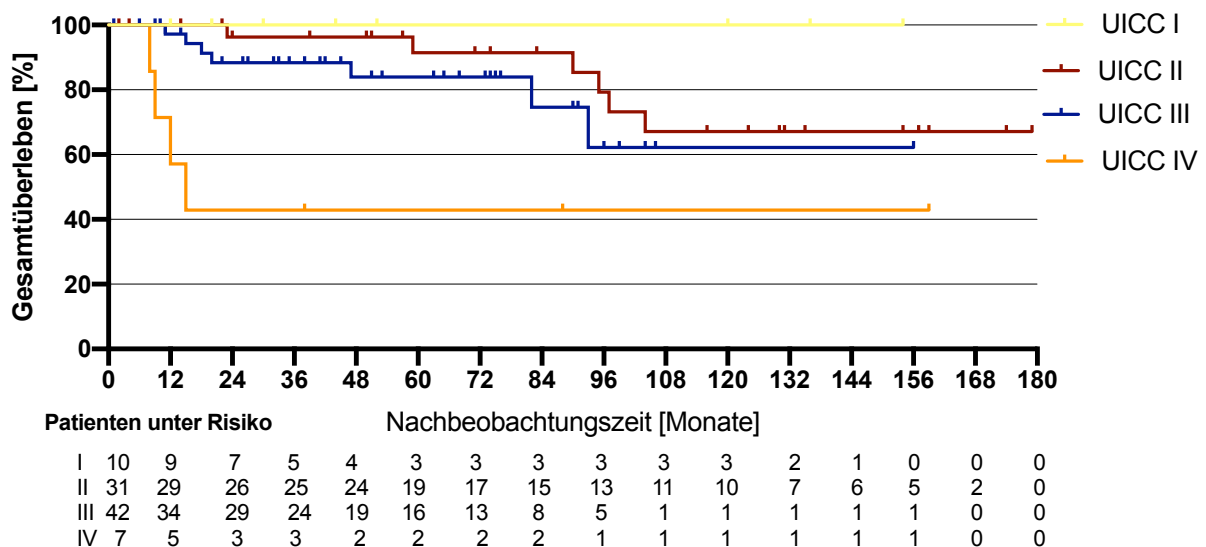


Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorstadien

Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der Tumorstadien

Bei der Analyse des krankheitsfreien Überlebens zeigt sich für die Patienten des Stadiums I ein mittleres Überleben von 138 Monaten ($SD \pm 13,9$). Selbst nach fünf Jahren betrug die Rate an Patienten ohne Ereignis weiterhin 100 %. Das mittlere krankheitsfreie Überleben im Stadium II betrug 145 Monate ($SD \pm 12,3$). Nach einem Jahr zeigte sich das krankheitsfreie Überleben

in diesem Stadium bei 96,6 %, nach drei Jahren noch bei 82 % und nach fünf Jahren bei 77,9 % (sechs Ereignisse). Im Tumorstadium III wurde das mittlere krankheitsfreie Überleben auf 89 Monate (SD ± 12,2) bei einem Median von 81 Monaten geschätzt. Nach einem Jahr betrug der krankheitsfreie Anteil an Patienten in dieser Gruppe 89,2 %, nach drei und fünf Jahren 60,2 % (14 Ereignisse). Das krankheitsfreie Überleben der Patienten des Tumorstadiums IV betrug durchschnittlich 36 Monate (SD ± 15,8). Im Median waren dies 12 Monate (SD ± 2,8) (Abb. 14). Die Unterschiede waren statistisch signifikant (p = 0,007).

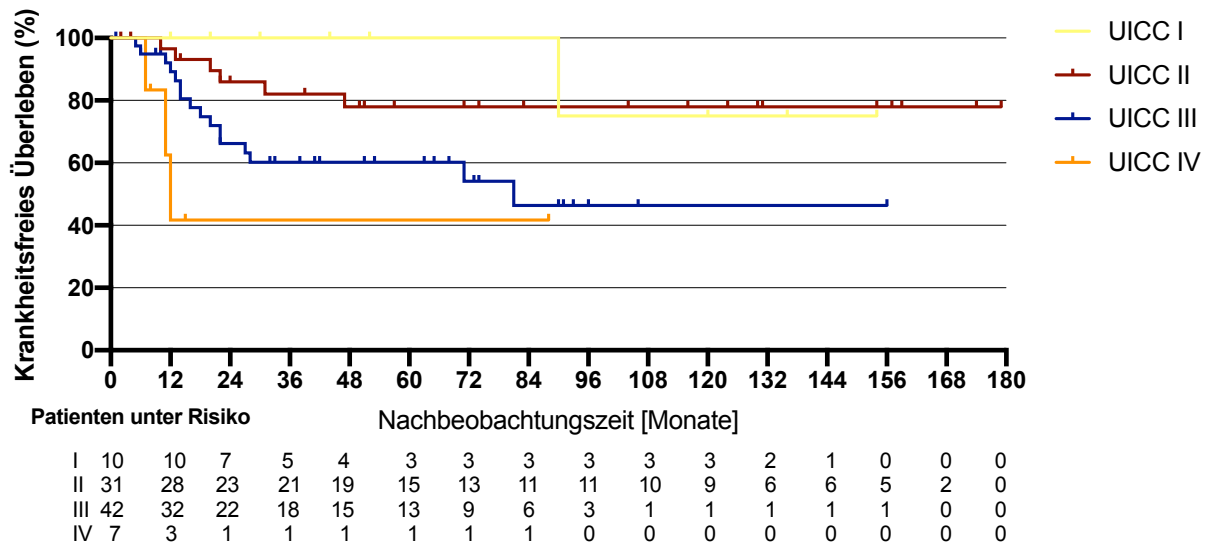


Abbildung 14: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der Tumorstadien

Kolostomie-freies Überleben in Abhängigkeit der Tumorstadien

Das mittlere Kolostomie-freie Überleben der Patienten im Stadium I betrug 138 Monate (SD ± 13,6). Innerhalb von fünf Jahren wurde bei keinem dieser Patienten eine Kolostomie durchgeführt. Im Stadium II betrug das mittlere Kolostomie-freie Überleben 156 Monate (SD ± 10,4). Nach einem Jahr zeigte sich eine Rate von 100 % an Patienten ohne Kolostomie oder Todesertritt, welche nach drei Jahren noch 89,2 % und nach fünf Jahren 85,2 % bei insgesamt vier durchgeführten Kolostomien entsprach. Im nächsthöheren Stadium III zeigte sich in unserem Patientenkollektiv ein mittleres Kolostomie-freies Überleben von 111 Monaten (SD ± 11,6). Das Kolostomie-freie Überleben betrug nach dem ersten Jahr 79,6 %, nach dem dritten und fünften Jahr jeweils noch 69,2 %. Im Stadium IV konnte ein mittleres Kolostomie-freies Überleben von 72 Monaten (SD ± 28,4) bei einem Median von 13 Monaten (SD ± 5,2) beobachtet

werden. Die Patienten dieser Gruppe wiesen nach dem ersten Jahr ein Kolostomie-freies Überleben von 57,1 % sowie von 42,9 % bei insgesamt vier durchgeführten Kolostomien nach drei und fünf Jahren auf (Abb. 15).

Die Unterschiede im Kolostomie-freies Überleben waren statistisch signifikant ($p = 0,004$).

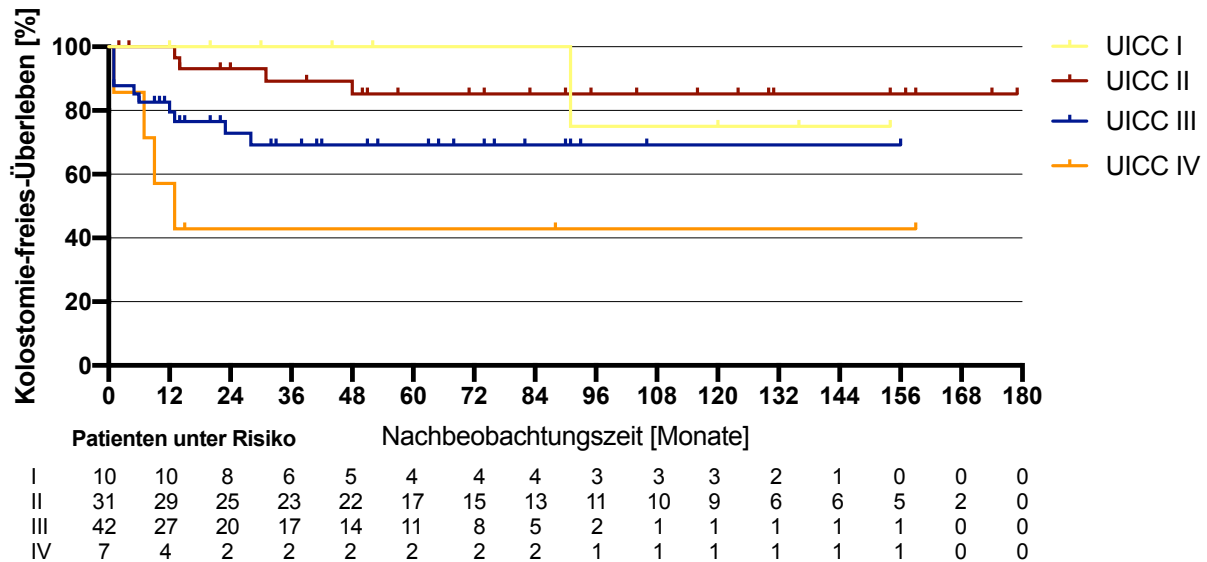


Abbildung 15: Kolostomie-freies Überleben in Abhängigkeit der Tumorstadien

4.3.3 Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungsdosis

Für die Patienten erfolgte eine leitliniengerechte individuelle Bestrahlungsplanung mit unterschiedlichen Bestrahlungstechniken und -dosierungen. Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor werden aufgrund der schlechteren Prognose in der Regel mit höheren Dosen bestrahlt als Tumoren in einem T1/T2-Stadium. Aufgrund dieser Unterschiede sind die Ergebnisse der folgenden Dosis-Analyse kritisch zu beurteilen.

Aus der folgenden Dosis-Analyse wurden zwei Patienten ausgeschlossen, da sie die Bestrahlung abgebrochen haben. Ein Patient brach die Behandlung nach zwölf Bestrahlungstagen und einer kumulativen Dosis von 24 Gy (Einzeldosis 2 Gy) ab, ein weiterer nach drei Tagen, beziehungsweise 3,6 Gy (Einzeldosis 1,8 Gy). Bei weiteren drei Patienten waren die entsprechenden Unterlagen zum Zeitpunkt der Auswertung nicht vorliegend, sodass letztlich 89 Patienten zur Auswertung herangezogen wurden (Abb. 16).

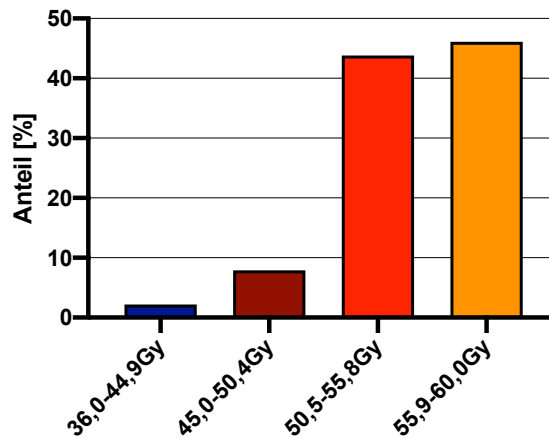


Abbildung 16: applizierte Gesamtdosis

Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Bestrahlungsdosis

Das mittlere Gesamtüberleben der Patienten betrug in Abhängigkeit der Dosis bei 36,0-44,9 Gy 22 Monate (SD \pm 7,1), bei 45,0-50,4 Gy 117 Monate (SD \pm 31,7), bei 50,5-55,9 Gy 159 Monate (SD \pm 8,9) und bei 55,9-60,0 Gy 115 Monate (SD \pm 1,2). Nur zwei Patienten wurden mit einer Dosis von 36,0-44,9 Gy behandelt, da sie nach einer vorausgegangenen zufälligen Resektion adjuvant radiotherapiert wurden. Sieben Patienten erhielten 45,9–50,4 Gy. Ein Großteil von 39 und weiteren 41 Patienten wurde mit Dosen von 50,5-55,8 Gy sowie 55,8-60,0 Gy bestrahlt. Nach einem Jahr wurde eine Gesamtüberlebenschance von 94,7 % in der höchsten Dosisgruppe sowie 100 % in den weiteren drei Gruppen berechnet. Nach drei Jahren betrug diese in der 45-50,4 Gy-Gruppe 80 % und sank nach fünf Jahren auf 60 % ab. In der 50,5-55,8 Gy-Gruppe betrug die weitere Überlebenschance 97,1 % nach fünf Jahren. Die Gruppe mit der höchsten Dosis überlebte mit einer Wahrscheinlichkeit von 83,0 % nach drei und 77,9 % nach fünf Jahren. Es kann eine Tendenz zur höheren Überlebenschance innerhalb der 50,5-55,8 Gy- Kategorie beobachtet werden. Die Unterschiede des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der Bestrahlungsdosis zeigten sich statistisch signifikant ($p = 0,025$), allerdings sollten diese Ergebnisse aufgrund der bereits genannten Problematik kritisch betrachtet werden (Abb. 17).

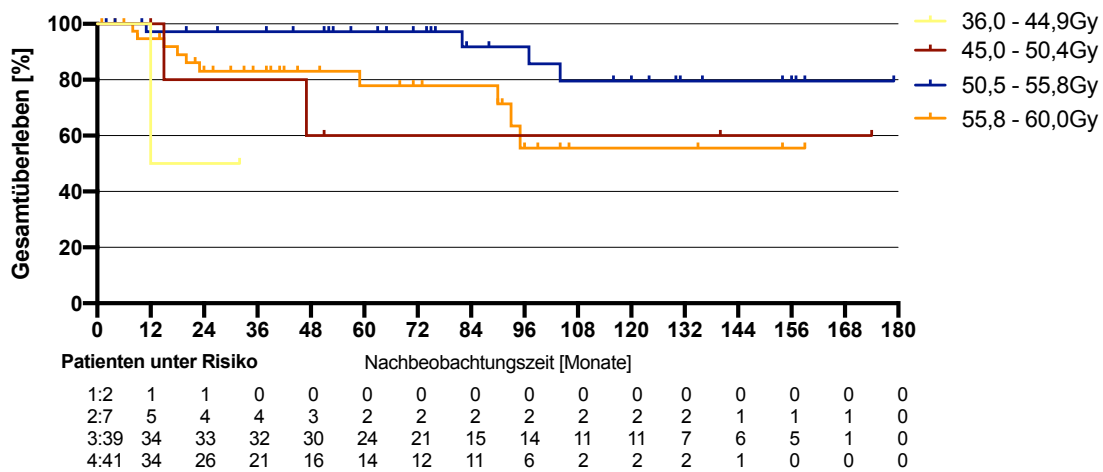


Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Bestrahlungsdosis

Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungsdosis

Das mittlere krankheitsfreie Überleben der Patienten betrug in Abhängigkeit der Dosis in aufsteigender Reihenfolge 22 (SD ± 7,1), 123 (SD ± 30,6), 136 (SD ± 12,1) und 96 (SD ± 12,4) Monate. Nach einem Jahr wurde eine krankheitsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit in selbiger Reihenfolge von 50 %, 100 % sowie 94,3 % und 91,2 % beobachtet. Nach weiteren vier Jahren sank diese in der 45-50,4 Gy-Gruppe auf 75 % und in der 50,5-55,8 Gy-Gruppe auf 85,4 % ab. Die Patienten der höchsten Dosisgruppe wiesen mit einer Wahrscheinlichkeit von 59,1 % nach drei und 54,2 % nach fünf Jahren kein Ereignis auf. Die Unterschiede des krankheitsfreien Überlebens erwiesen sich nicht als statistisch signifikant ($p = 0,204$). Allerdings zeigte sich auch hier in der zweithöchsten Dosisgruppe (50,5-55,8 Gy) die höchste Wahrscheinlichkeit ohne Krankheit zu überleben (Abb. 18).

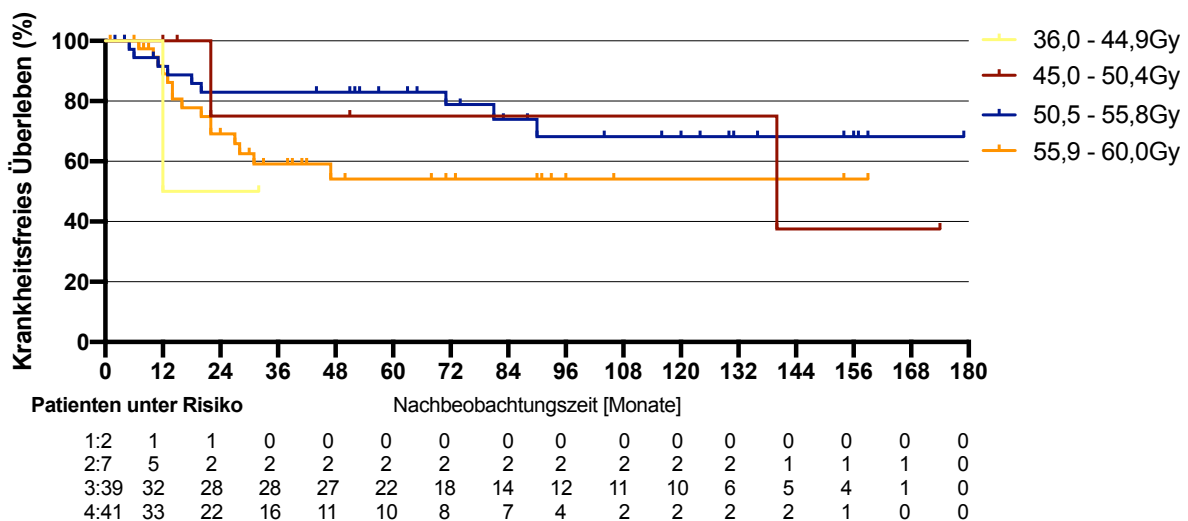


Abbildung 18: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungsdosis

Kolostomie-freies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungsdosis

Das Kolostomie-freie Überleben der Patienten betrug in Abhängigkeit der Dosis in aufsteigender Reihenfolge im Mittel 21 (SD ± 8,1), 132 (SD ± 25,2), 159 (SD ± 9,4) und 103 (SD ± 12,6) Monate.

Nach einem Jahr wurde eine Kolostomie-freie Überlebenschance in dieser Reihenfolge von 50 %, 88,3 % sowie 100 % und 83,3 % beobachtet. In der 45,9–50,4 Gy-Gruppe blieb diese nach fünf Jahren weiter bei 88,3 %, während sie in der 50,5–55,8 Gy-Gruppe nach dieser Zeit bei 96,6 % lag. Die Kolostomie-freie Rate der Patienten mit der höchsten Bestrahlungsdosis sank nach drei Jahren auf 65,8 % sowie auf 60,3 % nach weiteren zwei Jahren.

Die Unterschiede des Kolostomie-freien Überlebens zwischen den verschiedenen Gruppen in Abhängigkeit der Dosis erwiesen sich als statistisch signifikant ($p = 0,008$). Auch hier ergab sich in der Dosisgruppe von 50,5–55,8 Gy die höchste Wahrscheinlichkeit im gesamten Beobachtungszeitraum keine Kolostomie durchzuführen (Abb. 19).

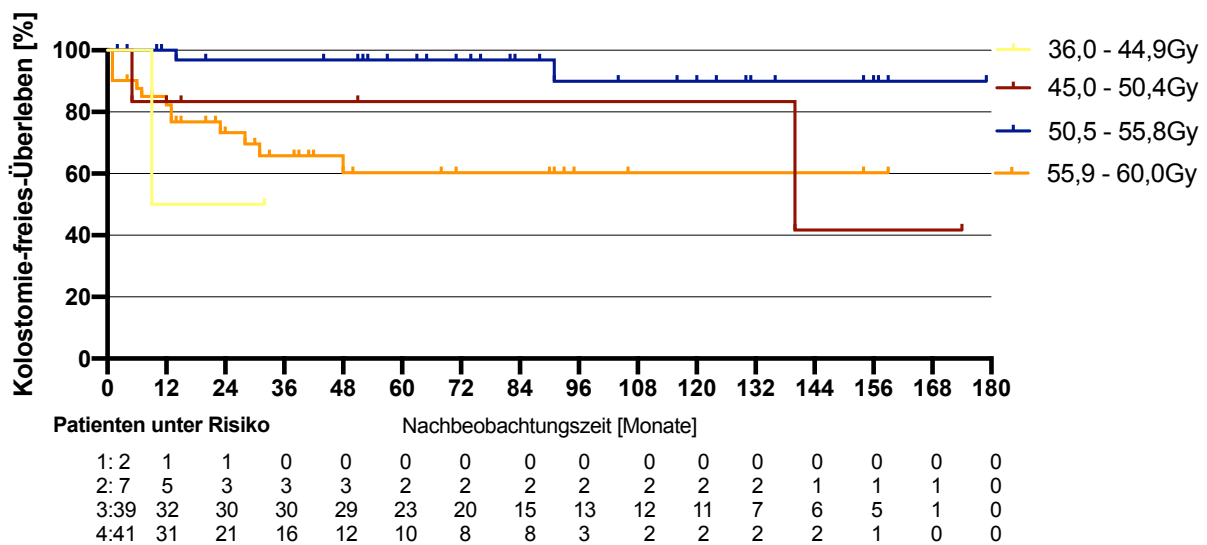


Abbildung 19: Kolostomie-freies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungsdosis

4.3.4 Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

Von den 36 Patienten, welche mit der Mehrfeldtechnik behandelt wurden, konnten aufgrund teils unzureichender Daten lediglich 35 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Im Verlauf des gesamten Beobachtungszeitraums starben acht Patienten. Es zeigte sich ein mittleres Gesamtüberleben von 146 Monaten ($SD \pm 10,2$) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 104 Monaten in dieser Gruppe. Nach einem Jahr betrug die Überlebenschance 100 %, während sie nach drei Jahren auf 93,6 % und nach fünf Jahren auf 86,6 % sank.

Die mit der IMRT bestrahlten Patienten wiesen im Median eine Nachbeobachtungszeit von nur 42 Monaten auf. Hier betrug das mittlere Überleben 99 Monate ($SD \pm 5,9$) bei insgesamt neun Todesfällen. Ein Jahr nach Diagnosestellung betrug die Überlebenschance 94,5 % und reduzierte sich nach drei und fünf Jahren auf 86,3 %.

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden ($p = 0,607$) (Abb. 20).

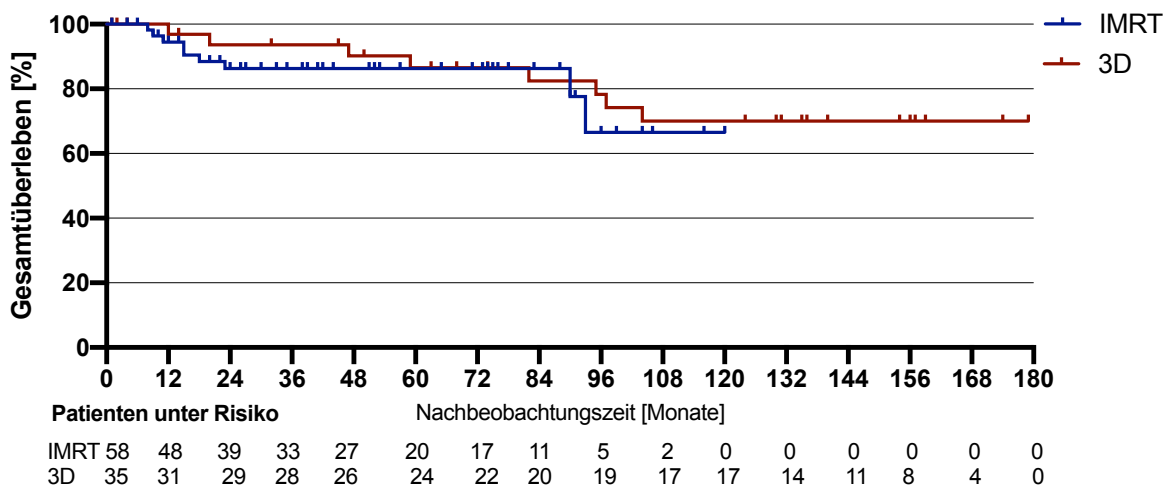


Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

Das krankheitsfreie Überleben der 3D-Patienten wurde mit durchschnittlich 120 Monaten ($SD \pm 13,0$) ermittelt. Bei insgesamt 13 Rezidiv- und Todesereignissen betrug die Rate des krankheitsfreien Überlebens nach zwölf Monaten 96,6 % und sank nach drei Jahren auf 74,2 % und nach fünf auf 70,8 % ab.

Die IMRT Gruppe erreichte ein durchschnittliches krankheitsfreies Überleben von 88 Monaten (SD \pm 7,0). Hier zeigte sich nach einem Jahr eine Wahrscheinlichkeit von 86,9 % ohne Ereignis zu überleben sowie 71,8 % nach drei und fünf Jahren.

Auch hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Bestrahlungsschemata (p = 0,925) (Abb. 21).

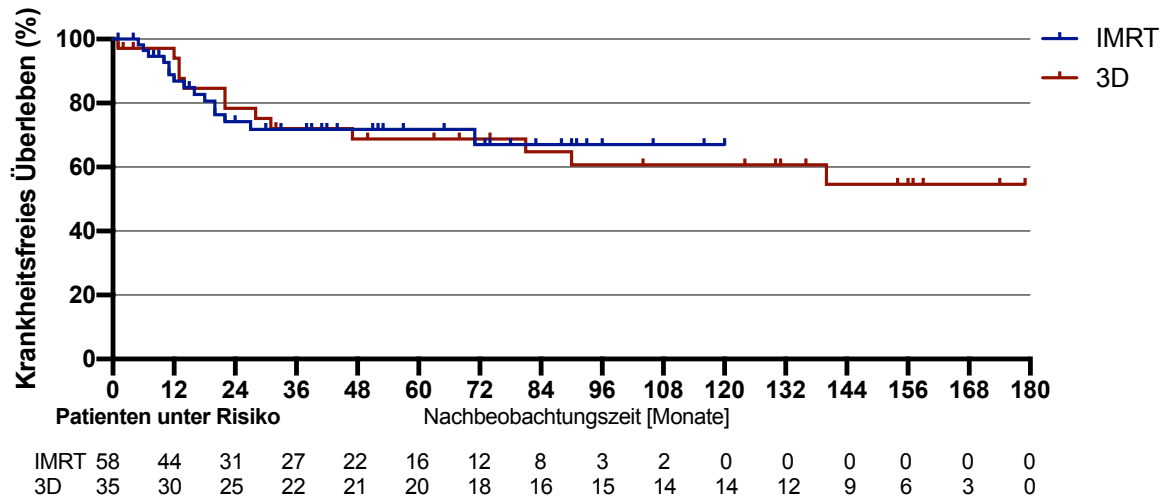


Abbildung 21: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

Kolostomie-freies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

Bei den 3D-Patienten wurde ein mittleres Kolostomie-freies Überleben von 141 Monaten (SD \pm 11,7) ermittelt. Bei insgesamt acht durchgeführten Kolostomien in dieser Gruppe betrug die Rate des Überlebens ohne Kolostomie nach zwölf Monaten 90,5 % und sank nach drei Jahren auf 84,1 % und nach fünf auf 80,6 % ab.

Die IMRT Gruppe erreichte bei insgesamt 13 durchgeführten Kolostomien ein durchschnittliches Kolostomie-freies Überleben von 92 Monaten (SD \pm 6,8). Hier zeigte sich nach einem Jahr eine Wahrscheinlichkeit von 85,8 % ohne Kolostomie zu überleben sowie 74,8 % nach drei und fünf Jahren.

Im Hinblick auf die Kolostomie-freie Überlebenszeit konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (p = 0,466) (Abb. 22).

