

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Radiologie  
Klinik für Strahlentherapie  
Direktor: Prof. Dr. Claus Rödel

**Untersuchung von Rezidivmustern nach Radiochemotherapie  
vom Analkarzinom**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Carlotta Marianne Holderrieth

aus Heilbronn

Frankfurt am Main, 2023



Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons – Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitung 4.0

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem  
Referent: Prof. Dr. Emmanouil Fokas  
Korreferent: Prof. Dr. Dr. Albrecht Piiper  
Tag der mündlichen Prüfung: 25.09.2023

## Inhaltsverzeichnis

Schriftliche Erklärung	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
1 Zusammenfassung	9
2 Abstract	10
3 Einleitung	11
3.1 Epidemiologie	11
3.2 Anatomie und Histologie	12
3.3 Ätiologie und Risikofaktoren	14
3.4 Diagnostik und Staging	16
3.5 Therapie	19
3.6 Rezidiv/Fehlendes Ansprechen nach Radiochemotherapie	23
4 Material und Methoden	26
4.1 Ein- und Ausschlusskriterien	26
4.2 Datenerhebung und Statistische Auswertung	27
5 Ergebnisse	28
5.1 Patientencharakteristika	28
5.2 Tumor-Staging	31
5.3 Tumorfrees Überleben	36
5.4 Gesamtüberleben	43
5.5 Befallsmuster der Rezidive	53
6 Diskussion	74
7 Anhang	82
8 Literaturverzeichnis	88
9 Lebenslauf	94
10 Danksagung	95

## Schriftliche Erklärung

### Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Untersuchung von Rezidivmustern nach Radiochemotherapie vom Analkarzinom

am Zentrum der Radiologie in der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Emmanouil Fokas mit Unterstützung durch PD Dr. Daniel Martin ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Darmstadt, 13.03.23

(Ort, Datum)

  
\_\_\_\_\_

(Unterschrift)

## Abkürzungsverzeichnis

APR	Abdominoperineale Rektumexstirpation
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ED	Erstdiagnose
FM	Fernmetastase(n)
Gy	Gray
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HP-Virus	Humanes Papilloma-Virus
HR	Hazard-Ratio
i.v.	intravenös
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
KOF	Körper-Oberfläche
KPS	Karnofsky-Performance-Status
LK	Lymphknoten
Loko	Lokoregionäres Rezidiv
LR	Lokalrezidiv
MRT	Magnetresonanztomographie
MSM	Man who have sex with man
PET	Positronenemissionstomographie
R-Klassifikation	Residual-Klassifikation
RT	Bestrahlungstag
Std	Standardabweichung
UICC-Stadium	Union internationale contre le cancer-Stadium

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Inzidenz des Analkarzinoms des Vereinigten Königreichs .....	12
Abbildung 3-2: Anatomie: Frontalschnitt durch das Becken .....	13
Abbildung 5-1: Altersverteilung in Jahren bei ED des Analkarzinoms .....	29
Abbildung 5-2: Verteilung der Rezidive nach Lokalisation.....	35
Abbildung 5-3: Tumorfrees Überleben der Gesamtkohorte in Monaten .....	37
Abbildung 5-4: Tumorfrees Überleben in Bezug auf den KPS.....	40
Abbildung 5-5: Tumorfrees Überleben in Bezug auf die T-Kategorie .....	41
Abbildung 5-6: Tumorfrees Überleben in Bezug auf die Klinische Remission .	43
Abbildung 5-7: Gesamtüberleben.....	44
Abbildung 5-8: Gesamtüberleben in Bezug auf den KPS.....	47
Abbildung 5-9: Gesamtüberleben in Bezug auf die T1/2- und T3/4-Kategorie .	48
Abbildung 5-10: Gesamtüberleben in Bezug auf das UICC-Stadium .....	49
Abbildung 5-11: Gesamtüberleben in Bezug auf die Klinische Remission .....	50
Abbildung 5-12: Gesamtüberleben in Bezug auf das tumorfreie Überleben.....	51
Abbildung 5-13: Gesamtüberleben von 1.RT bis Todesereignis in Abhängigkeit vom tumorfreien Überleben .....	53
Abbildung 5-14: Zeitlicher Abstand vom 1.RT bis Diagnose des LRs .....	56
Abbildung 5-15: Tumorfrees Überleben in Bezug auf das Auftreten des LRs .	57
Abbildung 5-16: Gesamtüberleben in Bezug auf LR und weitere Rezidive .....	58
Abbildung 5-17: Zeitlicher Abstand vom 1.RT bis lokales/lokoreg. Rezidiv .....	58
Abbildung 5-18: Zeitlicher Abstand vom 1.RT bis Diagnose FM .....	60
Abbildung 5-19: Tumorfrees Überleben in Bezug auf das Auftreten von FM...	61
Abbildung 5-20: Gesamtüberleben in Bezug auf das Auftreten von FM.....	62
Abbildung 5-21: Verteilung der T-Kategorien in Bezug auf Auftreten von FM ..	64
Abbildung 5-22: Verteilung der UICC-Stadien in Bezug auf Auftreten von FM.	65
Abbildung 5-23: Zeitlicher Abstand vom 1. RT bis LR/FM.....	66
Abbildung 5-24: Tumorfrees Überleben von "Isoliert LR" und "LR und FM" ....	67
Abbildung 5-25: Gesamtüberleben von „Isoliert LR“ und „LR und FM“ .....	68
Abbildung 5-26: Zeitlicher Verlauf des Auftretens der einzelnen Rezidive .....	69
Abbildung 5-27: Tumorfrees Überleben in Bezug auf die Untergruppen .....	70
Abbildung 5-28: Gesamtüberleben in Bezug auf die Untergruppen .....	71

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: T-Kategorie.....	17
Tabelle 3-2: N-Kategorie .....	18
Tabelle 3-3: M-Kategorie.....	18
Tabelle 3-4: UICC-Stadium, Version 8 .....	18
Tabelle 3-5: Grading.....	19
Tabelle 3-6: Einteilung nach Karnofsky-Performance-Status .....	19
Tabelle 3-7: Body-Mass-Index.....	20
Tabelle 3-8: Therapieempfehlung des Analkanalkarzinoms .....	20
Tabelle 3-9: Therapieempfehlung des Analrandkarzinoms .....	20
Tabelle 3-10: Empfehlungen der Nachuntersuchungen .....	23
Tabelle 3-11: Residual-Klassifikation .....	24
Tabelle 3-12: V-Klassifikation, L-Klassifikation, Pn-Klassifikation.....	25
Tabelle 5-1: Verteilung des HIV-Status nach biologischem Geschlecht.....	30
Tabelle 5-2: Verteilung nach Karnofsky-Performance-Status.....	30
Tabelle 5-3: Verteilung nach Body-Mass-Index.....	31
Tabelle 5-4: Verteilung der T-Kategorie .....	31
Tabelle 5-5: Aufteilung der betroffenen Lymphknotenregionen .....	32
Tabelle 5-6: Einteilung nach dem UICC-Stadium, 8.Version.....	33
Tabelle 5-7: Kumulative Chemotherapiedosis von 5-FU und Mitomycin C .....	34
Tabelle 5-8: Lokalisation der Fernmetastasen.....	36
Tabelle 5-9: Tumorfrees Überleben in Bezug auf einzelne Merkmale .....	38
Tabelle 5-10: Risikofaktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben.....	45
Tabelle 5-11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des tumorfreien Überlebens	51
Tabelle 5-12: Einfluss des tumorfreien Überlebens auf Zeitraum Rezidiv-Tod.	52
Tabelle 5-13: Risikofaktoren für das tumorfreie Überleben .....	54
Tabelle 5-14: Gesamtüberlebensraten in Bezug auf einzelne Gruppen .....	55
Tabelle 5-15: Vergleich der Patientencharakteristika mit/ohne FM .....	63
Tabelle 5-16: Vergleich der Patientencharakteristika mit/ohne FM (t-Test) .....	63
Tabelle 5-17: Tumorfrees Überleben der Untergruppen.....	70
Tabelle 5-18: Gesamtüberleben der Untergruppen.....	71
Tabelle 5-19: Histologie des Resektats aus der APR.....	72
Tabelle 6-1: Studien, welche die Gesamtkohorte auswerteten.....	75

Tabelle 6-2: Studien, welche Patienten mit Therapieversagen auswerteten .....	78
Tabelle 7-1: Therapie der Fernmetastasen .....	82
Tabelle 7-2: Zeitliche Reihenfolge des Auftretens des LRs und FM.....	82
Tabelle 7-3: Zeitliche Reihenfolge der einzelnen Rezidive .....	83
Tabelle 7-4: Gesamtüberleben der einzelnen Gruppen.....	83
Tabelle 7-5: Tumorfrees Überleben der einzelnen Gruppen .....	83
Tabelle 7-6: Patientenmerkmale der APR-Gruppe .....	84
Tabelle 7-7: Tumorfrees Überleben in Bezug auf einzelne Merkmale .....	85
Tabelle 7-8: Risikofaktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben.....	86
Tabelle 7-9: Risikofaktoren für das tumorfrees Überleben .....	87
Tabelle 7-10: Risikofaktoren für das Gesamtüberleben .....	87

## 1 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 47 Patienten mit einem histologisch nachgewiesenen Analkarzinom und im Anschluss aufgetretenen Rezidiv oder Therapieversagen nach Beendigung der Radiochemotherapie hinsichtlich der Risikofaktoren für das tumorfreie, sowie das Gesamtüberleben ausgewertet.

Auffällig in dieser Patientenkohorte war der hohe Anteil an männlichen Patienten (68,1 %), an HIV-positiven (36,2 %) sowie an Patienten mit nachgewiesenem Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose (72,3 %).