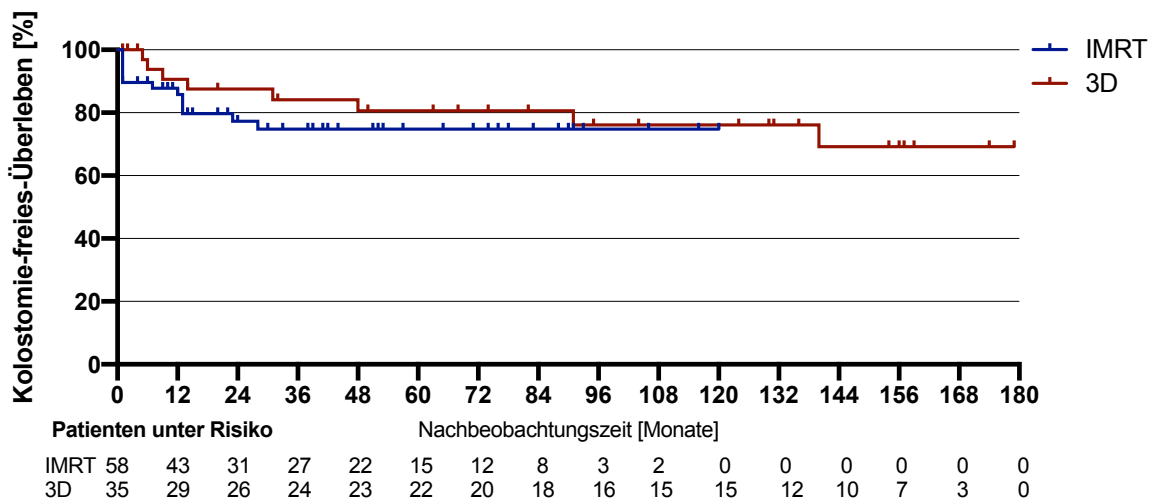


Abbildung 22: Kolostomie-freies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik

4.3.5 Einfluss des Karnofsky-Index auf die klinischen Endpunkte

Der Karnofsky-Index (KI) dient zur Einschätzung der Funktionsfähigkeit im Alltag. Mittels einer Roc-Analyse wurde auch hier ein cut-off bestimmt, um die Patienten in zwei Gruppen aufzuteilen. Dieser wurde bei 85 bestimmt. In einer Kaplan -Meier Analyse zeigte sich sowohl beim 5J-OS, als auch beim 5J-DFS und CFS eine signifikant längere Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem KI ≥ 85 ($p = 0,020$, $p = 0,028$ und $p = 0,007$) (Tab.14).

Tabelle 14: Einfluss des Karnofsky-Index auf die klinischen Endpunkte

	Gruppe	n	5J-OS	p-Wert	5J-DFS	p-Wert	5J-CFS	p-Wert
Karnofsky- Index	< 85	18	70,2	0,020	51,1	0,028	60	0,007
	≥ 85	58	91,5		77,9		82,5	

nach Kaplan-Meier Analyse mit Log-rank Test: 5J-Gesamt-ÜL (OS), Krankheitsfreies ÜL (DFS), Kolostomie-freies ÜL (CFS)

4.3.6 Einfluss des BMI auf die klinischen Endpunkte

Die Patienten wurden zur Evaluation des Einflusses des BMI auf die gängigen klinischen Endpunkte in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Aufteilung erfolgte einerseits aufgrund der beschriebenen S3-Leitlinie der Deutschen Adipositas Gesellschaft (Berg et al., 2014) und wurde andererseits durch die Analyse einer Roc-Kurve bestätigt. So wurde der cut-off an der Grenze zur Prä-

Adipositas bei 25,0 kg/m² bestimmt. Das geschätzte 5-Jahres Überleben bei Patienten mit Normal- und leichtem Untergewicht betrug 92,7 %, wohingegen die prä- und adipösen Patienten eine 5-Jahresüberlebenschance von 69,4 % aufwiesen (p = 0,007). Der Unterschied im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben war ebenso signifikant. Die Patienten mit einem BMI unter 25 kg/m² wiesen mit einer Wahrscheinlichkeit von 78,8 % eine Krankheitsfreiheit in fünf Jahren auf, wohingegen die übergewichtige Gruppe nur eine Wahrscheinlichkeit von 48,8 % aufwies (p = 0,003). Im Hinblick auf das Kolostomie-freie 5 Jahres-Überleben konnte lediglich eine Tendenz zum besseren CFS der normalgewichtigen Gruppen festgestellt werden (83,1 % vs. 65,1 %; p = 0,098) (Tab. 15).

Tabelle 15: Einfluss des BMI auf die klinischen Endpunkte

	Gruppe	n	5J-OS	p-Wert	5J-DFS	p-Wert	5J-CFS	p-Wert
BMI	< 25,0 kg/m ²	60	92,7	0,007	78,8	0,003	83,1	0,098
	≥ 25,0 kg/m ²	21	69,4		48,8		65,1	

nach Kaplan-Meier Analyse mit Log-rank Test: 5J-OS, Krankheitsfreies-ÜL (DFS), Kolostomie-freies ÜL (CFS)

4.3.7 Einfluss prätherapeutischer Laborparameter als Prädiktion für bestimmte Ereignisse

Hämoglobin

Nach dem prätherapeutischen Hämoglobin-(Hb-)Wert der Patienten wurden diese in zwei Gruppen eingeteilt. Der cut-off für die Gruppenzugehörigkeit wurde definitionsgemäß der Anämie bei 12 g/dl gewählt. Die Patienten mit Werten ≥ 12 g/dl erreichten eine signifikant höhere 5-Jahresüberlebenschance (88,3 vs. 77 Monate) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p = 0,034. Für das 5-Jahres DFS und CFS wurden lediglich Tendenzen einer höheren Überlebenschance für die nicht-anämische Gruppe festgestellt, allerdings ohne statistische Signifikanz (p = 0,570 und p = 0,276).

Leukozyten

Nach der prätherapeutischen Leukozytenzahl wurden anhand der Laborrichtlinien ebenso zwei Gruppen bestimmt. Der cut-off wurde daher bei 10 g/dl gesetzt. Eine Roc-Analyse lieferte 6,385 g/dl als cut-off Wert für die Einteilung in zwei Gruppen, jedoch wurde sich aus klinischen Gründen und einer besseren Umsetzbarkeit für den gängigen Wert von 10 g/dl entschieden.

Patienten mit einem Leukozytenwert im Normbereich zeigten bessere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten in allen der drei klinischen Endpunkte (OS: 90,2 %; DFS: 73,8 %; CFS: 82,2 %). Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich bei der Betrachtung des DFS ($p = 0,022$) und des CFS ($p = 0,000$). Der Unterschied im OS konnte nicht als signifikant eingestuft werden ($p = 0,325$) (Tab. 16).

Tabelle 16: Einfluss prätherapeutischer Laborparameter auf die klinischen Endpunkte

	Gruppe	n	5J-OS	p-Wert	5J-DFS	p-Wert	5J-CFS	p-Wert
Hb	< 12 g/dl	21	77,0	0,034	68,0	0,570	73,0	0,276
Prä-RCTx	≥ 12 g/dl	58	88,3		72,0		81,3	
Leukozyten	< 10 G/l	68	90,2	0,325	73,8	0,022	82,2	0,000
Prä-RCTx	≥ 10 G/l	11	72,9		49,8		48,6	

nach Kaplan-Meier Analyse mit Log-rank Test: 5J-OS, Krankheitsfreies ÜL (DFS), Kolostomie-freies ÜL (CFS)

4.3.8 Cox-Regression und Multivariate Analyse der Überlebensendpunkte

Vor der multivariaten Analyse wurde eine erneute univariate Regressionsanalyse nach Cox durchgeführt. Die 5J-OS Ergebnisse zeigten sich ähnlich der Log-rank Vergleiche nach dem Kaplan-Meier-Schätzer. Signifikante Unterschiede zeigten sich hier beim UICC-Stadium ($p = 0,011$), dem Geschlecht ($p = 0,045$), dem Karnofsky-Index ($p = 0,033$) und dem BMI ($p = 0,014$). Dagegen konnte sich das aus dem Log-rank Test signifikante Ergebnis des präoperativen Hämoglobins nicht bestätigen. Im 5J-DFS zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede im Hinblick auf das Tumorstadium nach UICC ($p = 0,001$), dem Geschlecht ($p = 0,039$), dem Karnofsky-Index ($p = 0,036$), dem BMI ($p = 0,011$) und dem prätherapeutischen Leukozytenwert ($p = 0,029$). Das 5J-CFS ergab in der Regressionsanalyse signifikante Unterschiede im Hinblick auf die UICC-Klassifikation ($p = 0,005$), den Karnofsky-Index ($p = 0,017$) und die prätherapeutischen Leukozytenwerte ($p = 0,004$). Alle Ergebnisse mit einem $p \leq 0,2$ wurden in einer multivariaten Analyse auf ihre unabhängige Signifikanz hin überprüft.

Im 5J-OS ergaben sich das Geschlecht ($p = 0,017$) und der Karnofsky-Index ($p = 0,023$) als unabhängige prognostische Faktoren. Im 5J-DFS zeigte sich das UICC Stadium als unabhängiger prognostischer Faktor ($p = 0,023$). Ansonsten konnten hier keine weiteren Faktoren als unabhängig identifiziert werden. Im 5J-CFS präsentierten sich auch das UICC-Stadium ($p = 0,042$) sowie prätherapeutisch normwertige Leukozyten als positiver prädiktiver Faktor ($p = 0,042$) (Tab.17).

Tabelle 17: Uni- und multivariate Analyse

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR (95 % KI)	P-value	HR (95 % KI)	P-value
5J-Überleben				
UICC				
I/II	1	0,011	1	0,186
III/IV	2,40 (1,22-4,73)		1,80 (0,75-4,29)	
Grading				
G1	1	0,719	-	
G2/3	1,20 (0,44--3,25)			
Geschlecht				
w	1	0,045	1	0,017
m	2,67 (1,02-6,94)		5,37 (1,35-21,36)	
RT-Technik				
IMRT	1	0,940	-	
3D	0,96 (0,37-2,53)			
RT-Dosis				
≤ 50,4 Gy	1	0,097	1	0,427
> 50,4 Gy	0,35 (0,10-1,21)		0,42 (0,05-3,64)	
Karnofsky-Index				
< 85	1	0,033	1	0,023
≥ 85	0,32 (0,11-0,91)		0,22 (0,06-0,81)	
BMI				
< 25,0 kg/m ²	1	0,014	1	0,111
≥ 25,0 kg/m ²	3,56 (1,29-9,83)		2,91 (0,84-10,12)	
Hämoglobin prätherapeutisch				
< 12 g/dl	1	0,088	1	0,329
≥ 12 g/dl	0,41 (0,14-1,14)		0,50 (0,13-2,00)	
Leukozyten prätherapeutisch				
< 10 G/l	1	0,347	-	
≥ 10 G/l	1,84 (0,52-6,51)			
5-Jahres Krankheitsfreies ÜL				
UICC				
I/II	1	0,001	1	0,023
III/IV	2,66 (1,50-4,73)		2,53 (1,14-5,64)	
Grading				
G1	1	0,814	-	
G2/3	1,10 (0,50-2,40)			
Geschlecht				
w	1	0,039	1	0,395
m	2,21 (1,05-4,65)		1,62 (0,54-4,89)	
RT-Technik				
IMRT	1	0,727	-	
3D	0,88 (0,41-1,85)			
RT-Dosis				
≤ 50,4 Gy	1	0,681	-	
> 50,4 Gy	0,78 (0,23-2,58)			
Karnofsky-Index				
< 85	1	0,036	1	0,233
≥ 85	0,39 (0,16-0,94)		0,53 (0,19-1,50)	
BMI				
< 25,0 kg/m ²	1	0,011	1	0,073
≥ 25,0 kg/m ²	2,93 (1,28-6,70)		2,92 (0,90-9,45)	
Hämoglobin prätherapeutisch				
< 12 g/dl	1	0,574	-	
≥ 12 g/dl	0,76 (0,30-1,95)			
Leukozyten prätherapeutisch				
< 10 G/l	1	0,029	1	0,358
≥ 10 G/l	2,84 (1,11-7,28)		1,68 (0,56-5,07)	
5-Jahres Kolostomie-freies ÜL				

UICC				
I/II	1	0,005	1	0,042
III/IV	2,34 (1,29-4,25)		2,37 (1,03-5,42)	
Grading				
G1	1	0,713	-	
G2/3	1,19 (0,47-2,98)			
Geschlecht				
w	1	0,135	1	0,410
m	1,93 (0,82-4,54)		1,66 (0,50-5,53)	
RT-Technik				
IMRT	1	0,662	-	
3D	1,22 (0,50-2,96)			
RT-Dosis				
≤ 50,4 Gy	1	0,327	-	
> 50,4 Gy	0,54 (0,16-1,85)			
Karnofsky-Index				
< 85	1	0,017	1	0,159
≥ 85	0,30 (0,11-0,80)		0,45 (0,14-1,37)	
BMI				
< 25,0 kg/m ²	1	0,109	1	0,068
≥ 25,0 kg/m ²	2,20 (0,84- 5,80)		3,11 (0,92-10,52)	
Hämoglobin prätherapeutisch				
< 12 g/dl	1	0,386	-	
≥ 12 g/dl	0,63 (0,22-1,81)			
Leukozyten prätherapeutisch				
< 10 G/l	1	0,004	1	0,042
≥ 10 G/l	4,95 (1,69-14,52)		2,37 (1,03-5,42)	

mittels Cox-Regression: 5J-Gesamtüberleben (OS), Krankheitsfreies-ÜL (DFS), Kolostomie-freies ÜL (CFS)
HR, Hazard Ratio; 95% KI, Konfidenz-Intervall

Die jeweiligen Hazard Ratios der univariaten Analyse wurden zusätzlich in einem Forest-Plot dargestellt (Abb. 23). Die signifikanten Ergebnisse stimmen mit denen der Cox-Regression überein.

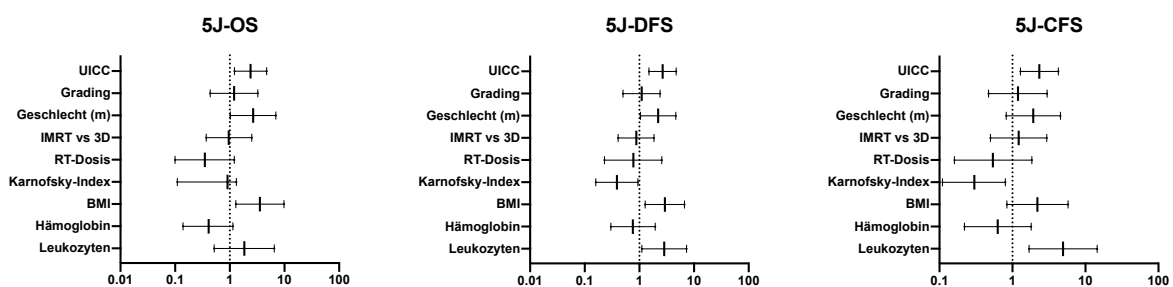


Abbildung 23: Forest-Plot der Hazard Ratios des 5J-OLS, DFS, CFS nach univariater Cox-Regression

4.4 Nebenwirkungen der definitiven Radio(chemo)therapie

Bei einem Großteil der Patienten wurden im Laufe der Radiochemotherapie Nebenwirkungen beobachtet. Neben Störungen des Blutbildes, kam es durch die Radiotherapie am häufigsten zu radiogener Dermatitis, Diarrhö, allgemeiner Fatigue und Dysurie. Die Einteilung der Komplikationen erfolgte nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 (Deutsche Version 05/2016, DKFZ Heidelberg) (Adzersen, 2016). Im Folgenden werden die einzelnen Nebenwirkungen entsprechend CTCAE und ihre Korrelation hinsichtlich Geschlecht, Bestrahlungsdosis und Bestrahlungstechnik genauer dargestellt.

Radiogene Dermatitis

Lediglich 20 (21,3 %) Patienten erlitten keine Hautkomplikationen. Im Mittel lagen die Tumoren dieser Patienten weiter proximal, als jene der Patienten mit Radiodermatitis. Eine radiogene Dermatitis mit einem Grad ≥ 3 trat bei insgesamt 26,6 % auf. In der Häufigkeitsverteilung einer höhergradigen Dermatitis im Hinblick auf das Geschlecht ($p = 0,809$) oder die Bestrahlungstechnik (IMRT: 29,3 % vs. 3D: 22,2 %; $p = 0,450$) ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen (Abb. 24). Bei den Patienten ohne Hautkomplikationen wurde mit einem Mittelwert von 53,8 Gy (SD $\pm 5,9$) eine signifikant niedrigere mittlere Dosis appliziert als bei den Patienten, welche eine radiogene Dermatitis entwickelt haben (56,5 Gy; SD $\pm 3,5$) ($p = 0,015$).

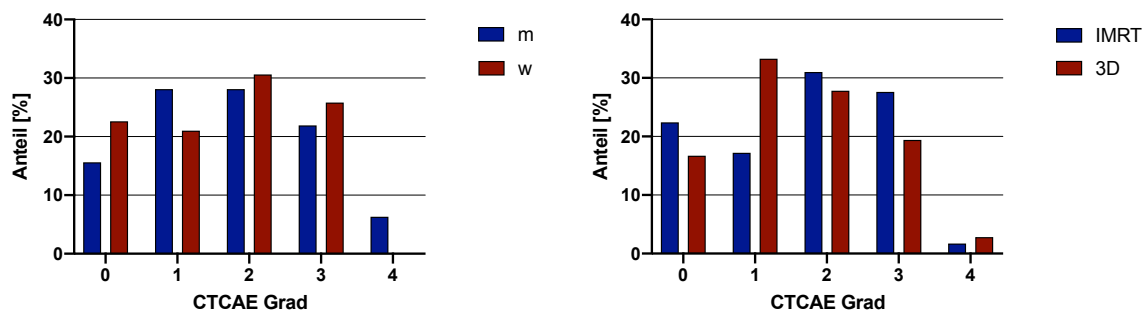


Abbildung 24: Radiogene Dermatitis nach Geschlecht und Bestrahlungstechnik

Radiogene Diarrhö

Als zweithäufigste Komplikation wurde bei 62,8 % der Patienten eine radiogene Diarrhö beobachtet. Ein Anteil von 12,8 % der Patienten erlitt zum Ende der Therapie eine Komplikation

Grad ≥ 3 nach CTCAE. Etwa ein Drittel aller Patienten erlitt eine Diarrhö ersten Grades mit 2-3 Stuhlgängen/Tag, weiteren 19,1 % wurde eine radiogene Diarrhö zweiten Grades diagnostiziert (4-6 Stuhlgänge/Tag).

Die mit der IMRT-behandelten Patienten entwickelten zu 58,6 % eine Diarrhö, die mit der konventionellen Technik behandelten Patienten zu 69,4 % ($p = 0,291$). Bezüglich der applizierten Gesamtdosis der Patienten mit (56,1 Gy; SD $\pm 4,8$) und ohne radiogene Diarrhö (55,9 Gy; SD $\pm 3,7$) konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,287$). Ein signifikanter Unterschied der hochgradigen Diarrhö CTCAE ≥ 3 in Bezug auf die Geschlechterverteilung oder die Bestrahlungstechnik konnte ebenso wenig nachgewiesen werden ($p = 0,212$; $p = 0,126$). Allerdings zeigte sich eine höhergradige Diarrhö tendenziell häufiger bei den 3D-Patienten (IMRT: 8,6 % vs. 3D: 19,4 %) (Abb. 25).

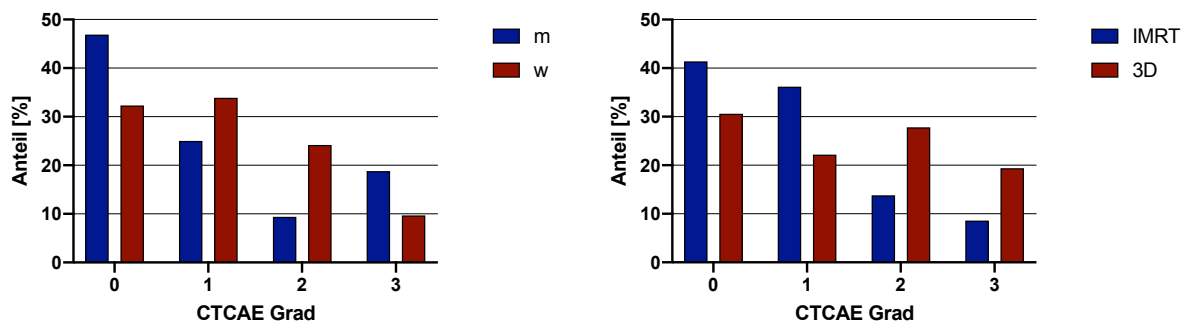


Abbildung 25: Radiogene Diarrhö nach Geschlecht und Bestrahlungstechnik

Fatigue

Eine Fatigue als Nebenwirkung wurde bei fast der Hälfte aller Patienten verzeichnet. Eine mäßige Fatigue ersten oder zweiten Grades wurde bei 43,6 % bzw. 4,3 % der Patienten beobachtet. Eine schwere Fatigue nach CTCAE ≥ 3 trat lediglich bei einem Patienten der 3D-Kohorte auf. Hinsichtlich der kumulativen Bestrahlungsdosis zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens einer Fatigue zwischen höheren und niedrigeren Dosierungen (keine Fatigue: 55,7 Gy; SD $\pm 4,1$; Fatigue: 56,3 Gy; SD $\pm 4,2$ ($p = 0,503$)). Auch bezüglich der Bestrahlungstechnik und dem Auftreten einer Fatigue unabhängig des Grades konnte mit einer Häufigkeit von 48,3 % in der IMRT- und 50 % in der 3D-Gruppe kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden ($p = 0,871$). Zudem wurde bei der drittgradigen Fatigue sowohl zwischen

Männern und Frauen ($p = 0,470$), als auch zwischen den Bestrahlungstechniken keine statistische Signifikanz beobachtet ($p = 0,565$) (Abb. 26).

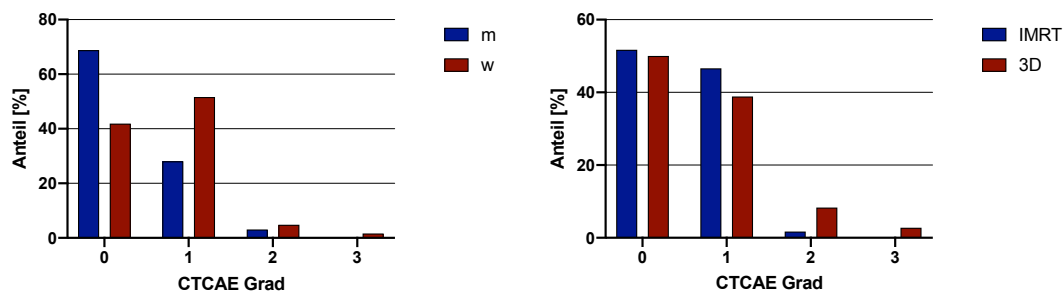


Abbildung 26: Fatigue nach Geschlecht und Bestrahlungstechnik

Dysurie

Über dysurische Beschwerden berichteten knapp 30 % der Patienten. 16 % gaben eine Dysurie entsprechend eines ersten Grades an, weitere 6,4 % klagten über eine Algurie im Sinne eines zweiten Grades. Dabei trat eine Dysurie generell zu 61,1 % häufiger bei den konventionell bestrahlten Patienten (36,1 %) als bei den mit der IMRT behandelten Patienten (22,4 %) auf ($p = 0,125$). Bezüglich der Bestrahlungsdosis zeigten sich keine Unterschiede (Dysurie: 55,27 Gy; $SD \pm 3,74$; keine Dysurie: 56,34 Gy; $SD \pm 5,03$) ($p = 0,278$). Eine schwere Dysurie nach $CTCAE \geq 3$ trat lediglich bei sechs Patienten auf, wovon drei der IMRT-Gruppe (5,2 %) und drei der 3D-Gruppe (8,3 %) angehörten. Auch hier zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bestrahlungstechniken ($p = 0,542$), noch waren die beobachteten Unterschiede der höhergradigen Dysurie ($CTCAE \geq 3$) hinsichtlich des Geschlechts signifikant ($p = 0,353$) (Abb. 27).

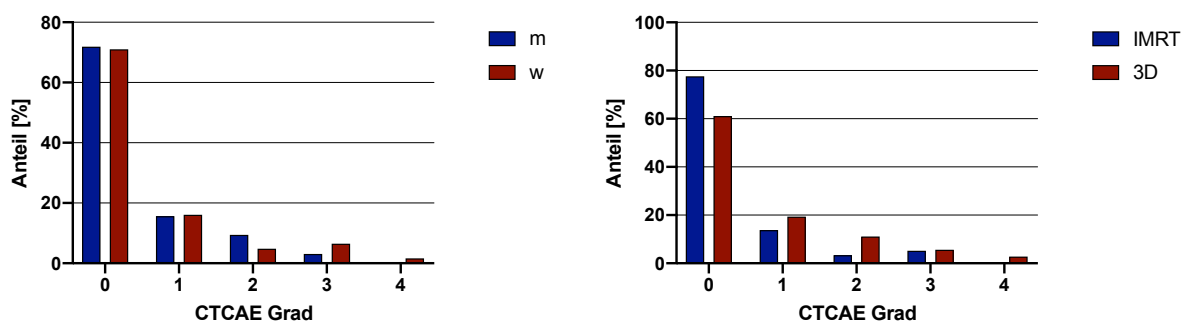


Abbildung 27: Dysurie nach Geschlecht und Bestrahlungstechnik

Weitere nennenswerte Nebenwirkungen waren Gewichtsverlust, Übelkeit, Obstipation und Abdominelle Schmerzen.

4.5 Patient-reported Outcomes

4.5.1 Patientencharakteristika

Für die Auswertung unserer Studie zur Lebensqualität konnten die Angaben von 52 Patienten verwertet werden. Die Patienten wurden im Zeitraum Dezember 2018 – März 2019 befragt und waren dabei durchschnittlich 66 (48-90) Jahre alt, mit einem Median von 64,5 Jahren. Die Diagnose des Analkarzinoms wurde bei den Studienteilnehmern zur Befragung der Lebensqualität in den Jahren von 2004 bis 2018 gestellt, weshalb sich teilweise große zeitliche Unterschiede zwischen Therapieende und Befragung ergaben.

Aus dem Gesamtkollektiv von 94 Patienten schieden Patienten aus den folgenden Gründen zur Befragung aus: Jeweils vier (4,2 %) der Patienten befanden sich im Ausland, sprachen eine andere Sprache oder waren im Pflegeheim oder an Demenz erkrankt. Etwa ein Drittel (18 Patienten) war zum Zeitpunkt der Befragung bereits verstorben. Weitere 16 (17 %) waren auch nach mehrmaligen Versuchen nicht zu erreichen.

Von den 52 zur Lebensqualität befragten Patienten waren 36 (69,2 %) weiblich und 16 (30,8 %) männlich. Bei der ehemaligen Bestrahlungstechnik handelte es sich bei 38 (73,1 %) Patienten um die IMRT, 14 (26,9 %) dagegen wurden mittels Radiotherapie in 3D-Technik behandelt. Die applizierte Gesamtdosis betrug zwischen 50,4 und 60 Gy (Median: 55,8 Gy). Der Großteil der Patienten erhielt eine Chemotherapie in Form der Kombination 5-FU/MMC (81,5 %) oder Capecitabin/MMC (11,1 %). Vier Patienten erhielten aufgrund ihrer Multimorbidität keine kombinierte Chemotherapie.

Lediglich neun (17,3 %) der befragten Patienten erlitten in der Zeit nach der Therapie ein Rezidiv, wohingegen sich die anderen 43 (82,7 %) seit dem Ende ihrer Therapie bis zum Zeitpunkt der Befragung in einer kompletten Remission befanden.

Die Teilnehmer der Studie zur Lebensqualität wurden nach UICC in folgende Stadien eingeteilt. Das Stadium I wurde bei neun (17,3 %), Stadium II bei 20 (38,5 %), Stadium III bei 21 (40,4 %) und Stadium IV bei zwei (3,8 %) Patienten diagnostiziert (Tab. 18).