Als signifikante Risikofaktoren für das tumorfreie Überleben wurden ein Primärtumor ab  $\geq$  T3-Kategorie (HR 1,87), ein Karnofsky-Performance-Status  $\leq$  80 % vor Beginn der Radiochemotherapie (HR 3,25), sowie das initiale fehlende therapeutische Ansprechen der Radiochemotherapie (HR 5,9) festgestellt. Auffällig war, dass kein signifikanter Einfluss bzgl. des biologischen Geschlechts, des Gradings, der N-Kategorie oder des Alters ermittelt werden konnte. In Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten ergaben sich folgende signifikante Risikofaktoren: eine T-Kategorie  $\geq$  T3 (HR 4,091), ein hohes UICC-Stadium (HR 2,89 für Stadium IIIC), das fehlende initiale therapeutische Ansprechen der Radiochemotherapie (HR 9,59), ein Karnofsky-Performance-Status  $\leq$  80 % (HR 12,23). Ein protektiver Faktor stellte ein längeres tumorfreies Überleben (HR 0,935) dar.

Die Auswertung des gesamten und des tumorfreien Überlebens hinsichtlich des Befallsmusters der Rezidive ergab, dass mit zusätzlich zum lokalen Rezidiv nachgewiesenem lokoregionären Rezidiv und Fernmetastasen sich sowohl das tumorfreie Überleben (Ein-Jahres-tumorfreies Überleben  $52,9 \pm 12,1$  % vs.  $15,0 \pm 8,0$  %) als auch das Gesamtüberleben (5-Jahres-Gesamtüberleben  $75,0 \pm 12,5$  % vs.  $0,0$  %) signifikant verringerten.

Im Vergleich der Merkmale der Patienten mit und ohne nachgewiesenen Fernmetastasen ergab sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Anteil der Tumore  $\geq$  T3 (75 %). In der Untergruppe, die mittels abdominoperinealer Rektumexstirpation therapiert wurde, konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die rpT-Kategorie, R-Klassifikation, Pn-, V- und L-Klassifikation festgestellt werden.

## 2 Abstract

In this retrospective study, 47 patients with histologically proven anal carcinoma and subsequent recurrence after completion of chemoradiotherapy were evaluated regarding risk factors for tumor-free and overall survival.

The high proportion of male patients (68,1 %), HIV-positive patients (36,2 %), and patients with proven lymph node involvement at first diagnosis (72,3 %) were noteworthy in this patient cohort.

Significant risk factors for tumor-free survival were found to be a primary tumor  $\geq$  T3-category (HR 1,87), a Karnofsky performance status  $\leq$  80 % before initiation of treatment (hazard ratio 3,25), and an initial lack of therapeutic response to chemoradiotherapy (HR 5,9). Strikingly, no influence of biological sex, grading, N-category, or age was detected.

Concerning the overall patient survival, the following significant risk factors emerged: a T-category  $\geq$  T3 (HR 4,091), a high UICC stage (HR 2,89 at stage IIIC), a lack of initial therapeutic response (HR 9,59), a Karnofsky performance status  $\leq$  80 % (HR 12,23). A protective factor was a longer tumor-free survival (HR 0,935).

Evaluation of overall and tumor-free survival concerning the pattern of recurrence revealed that with locoregional recurrence and distant metastases detected in addition to local recurrence, both tumor-free survival (One-year-tumor-free survival:  $52,9 \pm 12,1$  % vs.  $15,0 \pm 8,0$  %) and overall survival (5-overall-survival:  $75,0 \pm 12,5$  % vs.  $0,0$  %) decreased significantly.

A significant difference in the proportion of tumors  $\geq$  T3 (75 %) occurred when comparing the characteristics of patients with and without distant metastases.

In the subgroup treated by abdominoperineal rectal extirpation, there was no significant difference in terms of rpT-category, as well as R-, Pn-, V-, and L-classification.

### 3 Einleitung

In dieser Arbeit wird das Rezidivmuster nach kombinierter definitiver Radiochemotherapie von Patienten mit histologisch gesichertem Analkarzinom untersucht. Hierfür erfolgte die Auswertung der Daten aller an einem Analkarzinom erkrankten Patienten, welche von 1998 bis 2020 in der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main einheitlich mit einer Radiochemotherapie behandelt wurden und bei denen es im weiteren Verlauf zu einem Progress des Primärtumors oder zum Auftreten eines Rezidivs kam.

Betrachtete Merkmale der Patienten sind das biologische Geschlecht, das Alter bei Erstdiagnose, der Karnofsky-Performance-Status bei Therapiebeginn, der HIV-Status sowie das UICC-Stadium des Primärtumors. Weiter werden das Auftreten einer klinischen Remission und das zeitliche sowie lokale Auftreten des Rezidivs bzw. des Tumorprogresses ausgewertet. Ziel der Arbeit ist es, Zusammenhänge zwischen den Patientenmerkmalen, den Tumorstadien, dem krankheitsfreien - und Gesamtüberleben aufzudecken bzw. auszuschließen.

#### 3.1 Epidemiologie

Das Analkarzinom ist mit einer Inzidenz von 0,5 % und einem Anteil von 1-2 % der Tumore im Gastrointestinaltrakt ein eher seltener Tumor.<sup>1</sup> Jedoch wurde in den letzten Jahren sowohl in Deutschland als auch weltweit eine steigende Rate an Analkarzinomen festgestellt.<sup>1-3</sup> In Europa wird pro Jahr bei ca. 2000 Männern und 2300 Frauen ein neues Analkarzinom diagnostiziert.<sup>4</sup> In den USA stieg die Inzidenz in den Jahren 2009-2018 im Durchschnitt um 2,1 % pro Jahr an.<sup>5</sup> In Großbritannien erkrankten in den Jahren zwischen 2016-2018 durchschnittlich ca. 1 500 Personen.<sup>6</sup> Dort ist die Inzidenz zwischen 1993 und 2018 um etwa 76 % angestiegen.<sup>6,7</sup> Die Inzidenz hat sich unter den Frauen etwa verdoppelt, die der Männer ist um etwa ein Viertel angestiegen (s. Abbildung 3-1).<sup>2(pp82-97)</sup>

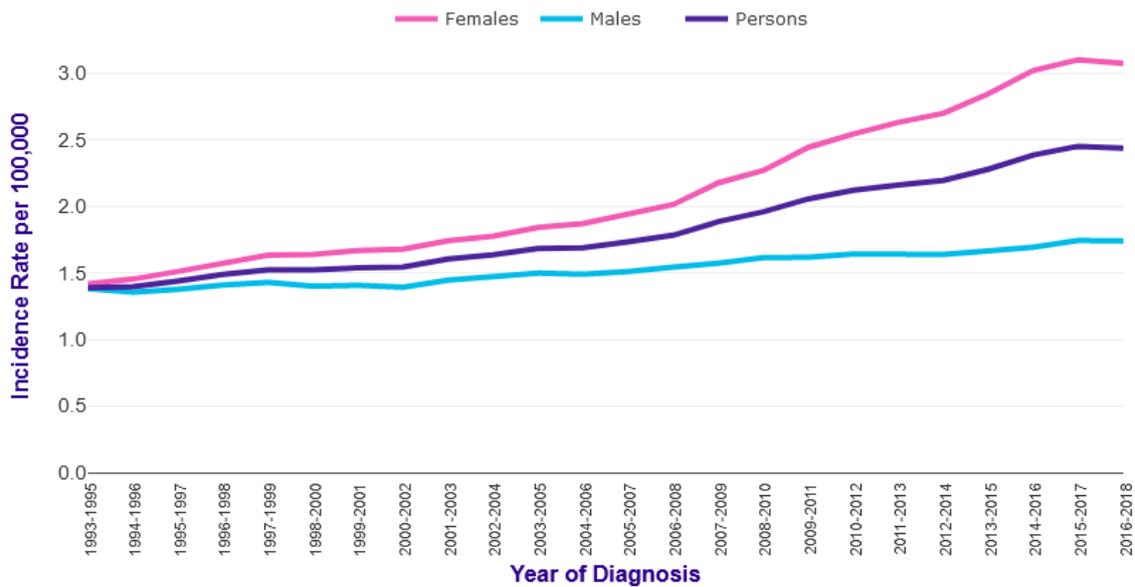


Abbildung 3-1: Inzidenz pro 100 000 Einwohner des Analkarzinoms des Vereinigten Königreichs, in Dreijahreszeiträumen zwischen 1993 bis 2018, in den Kurvenverläufen für Frauen (eng: females), für Männer (eng: males) und beide biologischen Geschlechter (eng: persons)<sup>6</sup>

In Deutschland ist im Zeitraum von 2004 bis 2014 die Inzidenz unter den Frauen von 1,5 auf 2,0 (+ 33 %) und unter den Männern von 0,9 auf 1,3 (+ 44 %) gestiegen.<sup>1</sup> Die höchste Inzidenz findet sich unter mit HIV-infizierten Männern, welche Sexualverkehr mit Männern (MSM) praktizieren.<sup>8,9</sup> Das relative Risiko der HIV-positiven MSM beträgt im Vergleich zu den HIV-positiven Männern 3,3.<sup>9</sup> Statistiken zeigen, dass Frauen häufiger als Männer vom Analkarzinom betroffen sind. Das Verhältnis liegt bei etwa 1,5: 1. Des Weiteren befinden sich die meisten Erkrankten zum Zeitpunkt der Diagnose in der sechsten Lebensdekade.<sup>1,4</sup> In den USA betrug die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in den Jahren von 1994 bis 2000 bei den Männern 60 % und bei den Frauen 78 %. In Europa liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen 44 und 66 %.<sup>4</sup> Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten beim Analkarzinom betragen in Deutschland bei den Männern 61 % und bei den Frauen 65 %.<sup>1</sup>