Tabelle 18: Verteilung der Stadien der Fragebogenteilnehmer nach UICC

UICC Stadien	Häufigkeit	Prozent (%)
I	9	17,3
II	20	38,5
III	21	40,4
IV	2	3,8
Gesamt	52	100,0

4.5.2 Ergebnisse des EORTC QLQ-C30-Fragebogens

Zur Betrachtung der Lebensqualität unserer Patientenkohorte im Hinblick auf die der restlichen deutschen Bevölkerung wurde das Regressionsmodell von Schwarz und Hinz benutzt (Schwarz & Hinz, 2001). Die berechneten alters- und geschlechtsspezifischen Skalenwerte einer repräsentativen deutschen Normalbevölkerung wurden im Folgenden mit unseren Analkarzinompatienten verglichen. Zur Übersicht wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen aller Skalen der deutschen Normalbevölkerung und des Analkarzinomkollektivs in Tabelle 20 dargestellt. Die Score-Werte lagen zwischen 0 und 100. Bei den Skalen zur Funktionalität bedeutet ein hoher Score-Wert eine bessere Funktionalität, wohingegen diese bei den Symptomskalen und Items eine stärkere Ausprägung der Symptomatik darstellen.

Wie in Tabelle 19 ersichtlich, zeigen sich in vier der Funktionsskalen signifikante Unterschiede zwischen der repräsentativen Normalbevölkerung und den am Analkarzinom erkrankten Patienten. Die Normalbevölkerung zeigte in den funktionellen Skalen eine bessere Rollenfunktion um 17 % ($p = 0,000$), emotionale Funktion um 9 % ($p = 0,000$) und soziale Funktion um 8 % ($p = 0,009$). Die globale Lebensqualität und die kognitive Funktion zeigten sich allerdings bei unserer Patientenklientel signifikant höher als in der Gesamtbevölkerung 63,4 vs. 77,6 ($p = 0,000$) und 88,6 vs. 95,8 ($p = 0,041$) (mit Stern* gekennzeichnet).

Die Symptomskalen zeigten in der Normalbevölkerung einen um 70 % niedrigeren Skalenwert bei Verstopfung ($p = 0,002$) und einen um 94 % niedrigeren beim Symptom Diarrhö ($p = 0,000$). Dabei ergaben sich in den weiteren Skalen keine bedeutenden Unterschiede.

Tabelle 19: Funktions- und Symptomskalen des QLQ-C30: Normalbevölkerung im Vergleich zum Patientenkollektiv

	Gesamtbevölkerung	Patienten mit Analkarzinom	p
Funktionsskalen			
Physische Funktion	84,5 ± 1,2	82,3 ± 17,0	,365
Rollenfunktion	82,7 ± 1,1	70,5 ± 22,3	,000
Kognitive Funktion	88,6 ± 2,1	95,8 ± 12,5	,041*
Emotionale Funktion	77,1 ± 0,2	70,5 ± 15,0	,000
Soziale Funktion	89,8 ± 1,9	83,0 ± 11,4	,009
Globale Lebensqualität	63,4 ± 1,3	77,6 ± 12,5	,000*
Symptomskalen/Items			
Abgeschlagenheit	21,8 ± 2,0	21,1 ± 18,3	,803
Übelkeit/Erbrechen	2,60 ± 0,3	4,20 ± 29,8	,208
Schmerz	22,9 ± 1,6	20,5 ± 19,7	,384
Atemnot	11,9 ± 0,4	7,10 ± 18,1	,071
Schlaflosigkeit	27,0 ± 4,6	10,3 ± 15,2	,000*
Appetitlosigkeit	6,50 ± 0,2	7,10 ± 18,1	,793
Verstopfung	5,50 ± 1,3	18,6 ± 29,8	,002
Diarrhö	2,20 ± 0,0	38,5 ± 22,3	,000
Finanzielle Probleme	7,60 ± 1,6	10,3 ± 17,6	,235

Vergleich der Bestrahlungstechniken IMRT und 3D

Aufgrund des erheblichen Altersunterschieds wurde die Gegenüberstellung der Skalenwerte der beiden Bestrahlungstechniken mittels einer „matched-pair“ Analyse durchgeführt. Die 14 Patienten, welche in konventioneller Technik behandelt wurden, wurden dabei jeweils mit 14 gleichaltrigen (Altersunterschied +/- 2 Jahre) der IMRT-Gruppe gegenübergestellt. Dabei wurde der erhebliche mediane Altersunterschied von zuvor 6,5 Jahren (medianes Alter 3D-Patienten: 69 J vs. IMRT: 62,5 J) aufgehoben (medianes Alter IMRT nach Matching: 68,5 J). Trotzdem bleibt ein Bias aufgrund der unterschiedlichen Follow-Up Zeiten zwischen den beiden Bestrahlungstechniken bestehen, der durch die matched-pair Analyse nicht vollständig ausgeglichen werden kann. Daher sollten die folgenden Ergebnisse unter Berücksichtigung dieser Unterschiede betrachtet werden. Hinsichtlich der Mittelwerte der Patienten, die mittels IMRT-Technik und jenen, die mittels 3D-Technik bestrahlt wurden, ergaben sich in den funktionellen Skalen keine signifikanten Unterschiede. In den symptom-basierten Skalen zeigten sich ebenso keine strahlentherapeutisch relevanten Unterschiede. Die Ergebnisse der beiden Skalen sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Funktions- und Symptomskalen des QLQ-C30 nach Bestrahlungstechnik

	IMRT	3D	P
Funktionsskalen			
Physische Funktion	81,4 ± 14,1	76,2 ± 19,7	,426
Rollenfunktion	70,2 ± 21,9	64,3 ± 25,2	,510
Kognitive Funktion	94,1 ± 14,0	95,2 ± 13,8	,822
Emotionale Funktion	79,2 ± 14,2	75,6 ± 18,0	,565
Soziale Funktion	81,0 ± 19,5	83,3 ± 18,5	,743
Globale Lebensqualität	77,4 ± 10,6	69,6 ± 12,9	,094
Symptomskalen/Items			
Abgeschlagenheit	23,8 ± 18,9	29,4 ± 18,3	,437
Übelkeit/Erbrechen	4,80 ± 0,00	4,80 ± 10,2	1,00
Schmerz	22,6 ± 16,8	19,1 ± 19,5	,608
Atemnot	2,38 ± 8,91	16,7 ± 31,4	,329
Schlaflosigkeit	4,76 ± 10,2	21,4 ± 24,8	,094
Appetitlosigkeit	7,14 ± 14,2	11,9 ± 16,6	,422
Verstopfung	14,3 ± 21,5	26,2 ± 39,6	,701
Diarrhö	47,6 ± 28,4	45,2 ± 40,5	,874
Finanzielle Probleme	4,76 ± 12,1	9,50 ± 15,6	,376

Vergleich der Lebensqualität in Abhängigkeit des Alters

Die Patienten wurden weiterhin in Altersgruppen von ≤ 70 Jahren und > 70 Jahren eingeteilt. Die Mittelwerte der Scores der physischen Funktion sowie der Rollenfunktion zeigten sich bei der jüngeren Altersgruppe signifikant höher (87,2 vs. 72,2; $p = 0,002$) und (76,7 vs. 57,8; $p = 0,003$). Die globale Lebensqualität erwies sich bei den unter 70-Jährigen mit einem 11 % höheren Skalenwert (80,2 vs. 72,1) ebenfalls besser, was sich als statistisch signifikant erwies ($p = 0,026$). Zusätzlich berichteten die älteren Patienten häufiger über Abgeschlagenheit mit einem Score von 31,4, als die Patienten ≤ 70 Jahren mit 16,2 ($p = 0,04$).

Die Tabelle 21 veranschaulicht diese Ergebnisse im Folgenden.

Tabelle 21: Funktions- und Symptomskalen des QLQ-C30 nach Alter

	Alter ≤70	Alter>70	p
Funktionsskalen			
Physische Funktion	87,2 ± 13,7	72,2 ± 18,9	,002
Rollenfunktion	76,7 ± 19,5	57,8 ± 22,9	,003
Kognitive Funktion	96,7 ± 10,5	94,1 ± 13,1	,454
Emotionale Funktion	78,1 ± 14,9	77,0 ± 15,7	,801
Soziale Funktion	81,9 ± 16,3	85,3 ± 20,3	,521
Globale Lebensqualität	80,2 ± 11,8	72,1 ± 12,5	,026
Symptomskalen/Items			
Abgeschlagenheit	16,2 ± 17,1	31,4 ± 16,8	,004
Übelkeit/Erbrechen	4,80 ± 9,50	2,90 ± 6,60	,482
Schmerz	18,1 ± 17,8	25,5 ± 22,9	,207
Atemnot	3,80 ± 10,8	13,7 ± 29,0	,263
Schlaflosigkeit	9,50 ± 19,0	11,8 ± 16,4	,680
Appetitlosigkeit	5,70 ± 12,7	9,80 ± 19,6	,369
Verstopfung	20,0 ± 29,3	15,7 ± 31,4	,629
Diarrhö	37,1 ± 32,1	41,2 ± 36,4	,686
Finanzielle Probleme	13,3 ± 16,6	3,90 ± 11,1	,061

Untersuchung der Korrelationskoeffizienten des QLQ-C30

Die einzelnen Skalen der Fragebögen wurden hinsichtlich ihrer Korrelation nach Pearson untersucht. Generell steht ein positiver Koeffizient für eine positive Korrelation zwischen zwei Variablen. Der Koeffizient nimmt dabei einen Wert zwischen 0 (kein Zusammenhang) und 1 (sehr starker Zusammenhang) ein. Idealerweise weisen die verschiedenen Scores der funktionellen Skalen eine positive Korrelation auf. Durch die gegenläufige Skalierung der funktionellen und der Symptomskalen bedeuten hier negative Korrelationen, dass ein hoher Score bei der physischen Funktion mit einem niedrigen Wert bei beispielsweise Atemnot einhergeht. Die physische Funktion, die Rollenfunktion, ebenso wie die emotionale Funktion zeigen eine zweiseitig signifikant positive Korrelation zur globalen Lebensqualität ($r = 0,552$, $0,559$ und $0,281$). Abgeschlagenheit und Schmerz zeigen eine negative Korrelation mit der globalen Lebensqualität ($r = -0,447$ und $-0,394$). Tabelle 22 zeigt die unterschiedlichen Korrelationskoeffizienten der Scores des Analkarzinomkollektivs.

Tabelle 22: Korrelationskoeffizienten des QLQ-C30 Fragebogens

	phys. Funktion	Rollenfunkt.	emot. Funkt.	kogn. Funktion	soz. Funktion	Lebensqualität	Abgeschlagenheit	Übelkeit/ Erbrechen	Schmerz	Atemnot	Schlaflosigkeit	Appetitlosigkeit	Verstopfung	Diarrhö	finanz. Probleme
physische Funktion	1	,628**	,167	,277*	,112	,552**	-,675**	,037	-,210	-,483**	-,036	-,132	-,078	,141	,074
Rollenfunktion	,628**	1	,245	,043	,419**	,559**	-,515**	-,028	-,295*	-,347*	-,100	-,145	,054	-,086	,041
emotionale Funktion	,167	,245	1	-,028	,302*	,281*	-,240	-,089	-,395**	,008	-,265	-,205	-,042	-,443**	-,099
kognitive Funktion	,277*	,043	-,028	1	,211	,172	-,231	,014	-,097	-,264	,106	-,141	-,120	,115	-,185
soziale Funktion	,112	,419**	,302*	,211	1	,189	-,159	-,063	-,310*	-,026	,045	,009	-,009	-,313*	-,266
Lebensqualität	,552**	,559**	,281*	,172	,189	1	-,447**	-,025	-,394**	-,191	-,046	-,125	,118	-,255	,170
Abgeschlagenheit	-,675**	-,515**	-,240	-,231	-,159	-,447**	1	-,063	,022	,251	,121	,080	-,029	,105	-,114
Übelkeit/ Erbrechen	,037	-,028	-,089	,014	-,063	-,025	-,063	1	,032	-,182	,139	,516**	,158	-,303*	,000
Schmerz	-,210	-,295**	-,395**	-,097	-,310*	-,394**	,022	,032	1	-,103	-,296*	-,092	-,365**	,285*	-,096
Atemnot	-,483**	-,347*	,008	-,264	-,026	-,191	,251	-,182	-,103	1	,165	,200	,416**	-,264	,045
Schlaflosigkeit	-,036	-,100	-,265	,106	,045	-,046	,121	,139	-,296*	,165	1	,443**	,205	,092	,083
Appetitlosigkeit	-,132	-,145	-,205	-,141	,009	-,125	,080	,516**	-,092	,200	,443**	1	,185	-,116	-,127
Verstopfung	-,078	,054	-,042	-,120	-,009	,118	-,029	,158	-,365**	,416**	,205	,185	1	-,208	,286*
Diarrhö	,141	-,086	-,443**	,115	-,313*	-,255	,105	-,303*	,285*	-,264	,092	-,116	-,208	1	,023
finanzielle Probleme	,074	,041	-,099	-,185	-,266	,170	-,114	,000	-,096	,045	,083	-,127	,286*	,023	1

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

4.5.3 Ergebnisse des EORTC QLQ-ANL27-Fragebogens

Als Ergänzung zum allgemeinen QLQ-C30 Fragebogen wurde der QLQ-ANL27 als krankheitsspezifischer Fragebogen angewendet, um die Nebenwirkungen und Komplikationen des Analkarzinoms und seiner Therapie komplett zu erfassen. In den funktionellen Skalen bedeuten hohe Scores wie beim Core-Fragebogen ein hohes Maß an Funktionalität und hohe Scores in den Symptomskalen ein hohes Maß an beeinträchtigender Symptomatik, wobei die Skalen jeweils von 0-100 reichen.

In den funktionellen Skalen zeigten sich hohe Scores bei der Darmfunktion ohne Stoma ($p = 0,001$) und in der Beeinträchtigung der weiblichen Sexualität ($p = 0,015$). Die Symptomskalen erwiesen sich ebenso signifikant hinsichtlich von Miktionshäufigkeit ($p = 0,000$), Beinödemen ($p = 0,044$), Toilettennähe ($p = 0,000$), Sauberkeit ($p = 0,000$) und der Notwendigkeit zur Vorausplanung von Aktivitäten ($p = 0,000$). Durch eine niedrige Zahl an Patienten mit Stoma und daraus resultierender Stomapflege können die Angaben hierzu nur der Übersicht dienen. Die Mittelwerte der Scores sind in Tabelle 23 und Abbildung 28 dargestellt.

Tabelle 23: Mittelwerte der ANL27-Scores mit Standardabweichung aller erhobenen Items

	ANL-27-Score	p
Funktionelle Skalen		
Darmfunktion ohne Stoma	75,4 ± 17,4	,001
Darmfunktion mit Stoma	68,3 ± 18,6	,931
Sexualität männl.	64,6 ± 14,1	,777
Sexualität weibl.	73,8 ± 23,8	,015
Symptomskalen/Items		
Schmerz	23,8 ± 18,0	,101
Stomapflege	36,5 ± 18,9	,934
Miktionshäufigkeit	21,8 ± 27,9	,000
Beinödeme	26,3 ± 24,1	,044
Toilettennähe	25,6 ± 28,5	,000
Sauberkeit	26,9 ± 28,0	,000
Vorausplanung	21,8 ± 23,7	,000

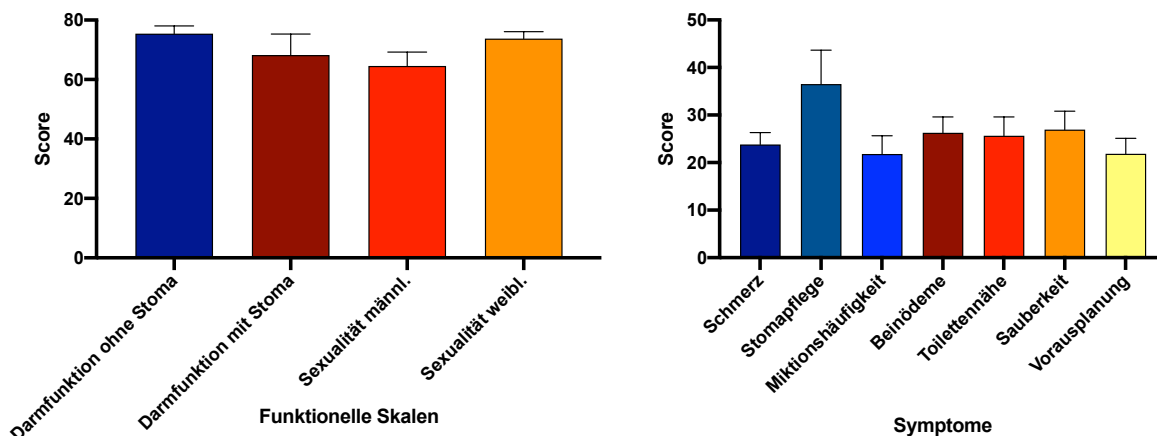


Abbildung 28: Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte des QLQ-ANL27

Vergleich der Bestrahlungstechniken IMRT und 3D

Die Mittelwerte der Skalen des QLQ-ANL27 Fragebogens wurden auf signifikante Unterschiede hin geprüft. Das Altersbias wurde auch hier wie beim Core-Fragebogen mittels einer matched-pair Analyse umgangen. Trotzdem bleibt ein deutlicher Unterschied bezüglich des time to follow-up der beiden Bestrahlungsgruppen bestehen, der nicht ausgeglichen werden kann.

Bei den funktionellen Skalen zeigte sich eine signifikant bessere Darmfunktion der Patienten ohne Stoma bei der IMRT-Gruppe (80,6) als bei der 3D-Gruppe (57,3) ($p = 0,001$). Auch die

weibliche Sexualfunktion war bei den IMRT-Patienten um 24,2 Prozentpunkte besser erhalten ($p = 0,000$).

Die Symptomskalen wiesen signifikant niedrigere Mittelwerte hinsichtlich Schmerz ($p = 0,021$), Bedarf zur Toilettennähe ($p = 0,009$) und der Notwendigkeit zur Vorausplanung von Aktivitäten ($p = 0,003$) auf.

Tabelle 24 und Abbildung 29 stellen zur besseren Anschaulichkeit die Mittelwerte mitsamt der Standardabweichung aller erhobenen Items dar.

Tabelle 24: Funktions- und Symptomskalen des QLQ-ANL27 nach Bestrahlungstechnik

	IMRT	3D	p
Funktionelle Skalen			
Darmfunktion ohne Stoma	80,6 ± 10,7	57,3 ± 18,6	,001
Darmfunktion mit Stoma	77,8 ± 0,00	66,7 ± 0,00	1
Sexualität männl.	58,3 ± 8,30	61,7 ± 17,3	,770
Sexualität weibl.	79,8 ± 6,20	55,6 ± 13,3	,000
Symptomskalen/Items			
Schmerz	23,0 ± 17,4	38,9 ± 19,4	,021
Stomapflege	27,8 ± 23,6	44,4 ± 0,00	,667
Miktionshäufigkeit	21,4 ± 31,0	35,7 ± 30,6	,230
Beinödeme	28,6 ± 25,7	42,9 ± 24,2	,142
Toilettennähe	19,0 ± 25,2	47,6 ± 28,4	,009
Sauberkeit	28,6 ± 31,6	40,5 ± 29,8	,315
Vorausplanung	16,7 ± 17,3	42,9 ± 24,2	,003

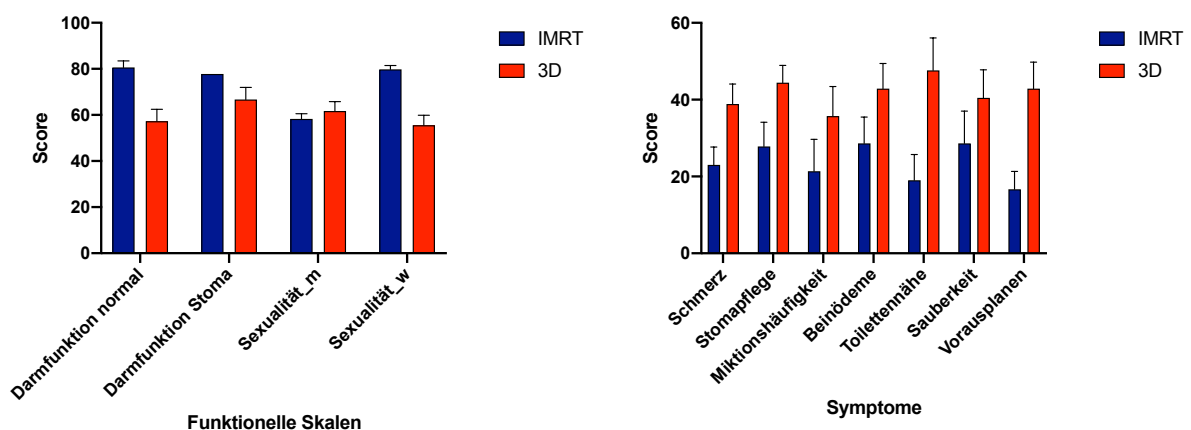


Abbildung 29: Mittelwerte und Standardabweichung des Mittelwerts der Funktions- und Symptomskalen des QLQ-ANL27 nach Bestrahlungstechnik

Vergleich der Lebensqualität in Abhängigkeit des Alters

Die Patienten wurden wie schon beim Core-Fragebogen in Altersgruppen von ≤ 70 Jahren und > 70 Jahren eingeteilt.

In den funktionellen Skalen zeigten sich keinerlei signifikante Unterschiede. Der durchschnittlich empfundene Schmerz wurde bei den unter 70-Jährigen mit einem Score von 19,4 angegeben, während dieser bei den Älteren bei 33,0 gemessen wurde ($p = 0,009$).

Nachfolgend zeigen Tabelle 25 und Abbildung 30 die übrigen Ergebnisse zur Vollständigkeit und besseren Veranschaulichung.

Tabelle 25: Funktions- und Symptomskalen des QLQ-ANL27 nach Alter

	Alter ≤ 70	Alter > 70	p
Funktionsskalen			
Darmfunktion ohne Stoma	79,7 \pm 12,4	67,7 \pm 22,3	,072
Darmfunktion mit Stoma	66,7 \pm 19,9	77,8 \pm 00,0	,061
Sexualität männl.	67,6 \pm 16,9	60,7 \pm 09,3	,351
Sexualität weibl.	74,6 \pm 12,8	71,7 \pm 17,7	,587
Symptomskalen/Items			
Schmerz	19,4 \pm 16,5	33,0 \pm 17,8	,009
Stomapflege	40,7 \pm 16,7	11,1 \pm 00,0	,162
Miktionshäufigkeit	19,1 \pm 25,9	27,5 \pm 31,7	,313
Beinödeme	24,8 \pm 24,7	29,4 \pm 23,2	,520
Toilettennähe	23,8 \pm 28,7	29,4 \pm 28,6	,511
Sauberkeit	22,9 \pm 22,9	35,3 \pm 34,3	,135
Vorausplanung	19,1 \pm 21,8	27,5 \pm 27,0	,234

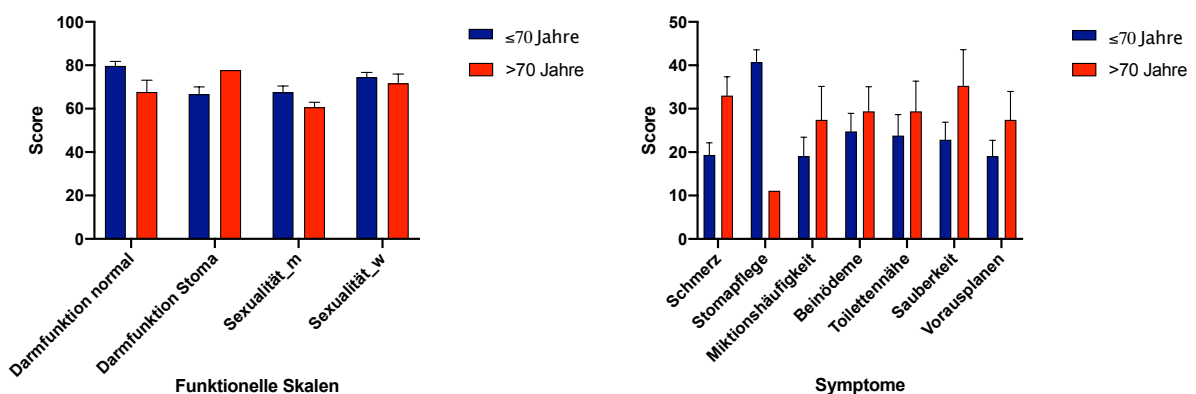


Abbildung 30: Mittelwerte und Standardabweichung des Mittelwerts der Funktions- und Symptomskalen des QLQ-ANL27 nach Alter

Vergleich der Lebensqualität in Abhängigkeit des Remissionsstatus

Die Untersuchung auf Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Scores der Patienten in Abhängigkeit des Remissionsstatus ergab einige signifikante Ergebnisse. Die Darmfunktion der stomapflichtigen Patienten zeigte sich bei Patienten ohne ein späteres Rezidiv- oder Krankheitsereignis signifikant besser erhalten ($p = 0,049$). Während nur ein Patient der 3D-Kohorte aufgrund von hoher Toxizität im Verlauf der Beobachtungszeit ein Kolostoma erhielt, waren es in der IMRT-Kohorte sechs Patienten. Hierbei wurde die Kolostomie bei vier Patienten im Rahmen einer Salvage-Operation, bei einem bereits prätherapeutisch und bei einem anderen toxizitätsbedingt durchgeführt. Diese beiden Kolostomata konnten im Verlauf jeweils wieder zurückverlegt werden.

In allen Symptomskalen, außer der Miktionshäufigkeit, zeigten sich signifikant niedrigere Scores bei Patienten in kompletter klinischer Remission und ohne Rezidiv Ereignis im Nachbeobachtungszeitraum (Schmerz ($p = 0,000$), Stomapflege ($p = 0,004$), Beinödeme ($p = 0,002$), Toilettennähe ($p = 0,000$), Sauberkeit ($p = 0,011$) und Vorausplanen von Aktivitäten ($p = 0,007$)). Tabelle 26 und Abbildung 31 zeigen die weiteren Skalen des QLQ-ANL27 Fragebogens im Hinblick auf den Remissionsstatus.

Tabelle 26: Funktions- und Symptomskalen des QLQ-ANL27 nach Remissionsstatus

	Kein Rezidiv	Rezidiv	p
Funktionsskalen			
Darmfunktion ohne Stoma	76,7 ± 17,7	62,5 ± 5,30	,120
Darmfunktion mit Stoma	88,9 ± 15,7	60,0 ± 12,7	,049
Sexualität männl	66,7 ± 12,8	58,3 ± 18,0	,323
Sexualität weibl	75,1 ± 14,6	65,6 ± 7,20	,163
Symptomskalen/Items			
Schmerz	20,3 ± 17,5	40,7 ± 7,40	,000
Stomapflege	11,1 ± 0,00	46,7 ± 9,30	,004
Miktionshäufigkeit	18,6 ± 25,5	37,0 ± 35,1	,071
Beinödeme	21,7 ± 22,9	48,2 ± 17,6	,002
Toilettennähe	19,4 ± 25,4	55,6 ± 23,6	,000
Sauberkeit	22,5 ± 26,9	48,2 ± 24,2	,011
Vorausplanung	17,8 ± 23,4	40,7 ± 14,7	,007

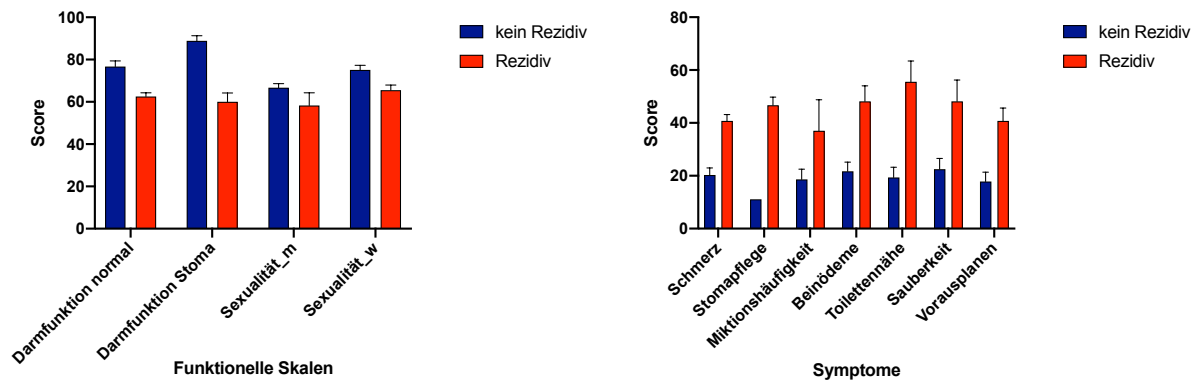


Abbildung 31: Mittelwerte und Standardabweichung des Mittelwerts der Funktions- und Symptomskalen des QLQ-ANL27 nach Remissionsstatus

Untersuchung der Korrelationskoeffizienten des QLQ-ANL27

Auch die einzelnen Skalen des Analkarzinom-spezifischen Fragebogens wurden hinsichtlich ihrer Korrelation nach Pearson untersucht. Für die Grundlagen der positiven und negativen Korrelation der Funktions-, beziehungsweise Symptomskalen, gilt das gleiche Prinzip wie beim Core-Fragebogen. Zur Vollständigkeit wurden alle Variablen mit einberechnet. Daher sind auch kategoriale Variablen, wie „Sexualität männlich und weiblich“ oder „Darmfunktion ohne und mit Stoma“ in Tabelle 27 aufgeführt. Variablen aus zwei unterschiedlichen Kategorien lassen sich nicht miteinander korrelieren, daher sind diese mit einem kleinen „a“ dargestellt. Deutlich signifikant negative Korrelationen zeigen sich hinsichtlich des Schmerzes und der Darmfunktion ohne und mit Stoma ($r = -0,828$ und $-0,846$) sowie der weiblichen Sexualität ($r = -0,684$). Die Notwendigkeit zum Vorausplanen von Aktivitäten korreliert signifikant positiv mit Schmerz ($r = 0,626$), mit dem Bedarf zur Toilettennähe ($r = 0,608$), der Miktionshäufigkeit ($r = 0,335$), Problemen mit Sauberkeit ($r = 0,444$) und dem Vorhandensein von Beinödemen ($r = 0,541$).

Tabelle 27: Korrelationseffizienten des QLQ-ANL27 Fragebogens

	Darm- funktion normal	Darm- funktion Stoma	Sex/m	Sex/w	Schmerz	Stoma pflege	Miktions- häufigkeit	Beinödeme	Toilettennähe	Sauberkeit	Aktivitä- ten
Darmfunktion normal	1	. ^a	,523	,693**	-,828**	. ^a	-,642**	-,424**	-,521**	-,525**	-,410**
Darmfunktion Stoma	. ^a	1	-,891	,799	-,846*	-,775*	-,489	-,309	-,679	-,700	-,689
Sexualität/m	,523	-,891	1	. ^a	-,421	,721	-,464	-,576*	-,196	-,318	-,366
Sexualität/w	,693**	,799	. ^a	1	-,684**	-,876	-,303	-,287	-,644**	-,431**	-,614**
Schmerz	-,828**	-,846*	-,421	-,684**	1	,802*	,581**	,564**	,564**	,677**	,625**
Stomapflege	. ^a	-,775*	,721	-,876	,802*	1	-,055	,101	,947**	,607	,339
Miktions- häufigkeit	-,642**	-,489	-,464	-,303	,581**	-,055	1	,298*	,270	,488**	,355**
Beinödeme	-,424**	-,309	-,576*	-,287	,564**	,101	,298*	1	,332*	,286*	,541**
Toilettennähe	-,521**	-,679	-,196	-,644**	,564**	,947**	,270	,332*	1	,428**	,608**
Sauberkeit	-,525**	-,700	-,318	-,431**	,677**	,607	,488**	,286*	,428**	1	,444**
Aktivitäten	-,410**	-,689	-,366	-,614**	,625**	,339	,355**	,541**	,608**	,444**	1

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

a. Kann nicht berechnet werden, da mindestens eine der Variablen konstant ist.

5 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung galt der Analyse des Einflusses verschiedener patientenbezogener, tumorspezifischer sowie therapeutischer Faktoren auf Überlebensendpunkte sowie der Untersuchung der Akuttoxizitäten und Lebensqualität nach Therapie bei Patienten, welche durch eine definitive Radio(chemo)therapie behandelt wurden.

Die Patientencharakteristika zeigten sich in unserer Kohorte bezüglich des medianen Erkrankungsalters der Männer mit 64 Jahren gleich der epidemiologischen deutschlandweiten Zahlen. Die Frauen in unserer Studie wiesen mit 58 Jahren ein im Median um sieben Jahre früheres Erkrankungsalter auf als der deutsche Durchschnitt. Auch hinsichtlich der Geschlechterverteilung ähnelte unsere Kohorte mit einem höheren Frauenanteil (66 %) den nationalen Zahlen (61 %) (Robert-Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V, 2019).

Als primäre Behandlungsform unserer Patienten wurde konventionsgemäß die kombinierte Radiochemotherapie gewählt (81,9 %). Durch die Entdeckung einer kompletten Tumorregression schon vor der damals üblichen operativen Therapie im Rahmen einer Studie von Nigro et al. 1974 wurde der Grundstein dieser Therapieform für das Analkarzinom gelegt (Nigro et al., 1974). Durch die großen randomisierten kontrollierten Studien UKCCCR (ACT I) und EORTC 22861 wurde die Radiochemotherapie als primäre Behandlungsform etabliert (Bartelink et al., 1997; UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party, 1996).

Ein Großteil unserer Patienten erhielt eine leitlinienkonforme kombinierte Radiochemotherapie analog RTOG 98-11 mit zwei Zyklen Mitomycin C und 5-FU oder wie in der EXTRA-Studie mit Capecitabin sowie einer medianen Gesamtdosis von 55,8 Gy (36-60) (Ajani et al., 2008; Rob Glynne-Jones et al., 2008; Lurie et al., 2017).

5.1 Überlebensendpunkte

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben unserer Kohorte betrug 85,5 %. 19,1 % der Patienten verstarben im Laufe des Beobachtungszeitraums, wovon zwei Drittel der Fälle auf Folgen des Analkarzinoms zurückzuführen waren. In den großen randomisierten Studien finden sich etwas niedrigere 5-Jahres-Überlebensraten von 75-79 % (Ajani et al., 2008; Gunderson et al., 2012; James et al., 2013). Das krankheitsfreie Überleben wurde in den Phase III Studien RTOG 98-11 und 8704 als primärer Endpunkt verwendet. Flam et al. zeigten nach vier Jahren ein krankheitsfreies Überleben von 73 % bei den mit Mitomycin und 5-FU behandelten Patienten (Flam et al.,

1996), während die mit lediglich Mitomycin behandelten Patienten der Studie von Ajani et al. nach fünf Jahren ein krankheitsfreies Überleben von 68 % aufwiesen (Ajani et al., 2008). Ein ähnliches 5-Jahres-krankheitsfreies Überleben wurde in der ACT II-Studie (MMC/5-FU) mit 69 % aufgezeigt (James et al., 2013). In unserer Patientenkohorte war das krankheitsfreie Überleben nach fünf Jahren mit 70,7 % vergleichbar mit den erwähnten Studienergebnissen. Der Grund des höheren Gesamtüberlebens in unserer Kohorte im Vergleich zu den oben genannten Studien könnte eine konsequente Nachsorge mit moderner Systemtherapie und verbesserter Salvage-Therapie sein. Auch bei Oligometastasierung profitieren Patienten von minimalinvasiven Methoden wie der stereotaktischen ablativen Radiotherapie. In der Phase II Studie SABR-COMET konnten Patienten mit Oligometastasierung mit dieser Behandlung gegenüber der palliativen Standardtherapie ein signifikant besseres Gesamtüberleben erzielen (medianes Gesamt-OS 50 vs. 28 Mon.; $p = 0,06$) (Palma et al., 2020).

Das Kolostomie-freie Überleben wird in vielen klinischen Studien zum Analkarzinom ebenfalls zur Beurteilung des Therapieerfolgs verwendet (Robert Glynne-Jones et al., 2017). In den randomisiert kontrollierten Studien ACT II, RTOG 98-11 und Accord 03 wird das Kolostomie-freie Überleben nach fünf Jahren mit 68-77 % angegeben (Ajani et al., 2008; James et al., 2013; Peiffert et al., 2012). Der obere Bereich der Spanne gleicht sich mit unserer Kohorte, in der ein Kolostomie-freies 5-Jahresüberleben von 78 % festgestellt wurde. Eine exakte Gegenüberstellung dieses Endpunkts ist allerdings nicht möglich, da das Kolostomie-freie Überleben in anderen Studien teilweise unterschiedlich definiert wurde. In Accord 03 und ACT II wurden beispielsweise protektiv intendierte nicht permanente Kolostomata nicht in das CFS eingeschlossen (James et al., 2013; Peiffert et al., 2012).

Das männliche Geschlecht zeigte sich als unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres 5-Jahresüberleben (HR: 5,37, KI: 1,35-21,36, $p = 0,017$). Das krankheitsfreie und das Kolostomie-freie 5-Jahresüberleben zeigte sich in der multivariaten Analyse nur tendenziell geringer für Männer als für Frauen (DFS-HR: 1,62, KI: 0,54-4,89, $p = 0,395$; CFS-HR: 1,66, KI: 0,50-3,53, $p = 0,410$). Auch in der ACT I und RTOG 98-11 Studie wurde das männliche Geschlecht als unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben identifiziert (Ajani et al., 2008; Robert Glynne-Jones et al., 2013). In den Vereinigten Staaten waren im Jahr 2018 81 % der neuen HIV-Infektionen männlich (Centers for Disease Control and Prevention, 2020). Einige Autoren berichten über eine signifikant schlechtere Prognose bei HIV-positiven Patienten mit Analkarzinom (Grew et al., 2015; J. E. Meyer et al., 2013; Oehler-Jänne et al., 2008). In unserer Studie wurde der HIV-Status allerdings nicht vollständig erfasst,

sodass keine weiteren Rückschlüsse über die Ursache der schlechteren Prognose bei Männern getroffen werden kann.

Die Tumorgröße und der Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Diagnose dienen zur Prognoseeinschätzung der Patienten (D. Martin et al., 2018). Patienten der randomisierten RTOG 98-11 Studie mit einem T3/T4 N+ Stadium wiesen die schlechteste Prognose auf (Ajani et al., 2008). Auch in unserer Kohorte zeigten die Patienten in den UICC-Stadien \geq III trotz kurativem Therapieansatz ein signifikant höheres Risiko bezogen auf das 5-Jahres Gesamt-, krankheitsfreie und Kolostomie-freie Überleben gegenüber Patienten im Stadium I und II (OS-HR: 2,40, KI: 1,22-4,73, $p = 0,011$; DFS-HR: 2,66, KI: 1,50-4,73, $p = 0,001$; CFS-HR: 2,34, KI: 1,29-4,25, $p = 0,005$). Auch in der multivariaten Analyse konnte das UICC-Stadium ≥ 3 als unabhängiger Risikofaktor für das krankheitsfreie und das Kolostomie-freie 5-Jahres Überleben festgestellt werden (DFS-HR: 2,53, KI 1,14-5,64, $p = 0,023$; CFS-HR: 2,37, KI 1,03-5,42, $p = 0,042$). In der Übersichtsarbeit von Das et al. werden die Tumorgröße und der Lymphknotenstatus als die wichtigsten und verlässlichsten prognostischen Faktoren genannt (Das, Crane, Eng, & Ajani, 2008).

Die Unterschiede in der Bestrahlungsdosis zeigten sich bezüglich des Gesamtüberlebens signifikant ($p = 0,025$). Mit einem 5-Jahresüberleben von 97,1 %, einem krankheitsfreien Überleben von 85,4 % und einem Kolostomie-freien Überleben von 96,6 % bestand die höchste Überlebensrate jeweils bei einer applizierten Dosis von 50,5-55,8 Gy. In der univariaten Analyse konnte für die Patienten, welche mit einer Dosis $> 50,4$ Gy bestrahlt wurden, ein tendenziell, aber nicht signifikant niedrigeres Risiko hinsichtlich eines Ereignisses beobachtet werden (OS-HR: 0,35, KI: 0,1-1,21, $p = 0,097$; DFS-HR: 0,87, KI: 0,23-2,58, $p = 0,681$; CFS-HR: 0,54, KI: 0,16-1,85, $p = 0,327$). Zwar unterscheidet sich die mittlere applizierte Dosis nach TNM-Stadium und Lymphknotenbefall in unserer Kohorte nicht, allerdings kann eine aussagekräftige Dosisanalyse aufgrund der individuell unterschiedlichen Bestrahlungsdosen nach TNM-Stadium und Lymphknotenbefall nur durch randomisierte kontrollierte Studien erfolgen. Höhere Dosen werden konventionsgemäß bei fortgeschrittenen Tumoren, aber auch bei gesunden Patienten in einem guten Allgemeinzustand gewählt. In unserer Analyse wurde dieser patient- und treatment selection bias nicht wie in den randomisierten kontrollierten Studien berücksichtigt. In der frühen RTOG 92-08 und auch in der Accord 03-Studie wurde ein potentieller Vorteil weiterer Dosis-Eskalationen untersucht, wobei jedoch kein weiterer Nutzen von Dosen > 59 Gy festgestellt werden konnte (Conroy et al., 2009; John et al., 1996). In der gepoolten Analyse der Accord 03 und Kanal 2 Studie von Faivre et al. wurde ein signifikant besseres Kolostomie-

freies Überleben bei applizierten Dosen von > 60 Gy festgestellt (J.-C. Faivre et al., 2018). Die aktuell durchgeführte PLATO-Studie dient der weiteren Feststellung einer optimalen Bestrahlungsdosis für verschiedene Risikoklassen des Analkarzinoms, endgültige Ergebnisse sind 2028 zu erwarten (“PLATO Trial. PersonaLising anal cancer radioTherapy dOse e incorporating ACT3, ACT4 and ACT5.” n.d.).

Im Vergleich beider Bestrahlungstechniken konnten in unserer Patientenkohorte keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Überlebens ausgemacht werden (5J-OS: IMRT: 86,3 %; 3D: 86,6 %; $p = 0,607$). Auch das krankheitsfreie und das Kolostomie-freie Überleben nach fünf Jahren unterschied sich nicht (DFS: IMRT: 71,8 %; 3D: 70,8 %, $p = 0,925$ und CFS: IMRT: 74,8 %; 3D: 80,6 %, $p = 0,466$). Auch Chuong et al. beschreiben ähnliche Überlebensraten für die mittels IMRT und konventionell bestrahlten Patienten (3-Jahres-Überleben IMRT: 86,1 % und 3D: 91,9 %) (Chuong et al., 2013). In Übersichtsarbeiten wurden ebenso keine Unterschiede zwischen den Bestrahlungstechniken bezogen auf die klinischen Endpunkte festgestellt (Julie & Goodman, 2016; Pepek, Willett, & Czito, 2010). Zwischen den beiden Techniken unterscheidet sich in der Regel weder die Bestrahlungsdosis, noch die Abdeckung im Zielvolumen, jedoch kann mit der konventionellen Technik keine suffiziente Risikoorganschonung im Hochdosisbereich am Feldrand erzielt werden. In der Phase II Studie von Kachnic et al. wurde die Anwendung der bei der IMRT angewandten Konturierung bei Patienten des MMC/5-FU-Arms von RTOG 98-11 untersucht. Hierbei zeigten sich weitgehend ähnliche Dosen im GTV sowie im CTV bei der konventionellen und der IMRT-Technik, wobei die Toxizität bei letztgenannter Technik geringer ist (Kachnic et al., 2013). Aufgrund der gleichbleibenden Dosis im GTV und der anatomischen Verhältnisse lässt sich dieser Effekt allerdings auf höhere Überlebensraten übersetzen.

Bei anderen Tumorentitäten konnte die Bestrahlung mittels IMRT wiederum auch die Mortalität verringern (Bai, Dang, Chen, He, & Li, 2020; Zhang et al., 2015). Dies gilt insbesondere für Tumoren aus dem HNO-Gebiet oder ösophageale und bronchiale Tumoren, da auch eine hohe Toxizität an den entsprechenden Risikoorganen zu einer erhöhten Mortalität führen kann. Dagegen führt die akzidentelle Bestrahlung von Risikoorganen beim Analkarzinom, wie dem Darm, der Geschlechtsorgane oder dem Harntrakt, vorwiegend zu einer verminderten Lebensqualität, aber nicht zu einer erhöhten Mortalität (Pepek et al., 2010). Eine Meta-Analyse von Zhang et al. aus dem Jahr 2015 zeigte beispielsweise bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms mit der IMRT-Technik ein signifikant besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben als mit der

konventionellen Technik (OR=1,51; KI: 1,23-1,87; $p = 0,0001$). Zudem wurden geringere strahlenassoziierte Spättoxizitäten, wie eine Temporallappen-Neuropathie und Trismus, aufgezeigt, wobei insbesondere letzterer zu einer Malnutrition und damit zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen kann (Zhang et al., 2015). Dagegen können hohe Dosen im Bronchialbereich beispielsweise zu lebensbedrohlichen Blutungen, Bronchialstenosen und Fistelbildungen führen (Lindberg et al., 2021).

Als weiterer prognostischer Faktor wurde der Karnofsky-Index vor Therapiebeginn untersucht. Patienten mit einem Karnofsky-Index von ≥ 85 zeigten mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 91,5 % ein signifikant höheres Überleben als die Patienten mit geringerem Index (70,2 %) ($p = 0,020$). Auch das krankheitsfreie und das Kolostomie-freie Überleben wurde bei diesen Patienten als signifikant höher eingestuft ($p = 0,028$ und $p = 0,007$). Der Karnofsky-Index konnte in unserer Kohorte als unabhängiger prognostischer Faktor für das 5-Jahres Überleben gewertet werden (KI ≥ 85 -HR: 0,22, KI: 0,06-0,81, $p = 0,023$). Auch in Studien zum Rektum- und Kolonkarzinom zeigt ein hoher Karnofsky-Index einen Trend zum höheren Gesamtüberleben (Treder, Janssen, Schild, & Rades, 2019; Vieira et al., 2004). Als Ursache hierfür kann das durchschnittlich höhere Alter bei Patienten mit einem niedrigeren Karnofsky-Index diskutiert werden. Das mittlere Alter der Patienten mit einem Karnofsky-Index < 85 betrug 65 Jahre, während die Patienten mit einem KI ≥ 85 durchschnittlich 60 Jahre alt waren. Ein Alter von ≥ 65 Jahren wurde auch in einer Analyse der National Cancer Data Base als negativer prognostischer Faktor für das Überleben bei Analkarzinom Patienten identifiziert (Bilimoria et al., 2009). Bei älteren Patienten werden Analkarzinome meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, weshalb das Alter als ein indirekter prognostischer Faktor definiert werden kann. In einem Review von Nilsson et al. wurde ein Alter > 70 Jahre sogar als unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben beschrieben (HR: 2,86, KI: 1,88-4,34) (Per J Nilsson, Svensson, Goldman, Ljungqvist, & Glimelius, 2005). Ein weiterer Grund für die schlechteren Ergebnisse in den klinischen Endpunkten der Patienten mit einem niedrigen Karnofsky-Index ist der geringere Anteil an Patienten, der eine Chemotherapie erhalten hat. 27,8 % erhielten durch eine schon vor der Behandlung bestehende Multimorbidität keine Kombinationsbehandlung. In der Gruppe mit einem KI ≥ 85 waren es nur 6,6 %. Während 13,8 % der Patienten mit einem KI ≥ 85 während des Beobachtungszeitraums verstarben, so waren es 33,3 % mit einem KI < 85 . Bis auf eine Ausnahme war die Todesursache bei den Patienten mit einem niedrigen Karnofsky-Index allerdings nicht auf sonstige Komorbiditäten, sondern auf das Analkarzinom/-rezidiv zurückzuführen.

Auch der BMI zeigte einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten. Adipöse Patienten wiesen ein signifikant geringeres 5-Jahres-Überleben auf als die normalgewichtigen Patienten (69,4 % und 92,7 %; $p = 0,007$). Das krankheitsfreie Überleben stellte sich bei den normalgewichtigen Patienten ebenfalls signifikant höher dar (78,8 % und 48,8 %; $p = 0,003$). Bezüglich des Kolostomie-freien 5-Jahres Überlebens war durch Normalgewicht kein signifikanter Vorteil auszumachen ($p = 0,098$). Faivre et al. beschrieben in der Analyse der Accord 03 und Kanal 2 Studie ein tendenziell erhöhtes Risiko für eine Kolostomie bei Patienten mit einem BMI von 25-30 kg/m² ($p = 0,170$). Auch Bardou et al. berichten in einer Übersichtsarbeit zum kolorektalen Karzinom über ein geringeres Gesamtüberleben bei Patienten mit Adipositas (Bardou, Barkun, & Martel, 2013). Der Einfluss des BMIs lässt sich zum einen dadurch begründen, dass Adipositas als Komponente des metabolischen Syndroms einen bedeutenden kardiovaskulären Risikofaktor darstellt und daher mit einer hohen Morbidität einhergeht (Hursting & Berger, 2010; Hursting et al., 2008). Andererseits spielen auch von Adipozyten gebildete Zytokine, inflammatorische Faktoren und hormonelle Störungen eine Rolle in der Tumorprogression und dem Therapieansprechen (Hursting & Berger, 2010; Hursting et al., 2008). Wie das metabolische Syndrom trägt auch die Bestrahlung zu Mikroangiopathien bei. Durch die Freisetzung von oxidativem Stress und dem Austreten von freien Radikalen werden weitere Kaskaden induziert, welche unter anderem zur Proliferation von glatter Muskulatur, proinflammatorischen Zytokinen, Adhäsionsmolekülen und zur Apoptose führen, was wiederum Schäden an den beteiligten Gefäßwänden verursacht (Weintraub, Jones, & Manka, 2010). Hierdurch entstehen strahlungsbedingte Komplikationen wie Ischämien, Perforationen, Blutungen und Wundheilungsstörungen.

Andere Autoren wiederum berichten über ein Paradoxon bezüglich der Überlebensrate von übergewichtigen Krebspatienten. In einer Übersichtsarbeit berichten Lennon et al. über einen Überlebensvorteil von Patienten mit einem erhöhten BMI gegenüber normalgewichtigen Patienten (Lennon, Sperrin, Badrick, & Renehan, 2016). Als Hypothese des Überlebensvorteils wird unter anderem der Überschuss an Fettgewebe als körpereigene Reserve für körperlichen Stress diskutiert, wie er im Rahmen der Krebstherapie auftritt (Lennon et al., 2016). Weitere Erklärungen für dieses Paradoxon liefern neben methodischen Fehlern unterschiedliche Ursachen, wie eine weniger aggressive Tumorbiologie oder ein besseres Ansprechen auf die Therapie. Beispielsweise wurden bei übergewichtigen Patientinnen mit Endometriumkarzinom häufiger Typ 1 Tumoren festgestellt, welche eine bessere Prognose haben, als die des Typs 2 (Lennon et al., 2016).

Zudem wird beschrieben, dass der BMI je nach Körperkonstitution ein ungeeignetes Messinstrument zur Bestimmung des Normalgewichts ist und an sich oft eine Confounder-Variable darstellt, also kein unabhängiges Risiko für das Überleben bedeutet (Lennon et al., 2016). Auch in unserer Kohorte bedeutet ein hoher BMI zwar in der univariaten Analyse ein signifikant höheres Risiko für Tod oder Krankheit, in der multivariaten Analyse konnte dies jedoch nicht bestätigt werden (HR-OS: 2,91, KI: 0,84-10,12, $p = 0,111$; HR-DFS: 2,92, KI: 0,90-9,45, $p = 0,073$). Interessanterweise unterschied sich der Karnofsky-Index und das Alter zwischen den beiden Gruppen nicht. Auch die Applikation einer Chemotherapie wies zwischen den adipösen und den normgewichtigen Patienten keine Unterschiede auf. Von den insgesamt acht Todesereignissen der adipösen Patientengruppe, waren lediglich zwei auf andere Ursachen als das Analkarzinom zurückzuführen. Inwiefern der BMI auch als unabhängiger Risikofaktor und insbesondere die Präadipositas als protektiver Faktor fungieren kann, bleibt anschließend nicht sicher geklärt und sollte in prospektiven Studien weiter untersucht werden.

Nach neueren Erkenntnissen beeinflusst auch der prätherapeutische Hämoglobinwert die Prognose von Analkarzinom Patienten (Robert Glynne-Jones et al., 2013). Durch die Induktion von Tumorphoxie, Strahlenresistenz und aggressiveren Phänotypen begünstigt eine Anämie möglicherweise sowohl die Tumorprogression, als auch die Entwicklung von Fernmetastasen (Robert Glynne-Jones et al., 2013). Der Zusammenhang zwischen der Hb-Konzentration und der Tumoroxygenierung wurde bereits bei mehreren Tumoren aufgedeckt und unter anderem bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich genau beschrieben (Nordsmark et al., 2005; Vaupel, Mayer, & Höckel, 2006). Eine ausreichende Oxygenierung bewirkt ein besseres Ansprechen der Radio- sowie Chemotherapie gegenüber einem hypoxischen Zustand (Khan, Shukla, & Joshi, 2008; Kumar, 2000; Varlotto & Stevenson, 2005). Tumoren sind hypoxischer als das umgebende Normalgewebe, wobei die Hypoxie als einer der wichtigsten Faktoren für eine Tumorresistenz gegenüber der Strahlentherapie angesehen wird (Khan et al., 2008). Bei einer Anämie könnte der Anteil an hypoxischen Tumorzellen ansteigen und dabei den Therapieerfolg vermindern (Oblak et al., 2016). Dieser Effekt spiegelte sich auch in unserer Kohorte wieder. Das 5-Jahresüberleben zeigte sich bei den anämischen Patienten mit einer Rate von 77 % mit 11,3 Prozentpunkten signifikant niedriger als bei einem prätherapeutischen Hämoglobinwert ≥ 12 g/dl ($p = 0,034$). Als unabhängiger prognostischer Faktor konnte sich das Hämoglobin aber nicht bestätigen ($p = 0,329$). 81 % der Patienten mit einer prätherapeutischen Anämie stellten sich initial mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium UICC ≥ 3 vor, während dieser Anteil bei den Patienten mit einem normwertigen Hämoglobinwert nur 40 % ausmachte.

Fortgeschrittene Tumoren neigen aufgrund ihrer Größe eher zu Blutungen, die zu einem Hb-relevanten Abfall führen könnten. Auch in der EORTC 22861 und der RTOG 98-11 Studie konnte das prätherapeutische Hämoglobin nicht als prognostischer Faktor bestätigt werden (Ajani et al., 2010; Bartelink et al., 1997). Franco et al. zeigten dagegen in einer retrospektiven Studie mit 161 eingeschlossenen Patienten ein signifikant höheres 5-Jahres-progressionsfreies und Gesamtüberleben bei der Patientenkohorte mit einem prätherapeutischen Hb \geq 12 g/dl (Franco et al., 2018). Auch beim Zervixkarzinom gilt eine Anämie vor oder während der primären Radio(chemo)therapie als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben, weshalb dieser, wie in der S3-Leitlinie beschrieben, kontrolliert werden sollte (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, 2021). Hinsichtlich des krankheitsfreien und des Kolostomie-freien Überlebens in der von uns behandelten Kohorte zeigte sich auch in der univariaten Analyse lediglich eine höhere Tendenz zugunsten der nicht-anämischen Patienten (DFS-HR: 0,76, KI: 0,3-1,95, p = 0,574; CFS-HR: 0,63, KI: 0,22-1,81, p = 0,386).

Zudem können wir in unserer Patientenkohorte einen Einfluss durch andere Erkrankungen als das Analkarzinom auf den Hämoglobinwert nicht ausschließen. Der Nutzen von Hämoglobin als prädiktivem Parameter zeigt sich trotzdem vielversprechend und sollte in Langzeitstudien weiter untersucht werden.