### 3.2 Anatomie und Histologie

Anatomisch unterscheidet man zwischen dem Analkanal und dem Analrand. Auf Höhe des Beckenbodens bzw. am Ende der Flexura perinealis geht der Analkanal aus dem Rektum hervor und bildet somit den letzten Abschnitt des Verdauungstraktes. Eine detaillierte Abbildung des Analkanals wird in Abbildung

3-2 dargestellt. An die Linea anorectalis, welche den Übergang zwischen Rektum und Analkanal darstellt, schließen sich etwa 8-10 längs verlaufende Schleimhautfalten an, die sogenannten Columnae anales.<sup>10(pp481-482),11</sup> Weiter distal befinden sich die Analkrypten, in deren taschenförmigen Einsenkungen münden zahlreiche Ausführungsgänge der Glandulae anales, Proktodealdrüsen und weiterer Drüsen. Umgeben wird der Bereich der Colmunae anales von einem Schwellkörper, welcher aus einem venösen Venenplexus gebildet wird und ein Bestandteil des Kontinenzapparats darstellt.<sup>11(p330)</sup>

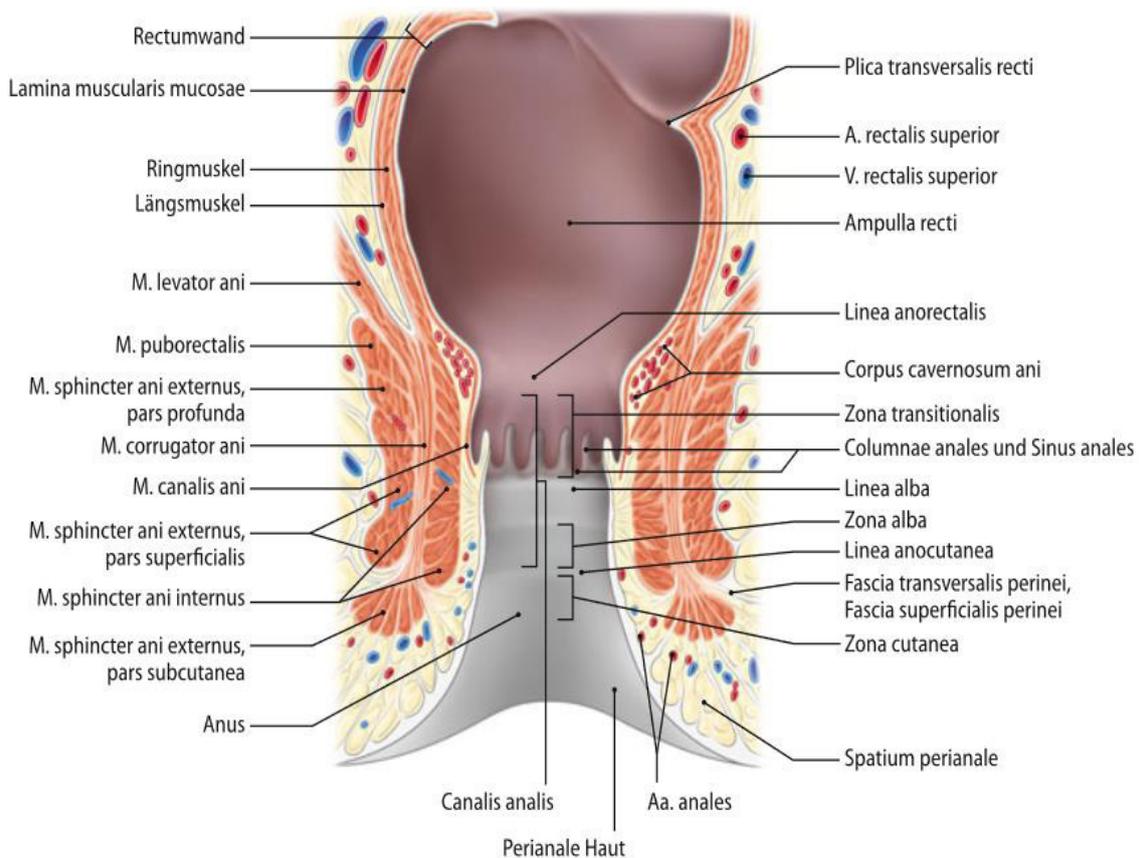


Abbildung 3-2: Frontalschnitt durch das Becken mit Ampulla recti und Canalis analis<sup>10(p482)</sup>

Der Analkanal hat in etwa eine Länge von 3-6 cm, welcher an der Linea anocutanea in den Analrand übergeht. Der Kontinenzapparat besteht aus einem komplex aufgebauten Sphinktersystem, welches aus einem aus glatter Muskulatur bestehenden Musculus sphincter ani internus und einem quergestreiften Musculus sphincter ani externus zusammengesetzt ist.

Die arterielle Blutversorgung erfolgt aus der Arteria mesenterica inferior, aus ihr geht die Arteria rectalis superior hervor, welche mit ihren Ästen die Darmwand und die Corpora cavernosa ani und recti versorgt. Die Versorgung des

proximalen Teils der Ampulle wird durch die Arteriae rectales mediales gewährleistet. Der venöse Abfluss erfolgt auf zwei unterschiedlichen Wegen. Der proximale Teil des Analkanals und des Corpus cavernosum drainieren in die Vena rectalis superior, welche wiederum in die Vena mesenterica inferior mündet. Der venöse Abfluss des distalen Anteils des Analkanals erfolgt in die Venae rectales mediales und somit in die Vena iliaca interna. Da der Lymphabfluss parallel zu den Arterien und Venen erfolgt, fließt die Lymphe des proximalen Anteils des Analkanals entlang der Arteria und Vena rectalis superior in perirektale Lymphknoten und dann weiter in die mesenterialen Lymphknoten. Die Lymphe des distalen Anteils des Analkanals fließt in das Lymphsystem über die paraanorektalen Lymphknoten zu den inguinalen und iliakalen Lymphknoten.<sup>10(pp482-483)</sup>

Histologisch lässt sich der Analkanal grob in drei aufeinander folgende Zonen einteilen. Der Übergang vom Rektum in den Analkanal wird teilweise noch von Kolonschleimhaut gebildet, hier findet man noch Krypten, die zunehmend kürzer und unregelmäßiger werden. Darauf folgt die Zona intermedia, die sich durch verschiedene Epithelarten auszeichnet. Die dritte Zone besteht aus verhorntem mehrschichtigem Plattenepithel. Vom einschichtigen hochprismatischen Oberflächenepithel des Rektums erfolgt an der Linea anorectalis langsam der Übergang in ein unregelmäßiges Zylinderepithel. Die Krypten flachen zunehmend ab. Diese sogenannte Zona transitionalis reicht bis zur Linea alba und zeichnet sich weiter durch eine kontinuierliche Umwandlung in ein ein- bis mehrschichtiges hochprismatisches Epithel aus.<sup>11(pp330-331)</sup>

Histologisch unterscheidet man je nach Ursprungsgewebe zwischen Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom. Der größte Anteil (70-85 %) der Analkarzinome wird von den Plattenepithelkarzinomen gebildet, der Anteil der Adenokarzinome beträgt ca. 15 %.<sup>12</sup>

### 3.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Ein wichtiger ätiologischer Faktor bei der Tumorentstehung ist eine Infektion mit dem Humanen Papilloma-Virus (HP-Virus). Verschiedene Studien konnten bei 84 %<sup>13</sup> bzw. 90 %<sup>14</sup> der Patienten mit einem diagnostizierten Analkarzinomen das HP-Virus nachweisen. Der häufigste Subtyp ist hierbei der onkogene Typ 16 mit einem Anteil von 70-73 %. Der onkogene Typ 18 des HP-Virus wird in 3,4-

7 % der Analkarzinome nachgewiesen.<sup>13-16</sup> Diese onkogenen Viren produzieren Proteine, wie zum Beispiel E6 und E7, welche in den Zellzyklus eingreifen, indem sie Tumorsuppressorproteine inaktivieren. Die Zellteilung und folglich das Tumorwachstum kann somit ungehemmt stattfinden.<sup>12</sup>

Ein weiterer Risikofaktor ist das Sexualverhalten. Hierbei zeigen Studien, dass das Risiko für das Auftreten eines Analkarzinoms bei unverheirateten Männern, die Sex mit Männern haben und rezeptiven Analverkehr praktizieren deutlich höher ist.<sup>16</sup> Auch mit der steigenden Anzahl der Sexualpartner erhöht sich das Risiko an einem Analkarzinom zu erkranken.<sup>17</sup> Unter den Frauen gelten ebenfalls mehr als zehn Sexualpartner und rezeptiver Analverkehr als Risikofaktoren.<sup>13,17</sup> Auch eine Infektion mit dem Humanen-Immundefizienz-Virus gilt als Risikofaktor für die Entstehung des Analkarzinoms. Das Risiko der HIV-positiven Patienten an einem Analkarzinom zu erkranken ist in etwa 120-fach höher als im Vergleich zu HIV-negativen Personen.<sup>18</sup> Hierbei gilt die durch das Virus ausgelöste Immunsuppression als Ursache der Tumorentstehung. Ein schnelleres Tumorwachstum wurde insbesondere bei diesen betroffenen festgestellt.<sup>17</sup> Etwa 28 % aller betroffenen Männern und 1 % aller betroffenen Frauen, die an einem Analkarzinom erkrankten, leiden unter dem HI-Virus.<sup>15</sup>

Ob eine HIV-Infektion ein Risikofaktor für ein schlechteres Therapieergebnis darstellt, ist laut der aktuellen Literatur nicht eindeutig. So beschreibt eine Schweizer Studie aus dem Jahr 2008 ein schlechteres Therapieansprechen bei HIV-positiven Patienten<sup>18</sup>, in einer deutschen Studie aus dem Jahre 2016 wird hingegen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Therapieversagen festgestellt.<sup>19</sup>

Patienten, die eine immunsupprimierende Therapie erhalten, haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko an einem Karzinom zu erkranken. Eine dänische Studie stellt im Jahr 2010 für immunsupprimierte Patienten ein 14-fach höheres Risiko an einem Analkarzinom zu erkranken fest.<sup>20</sup> In den USA wird bei einer Studie ein sechsfach höheres Risiko für immunsupprimierte Personen ermittelt.<sup>21</sup>

Eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2007 wies ein 16-fach erhöhtes Risiko an einem Analkarzinom zu erkranken, bei einer bereits bekannten CIN (Zervikale intraepitheliale Neoplasie) und ein sechsfach höheres Risiko bei einem bereits diagnostizierten Zervixkarzinom nach.<sup>22</sup>

Als weiterer Risikofaktor wird das Rauchen von Tabak beschrieben. Studien zeigen, dass Raucher ein höheres Risiko für ein Therapieversagen bzw. für das Auftreten eines Rezidivs haben.<sup>16,23</sup> Des Weiteren steigt die Wahrscheinlichkeit für Raucher nach einem diagnostizierten Analkarzinom innerhalb von 5 Jahren von 20 % auf 45 % im Vergleich zu Nicht-Rauchern zu versterben.<sup>23</sup>

### 3.4 Diagnostik und Staging

Die Symptome, mit denen sich die betroffenen Personen initial vorstellen sind vielschichtig. Einige Patienten bemerken eine Dranginkontinenz, starken Juckreiz oder nicht heilende, nässende Wunden im Analbereich. Andere Patienten wiederum beklagen Schmerzen, Fremdkörpergefühl oder Blutbeimengung beim Stuhlgang.<sup>24(p498),25</sup> Des Weiteren deuten eine Verschlechterung des Allgemeinzustands mit ungewolltem Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Fieber auf das Bestehen eines Analkarzinoms hin.<sup>24(p498)</sup>

Zur Diagnostik gehört bei bestehendem Verdacht auf ein Analkarzinom nach der aktuellen S3-Leitlinie<sup>26</sup> (AWMF) unter anderem eine vollständige körperliche Untersuchung inklusive die Inspektion des Anus und der Perianalregion auf mögliche Läsionen oder sonstige Auffälligkeiten. Des Weiteren wird der Patient immer auch auf verhärtete und vergrößerte oberflächliche inguinale Lymphknoten untersucht. Obligat ist die digitale rektale Untersuchung für eine erste Einschätzung. Schmerzen, Blutungen und tastbare Verhärtungen können hier ein Hinweis auf ein Analkarzinom sein.<sup>22,26(p38)</sup> Anamnestisch werden die möglichen Risikofaktoren für ein Analkarzinom eruiert.<sup>4,26</sup> Auch die medizinische Vorgeschichte und Komorbiditäten des Patienten werden erfragt und dokumentiert. Bei Verdacht auf eine bestehende Immundefizienz sollte ein Test auf das HI-Virus durchgeführt werden.<sup>26(pp49-50)</sup> Nach den Leitlinien des NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ist bei jedem onkologischen Patienten ein HIV-Test obligat.<sup>27</sup> Die Diagnose wird erst mit einer Probenentnahme und einer histologischen Aufbereitung des Gewebes gesichert. Dafür wird eine Proktoskopie durchgeführt und mehrere Proben aus dem Analkanal und -rand entnommen. Bei Frauen wird zusätzlich eine vaginale Untersuchung zum Ausschluss einer Infiltration durch das Karzinom durchgeführt.<sup>26(pp39-40)</sup> In 20 % der Fälle wird ein Analkarzinom per Zufallsbefund diagnostiziert, zum Beispiel im Rahmen einer geplanten Vorsorge-Rektoskopie.<sup>4</sup>

Ist die Diagnose histologisch gesichert, erfolgt das Staging. Zur Feststellung der Größe und der Ausbreitung des Karzinoms sowie des potenziellen Befalls von Lymphknoten im Becken wird eine MRT des Beckens durchgeführt. Anhand dieser Untersuchung kann genauer festgestellt werden, ob der Tumor bereits in die Nachbarorgane oder den Sphinkterapparat infiltriert. Zur Beurteilung der Tiefe des Karzinoms kann eine Endosonografie erfolgen. Des Weiteren kann zur besseren Detektion von Lymphknoten- oder Fernmetastasen eine PET-Computertomografie durchgeführt werden. Steht diese Untersuchung nicht zur Verfügung, sollen Fernmetastasen durch eine Computertomografie des Thorax und des Abdomens ausgeschlossen werden.<sup>26(pp38-48)</sup> Die Tumorgöße wird anhand der T-Kategorie eingeteilt (s. Tabelle 3-1).<sup>26(pp43-48),28,29</sup>

Tabelle 3-1: T-Kategorie<sup>29</sup>

<b>T-Kategorie des Primärtumors</b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 2 cm, aber nicht größer als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor ≥ 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration anderer Organe (z.B. Vagina, Harnblase, ...)

Der Lymphknotenbefall sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen werden anhand der N-Kategorie und der M-Kategorie eingeteilt (s. Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3).<sup>29</sup>

Tabelle 3-2: N-Kategorie<sup>29</sup>

<b>N-Kategorie des Primärtumors</b>	
Nx	Die regionären Lymphknoten können nicht eindeutig beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in inguinalen, mesorektalen Lymphknoten; Lymphknoten der Arteria iliaca interna/der Arteria iliaca externa
N1a	Metastasen in inguinalen, mesorektalen Lymphknoten; Lymphknoten der Arteria iliaca interna
N1b	Metastasen in Lymphknoten der Arteria iliaca externa
N1c	Metastasen in Lymphknoten der Arteria iliaca externa sowie N1a-Lymphknoten

Tabelle 3-3: M-Kategorie, M = Metastasen<sup>29</sup>

<b>M-Kategorie des Primärtumors</b>	
M0	Keine Fernmetastase(n) vorhanden
M1	Fernmetastase(n) vorhanden

Die Karzinome werden nach der Internationalen Klassifikation der American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) anhand der TNM-Klassifikation, aktuell Version 8 eingeteilt (s. Tabelle 3-4).<sup>28</sup>

Tabelle 3-4: UICC-Stadium, Version 8

<b>UICC-Stadium</b>	<b>T-Kategorie</b>	<b>N-Kategorie</b>	<b>M-Kategorie</b>
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	Jegliches T	Jegliches N	M1

Neben der Größe und der Ausbreitung des Tumors werden die histologischen Gewebeschnitte auch immer auf ihren Differenzierungsgrad im Vergleich zum Ursprungsgewebe untersucht. Das so genannte Grading gibt an, wie sehr sich die Tumorzellen von der ursprünglichen Zelle differenziert haben. Die Grading-Stufen sind in der folgenden Tabelle 3-5 näher beschrieben<sup>29</sup>:

Tabelle 3-5: Grading, Differenzierungsrad der Tumorgewebes im Vergl. zum Ursprungsgewebe

<b>Grading</b>	<b>Beschreibung</b>
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
Gx	Nicht beurteilbar

### 3.5 Therapie

Um die passende Therapie für jeden Patienten einleiten zu können, werden unter anderem der Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt. Zur Einschätzung des Allgemeinzustandes des Patienten wird der Karnofsky-Performance-Status herangezogen. Dieser Index dient dazu, Patienten mit einer Tumorerkrankung bzgl. ihrer Symptome sowie Einschränkungen im Alltag einzuteilen.<sup>30</sup> Anhand dieser Kriterien werden die Patienten nach der folgenden Tabelle (Tabelle 3-6) eingeordnet.

Tabelle 3-6: Einteilung nach Karnofsky-Performance-Status mit den jeweiligen Beschreibungen<sup>30</sup>

<b>KPS</b>	<b>Beschreibung</b>
100 %	Normal, keine Beschwerden, keine Symptome
90 %	Fähigkeit zu normaler Aktivität, leichte bis geringe Symptome
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70 %	Selbstversorgung möglich, nicht fähig zu normalen Aktivitäten oder aktiver Arbeit nachzugehen
60 %	Braucht gelegentlich Hilfe/Unterstützung, ist aber in der Lage die meisten eigenen Bedürfnisse zu stillen
50 %	Benötigt erhebliche Unterstützung und häufige medizinische Versorgung
40 %	Erfordert besondere Pflege/Unterstützung, über die Hälfte der Zeit bettlägerig
30 %	Schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich, fast völlig bettlägerig
20 %	Hospitalisierung notwendig, aktive unterstützende Behandlung notwendig. Völlig bettlägerig und erfordert eine umfassende Pflege durch Fachkräfte und/oder Familienangehörige
10 %	Moribund, Sterbeprozess schreitet schnell voran, komatös/kaum erweckbar
0 %	Tod

Um den Ernährungszustand der Patienten einschätzen zu können, wird der Body-Mass-Index ermittelt. Der Body-Mass-Index wird aus dem Quotienten des Körpergewichts in Kilogramm und der Körpergröße in Meter zum Quadrat

gebildet. Zur besseren Übersicht wird der BMI in folgende drei Kategorien zusammengefasst<sup>31</sup>:

Tabelle 3-7: Body-Mass-Index<sup>31</sup>

Kategorie	BMI in kg/m <sup>2</sup>
Untergewicht	< 18,50
Normalgewicht	18,50-24,99
Übergewicht	≥ 25,00

Nach den aktuellen S3-Leitlinien wird zunächst danach unterschieden, ob es sich um ein Karzinom im Analkanal oder am Analrand handelt.