Einen weiteren Laborparameter, der sich bereits in der Literatur, aber noch nicht im klinischen Gebrauch etabliert hat, stellt die prätherapeutische Leukozytenzahl dar. Mehrere retrospektive Analysen sowie die ACT I-Studie konnten einen Zusammenhang zwischen einer prätherapeutischen Leukozytose und einem schlechteren Therapieergebnis aufzeigen (Robert Glynne-Jones et al., 2013; D. Martin et al., 2017; Schernberg et al., 2017). Die Rolle des Leukozytenwerts als prognostischen Marker lässt sich durch seine Funktion als Entzündungsparameter erklären. Der Entzündung als intrinsischem Faktor wird inzwischen eine bedeutende Funktion bei der Tumorgenese und Tumorprogression zugeschrieben (Hanahan & Weinberg, 2011). Auch Marker wie die absolute Leukozytenzahl, das Neutrophilen zu Lymphozyten sowie das Thrombozyten zu Lymphozyten Verhältnis scheinen sowohl bei Krebspatienten generell, als auch beim Analkarzinom einen prognostischen Wert zu besitzen (Casadei-Gardini et al., 2019; McMillan, 2009). Aufgrund einer mangelnden prätherapeutischen Blutuntersuchung und des retrospektiven Charakters unserer Studie, konnte sich unsere Analyse nur auf die Leukozytenwerte konzentrieren. Passend zu den Ergebnissen der Literatur zeigten Patienten mit Leukozytenzahlen von < 10 G/l hinsichtlich des 5-Jahres-Überlebens keinen signifikanten Überlebensvorteil (p =

0,325). Das Risiko für Krankheit oder Kolostomie zeigte sich aber bei Patienten mit einem Leukozytenwert ≥ 10 G/l signifikant höher (DFS-HR: 2,84, KI: 1,11-7,28, $p = 0,029$; CFS-HR: 4,95, KI: 1,69-14,52, $p = 0,004$). Dabei konnte eine prätherapeutische Leukozytenzahl ≥ 10 G/l in der multivariaten Analyse auch als unabhängiger Risikofaktor für eine Kolostomie identifiziert werden ($p = 0,042$). Auch andere Faktoren und Erkrankungen führen zur Inflammation und damit zu erhöhten Leukozytenwerten. In unserer Kohorte korrelierte der Karnofsky-Index als Surrogatparameter für den Allgemeinzustand der Patienten nicht negativ mit den Leukozytenzahlen, was die Bedeutung der Leukozytenzahl als unabhängigen Risikofaktor weiter stärkt.

5.2 Toxizitäten der definitiven Radiochemotherapie

In der Literatur werden zahlreiche akut toxische Effekte durch die Radiochemotherapie beschrieben und als so wichtig eingestuft, dass sie auch häufig als primärer oder sekundärer Endpunkt zur Beurteilung der Verträglichkeit der medizinischen Behandlung eingesetzt werden (Ajani et al., 2008; Bartelink et al., 1997; Flam et al., 1996; James et al., 2013).

Als häufigste Komplikation unserer Kohorte trat die radiogene Dermatitis bei 79,8 % der Patienten auf ($n = 75$). Diese Zahl deckt sich mit den Beobachtungen der Autoren Salvo et al., die von einem Auftreten von bis zu 90 % bei Analkarzinompatienten berichten (Salvo et al., 2010). Diese Hautkomplikationen manifestieren sich charakteristischerweise durch Erytheme, Desquamationen, Depigmentierung sowie Ulzerationen und Nekrosen im Bestrahlungsgebiet - je nach Grad ausgehend von leichter Reizung bis hin zur Exsudation und schmerzhafter Superinfektion. Die Pathogenese dieser radiogenen Hautveränderungen ist komplex und ergibt sich durch ein Zusammenwirken von verschiedenen Faktoren, wie der applizierten Gesamtdosis, der Dosis pro Fraktion, des behandelten Gewebes, der simultanen Chemotherapie sowie einer lokalen Infektion oder anderen Komorbiditäten (Boström, Lindman, Swartling, Berne, & Bergh, 2001; Rosenthal, Israilevich, & Moy, 2019). In unserer Kohorte wurde bei den Patienten, die später keine radiogene Dermatitis entwickelten, eine signifikant niedrigere Dosis (53,8 Gy) appliziert, als bei den Patienten mit Hautkomplikationen (56,5 Gy) ($p = 0,015$). Durch die Bestrahlung kommt es zu nukleären und mitochondrialen DNA-Schäden sowie zur Gewebestruktur und der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, was in Kombination mit einer Stammzellschädigung, Veränderungen von Endothelzellen, Entzündung und Nekrosen zur radiogenen Dermatitis führen kann (Hymes, Strom, & Fife, 2006). Diese radiogenen Komplikationen treten

in der Regel akut innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Bestrahlung auf und regenerieren sich zwei bis vier Wochen nach Beendigung der Therapie (Hymes et al., 2006; Salvo et al., 2010). Eine klinisch relevante höhergradige radiogene Dermatitis Grad ≥ 3 entwickelten 26,6 % unserer Patienten während oder kurz nach der Therapie. Dabei ließen sich im Hinblick auf die Bestrahlungsart keine Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens einer höhergradigen radiogenen Dermatitis feststellen (IMRT: 29,3 %; 3D: 22,2 %; $p = 0,450$). Die Ergebnisse in der Literatur unterscheiden sich teilweise sehr, was die Zahlen der akuten radiogenen Dermatitis betrifft. Während ältere Studien, wie RTOG 98-11 oder EORTC-22861 bei den mittels der 3D-Technik behandelten Patienten eine radiogene Dermatitis Grad ≥ 3 zu 48-57 % beschrieben (Ajani et al., 2008; Bartelink et al., 1997), so liefert eine jüngere Studie aus dem Jahr 2017 mit 18,3 % wesentlich niedrigere Zahlen (Fredman, Abdel-Wahab, & Kumar, 2017). Eine Studie aus dem Jahr 2011 aus Stanford wiederum zeigte bei 41 % der Patienten eine ≥ 3 -gradige radiogene Dermatitis auf (Bazan et al., 2011). Als Ursache für die Diskrepanz unserer Studienergebnisse mit der Literatur lässt sich die teils unzureichende Dokumentation der genauen Lokalisation und des Ausmaßes der Hautkomplikationen in den damaligen Akten anführen, was eine Einteilung in die CTCAE Stadien erschwerte. Unsere IMRT-Kohorte (29,3 %) lässt sich dagegen besser mit den Ergebnissen aus der Literatur vergleichen. Studien berichten über eine prozentuale Häufigkeit der radiogenen Dermatitis ≥ 3 mit dieser Technik zwischen 8,2-20 % (Chuong et al., 2013; Fredman et al., 2017; Kachnic et al., 2012; Pepek et al., 2010). Salama et al. berichten sogar bei 37,7 % der mittels IMRT behandelten Patienten über eine drittgradige radiogene Dermatitis (Salama et al., 2007).

Als zweithäufigste Toxizität wurde die Diarrhö bei 62,8 % unserer Patienten beobachtet. Dabei erlitten die Patienten der IMRT-Kohorte zu 8,6 % und der 3D-Kohorte zu 19,4 % eine Diarrhö ≥ 3 . Grades nach CTCAE. Hierbei zeigte sich lediglich eine tendenzielle Überlegenheit der IMRT als Bestrahlungsmethode ($p = 0,126$). Ähnlich zu unseren Daten beobachteten Chuong et al. bei ihren Patienten der IMRT-Gruppe zu 9,6 % und der 3D-Gruppe zu 29,7 % eine akute höhergradige Diarrhö nach Radiochemotherapie (Chuong et al., 2013). Auch bei Fredman et al. zeigten die Patienten der IMRT-Kohorte mit 6,6 % seltener eine Diarrhö ≥ 3 als die Patienten der 3D-Gruppe mit 8,7 % (Fredman et al., 2017). Im Vergleich dazu entwickelten die mit der konventionellen Technik behandelten Patienten der EORTC-22861-Studie zu 20 % eine radiogene Diarrhö dritten Grades (Bartelink et al., 1997). Auch die konventionell bestrahlten und mit Mitomycin/5-FU behandelten Teilnehmer der RTOG 98-11-Studie zeigten eine solche in

24 % der Fälle auf (Ajani et al., 2008). Mit einer relativen Häufigkeit von 9 % erlitten die Studienteilnehmer der ACT II-Studie aus dem Mitomycin-Arm deutlich seltener eine Diarrhö ≥ 3 . Grades (James et al., 2013). Die Diarrhö wird im Wesentlichen durch eine inzidentelle Bestrahlung des Dünndarms verursacht (Pepek et al., 2010), wobei der Hochdosisbereich mit der IMRT-Technik in diesem Bereich geringer ausfällt. Dies unterstützen die Ergebnisse einer Studie zum Prostatakarzinom von Ashman et al., welche bei ihrer IMRT Gruppe neben einer signifikant niedrigeren applizierten Dosis am Darm, auch geringere gastrointestinale Toxizitäten gegenüber ihrem 3D-Arm feststellen konnten (Ashman, Zelefsky, Hunt, Leibel, & Fuks, 2005). In RTOG 0529 wurde daher resümiert, dass nicht mehr als 200 cm³, 150 cm³, 20 cm³ und 0 cm³ des Dünndarms eine höhere Dosis als 30 Gy, 35 Gy, 45 Gy sowie 50 Gy erhalten sollten (Kachnic et al., 2013). In einer sekundären Analyse selbiger Studie wurde eine signifikante Korrelation zwischen der applizierten Dosis am Dünndarm und dem erhöhten Risiko einer akuten gastrointestinalen Toxizität ≥ 2 bei Volumina von 186 cm³, 155 cm³, 41 cm³ und 30 cm³ und Dosen von 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy und 40 Gy festgestellt (Olsen et al., 2017). Diese Daten zeigen, dass das Auftreten von akuten gastrointestinalen Komplikationen durch die IMRT-Technik vermindert werden kann, weshalb die IMRT-Technik auch in der erst kürzlich publizierten S3-Konsultationsleitlinie als Standardtechnik genannt wird (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020).

Als weitere Nebenwirkung wurde die Fatigue bei fast der Hälfte aller Patienten beobachtet. Dabei trat eine niedriggradige Fatigue bei 47,9 % und eine schwere Fatigue nach CTCAE ≥ 3 bei lediglich einem Patienten der 3D-Kohorte auf (2,8 %). Auch andere Autoren berichten selten über eine höhergradige Fatigue in deren Kohorten (Fredman et al., 2017). Generell wird die Fatigue als häufigste Nebenwirkung eines Tumorleidens und seiner Therapie angegeben (Hofman, Ryan, Figueroa-Moseley, Jean-Pierre, & Morrow, 2007). Hofman et al. beschreiben sogar, dass 95 % der Patienten, die im Rahmen ihrer Behandlung eine Chemo- oder Radiotherapie erhalten, im Verlauf zumindest zeitweise Symptome einer Fatigue entwickeln (Hofman et al., 2004). In der Literatur wird das Auftreten einer Fatigue in bis zu 80 % der Fälle während oder kurz nach der Radiotherapie beschrieben, welche mit Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen einhergehen kann (Jerezek-Fossa, Marsiglia, & Orecchia, 2002). Trotz dieser hohen Zahl an betroffenen Patienten wird das Symptom Fatigue in der Klinik selten hinreichend untersucht. Lediglich mit der Hälfte der Patienten wird dieses Symptom ärztlich besprochen und noch seltener wird eine Behandlung vorgeschlagen (Vogelzang et al., 1997). Auch in unserer Kohorte

scheint die Fatigue im Vergleich zur klinischen Erfahrung deutlich unterrepräsentiert. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer systematischen, strukturierten und allumfassenden Nachsorge von Krebspatienten.

Knapp 30 % der Patienten berichteten über dysurische Beschwerden. Während die mit der IMRT behandelten Patienten zu 22,4 % über eine Dysurie klagten, so waren dies bei den konventionell bestrahlten Patienten 36,1 % ($p = 0,125$). 5,2 % unserer IMRT-Kohorte und 8,3 % unserer 3D-Kohorte litten unter einer schweren Dysurie nach CTCAE ≥ 3 . In den großen randomisierten Studien von James et al. und Ajani et al. wurden Beschwerden des gesamten Urogenitaltrakts bei 1,3 % und 3,4 % der Patienten angegeben (Ajani et al., 2008; James et al., 2013). Die mit der IMRT Technik behandelten Patienten der RTOG 05-29 Studie wiesen in nur 2 % der Fälle eine höhergradige Akuttoxizität im Urogenitaltrakt auf (Kachnic et al., 2013). Im Vergleich der beiden Techniken zeigten die Patienten der 3D-Gruppe von Chuong et al. zu 5 % Komplikationen des Urogenitaltrakts, während die IMRT-Gruppe keine höhergradige Toxizität zeigte (Chuong et al., 2013). Sowohl in der Literatur, als auch in unsere Studie zeigt sich damit eine Reduktion von urogenitalen Komplikationen durch die Verwendung der IMRT-Technik.

Wenn auch in unserer Studie nicht durchweg signifikant, so zeigt die IMRT das Potential, die Akuttoxizität durch eine Schonung von Risikoorganen zu reduzieren.

5.3 Patient-reported Outcomes

Die folgende Diskussion bezieht sich auf die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten nach primärer radiochemotherapeutischer Behandlung eines histologisch gesicherten Analkarzinoms.

Bezüglich der Patientencharakteristika unterschied sich unsere Patientenkohorte mit einem medianen Alter von 64,5 Jahren nicht von den deutschlandweiten epidemiologischen Zahlen, wo ein medianes Alter von 65 Jahren für Frauen und 64 Jahren für Männer beschrieben wird. Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung zeigte sich in unserer Kohorte mit einem weiblichen Anteil von 69,2 % analog zu den deutschlandweiten Daten mit 61,4 % eine höhere Inzidenz des Analkarzinoms bei Frauen (Robert-Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2019). Die mediane Nachbeobachtungszeit von 71 Monaten

mit einer Spanne von 7 bis 176 Monaten unserer Kohorte kann durchaus mit denen anderer großer Studien verglichen werden. In einer von Fakhrian et al. im Jahre 2013 durchgeführten Studie zur Lebensqualität beim Analkarzinom betrug das Follow-Up im Median 68 Monate mit einer Spanne von 9 bis 222 Monaten (Fakhrian et al., 2013). Auch in der bisher größten Studie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Analkarzinoms von Bentzen et al. des gleichen Jahres betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 66 Monate mit einer Spanne von 25 bis 112 Monaten (A. G. Bentzen et al., 2013). Als primäre Behandlungsform wurde bei unseren Patienten eine Radiochemotherapie mit 50,4-60 Gy (Median: 55,8 Gy) und eine Kombination aus 5-FU/MMC oder Capecitabin/MMC durchgeführt. Auch die Patienten von Bentzen et al. sowie Welzel zeigten ein ähnliches Regime mit Gesamtdosen von 38-66 Gy (Median: 54 Gy) sowie 43,2-59,4 Gy (Median: 50,4 Gy) und einer kombinierten Chemotherapie (A. G. Bentzen et al., 2013; Welzel, Hagele, Wenz, & Mai, 2011). Während mit 55,8 % knapp mehr als die Hälfte unserer befragten Patienten ein UICC Stadium von I oder II aufwies, machte diese Gruppe bei Fakhrian et al. mit 83 % einen größeren Anteil aus (Fakhrian et al., 2013).

5.3.1 EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Die deutsche Referenzbevölkerung zeigte in den funktionellen Skalen eine bessere Funktionalität in der Rollen-, der emotionalen und der sozialen Funktion als die Analkarzinompatienten. Die globale Lebensqualität (77,6) und die kognitive Funktion (95,8) zeigten sich allerdings bei unserer Patientenklientel signifikant höher als in der Gesamtbevölkerung. Verschiedene Autoren verglichen die Analkarzinomkohorte in ihren Arbeiten ebenso mit einer Kontrollgruppe. In einer vergleichbaren norwegischen Querschnittsstudie wird laut Referenzdaten einer dänischen Kohorte eine globale Lebensqualität von 83 angenommen, sodass die ermittelte der Analkarzinompatienten mit 68 deutlich darunter lag (A. G. Bentzen et al., 2013). In der Studie von Welzel et al. von 2011 ergeben sich sowohl für die alters- und geschlechtsnormierte deutsche Bevölkerung, als auch für ihre Patienten deutlich niedrigere Scores mit 63 und 61 (Welzel et al., 2011). Andere Globalscores variieren generell zwischen 60 und 72 Punkten (Sternier, Derwinger, Staff, Nilsson, & Angenete, 2019). Die globale Lebensqualität unserer Patienten erwies sich mit einem Score von 77,6 deutlich höher, was unter anderem auf die Unterschiede in der kognitiven Funktion unseres Kollektivs (Score 95,8) im Vergleich zu anderen Studien (76-85) zurückzuführen sein kann (Sternier et al., 2019). Andere Studien beschreiben die globale Lebensqualität von Krebspatienten wiederum als vergleichbar mit jener der Normalbevöl-

kerung (Jansen, Koch, Brenner, & Arndt, 2010), wohingegen vor allem die Defizite in der Rollen-, der emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion noch über ein Jahrzehnt nach der Krebsdiagnose persistieren können (Arndt et al., 2017). Als Ursache, für die mit der Literatur teilweise abweichenden Ergebnisse, könnte ein Bias dienen, das durch die lange Nachbeobachtungszeit aufgetreten ist. Patienten, die sich in häuslicher Pflege befanden und sich in einem dementiellen Zustand befanden (n = 4), wurden nicht befragt, da eine lange telefonische Befragung nicht möglich erschien. Ebenso konnten Patienten, die im Rahmen der langen Nachbeobachtungszeit inzwischen gestorben waren und möglicherweise schwere Symptome nach Therapieabschluss hatten, nicht befragt werden (n = 18). Zwar gab es diese Selektion auch in den anderen Studien von Bentzen, Provencher, oder Welzel et al., doch wurden die Fragebögen bei diesen per Post verschickt. In unserer Studie wurde den Patienten durch die telefonische Befragung mit großer Zuwendung agiert, was zu einem besseren Befinden geführt haben könnte und die Patienten gleichzeitig möglicherweise befangen gemacht haben könnte in ihrem Umgang mit der Angabe des vollen Umgangs ihrer Funktionsdefizite. In einer randomisierten kontrollierten Studie zur Untersuchung des Einflusses der Privatsphäre auf die Bereitschaft zur Beantwortung von sensiblen Informationen zeigte sich keine signifikant höhere Bereitschaft der Patienten mit mehr Privatsphäre. Allerdings wurde bei der anonymen Befragung eine doppelt so hohe Zahl an Missbrauchsfällen verzeichnet, wie in den Gruppen ohne Anonymität (Murdoch et al., 2014). Daher sind vor allem die Ergebnisse der persönlichen Fragen hinsichtlich der Sexualität kritisch zu bewerten. Umfragen mittels Fragebögen sollten, wenn möglich stets in anonymisierter Form ausgefüllt werden. Als weiteres mögliches Bias in Fragebögen generell wird mitunter die potentielle Nicht-Objektivität des Interviewenden, aber auch die teils inakkurate Erinnerung im Sinne eines Primacy and Recency-Effektes genannt (Choi & Pak, 2005). Dieser besagt, dass Patienten sich generell gut an Ereignisse erinnern können, die entweder zu Beginn oder am Ende aufgetreten sind. In den übrigen funktionellen Skalen unterscheiden sich die Scores unserer Kohorte signifikant zu der deutschen normativen Bevölkerung und gleichen somit den Ergebnissen der Studien aus der systematischen Literaturanalyse von Sterner et al., worauf auf eine generelle Beeinträchtigung in der funktionellen Lebensqualität von Patienten mit Analkarzinom gegenüber Nicht-Erkrankten geschlossen werden kann (Sterner et al., 2019) (Tab. 28). In Längsschnittstudien zur Lebensqualität mit Analkarzinom, in welchen der QLQ-C30 Fragebogen vor Therapiebeginn, direkt nach Therapie und ein Jahr nach Therapieabschluss erhoben wurde, wurde eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität nach der Therapie beobachtet.

Nach einem Jahr schien die subjektiv empfundene Lebensqualität der Patienten erheblich anzusteigen, wobei fast durchweg bessere Scores als vor Therapiebeginn verzeichnet werden konnten (Han et al., 2014; Joseph et al., 2016). Die Analkarzinompatienten von Joseph et al. wiesen beispielsweise eine prätherapeutisch globale Lebensqualität von 61 (SD \pm 22) auf, während diese direkt nach Therapieende bei 42 (SD \pm 19) und ein Jahr posttherapeutisch bei 72 (SD \pm 18) Punkten lag (Joseph et al., 2016). Diese Ergebnisse legen neben einer psychischen Komponente eine große Einschränkung insbesondere durch die Therapie nahe, die aber durch die subjektive Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der prätherapeutischen Situation, nicht nur prognostisch, sondern auch bezüglich der späteren höheren Lebensqualität der Patienten gerechtfertigt werden kann.

Obgleich die physischen Funktionen nicht sehr beeinträchtigt zu sein schienen, sind die psychischen Funktionen (Rolle, emotional, sozial) der Patienten stark reduziert. Die Erhebung der Rollenfunktion setzt sich aus Fragen zur Einschränkung im privaten und beruflichen Bereich zusammen und korreliert signifikant negativ mit Abgeschlagenheit ($r = -0,515$) und Schmerz ($r = -0,295$). Die emotionale und die soziale Funktion, die vor allem über das Familienleben und die sozialen Kontakte definiert werden, korrelieren ebenfalls signifikant negativ mit Schmerz ($r = -0,395$; $r = -0,310$) und Diarrhö ($r = -0,443$; $r = -0,313$).

Depressive Symptome, Schmerz und Fatigue liegen häufig bei Krebsüberlebenden auch in der Langzeitnachsorge vor. Als eines der häufigsten und schwerwiegendsten Symptome wird Abgeschlagenheit beschrieben, welche bei 50-100 % der Krebsüberlebenden beobachtet werden kann (Harrington, Hansen, Moskowitz, Todd, & Feuerstein, 2010). Auch die Übersichtsstudie von Bloom et al. zur Langzeitanalyse der Lebensqualität von Krebspatienten bestätigt diese enormen Defizite. Im Vergleich zu einer gesunden Kohorte haben Krebspatienten häufiger Depressionen und andere Probleme hinsichtlich ihrer psychischen Gesundheit (Bloom, Petersen, & Kang, 2007). Das Sozialleben wird durch psychisches Wohlbefinden positiv beeinflusst, aber auch umgekehrt negativ bei Krankheit (Bloom et al., 2007). Daher scheinen im Rahmen der Nachsorge neben der Symptomkontrolle auch die psychoonkologischen Aspekte eine große Rolle zu spielen, da eine Krebserkrankung eine traumatische Belastungssituation ist. Die Prävalenz von Depression nach kolorektalem Karzinom scheint vergleichsweise niedrig zu sein, dennoch geben 26-44 % der Überlebenden an, Sorgen und Ängste bezüglich ihrer weiteren Prognose zu haben (Deimling et al., 2006). Obgleich psychische Symptome selten sind, so beeinflussen sie in unserer Patientenkohorte (Korrelation = r): Rollenfunktion 0,552; emotionale Funktion 0,281) die Lebensqualität und sollten daher verstärkt in die Nachsorge miteinbezogen

werden. Eine psychoonkologische Betreuung, Screening auf depressive Verstimmungen sowie soziale oder auch spirituelle Hilfen sollten im Rahmen der Therapie und Nachsorge angeboten werden um sekundäre psychische Erkrankungen frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Dies ist auch in der S3- Leitlinie des Analkarzinoms festgehalten, in welcher eine psychoonkologische Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen empfohlen wird (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF), 2020).

Tabelle 28: Mittelwerte der funktionellen Skalen des QLQ-30 in 5 Querschnittsstudien und unserer Kohorte (modifiziert aus Sterner et al 2019)

QLQ-C30	Bentzen		Welzel		Jephcott		Allal	Provencher	RDI	
	Pat.	KG	Pat.	KG	Pat.	KG	Pat.	Pat.	Pat.	KG
Globale-LQ	68	83	61	63	66	78	71	70	78	63
Physische Funktion	77	90	70	84	74	89	80	87	82	84
Rollenfunktion	69	91	60	82	76	87	85	77	71	83
Kognitive Funktion	77	89	76	88	75	82	76	85	96	89
Emotionale Funktion	77	87	57	77	74	81	77	77	71	77
Soziale Funktion	71	91	60	89	73	90	82	74	83	90

LQ= Lebensqualität; KG=Kontrollgruppe; RDI=Klinikum rechts der Isar

Die Symptomskalen zeigten in der Normalbevölkerung einen um 70 % niedrigeren Skalenwert bei Verstopfung ($p = 0,002$) und einen um 94 % niedrigeren beim Symptom Diarrhö ($p = 0,000$). Die Daten decken sich weitgehend mit der Literatur. Besonders die von Welzel et al. 2011 in Deutschland durchgeführte Studie mit 52 Patienten zeigte bei den speziell gastrointestinalen Symptomen, wie Verstopfung und Diarrhö, ähnliche Ergebnisse mit Scores von 17 und 37 im Vergleich zu unseren (19 und 39) (Welzel et al., 2011). Generell lässt sich in unserer Kohorte im Gegensatz zur Normalbevölkerung also eine ausgeprägte Tendenz zu lebensqualitätsbeeinträchtigenden gastrointestinalen Symptomen beobachten, wie sie auch in der Übersichtsarbeit von Sterner et al. beschrieben wird (Sterner et al., 2019) (Tab. 29). Wie bereits beschrieben, besteht in unserer Studie eine signifikant negative Korrelation zwischen Diarrhö und emotionaler sowie sozialer Funktion ($r = -0,443$ und $r = -0,313$), was auf eine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch diese hinweist. Eine chronische Diarrhö besteht gemäß Literatur generell bei 13-50 % der Patienten auch bis zu zehn Jahre posttherapeutisch. Dies hat hinreichende Wirkungen auf das Alltagsleben mit negativem Einfluss auf soziale Aktivitäten und die Lebensqualität (Denlinger & Barsevick, 2009). Zusammenfassend scheint die IMRT auch hinsichtlich

der Lebensqualität die schonendere Bestrahlungstechnik zu sein und hat damit für die weitere Zukunft enorme Wichtigkeit.

Tabelle 29: Mittelwerte der Symptomskalen des QLQ-30 in 5 Querschnittsstudien und unserer Kohorte (modifiziert aus Sterner et al 2019)

QLQ-C30 Kohorte	Bentzen		Welzel		Jephcott		Allal	Provencher	RDI	
	Pat.	KG	Pat.	KG	Pat.	KG	Pat.	Pat.	Pat.	KG
Abgeschlagenheit	38	20	23	41	36	20	27	28	21	22
Übelkeit/Erbrechen	6	3	8	6	6	1	6	1	4	3
Schmerz	25	14	34	22	23	14	15	20	21	23
Atemnot	27	10	30	13	23	8	13	18	7	12
Schlaflosigkeit	35	20	40	24	29	22	24	26	10	27
Appetitlosigkeit	14	3	14	7	13	3	10	10	7	7
Verstopfung	22	14	17	6	24	8	15	7	19	6
Diarrhö	27	12	37	2	27	5	28	28	39	2
Finanzielle Probleme	14	4	37	10	23	8	15	20	10	8

KG=Kontrollgruppe; RDI=Klinikum rechts der Isar

Die Ergebnisse der QLQ-C30 Fragebogens wurden auch hinsichtlich der Bestrahlungstechnik miteinander verglichen.

Hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit der IMRT gegenüber den mit der konventionellen Technik bestrahlten Patienten ausgemacht werden. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten und der enormen Unterschiede des Follow-Up Zeitraums, bleibt die Aussagekraft der vorliegenden Daten allerdings eingeschränkt.

In der Literatur fand sich kein direkter Vergleich der beiden Techniken, jedoch decken sich unsere Ergebnisse der konventionellen Radiotherapie mit früheren Studien, in denen sich ein Score der globalen Lebensqualität von 66-71 zeigte (Allal, Sprangers, Laurencet, Reymond, & Kurtz, 1999; Jephcott, Paltiel, & Hay, 2004; Provencher et al., 2010). In aktuellen Studien gleicht die globale Lebensqualität der mit der IMRT behandelten Patienten mit 70-72 Punkten (Han et al., 2014; Joseph et al., 2016) der Lebensqualität der 3D-Patienten (67-71) aus der Literatur (Allal, Sprangers, et al., 1999; S. M. Bentzen et al., 2010; Knowles, Haigh, McLean, & Phillips, 2015). Die Nachbeobachtungszeit unserer IMRT-Kohorte ist mit 20-118 Mon. (Median: 60 Mon.) wesentlich kürzer als die der 3D Patienten mit 122-176 Mon. (Median: 152 Mon.). Durch die kürzere Phase zwischen Therapieende und Fragebogenerhebung wurden

mögliche Spätsymptome möglicherweise noch nicht evident und die Funktionsscores als zu hoch und die Symptome als zu niedrig eingeschätzt. Das mediane Follow-Up anderer IMRT-Studien liegt mit 26 (0-66) und 12 Monaten wesentlich niedriger (Han et al., 2014; Joseph et al., 2016), sodass diese Gruppen nicht direkt miteinander verglichen werden können. Wie bereits beschrieben, wurden in IMRT-3D-Vergleichsstudien mit der Verwendung der IMRT-Technik geringere Dosen am Dünndarm appliziert, was zu einer geringeren Akuttoxizität führte (Olsen et al., 2017). Dies legt den Schluss nahe, dass durch die IMRT auch eine verbesserte Langzeittoxizität erreicht werden kann. Aufgrund der geringen Anzahl an konventionell behandelten Patienten ist eine signifikante Aussage hier allerdings nicht möglich.