Ein Analrandkarzinom im Stadium I (unter 2 cm, N0, M0) sollte unter ausreichendem Sicherheitsabstand (0,5 cm) lokal entfernt werden (s. Tabelle 3-8).<sup>26(pp63-69)</sup>

Tabelle 3-8: Therapieempfehlung des Analkanalkarzinoms nach UICC-Stadium nach S3-Leitlinien

UICC-Stadium	Therapie des Analkanalkarzinoms
I	Kombinierte Radiochemotherapie, Nachrangig Chirurgische Resektion
IIA-IIIC	Kombinierte Radiochemotherapie
IV	Polychemotherapie mit Platinbasierter Chemotherapie

Größere Karzinome ab Stadium II sowie jedes Analkanalkarzinom ab Stadium I sollten mittels primärer kombinierter Radiochemotherapie therapiert werden (s. Tabelle 3-9).<sup>26(pp63-69)</sup>

Tabelle 3-9: Therapieempfehlung des Analrandkarzinoms nach UICC-Stadium nach S3-Leitlinien

UICC-Stadium	Therapie des Analrandkarzinoms
I	Chirurgische Resektion (> 0,5 cm Sicherheitsabstand)
IIA-IIIC	Kombinierte Radiochemotherapie
IV	Polychemotherapie mit Platinbasierter Chemotherapie

Im Stadium IV, also bei Vorhandensein von Fernmetastasen (M1) besteht die empfohlene Therapie nach der aktuellen S3-Leitlinie sowohl beim Analkanal-, als auch beim Analrandkarzinom aus einer Polychemotherapie mit 5-Fluoruracil und Cisplatin/Carboplatin oder einem Taxan.<sup>2,4,26(pp101-105)</sup>

In manchen Fällen ist vor Beginn der Strahlentherapie je nach Lage des Karzinoms zum Sphinkterapparat und bei entsprechender Klinik die Anlage eines Anus praeter erforderlich.<sup>25</sup>

### 3.5.1 Chemotherapie

Die nach Leitlinien empfohlene Therapie des lokalisierten Analkanalkarzinoms beinhaltet neben der Radiotherapie eine kombinierte Chemotherapie aus 5-Fluoruracil und Mitomycin C. Ein häufig verwendetes Schema sieht aus wie folgt: 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an Tag 1–4 in Woche 1 und an Tag 29-32 in Woche 5 als intravenöse Dauerinfusion. Mitomycin C wird am ersten Tag des 1. Chemotherapiezyklus als i.v.-Bolus verabreicht (z.B. 12 mg/m<sup>2</sup> KOF).<sup>4,26(pp70-78)</sup> Das Zytostatikum 5-Fluoruracil wird zunächst intrazellulär durch zwei Enzyme (Uracil-Phosphoribosyl-Transferase und Ribonukleotidreduktase) zum entsprechenden 2'-Desoxy-Derivat (5-F-dUMP) konvertiert. 5-F-dUMP hemmt das Enzym Thymidylatsynthase, welche für die Herstellung von Desoxythymidinmonophosphat, ein Baustein für die Replikation der DNA, zuständig ist. Folglich wird die Replikation der DNA in der Zelle gehemmt.<sup>32(pp800-801)</sup> Mitomycin C interkaliert nach einer enzymatischen Aktivierung zwischen den beiden DNA-Strängen und verhindert somit die Transkription und Replikation.<sup>32(p795)</sup>

### 3.5.2 Radiotherapie

Die Bestrahlung sollte nach der aktuellen S3-Leitlinie mittels Intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) erfolgen, da diese es ermöglicht, empfindliches bzw. nicht erkranktes Gewebe im Vergleich zur 3D-Planung besser zu schonen.<sup>26(pp79-84),33</sup> Hierbei treten weniger Nebenwirkungen auf, da es im Vergleich zur 3D-konformalen Bestrahlungstechnik eine genauere Dosisanpassung an das Zielvolumen und damit eine größere Schonung des Normalgewebe ermöglicht.<sup>33</sup> Zur Bestrahlungsplanung wird eine Planungscomputertomografie in Rückenlage durchgeführt. Hierbei wird die Tumorgroße, ausreichende Sicherheitsabstände, das zu bestrahlende Zielvolumen und der Befall der Lymphknoten berücksichtigt.<sup>34(pp294-295)</sup>

Es gibt verschiedene Dosierungsschemata. Bei einem häufig verwendeten Konzept wird die Primärtumorregion und die befallenen Lymphknoten in fünf

Sitzungen pro Woche mit 1,8-2 Gy pro Tag bis zu einer Gesamtdosis von maximal 59,4 Gy bestrahlt. Die endgültige Höhe der Dosis in der Primärtumorregion richtet sich nach dem Tumorstadium.<sup>4,26(pp82-86)</sup>

### 3.5.3 Chirurgische Therapie

Beim Analrandkarzinom hingegen wird bei kleinen Tumoren ( $\leq 2$  cm Größe) im Stadium I ohne Sphinkterbefall eine kurative lokale Exzision mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand (mind. 0,5 cm) empfohlen.<sup>2,26(p62)</sup> Beim Analkanalkarzinom kann im Stadium I ebenfalls eine kurative lokale Exzision als Alternative zur Radiochemotherapie in Betracht gezogen werden.<sup>26(p62)</sup>

### 3.5.4 Nachsorge

Nach aktueller S3-Leitlinie soll nach 11, 18 und 26 Wochen nach dem ersten Tag der Radiochemotherapie eine körperliche Untersuchung inklusive digitaler rektaler Untersuchung, sowie eine Proktoskopie stattfinden.<sup>26(pp93-94)</sup>

Bei bestehendem Verdacht auf einen Progress soll frühestens 26 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie eine erneute histologische Sicherung, sowie ein MRT des Beckens und ggf. ergänzend eine PET-Computertomografie erfolgen.<sup>35</sup> Histologische Kontrollbiopsien werden nur bei auffälligen Befunden empfohlen (s. Tabelle 3-10).<sup>4,35</sup> Der Abschluss einer Therapie erfolgt bei histologisch gesicherter R0-Resektion oder vollständiger Remission frühestens 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie. Die Nachsorge erstreckt sich insgesamt über einen Zeitraum von 5 Jahren nach erfolgreichem Therapieabschluss.<sup>4,26(pp93-96)</sup>

Tabelle 3-10: Empfehlungen der Nachuntersuchungen nach erfolgreich abgeschlossener Therapie, X = Untersuchung für alle Patienten empfohlen, o = Untersuchung für alle Patienten mit erhöhtem Risiko empfohlen (ab Stadium IIB, HIV-positive, immunsupprimierte Patienten)<sup>26(pp93-96)</sup>

Untersuchung	Monate nach erfolgreich abgeschlossener Therapie													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese	X	X	X	X	o	X	o	X	o	X	o	X	o	X
Klinische Untersuchung	X	X	X	X	o	X	o	X	o	X	o	X	o	X
Proktoskopie/ Rektoskopie	X	X	X	X	o	X	o	X	o	X	o	X	o	X
MRT-Becken		o		X				X	o	X		o		
CT-Thorax und – Abdomen		X				o			o					
Optional PET-CT		o				o			o					

### 3.5.5 Prognose

Zu den negativ prädiktiven Faktoren für ein Therapieversagen zählen das biologische männliche Geschlecht, ein nachgewiesener Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose, ein hohes Grading sowie ein großer Tumor ( $\geq$  T3-Kategorie).<sup>1,3,4</sup>

### 3.6 Rezidiv/Fehlendes Ansprechen nach Radiochemotherapie

Der Anteil an Patienten, bei denen im Verlauf der Nachsorge ein Rezidiv auftritt bzw. es zu einem Nichtansprechen nach der Therapie kommt, beträgt laut verschiedener Studien zwischen 10 %<sup>2,4</sup> und 30 %<sup>36,37</sup> der Patienten.

Mehr als die Hälfte der Rezidive treten innerhalb eines Jahres nach Beendigung der Radiochemotherapie auf, ca. 26 % im zweiten Jahr und 13 % im dritten Jahr nach Beendigung der Therapie. Das am häufigsten nachgewiesene Auftreten des Rezidivs ist an der Lokalisation des Ersttumors.<sup>2</sup> In 64 % der Fälle tritt das Rezidiv nur im Bereich des Beckens auf.<sup>38</sup>

Aufgrund dessen ist im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen die digitale rektale Untersuchung so relevant. Jeder neue Progress und jedes neue Rezidiv sollen nach den aktuellen Leitlinien in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen werden.<sup>26(pp97-98)</sup>

### 3.6.1 Therapie des lokalen Progresses/Rezidivs

Bei einem Lokalrezidiv bzw. einem lokalen Progress ohne Nachweis einer Fernmetastasierung werden die Patienten chirurgisch kurativ behandelt.