Die Lebensqualität wurde bei unserer Kohorte auch in Bezug auf das Alter verglichen. Die globale Lebensqualität zeigte sich in der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen (80,2) signifikant höher als in der älteren Gruppe (72,2) ($p = 0,026$). Diese höher bewertete Lebensqualität spiegelte sich auch in einer signifikant höheren physischen- und Rollenfunktion wieder ($p = 0,002$ und $p = 0,003$). Die generelle Tendenz einer geringeren Funktionalität im Alltag und mehr belastenden Symptomen im Alter wird neben klinischen Erfahrungen auch durch die Analyse der Normalbevölkerung von Schwarz und Hinz belegt (Schwarz & Hinz, 2001). Die Nachbeobachtungszeit der beiden Kohorten unterscheidet sich mit einem Median von 68 Monaten (7-176) bei den ≤ 70 -Jährigen und 93 Monaten (20-171) bei der älteren Gruppe nur unwesentlich voneinander und kann daher nicht als Ursache für die Unterschiede in den Ergebnissen gewertet werden. Interessanter hingegen ist, dass bezüglich des Alters keine relevanten Unterschiede in der kognitiven, der emotionalen und sozialen Funktion zu beobachten waren. Auch die gastrointestinalen Symptome scheinen annähernd gleich schwerwiegend zu sein. Allal et al. die ihre Patientenkohorte in zwei Altersgruppen von ≤ 71 und > 71 aufteilten, konnten bei ihren Patienten außer einer geringeren physischen Funktion in der älteren Kohorte (85 vs. 73, $p = 0,08$) überhaupt keine signifikanten Unterschiede bezogen auf das Alter feststellen (Allal, Sprangers, et al., 1999). Zwar leiden Patienten im Alter unter mehr Komorbiditäten und unterliegen physiologischen Alterungsprozessen, doch scheint die Symptomlast für jüngere Patienten schwerwiegender und auch stigmatisierend zu sein (Klemm, Miller, & Fernsler, 2000; MacDonald & Anderson, 1984), sodass diese trotz objektiv besserer Funktionalität subjektiv mehr Einschränkungen wahrnehmen. Ein großer Unterschied der Scores wurde dagegen beim Symptom Abgeschlagenheit beobachtet (≤ 70 : 16,2; > 70 : 31,4; $p = 0,004$). In unserer Studie korreliert dieses Symptom signifikant negativ mit der globalen Lebensqualität ($r = -0,447$). Auch in der Literatur

wird die Fatigue sowohl von aktuellen, als auch ehemaligen Krebspatienten als überaus quälend mit Einfluss auf die physische und psychologische Funktionalität beschrieben (Giacalone et al., 2013). Als Ursache für die besonders häufig bei den über 70-Jährigen bestehende Fatigue auch nach mehreren Jahren, kann ein altersbedingter physischer Abbau und das Vorhandensein von Komorbiditäten diskutiert werden, was gerade ältere Patienten in einen Teufelskreis aus Inaktivität und daraus bedingter Intensivierung der Abgeschlagenheit führt (Respini, Jacobsen, Thors, Tralongo, & Balducci, 2003; K. Siegel, Lekas, & Maheshwari, 2012).

5.3.2 EORTC QLQ-ANL27 Fragebogen

Als zusätzliches Modul wurde vor kurzem der QLQ-ANL27 Fragebogen in Zusammenarbeit mit Patienten aus verschiedenen Ländern entwickelt. Die Nutzung von „Patient-reported Outcomes“ (PROs) als Messinstrument für die Lebensqualität von Patienten wird inzwischen als Goldstandard angesehen (Robert Glynne-Jones et al., 2017). Die bisherige Verwendung der PROs bei Patienten mit Analkarzinom war uneinheitlich und mit der Verwendung von Fragebögen anderer Tumorentitäten, wie dem EORTC QLQ-CR29 kolorektal-spezifischen Fragebogen (Whistance et al., 2009), nicht den speziellen Bedürfnissen dieser Patientengruppe angepasst (Fish, Sanders, Williamson, & Renehan, 2017; Samantha C. Sodergren et al., 2015). Der QLQ-ANL27 befindet sich aktuell in Phase IV seiner Entwicklung und wird gerade durch internationale Studien validiert („PLATO Trial. Personalising anal cancer radiotherapy dose incorporating ACT3, ACT4 and ACT5.“ n.d.).

Unsere Patienten zeigten in den Funktionsskalen eine deutlich bessere Darmfunktion, wenn sie kein Stoma trugen (75,4 vs. 68,3), jedoch erwies sich die Darmfunktion generell beeinträchtigt. Darin einfließende Symptome wie Flatulenz, häufige und schmerzhafte Defäkation, dringender und ungewollter Stuhlabgang wurden bereits als häufige Symptome bei Analkarzinom Patienten in der Literatur beschrieben (Samantha C Sodergren et al., 2018; Sterner et al., 2019). In einer von Pan et al. durchgeführten Übersichtsarbeit werden chronische gastrointestinale Symptome nach der Bestrahlung eines Analkarzinoms in 7-64,5 % der Fälle beschrieben (Pan, Maeda, Wilson, Glynne-Jones, & Vaizey, 2018). Die Pathophysiologie hierfür ist bisher nicht vollständig verstanden. Es wird angenommen, dass durch die Bestrahlung Zytokinkaskaden ausgelöst werden, die möglicherweise über Jahrzehnte persistieren und zu Ödemen, inflammatorischen Prozessen, bis hin zu Ulzerationen und Fibrosen führen können (Andreyev, 2007). Diese pathophysiologischen Veränderungen können wiederum eine gesteigerte gastrointesti-

nale Transitzeit begünstigen (Lundby et al., 2005; Yeoh et al., 1993). Chronische Motilitätsstörungen werden als wichtigste Ursache für eine übermäßige bakterielle Darmbesiedelung genannt, aber auch Malabsorption, die Entwicklung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie strukturelle Veränderungen, wie Strikturen, werden als Gründe für die veränderte gastrointestinale Funktionalität aufgeführt (Andreyev, 2007). Nach neueren Erkenntnissen spielt auch das Mikrobiom eine große Rolle bei der gastrointestinalen Homöostase, sowohl bei der Effektivität als auch der Wirkungsweise von Krebstherapien (Liu, Liu, & Yue, 2021). Das Mikrobiom kann eine gastrointestinale Entzündung durch zwei Mechanismen beeinflussen, nämlich einerseits durch die Translokation von Bakterien durch die geschädigte Darmwand und andererseits durch die meist radiogene Dysbiose mit Einfluss auf die Immunantwort (Liu et al., 2021). Einige Studien konnten in postradiogen untersuchten Fäkalproben von Mäusen eine verminderte Konzentration einiger Bakterienstämme der Darmschleimhaut aufzeigen (Li et al., 2020; Zhao, Zhang, Han, & Fan, 2019). Welche Bedeutung das Mikrobiom in der Zukunft in der Therapie von Krebspatienten haben wird ist noch nicht vollständig klar, allerdings bieten sich in diesem Bereich vielversprechende Ansatzpunkte zur Behandlung von unter anderem gastrointestinalen Toxizitäten.

Während unsere weiblichen Patienten häufiger über Beschwerden wie Dyspareunie, Vaginaltrockenheit und -stenosen klagen, stellt die erektile Dysfunktion (ED) und Impotenz bei männlichen Patienten ein häufiges Problem dar. Diese Beschwerden werden auch in Übersichtsarbeiten häufig als Früh- und Spätkomplikation eines Analkarzinoms und seiner Therapie genannt. Dabei klagen bis zu 60 % der Frauen über Dyspareunie (Fakhrian et al., 2013; Sunesen et al., 2015) und zwischen 60-71 % der Männer über erektile Dysfunktion, während diese nur bei circa 20 % der gesunden Männer im gleichen Alter auftritt (A. G. Bentzen et al., 2013; Fakhrian et al., 2013; Sunesen et al., 2015). Aufgrund der Nähe zum Primärtumor und der daher gegebenen hohen Bestrahlungsdosis, können diese Ergebnisse mit der posttherapeutischen Sexualität gynäkologischer Tumoren verglichen werden (Andersen, Anderson, & DeProse, 1989). Als Nebenwirkung der Therapie kann es insbesondere bei Frauen zum Rückgang der Östrogenproduktion oder zu Nervenschäden kommen, was eine vaginale Trockenheit, Blutungen und Juckreiz bis hin zur Ausbildung einer Vaginalstenose begünstigen kann, sodass beim Geschlechtsakt auch langfristig Schmerz und Diskomfort empfunden werden (DuHamel et al., 2016; Fakhrian et al., 2013). Der hohe Anteil an Männern mit einer erektilen Dysfunktion ist vermutlich vorwiegend dem Alter geschuldet, aber auch eine Schädigung der Nervi erigentes und des N. pudendus als Teil des Erektionsorgans ist durch die hohen Dosen in diesem Bereich möglich. In der Sekundärliteratur wird im Alter von 60-69 Jahren eine Prävalenz der ED von

20-40 % angegeben, bei Patienten über 70 sogar von 50-100 %, weshalb bei unseren Patienten (Alter 48-85; Median 68 J) häufig schon vor der Therapie mit erektilen Problemen zu rechnen gewesen sein muss (Shamloul & Ghanem, 2013). Trotzdem scheinen auch radiogene Faktoren eine Rolle in der Entwicklung der ED zu spielen. In einer von Buchli et al. durchgeführten Übersichtsarbeit zur Testosteronproduktion nach Radiotherapie des Rektumkarzinoms, wird eine absolute Risikoerhöhung von 0,17 bis 0,30 für Testosteronspiegel < 8 nmol/l aufgezeigt (Norm: $> 12,1$ nmol/l) (Buchli, Martling, Arver, & Holm, 2011). Diese niedrigen Spiegel können zu einem Testosteronmangel-Syndrom mit physischen und psychologischen Symptomen sowie sexueller Symptomatik mit erektiler Dysfunktion, geringem sexuellem Interesse oder einer schwächeren oder sogar ausbleibenden morgendlichen Erektion führen (Buchli et al., 2011; Wu et al., 2010).

Die Sexualität der weiblichen Patienten (73,8) zeigte sich im Vergleich zur männlichen (64,6) besser erhalten. Diese Beobachtung deckt sich mit der von Allal et al. durchgeführten Studie, in denen Männer subjektiv über größere Einschränkungen in ihrer Sexualität berichteten (Allal, Sprangers, et al., 1999). Die im Vergleich zur männlichen besser erhaltene weibliche Sexualfunktion ist möglicherweise durch die bereits vormals beschriebene Befangenheit durch die telefonische Befragung zu erklären, in der speziell weibliche Patienten nicht offen über ihre sexuellen Probleme sprechen wollen und diese daher herunterspielen. Auch in anderen großen Studien zur Lebensqualität zeigten Frauen eine geringe Bereitschaft über diese Probleme Auskunft zu geben, da sie diese Fragen als peinlich und unangenehm empfanden (Allal, Sprangers, et al., 1999; Jephcott et al., 2004; Sterner et al., 2019; Welzel et al., 2011).

Im Vergleich der beiden Bestrahlungstechniken IMRT und 3D zeigte sich in der IMRT-Kohorte eine bessere Darmfunktion bei den nicht Stoma-pflichtigen Patienten ($p = 0,001$) sowie eine deutlich besser erhaltene Sexualität der weiblichen Patienten ($p = 0,000$). Wie auch in der Literatur vielfach beschrieben, scheinen die Patienten von der Verwendung eines Gewebe- und Risikoorgan-schonenden Verfahrens wie der IMRT bezüglich der Spättoxizität zu profitieren (Muirhead et al., 2017; Pepek et al., 2010). Als Grundlage für die höhere Spättoxizität der 3D-konformalen Radiotherapie kann eine höhere Dosisbelastung des gesunden umliegenden Gewebes und der Risikoorgane angenommen werden, welche durch die IMRT deutlich reduziert wurde (Rob Glynn-Jones, Tan, Hughes, & Hoskin, 2016).

Die speziell auf Analkarzinom Patienten bezogene Problematik von Schmerz (23,0 und 38,9), die obligate Nähe zur Toilette (19,0 und 42,9) und die Planung von Aktivitäten im Voraus (16,7 und 42,9) ist bei unseren IMRT-behandelten Patienten wesentlich geringer ausgeprägt als in der 3D-Gruppe. Spezielle, aber schwerwiegende Alltagsbeeinträchtigungen, wie der obligaten

Nähe zur Toilette und der Notwendigkeit zur Vorausplanung größerer Aktivitäten, wurden in den bisher benutzten Fragebögen kaum erfasst und stellen wie bei unseren Patienten und auch in der Literatur ersichtlich eine große Einschränkung der Patienten-bezogenen Lebensqualität dar (Samantha C Sodergren et al., 2018). Trotz der vielversprechenden Ergebnisse zugunsten der IMRT, sind diese kritisch zu bewerten. Die mediane Nachbeobachtungszeit der beiden Gruppen unterscheidet sich erheblich mit einerseits 60 Monaten (20-118) der IMRT-Kohorte und andererseits 152 Monaten (122-176) der 3D-Kohorte. Trotz Anpassung des Altersunterschieds durch die matched-pair Analyse ist der eigentliche Vorteil der IMRT bezogen auf die Lebensqualität vermutlich als geringer einzustufen. Durch die längere Follow-Up Periode der 3D-Gruppe bestand auch eine längere Möglichkeit Symptome zu entwickeln. Nichtsdestotrotz scheint der QLQ-ANL27-Fragebogen ein gutes Modul für die speziellen Bedürfnisse in der Langzeitbeobachtung und in prospektiven Analysen von Analkarzinom-Patienten zu sein, da sich im Core Fragebogen keine derartigen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen manifestiert haben. Eine gegenüberstellende Evaluation der Lebensqualität mittels PROs und speziell des QLQ-ANL27 ist in der Literatur jedoch noch nicht vorhanden und bedarf der weiteren Untersuchung.

In der 3D-Kohorte zeigte sich die Darmfunktion mit Stoma besser als die der Patienten ohne, da ein Stoma zwar als grundsätzlich stigmatisierend empfunden werden kann, aber bei schwerwiegenden Symptomen durchaus entlastend auf die Patienten wirken kann. Auch wenn das Kolostomie-freie Überleben als ein klinischer Endpunkt des Erfolgs einer Therapie genutzt wird, sollte bei schwerwiegenden gastrointestinalen Symptomen in Absprache mit dem Patienten auch die Chirurgie als Therapieoption hinzugezogen werden (Ozgen et al., 2015; Sterner et al., 2019).

Im Vergleich der altersbezogenen Lebensqualität zeigten sich tendenziell bessere Ergebnisse für die jüngere Gruppe. Zu einem signifikant besseren Score kam es nur hinsichtlich des Symptoms Schmerz ($p = 0,009$). Gastrointestinale Symptome, wie Obstipation stellen generell ein häufiges Problem bei älteren Menschen dar. In der Literatur bezeichnen sich 16-26 % der ≥ 65 -Jährigen als obstipiert, im Alter von ≥ 84 sogar 26-34 % (Gallegos-Orozco, Foxx-Orenstein, Sterler, & Stoa, 2012). Diese gastrointestinalen Symptome beruhen jedoch auf einem multifaktoriellen Geschehen und können auch schon vor Behandlung des Tumorleidens vorhanden gewesen sein. Jedoch wird speziell in der Behandlung des Analkarzinoms auch in Längsschnittstudien eine Verschlechterung der Symptome Diarrhö (Joseph et al., 2016) und Obstipation

(Han et al., 2014; Joseph et al., 2016; Tournier-Rangeard et al., 2008) bei allen Patienten, allerdings unabhängig des Alters, beobachtet. Dies spricht für das Alter als einen zusätzlichen Risikofaktor, aber nicht für die Ursache der Diarrhö oder Obstipation selbst. Interessant ist, dass sich hinsichtlich des Alters keine weiteren signifikanten Unterschiede ergeben haben. Dies lässt sich wie im Core-Fragebogen bereits diskutiert, möglicherweise durch die subjektiv höhere Symptomlast und Stigmatisierung bei jüngeren Patienten erklären.

In Abhängigkeit einer nicht vorhandenen klinischen Remission nach Therapie, beziehungsweise eines Rezidivs im Verlauf der Nachbeobachtungszeit, zeigten sich in unserer Kohorte signifikant höhere Scores in fast allen Symptomskalen. Auf das Nichtanschlagen der Primärtherapie oder das Erleiden eines Rezidivs folgen erneut sehr belastende Therapien, wie die APR mit permanenter Stomaanlage, eine erneute Bestrahlung oder eine Chemotherapie mit enormen Toxizitäten. In der aktuellen Literatur wird eine Morbidität von 35 % nach APR angegeben (Pesi et al., 2017), welche neben Schmerzen, vor allem durch gastrointestinale Symptome und Wundheilungsstörungen definiert wird. Auch in unserer Studie besteht bei den Rezidiv-Patienten ein doppelt so hoher Score für das Symptom Schmerz ($p = 0,000$). Aber auch eine erneute Radiotherapie kann durch die Re-Bestrahlung von sensiblen Regionen zu Magen-Darm-Beschwerden, Miktionsproblemen und sexueller Dysfunktion führen (S C Sodergren et al., 2019). Generell werden bei höheren Bestrahlungsdosen über 60 Gy Spättoxizitäten von 37 % beschrieben, bei Dosen darunter lediglich zu 14 %. Auch gastrointestinale Spätsymptome entwickeln sich signifikant häufiger ($p = 0,001$) (Engineer, Mallik, Mahantshetty, & Shrivastava, 2010; Ortholan et al., 2005; Pan et al., 2018). Aus diesem Grund ist die Entwicklung neuartiger Behandlungsmethoden gerade im fortgeschrittenen Stadium des Analkarzinoms essentiell um den Patienten eine ausreichende Lebensqualität zu bieten.

6 Zusammenfassung

Das Analkarzinom stellt ein seltenes Karzinom dar, jedoch steigen durch die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten jährlich die Neuerkrankungsraten, was das Analkarzinom auch in Zukunft noch mehr an Bedeutung gewinnen lässt.

In dieser Arbeit wurden die Behandlungsergebnisse von 94 Patienten, die zwischen den Jahren 2004-2018 in der Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München wegen eines histologisch gesicherten Analkarzinoms behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet.

Dabei wurde untersucht, ob es in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik (IMRT/3D) Unterschiede in den akuten, aber auch in den Langzeittoxizitäten gab. Diese wurden mithilfe von Fragebögen als Patient-reported-outcomes abgefragt. Gleichzeitig galt die Analyse der Aufdeckung von Unterschieden im Gesamt-, krankheitsfreien und Kolostomie-freien Überleben in Abhängigkeit des Tumorstadiums sowie der Bestrahlungstechnik und -dosis. Darüber hinaus wurde die Rolle von verschiedenen prätherapeutischen Faktoren auf die klinischen Endpunkte untersucht.

Als akute Toxizitäten traten am häufigsten die radiogene Dermatitis, gefolgt von der radiogenen Diarrhö, der Fatigue und der Dysurie auf. Hierbei konnte bei keinem der Symptome ein signifikanter Unterschied des Auftretens von höhergradigen Toxizitäten nach CTCAE ≥ 3 zwischen der konventionellen Technik und der IMRT festgestellt werden. Wenngleich unsere Studie keine signifikante Verringerung der Akuttoxizität der IMRT-Gruppe aufzeigen konnte, so zeigte sich insgesamt doch eine geringere hochgradige Toxizität und damit das in der Literatur häufig beschriebene Potential die Schonung von Risikoorganen zu erzielen.

Bezüglich der beiden Bestrahlungstechniken zeigten sich weder Unterschiede in der 5-Jahresüberlebensrate (IMRT: 86,3 %; 3D: 86,6 %), noch im krankheitsfreien Überleben (IMRT: 71,8 %; 3D: 70,8 %) oder im Kolostomie-freien Überleben (IMRT: 74,8 %; 3D: 80,6 %). Wie auch in der Literatur ergab sich in unserer Studie keine schlechtere Überlebensrate für die IMRT-Patienten, was diese Methode als aktuell empfohlene Bestrahlungstechnik weiter unterstützt.

Als prognostisch unabhängige Risikofaktoren des Gesamtüberlebens konnten sich in der multivariaten Analyse lediglich das männliche Geschlecht und ein niedriger Karnofsky-Index für das Gesamtüberleben behaupten. Für die Prognose des krankheitsfreien Überlebens konnte nur das UICC-Stadium als unabhängiger Faktor gewertet werden. Hinsichtlich des Kolostomie-freien Überlebens stellten sich das UICC-Stadium und eine Leukozytenzahl von ≥ 10 G/l als unabhängige prognostische Risikofaktoren heraus.

Patienten mit einem Analkarzinom weisen deutlich funktionelle Einschränkungen in Bezug auf ihre subjektiv empfundene Lebensqualität auf. Im Vergleich mit ihren gesunden Mitmenschen zeigten sich vor allem Einschränkungen in der Rollen-, in der emotionalen und sozialen Funktion sowie vermehrte gastrointestinale Symptome, welche die subjektive Lebensqualität einschränkten. Im Vergleich der beiden Bestrahlungstechniken konnte die globale Lebensqualität mit einem Score von 80,5 bei den IMRT-Patienten signifikant höher als bei der konventionellen Bestrahlung gewertet werden. Im Analkarzinomspezifischen Fragebogen erreichten die IMRT-Patienten fast in sämtlichen Skalen eine signifikant bessere Lebensqualität. Diese für die IMRT vielversprechenden Ergebnisse sind allerdings aufgrund einer erheblich unterschiedlichen medianen Nachbeobachtungszeit von 61 Monaten bei den IMRT-Patienten und 152 Monaten bei den 3D-Patienten und einem 6,5 Jahre höheren Altersmedian in der 3D Gruppe kritisch zu betrachten.

Obwohl unsere Studie mit 52 eingeschlossenen Patienten zu den größeren der Lebensqualitätsanalysen des Analkarzinoms gehört, sind weitere und insbesondere Längsschnittstudien mit definierten Zeitintervallen zur Erhebung notwendig, um einen strukturierten Vergleich vor und nach Therapie zu gewährleisten. Die Integration von patient reported outcomes in die Therapie von Krebspatienten gewinnt gerade durch die zunehmend individualisierte Medizin und neuen Systemtherapien an Bedeutung und sollte ebenso standardmäßig wie die konsequente Nachsorge mit psychoonkologischer Betreuung durchgeführt werden.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Analkanals	8
Abbildung 2: Regionale Lymphabflusswege und Gefäßversorgung Rektum	9
Abbildung 3: Histologisches Grading	37
Abbildung 4: Einsatz der prätherapeutischen Bildgebungsmodalitäten im Patientenkollektiv.....	37
Abbildung 5: regionale Lymphknotenmetastasierung bei Diagnosestellung.....	40
Abbildung 6: Verteilung der Bestrahlungstechniken im Beobachtungszeitraum	41
Abbildung 7: Gesamtüberleben.....	43
Abbildung 8: Überleben nach Remissionsstatus.....	44
Abbildung 9: Krankheitsfreies Überleben.....	45
Abbildung 10: Verteilung der Lokal- und lokoregionären Rezidive und Fernmetastasen.....	46
Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Progresses	46
Abbildung 12: Kolostomie-freies Überleben.....	47
Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorstadien.....	48
Abbildung 14: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der Tumorstadien.....	49
Abbildung 15: Kolostomie-freies Überleben in Abhängigkeit der Tumorstadien.....	50
Abbildung 16: applizierte Gesamtdosis	51
Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Bestrahlungsdosis	52
Abbildung 18: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungsdosis	52
Abbildung 19: Kolostomie-freies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungsdosis	53
Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik.....	54
Abbildung 21: Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik.....	55
Abbildung 22: Kolostomie-freies Überleben in Abhängigkeit der Bestrahlungstechnik.....	56
Abbildung 23: Forest-Plot der Hazard Ratios des 5J-OLS, DFS, CFS nach univariater Cox-Regression	60
Abbildung 24: Radiogene Dermatitis nach Geschlecht und Bestrahlungstechnik	61
Abbildung 25: Radiogene Diarrhö nach Geschlecht und Bestrahlungstechnik.....	62
Abbildung 26: Fatigue nach Geschlecht und Bestrahlungstechnik.....	63
Abbildung 27: Dysurie nach Geschlecht und Bestrahlungstechnik	63
Abbildung 28: Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte des QLQ-ANL27.....	70
Abbildung 29: Mittelwerte und Standardabweichung des Mittelwerts der Funktions- und Symptomskalen des QLQ-ANL27 nach Bestrahlungstechnik	71
Abbildung 30: Mittelwerte und Standardabweichung des Mittelwerts der Funktions- und Symptomskalen des QLQ-ANL27 nach Alter.....	72
Abbildung 31: Mittelwerte und Standardabweichung des Mittelwerts der Funktions- und Symptomskalen des QLQ-ANL27 nach Remissionsstatus.....	74

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren Analkarzinom	10
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Analkarzinoms nach AJCC 2017 (Amin et al., 2017).....	12
Tabelle 3: Stadieneinteilung des Analkarzinoms nach AJCC 2017 (Amin et al., 2017).....	13
Tabelle 4: Randomisierte kontrollierte Studien Analkarzinom	18
Tabelle 5: Prognostische Faktoren für das Analkarzinom.....	25
Tabelle 6: Darstellung der CTCAE Klassifikation der UE Diarrhö, Strahlendermatitis, Fatigue und Dysurie (Adzersen, 2016)	30
Tabelle 7: Alters- und Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs	36
Tabelle 8: Staging nach TNM und UICC	39
Tabelle 9: Regionäre Lymphknotenmetastasierung bei Diagnosestellung	40
Tabelle 10: Bestrahlungsparameter	41
Tabelle 11: Simultane-Chemotherapie -Regimen.....	42
Tabelle 12: Übersicht Überleben des Patientenkollektivs nach 3, 5 und 10 Jahren	43
Tabelle 13: Überleben in Abhängigkeit des Remissionsstatus und Metastasierung.....	44
Tabelle 14: Einfluss des Karnofsky-Index auf die klinischen Endpunkte.....	56
Tabelle 15: Einfluss des BMI auf die klinischen Endpunkte	57
Tabelle 16: Einfluss prätherapeutischer Laborparameter auf die klinischen Endpunkte	58
Tabelle 17: Uni- und multivariate Analyse.....	59
Tabelle 18: Verteilung der Stadien der Fragebogenteilnehmer nach UICC.....	65
Tabelle 19: Funktions- und Symptomskalen des QLQ-C30: Normalbevölkerung im Vergleich zum Patientenkollektiv.....	66
Tabelle 20: Funktions- und Symptomskalen des QLQ-C30 nach Bestrahlungstechnik.....	67
Tabelle 21: Funktions- und Symptomskalen des QLQ-C30 nach Alter	68
Tabelle 22: Korrelationskoeffizienten des QLQ-C30 Fragebogens.....	69
Tabelle 23: Mittelwerte der ANL27-Scores mit Standardabweichung aller erhobenen Items.....	70
Tabelle 24: Funktions- und Symptomskalen des QLQ-ANL27 nach Bestrahlungstechnik.....	71
Tabelle 25: Funktions- und Symptomskalen des QLQ-ANL27 nach Alter	72
Tabelle 26: Funktions- und Symptomskalen des QLQ-ANL27 nach Remissionsstatus	73
Tabelle 27: Korrelationseffizienten des QLQ-ANL27 Fragebogens	75
Tabelle 28: Mittelwerte der funktionellen Skalen des QLQ-30 in 5 Querschnittsstudien und unserer Kohorte (modifiziert aus Sterner et al 2019).....	91
Tabelle 29: Mittelwerte der Symptomskalen des QLQ-30 in 5 Querschnittsstudien und unserer Kohorte (modifiziert aus Sterner et al 2019).....	92