Kann das Karzinom nicht mit ausreichendem Sicherheitsabstand (1-2 cm) reseziert werden oder liegt eine Infiltration des Sphinkterapparats vor, so ist eine abdominale Rektumexstirpation (APR) indiziert. Bei befallenen lokoregionären Lymphknoten soll deren kurative Resektion evaluiert werden. Befallene Lymphknoten sollten ebenfalls mitentfernt werden.<sup>2,26(pp100-107),39</sup>

Bei einer APR werden der betroffene Enddarmabschnitt mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand inklusive Sphinkterapparat sowie Anus entfernt. Falls es erforderlich ist, um den notwendigen Sicherheitsabstand einzuhalten, wird eine Entfernung des Kolon sigmoideum und ggf. eine erweiterte multiviszeraler Resektion durchgeführt. Der Beckenboden wird im Anschluss verschlossen und der Dickdarm als terminales Kolostoma aus der Bauchdecke ausgeleitet.<sup>39</sup> Die APR stellt die aktuelle Handlungsempfehlung beim lokalen Progress bzw. Rezidivs in mehreren Leitlinien dar.<sup>2,4,26(pp100-107)</sup>

### 3.6.2 Residual-Klassifikation

Um die weitere Therapie festlegen zu können, wird immer das Gewebe-Resektat aus der APR histologisch untersucht. Hierbei ist entscheidend, ob das Karzinom vollständig in gesundem Gewebe entfernt werden konnte. Zur Einteilung wird die R-Klassifikation angewendet, wie in Tabelle 3-11 näher beschrieben<sup>29</sup>:

Tabelle 3-11: Residual-Klassifikation

<b>R-Klassifikation</b>	<b>Beschreibung</b>
R0	Kein Tumorgewebe im Schnitttrand mikroskopisch nachweisbar
R1	Tumorgewebe im Schnitttrand mikroskopisch nachweisbar
R2	Tumorgewebe makroskopisch nachweisbar

Relevant ist ebenfalls, ob das Karzinom in das venöse System, in das Lymphsystem oder in die Perineuralscheide infiltriert (s. Tabelle 3-12).<sup>29</sup>

Tabelle 3-12: V-Klassifikation, L-Klassifikation, Pn-Klassifikation, Pn = Perineuralscheide

<b>Klassifikation</b>	<b>Beschreibung</b>
V0	Keine Veneninvasion
V1	Veneninvasion
L0	Keine Lymphknotenmetastase(n)
L1	Lymphknotenmetastase(n)
Pn0	Keine Perineuralinvasion
Pn1	Perineuralinvasion

### 3.6.3 Fernmetastasen

Entsprechend des Lymphabflusses metastasieren die Karzinome je nach Lage zur Linea dentata. Proximal gelegene Karzinome metastasieren vor allem in pelvine, iliakale und aortale Lymphknoten, während die distal gelegenen Karzinome die inguinalen und femoralen Lymphknoten befallen.<sup>12</sup> Bei 10-20 % der Patienten werden im Verlauf Fernmetastasen diagnostiziert, deren häufigste Lokalisationen hepatisch, pulmonal, cutan und die paraaortalen Lymphknoten sind.<sup>4</sup> Aufgrund der geringen Studienlage gibt es keine eindeutige Handlungsempfehlung für das metastasierte Analkarzinom in der aktuellen S3-Leitlinie. Basierend auf den Ergebnissen weniger Studien wird mit dem Evidenzgrad 0 eine Platin-basierte Polychemotherapie empfohlen.<sup>26(pp101-103)</sup> Bei Kim et. al zum Beispiel wurden die Patienten mit einer Polychemotherapie aus Cisplatin, 5-Fluoruracil und Docetaxel behandelt. Hier wurde ein Ein-Jahres-Gesamtüberleben von 83,1 % nachgewiesen.<sup>40</sup> In einer weiteren multizentrischen randomisierten Studie wurden die Therapien mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) gegenüber Carboplatin mit Paclitaxel wöchentlich bei 91 Patienten mit einem inoperablem Lokalrezidiv oder metastasiertem Analkarzinom verglichen. Hier zeigten sich ähnlich hohe Ansprechraten (57,1 % bei Cisplatin/5-FU vs. 59,0 % bei Carboplatin/Paclitaxel) der beiden Therapien. Ein signifikanter Unterschied wurde beim medianen Gesamtüberleben (12,3 Monate bei Cisplatin/5-FU vs. 20 Monate bei Carboplatin/Paclitaxel) sowie bei schwerwiegenden Nebenwirkungen (62 % bei Cisplatin/5-FU vs. 36 % bei Carboplatin/Paclitaxel) festgestellt.<sup>41</sup>

## 4 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, die Daten von Patienten mit einem Analkarzinomrezidiv nach einheitlicher Radiochemotherapie hinsichtlich ihrer Rezidivmuster, dem zeitlichen Verlauf, der Lokalisation der Rezidive sowie Patientenmerkmalen auszuwerten, um hierbei nach potenziellen Mustern zu suchen bzw. welche auszuschließen. Hierbei werden die Daten von 50 Patienten erhoben, die im Zeitraum von 1998 bis 2020 aufgrund eines histologisch gesicherten Analkarzinoms in der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main einheitlich mit einer Radiochemotherapie behandelt wurden und bei denen im weiteren Verlauf ein histologisch oder klinisch gesichertes Rezidiv auftrat oder es nicht zu einer klinischen Komplettremission kam. Es werden verschiedene Patientenparameter wie das Alter, das biologische Geschlecht, der Body-Mass-Index und der Allgemeinzustand nach dem Karnofsky-Performance-Index erhoben. Auch Angaben zum Tumor, wie das Staging, das Grading und das Datum der Erstdiagnose werden erfasst. Des Weiteren werden die Angaben der Radiochemotherapie, wie die Dosis von Chemo- und Strahlentherapie erhoben. Die Lokalisation des Rezidivs sowie der Fernmetastasen, als auch der zeitliche Verlauf werden ermittelt.

### 4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es werden alle Patienten eingeschlossen, die seit 1998 an einem histologisch gesicherten Analkarzinom einheitlich mit einer Radiochemotherapie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main in der Klinik für Strahlentherapie behandelt wurden und bei denen es nicht zu einer klinischen Remission kam oder ein Lokalrezidiv, lokoregionäres Rezidiv und/oder Fernmetastasen auftraten. Es werden sowohl lebende als auch bereits verstorbene Personen eingeschlossen. Die Nachsorge der Patienten reichte bis inklusive Februar 2020.

Im Rahmen der Datenauswertung werden drei Patienten ausgeschlossen. Bei einem Patienten konnte das Rezidiv nicht eindeutig nachgewiesen werden. Ein weiterer Patient wird ausgeschlossen, da er mit einem anderen Chemotherapeutikum behandelt wurde. Beim dritten Patienten musste aufgrund einer akuten Allgemeinzustandsverschlechterung die Radiochemotherapie

frühzeitig abgebrochen werden, so dass keine vollständig kurative Therapie durchgeführt wurde. Somit werden die Daten von 47 Patienten ausgewertet.

## 4.2 Datenerhebung und Statistische Auswertung

Die Datenauswertung erfolgt mittels Excel und der Statistiksoftware SPSS. Zur deskriptiven Statistik wird der Median, der Mittelwert, die Spannweite und die Standardabweichung bestimmt.

Die Überlebenszeitanalyse erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve, die Gruppenvergleiche werden mittels dem Log-Rank-Test durchgeführt. Hierbei wird ein Signifikanzniveau ( $p$ ) von  $p \leq 0,05$  festgelegt. Liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit darunter, wird die Nullhypothese ( $H_0$ ) verworfen. Die Grafiken wurden mittels SPSS, Power Point sowie Excel erstellt.

Die Hazard-Ratio wird mittels der Cox-Regression (Methode: Einschluss) ausgewertet, auch hier wird ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  gewählt.

## 5 Ergebnisse

In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse dieser Auswertung dargestellt, beginnend mit der Beschreibung der Patientencharakteristika in Kapitel 5.1. In den sich anschließenden Kapiteln 5.3 und 5.4 werden die oben genannten Patientenmerkmale in Bezug auf das tumorfreie sowie das gesamte Überleben ausgewertet. In Kapitel 5.5 erfolgt die Auswertung der Patientenmerkmale hinsichtlich des Auftretens und Musters der Rezidive, auch hier werden wieder das tumorfreie sowie das gesamte Überleben ermittelt. Die Merkmale der Patienten mit und ohne nachgewiesene Fernmetastasen werden im Unterkapitel 5.5.4 verglichen. Anschließend wird in Kapitel 5.5.7 das Gesamtüberleben der Patienten ausgewertet, welche mit einer abdominoperinealen Rektumexstirpation therapiert wurden.

### 5.1 Patientencharakteristika

In diesem Abschnitt werden die ausgewerteten Merkmale der Patienten im Detail dargestellt. Ausgewertet werden neben dem Alter bei Erstdiagnose und dem biologischen Geschlecht, auch der HIV- und der Karnofsky-Performance-Status.

#### 5.1.1 Alter bei Erstdiagnose und biologisches Geschlecht

Die Patientengruppe besteht aus 32 Männern (68,1 %) und aus 15 Frauen (31,9 %). Der Altersdurchschnitt liegt bei 57,4 Jahren (Std. 11,9), der Median beträgt 57 Jahre, die Altersspanne erstreckt sich von 31 bis 81 Jahren (s. Abbildung 5-1).