9 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., ... de Haes, J. C. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, *85*(5), 365–376. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
- Adzersen, K. . (2016). Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse v4.03 (CTCAE). Retrieved October 4, 2019, from https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/CTCAE_4.03_deutsch_Juni_2016_02_final.pdf
- Ajani, J. A., Winter, K. A., Gunderson, L. L., Pedersen, J., Benson, A. B. 3rd, Thomas, C. R. J., ... Willett, C. (2008). Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA*, *299*(16), 1914–1921. <https://doi.org/10.1001/jama.299.16.1914>
- Ajani, J. A., Winter, K. A., Gunderson, L. L., Pedersen, J., Benson, A. B. 3rd, Thomas, C. R. J., ... Willett, C. G. (2010). Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the intergroup trial (RTOG 98-11). *Cancer*, *116*(17), 4007–4013. <https://doi.org/10.1002/cncr.25188>
- Allal, A. S., Laurencet, F. M., Reymond, M. A., Kurtz, J. M., & Marti, M. C. (1999). Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer*, *86*(3), 405–409.
- Allal, A. S., Sprangers, M. A., Laurencet, F., Reymond, M. A., & Kurtz, J. M. (1999). Assessment of long-term quality of life in patients with anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *British Journal of Cancer*, *80*(10), 1588–1594. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690567>
- Allison, R. R., Gay, H. A., Mota, H. C., & Sibata, C. H. (2006). Image-guided radiation therapy: current and future directions. *Future Oncology (London, England)*, *2*(4), 477–492. <https://doi.org/10.2217/14796694.2.4.477>
- Altekruse, S., Kosary, C., Krapcho, M., Neyman, N., Aminou, R., Waldron, W., ... Edwards, B. (2010). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. Retrieved November 13, 2018, from https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2007/
- Amin, M. ., Edge, S. B., & American Joint Committee on Cancer. (2017). *AJCC Cancer Staging Manual* (8th ed.). New York, USA: Springer International Publishing.
- Andersen, B. L., Anderson, B., & DeProse, C. (1989). Controlled prospective longitudinal study of women with cancer: I. Sexual functioning outcomes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. US: American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.57.6.683>
- Andreyev, J. (2007). Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *The Lancet. Oncology*, *8*(11), 1007–1017. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70341-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70341-8)
- Antonia, S. J., Villegas, A., Daniel, D., Vicente, D., Murakami, S., Hui, R., ... Özgüroğlu, M. (2017). Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, *377*(20), 1919–1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>
- Arndt, V., Koch-Gallenkamp, L., Jansen, L., Bertram, H., Eberle, A., Holleczeck, B., ... Brenner, H. (2017). Quality of life in long-term and very long-term cancer survivors versus population controls in Germany. *Acta Oncologica*, *56*(2), 190–197. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1266089>
- Ashman, J. B., Zelefsky, M. J., Hunt, M. S., Leibel, S. A., & Fuks, Z. (2005). Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *63*(3), 765–771. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.050>
- Aumüller, G., Aust, G., Engele, J., Kirsch, J., & Mense, S. (2014). *Duale Reihe Anatomie* (3. Auflage). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-99154>
- AWMF - Association of Scientific Medical Societies. (2017). HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut. S2k-LL. Retrieved September 17, 2020, from <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/082-008.html>
- Bai, X.-H., Dang, J., Chen, Z.-Q., He, Z., & Li, G. (2020). Comparison between Intensity-Modulated Radiotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Their Effectiveness in Esophageal Cancer Treatment: A Retrospective Single Institution Study. *Journal of Oncology*, *2020*, 6582341. <https://doi.org/10.1155/2020/6582341>
- Bardou, M., Barkun, A. N., & Martel, M. (2013). Obesity and colorectal cancer. *Gut*, *62*(6), 933–947. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304701>

- Bartelink, H., Roelofsen, F., Eschwege, F., Rougier, P., Bosset, J. F., Gonzalez, D. G., ... Pierart, M. (1997). Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastro. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 15(5), 2040–2049. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.5.2040>
- Bazan, J. G., Hara, W., Hsu, A., Kunz, P. A., Ford, J., Fisher, G. A., ... Chang, D. T. (2011). Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*, 117(15), 3342–3351. <https://doi.org/10.1002/cncr.25901>
- Behrs, O. H., & Wilson, S. M. (1976). Carcinoma of the anus. *Annals of Surgery*, 184(4), 422–428.
- Bentzen, A. G., Balthesgard, L., Wanderas, E. H., Frykholm, G., Wilsgaard, T., Dahl, O., & Guren, M. G. (2013). Impaired health-related quality of life after chemoradiotherapy for anal cancer: late effects in a national cohort of 128 survivors. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 52(4), 736–744. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.770599>
- Bentzen, S. M., Constine, L. S., Deasy, J. O., Eisbruch, A., Jackson, A., Marks, L. B., ... Yorke, E. D. (2010). Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76(3 Suppl), S3-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>
- Berg, A., Bischoff, S. C., Colombo-Benkmann, M., Ellrott, T., Hauner, H., Heintze, C., ... Wirth, A. (2014). Interdisziplinäre leitlinie der Qualität S3 zur “Prävention und Therapie der Adipositas.” Retrieved October 8, 2019, from https://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf
- Bhuva, N. J., Glynne-Jones, R., Sonoda, L., Wong, W.-L., & Harrison, M. K. (2012). To PET or not to PET? That is the question. Staging in anal cancer. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 23(8), 2078–2082. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr599>
- Bilimoria, K. Y., Bentrem, D. J., Rock, C. E., Stewart, A. K., Ko, C. Y., & Halverson, A. (2009). Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Diseases of the Colon and Rectum*, 52(4), 624–631. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e31819eb7f0>
- Bjordal, K., de Graeff, A., Fayers, P. M., Hammerlid, E., van Pottelsberghe, C., Curran, D., ... Kaasa, S. (2000). A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 36(14), 1796–1807.
- Bloom, J. R., Petersen, D. M., & Kang, S. H. (2007). Multi-dimensional quality of life among long-term (5+ years) adult cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 16(8), 691–706. <https://doi.org/10.1002/pon.1208>
- Boström, A., Lindman, H., Swartling, C., Berne, B., & Bergh, J. (2001). Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 59(3), 257–265. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(01\)00327-9](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(01)00327-9)
- Bracey, E. E., Mathur, P., Dooldeniya, M., Joshi, A., & Dawson, P. M. (2003). Unusual perianal tumours masquerading as abscesses. *International Journal of Clinical Practice*, 57(4), 343–346.
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2017). TNM classification of malignant tumours - 8th edition. *Union for International Cancer Control*. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200111>
- Buchli, C., Martling, A., Arver, S., & Holm, T. (2011). Testicular function after radiotherapy for rectal cancer--a review. *The Journal of Sexual Medicine*, 8(11), 3220–3226. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02455.x>
- Butler, E. B., Teh, B. S., Grant, W. H. 3rd, Uhl, B. M., Kuppersmith, R. B., Chiu, J. K., ... Woo, S. Y. (1999). Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 45(1), 21–32.
- Caldarella, C., Annunziata, S., Treglia, G., Sadeghi, R., Ayati, N., & Giovanella, L. (2014). Diagnostic performance of positron emission tomography/computed tomography using fluorine-18 fluorodeoxyglucose in detecting locoregional nodal involvement in patients with anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *TheScientificWorldJournal*, 2014, 196068. <https://doi.org/10.1155/2014/196068>
- Call, J. A., Prendergast, B. M., Jensen, L. G., Ord, C. B., Goodman, K. A., Jacob, R., ... Miller, R. C. (2016). Intensity-modulated Radiation Therapy for Anal Cancer: Results From a Multi-Institutional Retrospective Cohort Study. *American Journal of Clinical Oncology*, 39(1), 8–12. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000009>

- Casadei-Gardini, A., Montagnani, F., Casadei, C., Arcadipane, F., Andrikou, K., Aloi, D., ... Franco, P. (2019). Immune inflammation indicators in anal cancer patients treated with concurrent chemoradiation: training and validation cohort with online calculator (ARC: Anal Cancer Response Classifier). *Cancer Management and Research*, *11*, 3631–3642. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S197349>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). HIV and Men. Retrieved May 6, 2021, from <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/group/gender/men/cdc-hiv-men.pdf>
- Chen, Y.-J., Liu, A., Tsai, P. T., Vora, N. L., Pezner, R. D., Schultheiss, T. E., & Wong, J. Y. C. (2005). Organ sparing by conformal avoidance intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: dosimetric evaluation of coverage of pelvis and inguinal/femoral nodes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *63*(1), 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.05.052>
- Choi, B. C. K., & Pak, A. W. P. (2005). A catalog of biases in questionnaires. *Preventing Chronic Disease*, *2*(1), A13–A13. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15670466>
- Chuong, M. D., Freilich, J. M., Hoffe, S. E., Fulp, W., Weber, J. M., Almhanna, K., ... Shridhar, R. (2013). Intensity-Modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Gastrointestinal Cancer Research : GCR*, *6*(2), 39–45. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23745158>
- Coffey, K., Beral, V., Green, J., Reeves, G., & Barnes, I. (2015). Lifestyle and reproductive risk factors associated with anal cancer in women aged over 50 years. *British Journal of Cancer*, *112*(9), 1568–1574. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.89>
- Conroy, T., Ducreux, M., Lemanski, C., Francois, E., Giovannini, M., Cvitkovic, F., ... Peiffert, D. (2009). Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC): Definitive analysis of the intergroup ACCORD 03 trial. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(15_suppl), 4033. https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.4033
- Cotter, S. E., Grigsby, P. W., Siegel, B. A., Dehdashti, F., Malyapa, R. S., Fleshman, J. W., ... Myerson, R. J. (2006). FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *65*(3), 720–725. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.009>
- Crooms, J. W., & Kovalcik, P. J. (1985). Anal lesions. When to suspect carcinoma. *Postgraduate Medicine*, *77*(5), 85-88,90.
- Cummings, B. J. (2006, February). Metastatic anal cancer: the search for cure. *Onkologie*. Switzerland. <https://doi.org/10.1159/000090747>
- Daling, J. R., Madeleine, M. M., Johnson, L. G., Schwartz, S. M., Shera, K. A., Wurscher, M. A., ... McDougall, J. K. (2004). Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*, *101*(2), 270–280. <https://doi.org/10.1002/cncr.20365>
- Dapper, H., Habl, G., Hirche, C., Münch, S., Oechsner, M., Mayinger, M., ... Habermehl, D. (2018). Dosimetric quantification of the incidental irradiation of the ‘true’ (deep) ano-inguinal lymphatic drainage of anal cancer patients not described in conventional contouring guidelines. *Acta Oncologica*, *57*, 1–6. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1415459>
- Das, P., Crane, C. H., Eng, C., & Ajani, J. A. (2008). Prognostic factors for squamous cell cancer of the anal canal. *Gastrointestinal Cancer Research : GCR*, *2*(1), 10–14. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19259318>
- Davey, P., Saibil, E. A., & Wong, R. (1996). Bipedal lymphography in the management of carcinoma of the anal canal. *The British Journal of Radiology*, *69*(823), 632–635. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-69-823-632>
- Dawson, L. A., & Sharpe, M. B. (2006). Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *The Lancet. Oncology*, *7*(10), 848–858. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70904-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70904-4)
- de Bree, E., van Ruth, S., Dewit, L. G. H., & Zoetmulder, F. A. N. (2007). High risk of colostomy with primary radiotherapy for anal cancer. *Annals of Surgical Oncology*, *14*(1), 100–108. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9118-5>
- Deimling, G. T., Wagner, L. J., Bowman, K. F., Sterns, S., Kercher, K., & Kahana, B. (2006). Coping among older-adult, long-term cancer survivors. *Psycho-Oncology*, *15*(2), 143–159. <https://doi.org/10.1002/pon.931>
- Denlinger, C. S., & Barsevick, A. M. (2009). The challenges of colorectal cancer survivorship. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, *7*(8), 883–894. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2009.0058>
- Doniga, S. (2013). *Die Fluoreszenzfarbstoff-gestützte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie mittels Indocyanin Grün bei solitären Tumoren*. Charité Berlin.
- DuHamel, K., Schuler, T., Nelson, C., Philip, E., Temple, L., Schover, L., ... Carter, J. (2016). The sexual health of female rectal and anal cancer survivors: results of a pilot randomized psycho-educational intervention

- trial. *Journal of Cancer Survivorship : Research and Practice*, 10(3), 553–563.
<https://doi.org/10.1007/s11764-015-0501-8>
- Edgren, G., & Sparen, P. (2007). Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *The Lancet. Oncology*, 8(4), 311–316. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70043-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70043-8)
- Eng, C., Chang, G. J., You, Y. N., Das, P., Rodriguez-Bigas, M., Xing, Y., ... Wolff, R. A. (2014). The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget*, 5(22), 11133–11142.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.2563>
- Engineer, R., Mallik, S., Mahantshetty, U., & Shrivastava, S. (2010). Impact of radiation dose on locoregional control and survival on squamous cell carcinoma of anal canal. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 95(3), 283–287.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.04.013>
- Engstrom, P. F., Arnoletti, J. P., Benson, A. B. 3rd, Chen, Y.-J., Choti, M. A., Cooper, H. S., ... Willett, C. (2009). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 7(8), 838–881. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2009.0057>
- Faik, J. (2018). *Statistik mit SPSS*. Weinheim: Wiley.
- Faivre-Finn, C., Vicente, D., Kurata, T., Planchard, D., Paz-Ares, L., Vansteenkiste, J. F., ... Antonia, S. J. (2021). Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial. *Journal of Thoracic Oncology : Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 16(5), 860–867. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.12.015>
- Faivre, C., Rougier, P., Ducreux, M., Mitry, E., Lusinchi, A., Lasser, P., ... Eschwege, F. (1999). [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bulletin du cancer*, 86(10), 861–865.
- Faivre, J.-C., Peiffert, D., Vendrely, V., Lemanski, C., Hannoun-Levi, J.-M., Mirabel, X., ... Guillemin, F. (2018). 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). *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 129(3), 463–470. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.08.008>
- Fakhrian, K., Sauer, T., Dinkel, A., Klemm, S., Schuster, T., Molls, M., & Geinitz, H. (2013). Chronic adverse events and quality of life after radiochemotherapy in anal cancer patients. A single institution experience and review of the literature. *Strahlentherapie Und Onkologie : Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]*, 189(6), 486–494. <https://doi.org/10.1007/s00066-013-0314-5>
- Fayers, P M, Aaronson, N.K, Bjordal, K, Groenvold, M, C. D., & A, B. (2001). *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual* (3rd ed.). Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
- Field, A. (2009). *Discovering Statistics Using SPSS* (3rd ed.). SAGE Publications Ltd.
- Fish, R., Sanders, C., Williamson, P. R., & Renehan, A. G. (2017). Core outcome research measures in anal cancer (CORMAC): protocol for systematic review, qualitative interviews and Delphi survey to develop a core outcome set in anal cancer. *BMJ Open*, 7(11), e018726. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018726>
- Flam, M., John, M., Pajak, T. F., Petrelli, N., Myerson, R., Doggett, S., ... Murray, K. (1996). 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. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 14(9), 2527–2539. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.9.2527>
- Fox, L. P., Pasternack, F. R., Geyer, A. S., & Grossman, M. E. (2005, November). Perineal squamous cell cancer in a patient with fistulizing and ulcerating Crohn's disease. *Clinical and Experimental Dermatology*. England. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2005.01884.x>
- Franco, P., Montagnani, F., Arcadipane, F., Casadei, C., Andrikou, K., Martini, S., ... Casadei Gardini, A. (2018). The prognostic role of hemoglobin levels in patients undergoing concurrent chemo-radiation for anal cancer. *Radiation Oncology*, 13(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1035-9>
- Fredman, E. T., Abdel-Wahab, M., & Kumar, A. M. S. (2017). Influence of radiation treatment technique on outcome and toxicity in anal cancer. *Journal of Radiation Oncology*, 6(4), 413–421.
<https://doi.org/10.1007/s13566-017-0326-3>
- Frisch, M., Biggar, R. J., & Goedert, J. J. (2000). Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(18), 1500–1510.
- Frisch, M., Glimelius, B., van den Brule, A. J., Wohlfahrt, J., Meijer, C. J., Walboomers, J. M., ... Melbye, M.

- (1997). Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 337(19), 1350–1358. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711063371904>
- Fuchshuber, P. R., Rodriguez-Bigas, M., Weber, T., & Petrelli, N. J. (1997). Anal canal and perianal epidermoid cancers. *Journal of the American College of Surgeons*, 185(5), 494–505.
- Gallegos-Orozco, J. F., Foxx-Orenstein, A. E., Sterler, S. M., & Stoa, J. M. (2012). Chronic constipation in the elderly. *The American Journal of Gastroenterology*, 107(1), 18–25; quiz 26. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.349>
- Giacalone, A., Quitadamo, D., Zanet, E., Berretta, M., Spina, M., & Tirelli, U. (2013). Cancer-related fatigue in the elderly. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 21(10), 2899–2911. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1897-1>
- Glynne-Jones, R., Nilsson, P. J., Aschele, C., Goh, V., Peiffert, D., Cervantes, A., & Arnold, D. (2014). Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *European Journal of Surgical Oncology : The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 40(10), 1165–1176. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.07.030>
- Glynne-Jones, Rob, Meadows, H., Wan, S., Gollins, S., Leslie, M., Levine, E., ... Sebag-Montefiore, D. (2008). EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 72(1), 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.12.012>
- Glynne-Jones, Rob, Tan, D., Hughes, R., & Hoskin, P. (2016). Squamous-cell carcinoma of the anus: progress in radiotherapy treatment. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 13(7), 447–459. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.218>
- Glynne-Jones, Robert, Adams, R., Lopes, A., & Meadows, H. (2017). Clinical endpoints in trials of chemoradiation for patients with anal cancer. *The Lancet. Oncology*, 18(4), e218–e227. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30190-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30190-0)
- Glynne-Jones, Robert, Sebag-Montefiore, D., Adams, R., Gollins, S., Harrison, M., Meadows, H. M., & Jitlal, M. (2013). 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*, 119(4), 748–755. <https://doi.org/10.1002/cncr.27825>
- Greenall, M. J., Quan, S. H., Stearns, M. W., Urmacher, C., & DeCosse, J. J. (1985). Epidermoid cancer of the anal margin. Pathologic features, treatment, and clinical results. *American Journal of Surgery*, 149(1), 95–101.
- Grew, D., Bitterman, D., Leichman, C. G., Leichman, L., Sanfilippo, N., Moore, H. G., & Du, K. (2015). HIV Infection Is Associated With Poor Outcomes for Patients With Anal Cancer in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Diseases of the Colon and Rectum*, 58(12), 1130–1136. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000476>
- Gunderson, L. L., Winter, K. A., Ajani, J. A., Pedersen, J. E., Moughan, J., Benson, A. B. 3rd, ... Willett, C. G. (2012). 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. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(35), 4344–4351. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.8085>
- Han, K., Cummings, B. J., Lindsay, P., Skliarenko, J., Craig, T., Le, L. W., ... Kim, J. (2014). Prospective Evaluation of Acute Toxicity and Quality of Life After IMRT and Concurrent Chemotherapy for Anal Canal and Perianal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 90(3), 587–594. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.061>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Harrington, C. B., Hansen, J. A., Moskowitz, M., Todd, B. L., & Feuerstein, M. (2010). It's not over when it's over: long-term symptoms in cancer survivors--a systematic review. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 40(2), 163–181. <https://doi.org/10.2190/PM.40.2.c>
- Herold et al. (2012). *Analkarzinom - klinische Präsentation, Diagnostik, Staging*. In: *der Onkologe* (Band 18, N). <https://doi.org/10.1007/s000761-012-2263-5>
- Hirche, C., Dresel, S., Krempien, R., & Hunerbein, M. (2010). Sentinel node biopsy by indocyanine green retention fluorescence detection for inguinal lymph node staging of anal cancer: preliminary experience. *Annals of Surgical Oncology*, 17(9), 2357–2362. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1010-7>
- HIV in Europe Secretariat. (2014). HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings. Retrieved September 18, 2020, from <http://www.eurotest.org/Portals/0/Documents/Guidance.pdf.pdf?ver=2014-01-29-113626-000>

- Hofman, M., Morrow, G. R., Roscoe, J. A., Hickok, J. T., Mustian, K. M., Moore, D. F., ... Fitch, T. R. (2004). Cancer patients' expectations of experiencing treatment-related side effects: a University of Rochester Cancer Center--Community Clinical Oncology Program study of 938 patients from community practices. *Cancer*, *101*(4), 851–857. <https://doi.org/10.1002/cncr.20423>
- Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Morrow, G. R. (2007). Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *The Oncologist*, *12 Suppl 1*, 4–10. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-4>
- Hursting, S. D., & Berger, N. A. (2010). Energy balance, host-related factors, and cancer progression. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *28*(26), 4058–4065. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.27.9935>
- Hursting, S. D., Lashinger, L. M., Wheatley, K. W., Rogers, C. J., Colbert, L. H., Nunez, N. P., & Perkins, S. N. (2008). Reducing the weight of cancer: mechanistic targets for breaking the obesity-carcinogenesis link. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, *22*(4), 659–669. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.08.009>
- Hymes, S. R., Strom, E. A., & Fife, C. (2006). Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *54*(1), 28–46. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.08.054>
- Ibrahim, R., Stewart, R., & Shalabi, A. (2015). PD-L1 blockade for cancer treatment: MEDI4736. *Seminars in Oncology*, *42*(3), 474–483. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.02.007>
- James, R. D., Glynne-Jones, R., Meadows, H. M., Cunningham, D., Myint, A. S., Saunders, M. P., ... Sebag-Montefiore, D. (2013). 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 x 2 factorial trial. *The Lancet. Oncology*, *14*(6), 516–524. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70086-X)
- Jansen, L., Koch, L., Brenner, H., & Arndt, V. (2010). Quality of life among long-term (≥5 years) colorectal cancer survivors--systematic review. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, *46*(16), 2879–2888. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.06.010>
- Jephcott, C. R., Paltiel, C., & Hay, J. (2004). Quality of life after non-surgical treatment of anal carcinoma: a case control study of long-term survivors. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, *16*(8), 530–535. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2004.05.007>
- Jerezek-Fossa, B. A., Marsiglia, H. R., & Orecchia, R. (2002). Radiotherapy-related fatigue. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *41*(3), 317–325. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(01\)00143-3](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(01)00143-3)
- John, M., Pajak, T., Flam, M., Hoffman, J., Markoe, A., Wolkov, H., & Paris, K. (1996). Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *The Cancer Journal from Scientific American*, *2*(4), 205–211.
- Jones, M., Hruby, G., Solomon, M., Rutherford, N., & Martin, J. (2015). The Role of FDG-PET in the Initial Staging and Response Assessment of Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology*, *22*(11), 3574–3581. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4391-9>
- Joseph, K., Vos, L. J., Warkentin, H., Paulson, K., Polkosnik, L.-A., Usmani, N., ... Field, C. (2016). Patient reported quality of life after helical IMRT based concurrent chemoradiation of locally advanced anal cancer. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *120*(2), 228–233. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.06.020>
- Julie, D. R., & Goodman, K. A. (2016). Advances in the Management of Anal Cancer. *Current Oncology Reports*, *18*(3), 20. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0503-3>
- Kachnic, L. A., Tsai, H. K., Coen, J. J., Blaszkowsky, L. S., Hartshorn, K., Kwak, E. L., ... Hong, T. S. (2012). Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *82*(1), 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.09.030>
- Kachnic, L. A., Winter, K., Myerson, R. J., Goodyear, M. D., Willins, J., Esthappan, J., ... Willett, C. G. (2013). 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *86*(1), 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.09.023>
- Khan, F. A., Shukla, A. N., & Joshi, S. C. (2008). Anaemia and cancer treatment: a conceptual change. *Singapore Medical Journal*, *49*(10), 759–764.
- Khatri, V. P., & Chopra, S. (2004). Clinical presentation, imaging, and staging of anal cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, *13*(2), 295–308. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2004.01.001>
- Kim, D. W., Byer, J., Kothari, N., Mahipal, A., Chang, Y. D., & Kim, R. D. (2017). EGFR Inhibitors in Patients with Advanced Squamous Cell Anal Carcinomas: A Single-Institution Experience. *Oncology*, *92*(4), 190–

196. <https://doi.org/10.1159/000452766>
- Kim, S., François, E., André, T., Samalin, E., Jary, M., El Hajbi, F., ... Borg, C. (2018). Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet. Oncology*, *19*(8), 1094–1106. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30321-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30321-8)
- Klemm, P., Miller, M. A., & Fernsler, J. (2000). Demands of illness in people treated for colorectal cancer. *Oncology Nursing Forum*, *27*(4), 633–639.
- Knowles, G., Haigh, R., McLean, C., & Phillips, H. (2015). Late effects and quality of life after chemo-radiation for the treatment of anal cancer. *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society*, *19*(5), 479–485. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2015.02.007>
- Kumar, P. (2000). Tumor hypoxia and anemia: impact on the efficacy of radiation therapy. *Seminars in Hematology*, *37*(4 Suppl 6), 4–8. [https://doi.org/10.1016/s0037-1963\(00\)90061-1](https://doi.org/10.1016/s0037-1963(00)90061-1)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, A. (2021). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Retrieved January 5, 2021, from <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). (2020). Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen). Retrieved September 17, 2020, from <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>
- Lennon, H., Sperrin, M., Badrick, E., & Renehan, A. G. (2016). The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Current Oncology Reports*, *18*(9), 56. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0539-4>
- Levy, A., Azria, D., Pignon, J.-P., Delarochefordiere, A., Martel-Lafay, I., Rio, E., ... Deutsch, E. (2015, March). Low response rate after cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: long-term results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Ireland. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.02.008>
- Li, Y., Yan, H., Zhang, Y., Li, Q., Yu, L., Li, Q., ... Ding, Y. (2020). Alterations of the Gut Microbiome Composition and Lipid Metabolic Profile in Radiation Enteritis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Retrieved from <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2020.541178>
- Lindberg, K., Grozman, V., Karlsson, K., Lindberg, S., Lax, I., Wersäll, P., ... Lewensohn, R. (2021). The HILUS-Trial—a Prospective Nordic Multicenter Phase 2 Study of Ultracentral Lung Tumors Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*, *16*(7), 1200–1210. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.03.019>
- Liu, J., Liu, C., & Yue, J. (2021). Radiotherapy and the gut microbiome: facts and fiction. *Radiation Oncology*, *16*(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01735-9>
- Lundby, L., Krogh, K., Jensen, V. J., Gandrup, P., Qvist, N., Overgaard, J., & Laurberg, S. (2005). Long-term anorectal dysfunction after postoperative radiotherapy for rectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*, *48*(7), 1343–1349; discussion 1349-52; author reply 1352. <https://doi.org/10.1007/s10350-005-0049-1>
- Lurie, R. H., Cancer, C., & Cooper, H. S. (2017). Anal Carcinoma Version 1.2017. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Anal Carcinoma*.
- MacDonald, L. D., & Anderson, H. R. (1984). Stigma in patients with rectal cancer: a community study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *38*(4), 284–290. <https://doi.org/10.1136/jech.38.4.284>
- Martin, D., Balermipas, P., Winkelmann, R., Rödel, F., Rödel, C., & Fokas, E. (2018). Anal squamous cell carcinoma – State of the art management and future perspectives. *Cancer Treatment Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.02.001>
- Martin, D., Rödel, C., & Fokas, E. (2020). RADIANCE – Radiochemotherapie mit oder ohne Durvalumab in der Behandlung des Analkarzinoms: eine randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie. *Forum*. <https://doi.org/10.1007/s12312-020-00839-3>
- Martin, D., Rödel, F., Winkelmann, R., Balermipas, P., Rödel, C., & Fokas, E. (2017). Peripheral Leukocytosis Is Inversely Correlated with Intratumoral CD8+ T-Cell Infiltration and Associated with Worse Outcome after Chemoradiotherapy in Anal Cancer. *Frontiers in Immunology*, *8*, 1225. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01225>
- Martin, F. T., Kavanagh, D., & Waldron, R. (2009). Squamous cell carcinoma of the anal canal. *The Surgeon: Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, *7*(4), 232–237.
- Matthews, J. H. L., Burmeister, B. H., Borg, M., Capp, A. L., Joseph, D., Thompson, K. M., ... Spry, N. A. (2011). T1-2 anal carcinoma requires elective inguinal radiation treatment--the results of Trans Tasman Radiation Oncology Group study TROG 99.02. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *98*(1), 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.10.005>

- McMillan, D. C. (2009). Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12(3), 223–226. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32832a7902>
- Meyer, J. E., Panico, V. J. A., Marconato, H. M. F., Sherr, D. L., Christos, P., & Pirog, E. C. (2013). HIV positivity but not HPV/p16 status is associated with higher recurrence rate in anal cancer. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 44(4), 450–455. <https://doi.org/10.1007/s12029-013-9543-1>
- Meyer, M. (2017). Bayerisches Krebsregister. Retrieved October 24, 2017, from <http://www.krebsregister-bayern.de/>
- Mirghani, H., Sturgis, E. M., Auperin, A., Monsonego, J., & Blanchard, P. (2017). Is there an increased risk of cancer among spouses of patients with an HPV-related cancer: A systematic review. *Oral Oncology*, 67, 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.02.024>
- Mistrangelo, M., Pelosi, E., Bello, M., Ricardi, U., Milanesi, E., Cassoni, P., ... Morino, M. (2012). Role of positron emission tomography-computed tomography in the management of anal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 84(1), 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.048>
- Mondaca, S., Chatila, W. K., Bates, D., Hechtman, J. F., Cercek, A., Segal, N. H., ... Yaeger, R. (2019). FOLFCIS Treatment and Genomic Correlates of Response in Advanced Anal Squamous Cell Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 18(1), e39–e52. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.09.005>
- Morris, V. K., Salem, M. E., Nimeiri, H., Iqbal, S., Singh, P., Ciombor, K., ... Eng, C. (2017). Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet. Oncology*, 18(4), 446–453. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30104-3)
- Muirhead, R., Drinkwater, K., O’Cathail, S. M., Adams, R., Glynne-Jones, R., Harrison, M., ... Gilbert, D. C. (2017). Initial Results from the Royal College of Radiologists’ UK National Audit of Anal Cancer Radiotherapy 2015. *Clinical Oncology*, 29(3), 188–197. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.10.005>
- Murdoch, M., Simon, A. B., Polusny, M. A., Bangerter, A. K., Grill, J. P., Noorbaloochi, S., & Partin, M. R. (2014). Impact of different privacy conditions and incentives on survey response rate, participant representativeness, and disclosure of sensitive information: a randomized controlled trial. *BMC Medical Research Methodology*, 14, 90. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-90>
- National Cancer Institute. (n.d.). SEER Cancer Statistics Review. Based on data from SEER 18 2010–2016. Retrieved August 16, 2020, from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>
- Nigro, N. D., Seydel, H. G., Considine, B., Vaitkevicius, V. K., Leichman, L., & Kinzie, J. J. (1983). Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*, 51(10), 1826–1829. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830515\)51:10<1826::aid-cnrc2820511012>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830515)51:10<1826::aid-cnrc2820511012>3.0.co;2-1)
- Nigro, N. D., Vaitkevicius, V. K., & Considine, B. J. (1974). Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Diseases of the Colon and Rectum*, 17(3), 354–356.
- Nilsson, P. J., Svensson, C., Goldman, S., & Glimelius, B. (2002). Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *The British Journal of Surgery*, 89(11), 1425–1429. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2002.02231.x>
- Nilsson, P. J., Svensson, C., Goldman, S., Ljungqvist, O., & Glimelius, B. (2005). Epidermoid anal cancer: a review of a population-based series of 308 consecutive patients treated according to prospective protocols. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 61(1), 92–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.03.034>
- Nordsmark, M., Bentzen, S. M., Rudat, V., Brizel, D., Lartigau, E., Stadler, P., ... Overgaard, J. (2005). Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 77(1), 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.06.038>
- Northover, J., Glynne-Jones, R., Sebag-Montefiore, D., James, R., Meadows, H., Wan, S., ... Ledermann, J. (2010). Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *British Journal of Cancer*, 102(7), 1123–1128. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605605>
- Nutting, C., Dearnaley, D. P., & Webb, S. (2000). Intensity modulated radiation therapy: a clinical review. *The British Journal of Radiology*, 73(869), 459–469. <https://doi.org/10.1259/bjr.73.869.10884741>
- Oblak, I., Cesnjevar, M., Anzic, M., Hadzic, J. B., Ermenc, A. S., Anderluh, F., ... Korosec, P. (2016). The impact of anaemia on treatment outcome in patients with squamous cell carcinoma of anal canal and anal margin. *Radiology and Oncology*, 50(1), 113–120. <https://doi.org/10.1515/raon-2015-0015>
- Oehler-Jänne, C., Huguet, F., Provencher, S., Seifert, B., Negretti, L., Riener, M.-O., ... Ciernik, I. F. (2008). HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical*

- Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(15), 2550–2557.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.2348>
- Olivatto, L. O., Vieira, F. M., Pereira, B. V., Victorino, A. P., Bezerra, M., Araujo, C. M., ... Ferreira, C. G. (2013). Phase 1 study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy in patients with locally advanced anal canal carcinoma. *Cancer*, 119(16), 2973–2980.
<https://doi.org/10.1002/cncr.28045>
- Oliveira, S. C. R., Moniz, C. M. V., Riechelmann, R., Alex, A. K., Braghirolli, M. I., Bariani, G., ... Hoff, P. M. G. (2016). Phase II Study of Capecitabine in Substitution of 5-FU in the Chemoradiotherapy Regimen for Patients with Localized Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 47(1), 75–81. <https://doi.org/10.1007/s12029-015-9790-4>
- Olsen, J. R., Moughan, J., Myerson, R., Abitbol, A., Doncals, D. E., Johnson, D., ... Kachnic, L. (2017). Predictors of Radiation Therapy-Related Gastrointestinal Toxicity From Anal Cancer Dose-Painted Intensity Modulated Radiation Therapy: Secondary Analysis of NRG Oncology RTOG 0529. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 98(2), 400–408.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.005>
- Omichi, K., Mizuno, T., Okuno, M., Tzeng, C.-W. D., Conrad, C., Chun, Y. S., ... Vauthey, J.-N. (2017). Long term outcome after resection of liver metastases from squamous cell carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology : The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 43(11), 2129–2134. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.09.006>
- Ortholan, C., Ramaioli, A., Peiffert, D., Lusinchi, A., Romestaing, P., Chauveinc, L., ... Gerard, J. P. (2005). Anal canal carcinoma: early-stage tumors < or =10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 62(2), 479–485. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.09.060>
- Ott, P. A., Piha-Paul, S. A., Munster, P., Pishvaian, M. J., van Brummelen, E. M. J., Cohen, R. B., ... Bennouna, J. (2017). Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(5), 1036–1041. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx029>
- Otto, K. (2008). Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Medical Physics*, 35(1), 310–317. <https://doi.org/10.1118/1.2818738>
- Ozgen, Z., Ozden, S., Atasoy, B. M., Ozyurt, H., Gencosmanoglu, R., & Imeryuz, N. (2015). Long-term effects of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by sphincter-preserving resection on anal sphincter function in relation to quality of life among locally advanced rectal cancer patients: a cross-sectional analysis. *Radiation Oncology (London, England)*, 10, 168. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0479-4>
- Palma, D. A., Olson, R., Harrow, S., Gaede, S., Louie, A. V., Haasbeek, C., ... Senan, S. (2020). Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 38(25), 2830–2838.
<https://doi.org/10.1200/JCO.20.00818>
- Pan, Y. Bin, Maeda, Y., Wilson, A., Glynne-Jones, R., & Vaizey, C. J. (2018). Late gastrointestinal toxicity after radiotherapy for anal cancer: a systematic literature review. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 57(11), 1427–1437. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1503713>
- Papillon, J., & Montbarbon, J. F. (1987). Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Diseases of the Colon and Rectum*, 30(5), 324–333.
- Patel, H. S., Silver, A. R. J., & Northover, J. M. A. (2007). Anal cancer in renal transplant patients. *International Journal of Colorectal Disease*, 22(1), 1–5. <https://doi.org/10.1007/s00384-005-0023-3>
- Pawlik, T. M., Gleisner, A. L., Bauer, T. W., Adams, R. B., Reddy, S. K., Clary, B. M., ... Elias, D. (2007). Liver-directed surgery for metastatic squamous cell carcinoma to the liver: results of a multi-center analysis. *Annals of Surgical Oncology*, 14(10), 2807–2816. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9467-8>
- Peiffert, D., Tournier-Rangear, L., Gerard, J.-P., Lemanski, C., Francois, E., Giovannini, M., ... Ducreux, M. (2012). Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(16), 1941–1948.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.4837>
- Pepek, J. M., Willett, C. G., & Czito, B. G. (2010). Radiation therapy advances for treatment of anal cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 8(1), 123–129.
- Pesi, B., Scaringi, S., Di Martino, C., Batignani, G., Giudici, F., Bisogni, D., ... Bechi, P. (2017). Results of Surgical Salvage Treatment for Anal Canal Cancer: A Retrospective Analysis with Overview of the Literature. *Digestive Surgery*, 34(5), 380–386. <https://doi.org/10.1159/000453589>
- Pintor, M. P., Northover, J. M., & Nicholls, R. J. (1989). Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital

- from 1948 to 1984. *The British Journal of Surgery*, 76(8), 806–810.
- PLATO Trial. PersonaLising anal cancer radioTherapy dOse e incorporating ACT3, ACT4 and ACT5. (n.d.). <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/ISRCTN88455282>
- Platzer, W., & Shiozawa, T. (2018). Beckenboden. In W. Platzer & T. Shiozawa (Eds.) (12., aktua). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-149537>
- Provencher, S., Oehler, C., Lavertu, S., Jolicoeur, M., Fortin, B., & Donath, D. (2010). Quality of life and tumor control after short split-course chemoradiation for anal canal carcinoma. *Radiation Oncology (London, England)*, 5, 41. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-5-41>
- Raptis, D., Schneider, I., Matzel, K. E., Ott, O., Fietkau, R., & Hohenberger, W. (2015). The differential diagnosis and interdisciplinary treatment of anal carcinoma. *Deutsches Arzteblatt International*, 112(14), 243–249. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0243>
- Respini, D., Jacobsen, P. B., Thors, C., Tralongo, P., & Balducci, L. (2003). The prevalence and correlates of fatigue in older cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 47(3), 273–279. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(02\)00176-2](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(02)00176-2)
- Robert-Koch-Institut, & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2019). *Krebs in Deutschland für 2015/2016* (12. Auflage). Berlin: Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. <https://doi.org/10.25646/5977>
- Rogers, J. E., Ohinata, A., Silva, N. N., Mehdizadeh, A., & Eng, C. (2016). Epidermal growth factor receptor inhibition in metastatic anal cancer. *Anti-Cancer Drugs*, 27(8), 804–808. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000383>
- Roldan, G. B., Chan, A. K. P., Buckner, M., Magliocco, A. M., & Doll, C. M. (2010). The prognostic value of hemoglobin in patients with anal cancer treated with chemoradiotherapy. *Diseases of the Colon and Rectum*, 53(8), 1127–1134. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181d964c1>
- Roohipour, R., Patil, S., Goodman, K. A., Minsky, B. D., Wong, W. D., Guillem, J. G., ... Temple, L. K. F. (2008). Squamous-cell carcinoma of the anal canal: predictors of treatment outcome. *Diseases of the Colon and Rectum*, 51(2), 147–153. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-9125-z>
- Rosenthal, A., Israilevich, R., & Moy, R. (2019). Management of acute radiation dermatitis: A review of the literature and proposal for treatment algorithm. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(2), 558–567. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.047>
- Rughani, A. I., Lin, C., Tranmer, B. I., & Wilson, J. T. (2011). Anal cancer with cerebral metastasis: a case report. *Journal of Neuro-Oncology*, 101(1), 141–143. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0218-5>
- Rusten, E., Rekestad, B. L., Undseth, C., Al-Haidari, G., Hanekamp, B., Hernes, E., ... Guren, M. G. (2017). Target volume delineation of anal cancer based on magnetic resonance imaging or positron emission tomography. *Radiation Oncology (London, England)*, 12(1), 147. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0883-z>
- Ryan, D. P., Compton, C. C., & Mayer, R. J. (2000). Carcinoma of the anal canal. *The New England Journal of Medicine*, 342(11), 792–800. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003163421107>
- Salama, J. K., Mell, L. K., Schomas, D. A., Miller, R. C., Devisetty, K., Jani, A. B., ... Chmura, S. J. (2007). Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(29), 4581–4586. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.0170>
- Salati, S. A., & Al Kadi, A. (2012). Anal cancer - a review. *International Journal of Health Sciences*, 6(2), 206–230.
- Saleem, A. M., Paulus, J. K., Shapter, A. P., Baxter, N. N., Roberts, P. L., & Ricciardi, R. (2011). Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasm. *Obstetrics and Gynecology*, 117(3), 643–649. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820bfb16>
- Salvo, N., Barnes, E., van Draanen, J., Stacey, E., Mitera, G., Breen, D., ... De Angelis, C. (2010). Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 17(4), 94–112. <https://doi.org/10.3747/co.v17i4.493>
- Schernberg, A., Escande, A., Rivin Del Campo, E., Ducreux, M., Nguyen, F., Goere, D., ... Deutsch, E. (2017). Leukocytosis and neutrophilia predicts outcome in anal cancer. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 122(1), 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.12.009>
- Schiller, D. E., Cummings, B. J., Rai, S., Le, L. W., Last, L., Davey, P., ... Swallow, C. J. (2007). Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Annals of Surgical Oncology*, 14(10), 2780–2789. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9491-8>
- Schlienger, M., Krzisch, C., Pene, F., Marin, J. L., Gindrey-Vie, B., Mauban, S., ... Parc, R. (1989). Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases.

- International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 17(6), 1141–1151.
- Schwarz, R., & Hinz, A. (2001). Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer*, 37, 1345–1351.
- Sekhar, H., Zwahlen, M., Trelle, S., Malcomson, L., Kochhar, R., Saunders, M. P., ... Renehan, A. G. (2017). Nodal stage migration and prognosis in anal cancer: a systematic review, meta-regression, and simulation study. *The Lancet Oncology*, 18(10), 1348–1359. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30456-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30456-4)
- Shamloul, R., & Ghanem, H. (2013). Erectile dysfunction. *Lancet (London, England)*, 381(9861), 153–165. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60520-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60520-0)
- Shiels, M. S., Kreimer, A. R., Coghill, A. E., Darragh, T. M., & Devesa, S. S. (2015). Anal Cancer Incidence in the United States, 1977-2011: Distinct Patterns by Histology and Behavior. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 24(10), 1548–1556. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0044>
- Siegel, K., Lekas, H.-M., & Maheshwari, D. (2012). Causal attributions for fatigue by older adults with advanced cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 44(1), 52–63. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.07.013>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). Cancer Statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
- Siegenbeek van Heukelom, M. L., Marra, E., de Vries, H. J. C., Schim van der Loeff, M. F., & Prins, J. M. (2017). Risk factors for anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive MSM: is targeted screening possible? *AIDS (London, England)*, 31(16), 2295–2301. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001639>
- Siewert, J. R. (2005). [Oncological surgery -- surgical oncology]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 130(25–26), 1566–1567. <https://doi.org/10.1055/s-2005-870866>
- Silverberg, M. J., Lau, B., Justice, A. C., Engels, E., Gill, M. J., Goedert, J. J., ... Dubrow, R. (2012). Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54(7), 1026–1034. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1012>
- Singh, R., Nime, F., & Mittelman, A. (1981). Malignant epithelial tumors of the anal canal. *Cancer*, 48(2), 411–415.
- Sodergren, S., Darlington, A.-S., Johnson, C., & Vassiliou, V. (2019). EORTC QLQ-ANL27. Retrieved June 9, 2019, from <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-anl27/>
- Sodergren, S C, Gilbert, A., Darlington, A.-S., & Vassiliou, V. (2019). Anal Cancer: Putting Health-Related Quality of Life at the Forefront. *Clinical Oncology*, 31(2), 69–71. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.10.010>
- Sodergren, Samantha C., Vassiliou, V., Dennis, K., Tomaszewski, K. A., Gilbert, A., Glynne-Jones, R., ... Johnson, C. D. (2015). Systematic review of the quality of life issues associated with anal cancer and its treatment with radiochemotherapy. *Supportive Care in Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2879-2>
- Sodergren, Samantha C, Johnson, C. D., Gilbert, A., Tomaszewski, K. A., Chu, W., Chung, H. T., ... Vassiliou, V. (2018). Phase I-III development of the EORTC QLQ-ANL27, a health-related quality of life questionnaire for anal cancer. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 126(2), 222–228. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.11.018>
- Sterner, A., Derwinger, K., Staff, C., Nilsson, H., & Angenete, E. (2019). Quality of life in patients treated for anal carcinoma—a systematic literature review. *International Journal of Colorectal Disease*, 34(9), 1517–1528. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03342-x>
- Sterzing, F., Schubert, K., Sroka-Perez, G., Kalz, J., Debus, J., & Herfarth, K. (2008). Helical Tomotherapy. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 184(1), 8–14. <https://doi.org/10.1007/s00066-008-1778-6>
- Sunesen, K. G., Nørgaard, M., Lundby, L., Havsteen, H., Buntzen, S., Thorlacius-Ussing, O., & Laurberg, S. (2015). Long-term anorectal, urinary and sexual dysfunction causing distress after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicentre cross-sectional questionnaire study. *Colorectal Disease*, 17(11), O230–O239. <https://doi.org/10.1111/codi.13076>
- Tokar, M., Bobilev, D., Zalmanov, S., Geffen, D. B., & Walfisch, S. (2006). Combined multimodal approach to the treatment of metastatic anal carcinoma: report of a case and review of the literature. *Onkologie*, 29(1–2), 30–32. <https://doi.org/10.1159/000089798>
- Tougeron, D., Tougeron-Brousseau, B., Nasser, Z., Benzerroug, M., Lefebure, B., Hamidou, H., ... Muraine, M. (2009). Unusual iris metastasis from anal cancer: a case report. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 41(7), e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2007.11.023>
- Tournier-Rangeard, L., Mercier, M., Peiffert, D., Gerard, J.-P., Romestaing, P., Lemanski, C., ... Denis, B.

- (2008). Radiochemotherapy of locally advanced anal canal carcinoma: Prospective assessment of early impact on the quality of life (randomized trial ACCORD 03). *Radiotherapy and Oncology*, 87(3), 391–397. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.12.004>
- Trautmann, T. G., & Zuger, J. H. (2005). Positron Emission Tomography for pretreatment staging and posttreatment evaluation in cancer of the anal canal. *Molecular Imaging and Biology : MIB : The Official Publication of the Academy of Molecular Imaging*, 7(4), 309–313. <https://doi.org/10.1007/s11307-005-0003-6>
- Treder, M., Janssen, S., Schild, S. E., & Rades, D. (2019). Results of Tri-Modality Therapy for Rectal Cancer in Elderly Patients. *Anticancer Research*, 39(11), 6217–6222. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13830>
- UICC. (2018). *TNM Classification of Malignant Tumours - changes between the 7th and 8th editions*. Geneva.
- UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. (1996). Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet (London, England)*, 348(9034), 1049–1054.
- Van Damme, N., Deron, P., Van Roy, N., Demetter, P., Bols, A., Van Dorpe, J., ... Peeters, M. (2010). Epidermal growth factor receptor and K-RAS status in two cohorts of squamous cell carcinomas. *BMC Cancer*, 10, 189. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-189>
- van der Zee, R. P., Richel, O., de Vries, H. J. C., & Prins, J. M. (2013). The increasing incidence of anal cancer: can it be explained by trends in risk groups? *The Netherlands Journal of Medicine*, 71(8), 401–411.
- Varlotto, J., & Stevenson, M. A. (2005). Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 63(1), 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.04.049>
- Vaupel, P., Mayer, A., & Höckel, M. (2006). Impact of Hemoglobin Levels on Tumor Oxygenation: the Higher, the Better? *Strahlentherapie Und Onkologie*, 182(2), 63–71. <https://doi.org/10.1007/s00066-006-1543-7>
- Vieira, R. A. C., Lopes, A., Almeida, P. A. C., Rossi, B. M., Nakagawa, W. T., Ferreira, F. O., & Melo, C. A. (2004). Prognostic factors in locally advanced colon cancer treated by extended resection. *Revista Do Hospital Das Clinicas*, 59(6), 361–368. <https://doi.org/10.1590/s0041-87812004000600009>
- Vogelzang, N. J., Breitbart, W., Cella, D., Curt, G. A., Groopman, J. E., Horning, S. J., ... Portenoy, R. K. (1997). Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Seminars in Hematology*, 34(3 Suppl 2), 4–12.
- Vuong, T., Kopeck, N., Ducruet, T., Portelance, L., Faria, S., Bahoric, B., & Devic, S. (2007). Conformal therapy improves the therapeutic index of patients with anal canal cancer treated with combined chemotherapy and external beam radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 67(5), 1394–1400. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.11.038>
- Wade, D. S., Herrera, L., Castillo, N. B., & Petrelli, N. J. (1989). Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 169(3), 238–242.
- Wannenmacher, M., Wenz, F., & Debus, J. (2013). *Strahlentherapie (2. Auflage)*. Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-88305-0>
- Weintraub, N. L., Jones, W. K., & Manka, D. (2010). Understanding radiation-induced vascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(12), 1237–1239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.053>
- Welzel, G., Hagele, V., Wenz, F., & Mai, S. K. (2011). Quality of life outcomes in patients with anal cancer after combined radiochemotherapy. *Strahlentherapie Und Onkologie : Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]*, 187(3), 175–182. <https://doi.org/10.1007/s00066-010-2175-5>
- Whistance, R. N., Conroy, T., Chie, W., Costantini, A., Sezer, O., Koller, M., ... Blazeby, J. M. (2009). Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 45(17), 3017–3026. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.08.014>
- Wilson, S. M., Behars, O. H., & Manson, R. (1976). Squamous cell carcinoma of the anus. *Surgery Annual*, 8, 297–303.
- Wittekindt, C., Wagner, S., Mayer, C. S., & Klußmann, J. P. (2012). [Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer]. *Laryngo- rhino- otologie*, 91 Suppl 1, S1-26. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297241>
- Wu, F. C., Tajar, A., Beynon, J. M., Pye, S. R., Silman, A. J., Finn, J. D., ... Group, E. (2010). Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *The New England Journal of Medicine*, 363(2), 123–135. Retrieved from <https://facultyopinions.com/3674958>
- Yeoh, E. K., Horowitz, M., Russo, A., Muecke, T., Robb, T., & Chatterton, B. E. (1993). Gastrointestinal function in chronic radiation enteritis--effects of loperamide-N-oxide. *Gut*, 34(4), 476–482. <https://doi.org/10.1136/gut.34.4.476>

- Yu, H., Frank, C., Hemminki, A., Sundquist, K., & Hemminki, K. (2017). Other cancers in lung cancer families are overwhelmingly smoking-related cancers. *ERJ Open Research*, 3(2). <https://doi.org/10.1183/23120541.00006-2017>
- Zampino, M. G., Magni, E., Sonzogni, A., & Renne, G. (2009). K-ras status in squamous cell anal carcinoma (SCC): it's time for target-oriented treatment? *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 65(1), 197–199. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1117-3>
- Zbar, A. P., Fenger, C., Efron, J., Beer-Gabel, M., & Wexner, S. D. (2002). The pathology and molecular biology of anal intraepithelial neoplasia: comparisons with cervical and vulvar intraepithelial carcinoma. *International Journal of Colorectal Disease*, 17(4), 203–215. <https://doi.org/10.1007/s00384-001-0369-0>
- Zhang, B., Mo, Z., Du, W., Wang, Y., Liu, L., & Wei, Y. (2015). Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, 51(11), 1041–1046. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.08.005>
- Zhao, Y., Zhang, J., Han, X., & Fan, S. (2019). Total body irradiation induced mouse small intestine senescence as a late effect. *Journal of Radiation Research*, 60(4), 442–450. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrz026>
- Zimmermann, F., Adam, M., Tympner, C., Stollfuß, J., & Nüssler, V. (2007). Diagnostik und therapie des analkarzinoms. *Coloproctology*, 29(1), 23–36. <https://doi.org/10.1007/s00053-007-7004-7>

10 Anhang

Fragebogen QLQ-C30

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, 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 Geburtsdatum (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
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden

**EORTC QLQ-ANL27**

Patienten berichten manchmal die folgenden Symptome oder Probleme. Bitte geben Sie an, in welchem Ausmaß Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche erlebt haben. Markieren Sie bitte die Zahl, die am besten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Hatten Sie ungewollte Stuhl- oder Schleimabgänge aus Ihrem After (Darmausgang)?	1	2	3	4
32. Hatten Sie häufig Stuhlgang?	1	2	3	4
33. War der Stuhlgang schmerzhaft?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Schmerzen/Beschwerden im Bereich Ihres Afters (Darmausgangs)?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Schmerzen beim Sitzen?	1	2	3	4
36. War es Ihnen unangenehm, bestimmte Positionen einzunehmen (z. B. das Liegen)?	1	2	3	4
37. Waren die behandelten Bereiche schmerzempfindlich?	1	2	3	4
38. Hatten Sie in den behandelten Bereichen Jucken oder Hautreizungen?	1	2	3	4
39. Mussten Sie häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
40. Hatten Sie Schwellungen in Ihren Beinen oder Knöcheln?	1	2	3	4
41. Hatten Sie Probleme, das Haus zu verlassen, weil Sie immer in der Nähe einer Toilette sein mussten?	1	2	3	4
42. Mussten Sie sich öfter säubern?	1	2	3	4
43. Hatten Sie Probleme, Aktivitäten voranzuplanen (z. B. Freunde zu treffen)?	1	2	3	4

Beantworten Sie die folgenden Fragen NUR, WENN SIE KEINEN STOMABEUTEL TRAGEN. Fahren Sie ansonsten mit der Frage 47 fort:

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
44. Hatten Sie Probleme mit Winden?	1	2	3	4
45. Wenn Sie Stuhldrang verspürten, mussten Sie sich dann beeilen, auf die Toilette zu kommen?	1	2	3	4
46. Hatten Sie das Gefühl, Ihren Darm nicht vollständig entleeren zu können?	1	2	3	4

Bitte gehen Sie zur nächsten Seite

Beantworten Sie die folgenden Fragen bitte NUR, WENN SIE EINEN STOMABEUTEL TRAGEN. Fahren Sie ansonsten mit der Frage 50 fort:

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
47. War die Haut um Ihr Stoma wund?	1	2	3	4
48. Hatten Sie ungewollte Stuhlabgänge aus Ihrem Stomabeutel?	1	2	3	4
49. Hatten Sie ungewollte Gasentweichungen/abgehende Blähungen aus Ihrem Stomabeutel?	1	2	3	4

Während der letzten 4 Wochen:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
50. Waren Sie sexuell aktiv?	1	2	3	4
51. Wie sehr waren Sie an Sex interessiert?	1	2	3	4
52. Hatte die Krankheit oder die Behandlung negative Auswirkungen auf Ihr Sexualleben?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Schmerzen beim sexuellen Verkehr?	1	2	3	4

<u>Nur für Männer:</u>	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
54. Hatten Sie Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten?	1	2	3	4

<u>Nur für Frauen:</u> Diese Fragen beziehen sich auf sexuelle Aktivitäten oder die Anwendung eines vaginalen Dehnens:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
55. Hat sich Ihre Scheide trocken angefühlt?	1	2	3	4
56. Hat sich Ihre Scheide verengt angefühlt?	1	2	3	4
57. War Ihre Scheide schmerzhaft?	1	2	3	4

11 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. S. Combs bedanken, der Direktorin der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, die mir die Möglichkeit gab meine Dissertation in ihrer Abteilung zu erstellen.

Zudem danke ich ganz besonders meinem Betreuer Herrn Dr. med. H. Dapper, dessen Anleitung und Betreuung die Grundlage für meine Arbeit dargestellt und dessen Unterstützung mich während der ganzen Arbeit begleitet hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei dem Statistik-Team des Klinikums Rechts der Isar bedanken, für die stets freundliche Unterstützung bei jeglichen Fragen zur Auswertung meiner Arbeit.

Meiner Familie, insbesondere meiner Eltern, und meinen Freunden danke ich für die geduldige und tatkräftige Unterstützung meiner Arbeit.