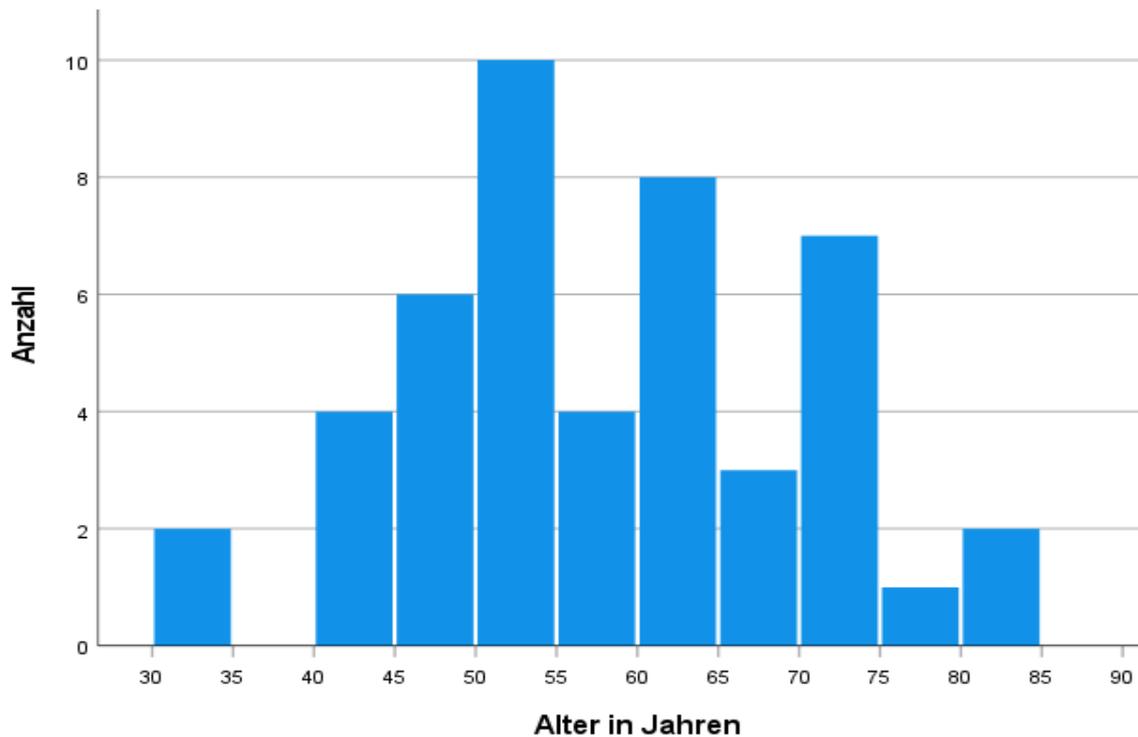


Abbildung 5-1: Altersverteilung der Patienten in Jahren bei Erstdiagnose, Anzahl Personen

Aufgeteilt nach dem biologischen Geschlecht ergibt sich ein Durchschnittsalter unter den Männern von 55,9 Jahren bei Erstdiagnose. Die Frauen sind mit einem Durchschnittsalter von 60,6 Jahren älter bei Erstdiagnose, dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,27$ ).

### 5.1.2 HIV-Status

Zur Beurteilung des Immunstatus bzw. um auch eine mögliche Abhängigkeit von Risikofaktoren zum Auftreten eines Rezidivs zu ermitteln, wurde bei den 47 Patienten der HIV-Status erhoben. Hierbei sind 17 der Patienten (36,2 %) vor Therapiebeginn positiv auf das HI-Virus getestet oder bereits in Behandlung (s. Tabelle 5-1).

Tabelle 5-1: Verteilung des HIV-Status nach biologischem Geschlecht, ( ) = Häufigkeit

HIV-Status	Männlich	Weiblich	Gesamt
Positiv	15 (88,0 %)	2 (12,0 %)	17 (36,2 %)
Negativ	17 (56,7 %)	13 (43,3 %)	30 (63,8 %)
Gesamt	32 (68,0 %)	15 (32,0%)	47 (100,0 %)

### 5.1.3 Karnofsky-Performance-Status

Von 45 Patienten lag bei Beginn der Radiochemotherapie eine Einschätzung des Allgemeinzustandes nach dem Karnofsky-Performance-Status (KPS) vor.

Einem KPS  $\leq$  80 % werden sechs Patienten (12,7 %), einem KPS von 90 % werden 19 Personen (40,4 %) und einem KPS von 100 % werden 20 Patienten (42,6 %) zugeordnet (s. Tabelle 5-2).

Tabelle 5-2: Verteilung nach dem Karnofsky-Performance-Status, ( ) = Häufigkeit, Anzahl Personen

Karnofsky-Performance-Status	Anzahl
$\leq$ 50 %	0 (0,0 %)
60 %	1 (2,1 %)
70 %	2 (4,2 %)
80 %	3 (6,4 %)
90 %	19 (40,4 %)
100 %	20 (42,6 %)
Unbekannt	2 (4,2 %)
Gesamt	47 (100,0 %)

### 5.1.4 Body-Mass-Index

Innerhalb der Patientengruppe beträgt der mediane BMI 24 kg/m<sup>2</sup>, der durchschnittliche BMI liegt bei 24,9 kg/m<sup>2</sup>. In dieser Arbeit wird zur besseren Übersichtlichkeit das Gewicht der Patienten in drei Kategorien eingeteilt: Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>), Normalgewicht (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) und Übergewicht (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>). Die detaillierte Verteilung der Patienten ist in Tabelle 5-3 dargestellt.

Tabelle 5-3: Verteilung nach Body-Mass-Index, ( ) = Häufigkeit, Anzahl Personen

<b>Body-Mass-Index-Kategorie</b>	<b>Anzahl</b>
Untergewicht	1 (2,1 %)
Normalgewicht	23 (48,9 %)
Übergewicht	20 (42,6 %)
Unbekannt	3 (6,4 %)
Gesamt	47 (100,0 %)

## 5.2 Tumor-Staging

Wie bereits im vorigen Abschnitt beschrieben, ist für das weitere Therapieverfahren die Tumorgröße, der Nachweis befallener Lymphknoten sowie von Fernmetastasen relevant. Dieser Abschnitt der Ausarbeitung beschreibt die Einteilung des Primärtumors in die jeweiligen T-, N-, und M-Kategorien.

### 5.2.1 T-Kategorie

Das Staging erfolgt mittels der bereits erläuterten T-Klassifikation. Unter den 47 Patienten zeigt sich folgende Verteilung (s. Tabelle 5-4):

Tabelle 5-4: Verteilung der T-Kategorie, ( ) = Häufigkeit, Anzahl Personen

<b>T-Kategorie</b>	<b>Männlich</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Anzahl</b>
T1	4 (100,0 %)	0 (0 %)	4 (8,5 %)
T2	12 (66,7 %)	6 (33,3 %)	18 (38,3 %)
T3	14 (73,7 %)	5 (26,3 %)	19 (40,4 %)
T4	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)	5 (10,6 %)
Unbekannt	0 (0,0 %)	1 (100,0 %)	1 (2,1 %)
Gesamt	32 (68,0 %)	15 (32,0 %)	47 (100,0 %)

### 5.2.2 N-Kategorie

Bei 13 Patienten (27,7 %) konnte bei Erstdiagnose kein Lymphknotenbefall festgestellt werden, bei 34 Patienten (72,3 %) hingegen hat der Tumor bereits lymphogen metastasiert. Die Verteilung der Lokalisationen der befallenen Lymphknotenregionen in dieser Patientenkohorte ist in Tabelle 5-5 dargestellt.

Tabelle 5-5: Aufteilung der betroffenen Lymphknotenregionen, ( ) = Häufigkeit, Anzahl Personen

<b>Betroffene Lymphknotenregion(en)</b>	<b>Anzahl</b>
Iliakal	15 (44,1 %)
Inguinal	10 (29,4 %)
Iliakal und inguinal	9 (26,5 %)
Gesamt	34 (100,0 %)

### 5.2.3 M-Kategorie

In dieser Patientengruppe wurde nur bei einem Patienten bereits eine Fernmetastasierung bei Erstdiagnose festgestellt. Bei diesem Patienten wurde ein Befall der paraaortalen Lymphknoten diagnostiziert, der in das primäre Bestrahlungsfeld miteingeschlossen wurde. Aufgrund des hier trotzdem bestehenden kurativen Therapieansatzes und der gleichen Strahlendosis-Applikation wird der Patient in die Studie eingeschlossen.

### 5.2.4 UICC-Stadium

Eingeteilt nach den UICC-Stadien (8. Version) werden 18 Patienten (38,3 %) dem Stadium IIIC zugeordnet. 14 Patienten werden dem Stadium IIIA zugeteilt. Dem Stadium IIA können sechs Patienten zugeordnet werden, zwei Patienten werden dem Stadium I zugeordnet. Lediglich bei einem Patienten wurde bereits bei Erstdiagnose eine Fernmetastase diagnostiziert, folglich wird dieser dem Stadium IV zugeordnet. Das Stadium IIIB ist in dieser Patientenkohorte nicht vertreten. In Tabelle 5-6 ist die Verteilung in dieser Patientenkohorte dargestellt.

Tabelle 5-6: Einteilung nach dem UICC-Stadium, 8.Version, ( ) = Häufigkeit, Anzahl Personen

UICC-Stadium	Männlich	Weiblich	Anzahl
I	2 (100,0 %)	0 (0,0 %)	2 (4,3 %)
IIA	4 (66,6 %)	2 (33,3 %)	6 (12,8 %)
IIB	4 (80,0 %)	1 (20,0 %)	5 (10,6 %)
IIIA	10 (71,4 %)	4 (28,6 %)	14 (29,8 %)
IIIB	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
IIIC	11 (61,1 %)	7 (38,8 %)	18 (38,3 %)
IV	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,1 %)
Unbekannt	0 (0,0 %)	1 (100,0 %)	1 (2,1 %)
Gesamt	32 (68,0 %)	15 (32,0 %)	47 (100,0 %)

### 5.2.5 Grading

Bei der histologischen Aufarbeitung werden 28 der Tumore (59,6 %) als mäßig differenziert, also als G2 eingestuft. Schlecht differenziert und damit G3 klassifiziert, werden 17 der Tumorgewebe (36,2 %). Lediglich bei zwei Patienten (4,3 %) war eine Einstufung des Differenzierungsgrade nichts möglich („Gx“). Gut differenzierte Tumore, d.h. mit einer Klassifizierung G1, sind in dieser Kohorte nicht vertreten.

### 5.2.6 Radiotherapie des Primärtumors

Die Lymphabflusswege wurden bei 87,2 % der Patienten mit einer Dosis von 50,4 Gy bestrahlt. Fünf Patienten wurden mit einer geringeren Dosis zwischen 45,6 und 46,8 Gy bestrahlt. Bei 57,4 % der Patienten wurde eine kumulative Dosis von 59,4 Gy auf den Primärtumor appliziert. 38,3 % der Patienten wurden mit einer Dosis zwischen 45-55,8 Gy bestrahlt. Ein Patient erhielt eine höhere Dosis mit 64,8 Gy.

### 5.2.7 Chemotherapie des Primärtumors

25 der Patienten (53,8 %) erhielten eine kumulative Dosis von 8000 mg 5-Fluoruracil, bei 34,2 % wurde eine Dosis zwischen 4000-7500 mg appliziert. Drei Patienten (6,4 %) wurde eine Dosis von kumulativ 10 000 mg 5-Fluoruracil verabreicht. 33 Patienten (70,2 %) erhielten 20 mg Mitomycin C, 23,4 % erhielten eine Dosis zwischen 7,5 mg und 16 mg (s. Tabelle 5-7).

Tabelle 5-7: Kumulative applizierte Chemotherapiedosis von 5-Fluoruracil und Mitomycin C in mg, ( ) = Häufigkeit, Anzahl Personen

<b>5-Fluoruracil-Dosis [mg]</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mitomycin C-Dosis [mg]</b>	<b>Anzahl</b>
4000	3 (6,4 %)	7,5	1 (2,1 %)
4200	1 (2,1 %)	10	4 (8,5%)
4800	2 (4,3 %)	12,5	1 (2,1 %)
5000	3 (6,4 %)	15	3 (6,4 %)
6000	3 (6,4 %)	16	2 (2,1 %)
7000	2 (4,3 %)	20	33 (70,2 %)
7500	2 (4,3 %)	Unbekannt	3 (6,4 %)
8000	25 (53,8 %)	Gesamt	47 (100,0 %)
10 000	3 (6,4 %)		
Unbekannt	3 (6,4 %)		
Gesamt	47 (100,0 %)		

## 5.2.8 Klinische Remission

Unter den 47 Patienten wurde bei 29 Patienten (61,7 %) eine klinische Komplettremission festgestellt, d.h. in der Nachsorge war zunächst kein Anhalt für einen Tumor im Analkanal mehr diagnostizierbar. Bei 18 Patienten (38,3 %) war ein weiterhin bestehender Tumor im Rahmen der Nachsorge nachweisbar. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass in dieser Patientenkohorte, anders als in den neuesten Leitlinien<sup>26</sup> beschrieben, das therapeutische Ansprechen bereits 6-8 Wochen nach der Radiochemotherapie entsprechend der Studienlage aus dem damaligen Zeitraum beurteilt wurde.

## 5.2.9 Rezidiv

Für die weitere Analyse erfolgt die Einteilung nach Lokalisation der Rezidive und Fernmetastasen. Bei 37 Patienten wurde ein lokales Rezidiv diagnostiziert. Unter diesen wurde bei 17 Patienten isoliert ein Lokalrezidiv, bei sechs Patienten zusätzlich ein lokoregionäres Rezidiv festgestellt. Sowohl ein Lokalrezidiv als auch Fernmetastasen konnten bei neun Patienten nachgewiesen werden. Fünf Patienten wiesen sowohl ein lokales, ein lokoregionäres Rezidiv, als auch Fernmetastasen auf. Bei zehn Patienten wurden isoliert Fernmetastasen festgestellt (s. Abbildung 5-2).

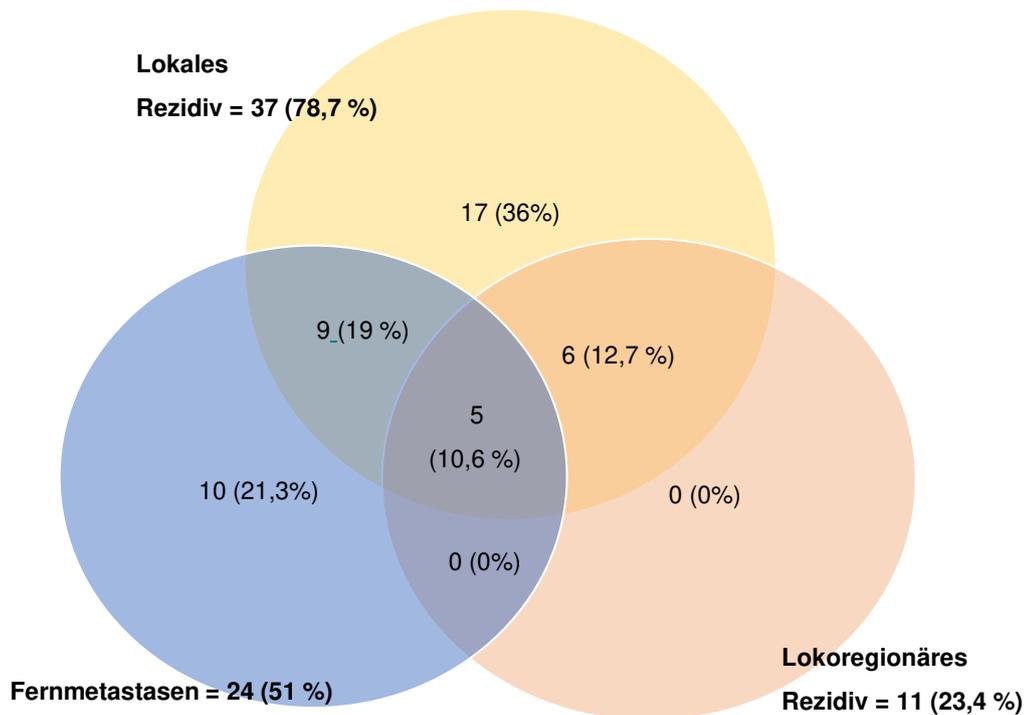


Abbildung 5-2: Verteilung der Rezidive nach Lokalisation, ( ) = Häufigkeit

### 5.2.10 Fernmetastasen

Fernmetastasen wurden bei 51,0 % der Patienten (n = 24) festgestellt. Diese Patienten wiesen unterschiedliche Befallsmuster an Fernmetastasen auf. Am häufigsten treten die Fernmetastasen in der Leber (23,4 %), in der Lunge (14,9 %), und lymphogen (14,9 %) auf. Eine detaillierte Auflistung der jeweiligen Lokalisationen ist in Tabelle 5-8 dargestellt.

Bei zehn Patienten wurden die Fernmetastasen mit einer Chemotherapie behandelt. Bei einem Patienten wurde die ossäre Metastase an der 9. Rippe bestrahlt, fünf Patienten erhielten eine best-supportive-care-Therapie (Detail s. Tabelle 7-1 im Anhang).

Tabelle 5-8: Lokalisation der Fernmetastasen, FM = Fernmetastasen, Anzahl Personen  
( ) = Häufigkeit, [n] = Anzahl der Metastasen an der jeweiligen Lokalisation

<b>Lokalisation der FM</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Nähere Beschreibung der Lokalisation</b>
Leber	11 (23,4 %)	
Lunge	7 (14,9 %)	
Lymphknoten	7 (14,9 %)	Mediastinal/thorakal [3] Paraaortal [1] Paracaval [1] Retrokrural [1] Hepatuoduodenal [1] Supraklavikulär/periklavikulär [3] Retroperitoneal [1]
Knochen	3 (6,4 %)	rechte Skapula [1] 11. Brustwirbelkörper [1] 12. Brustwirbelkörper [1] 8. Rippe rechts [1] 9. Rippe rechts [1] Os ilium [1]
Weichteilgewebe	5 (10,6 %)	Skrotum [1] Penis [2] Mons pubis [1] Große Schamlippen beidseits [1] Kutan occipital [1]
Dünn-/Dickdarm	3 (6,4 %)	Ileum [2] Rektum [1]
Sonstige	3 (6,4 %)	Linke Niere [1] Pleura [1] Zwerchfell rechts [1] Milz [2]
Unbekannt	2 (4,2 %)	

### 5.2.11 Todesereignis

Unter den 47 Patienten ist von 24 Patienten (51,1 %) ein Todesereignis bekannt. Von diesen verstarben 19 Patienten (79,2 %) am Tumorrezidiv, bei fünf Patienten konnte die Todesursache nicht ermittelt werden.

### 5.3 Tumorfrees Überleben

In diesem Kapitel wird das tumorfreie Überleben in Bezug auf die Patientenmerkmale, das Staging des Karzinoms sowie das Auftreten einer

Komplettremission ausgewertet. Hierbei wird der Zeitraum vom ersten Tag der Radiochemotherapie bis zur Diagnose des Rezidivs ausgewertet. Bei Patienten, bei denen mehrere Rezidive zu unterschiedlichen Zeiten auftraten, wird der Zeitraum bis zum frühesten Rezidiv ausgewertet.

In der folgenden Abbildung 5-3 ist das tumorfreie Überleben der gesamten Patientenkohorte dargestellt.

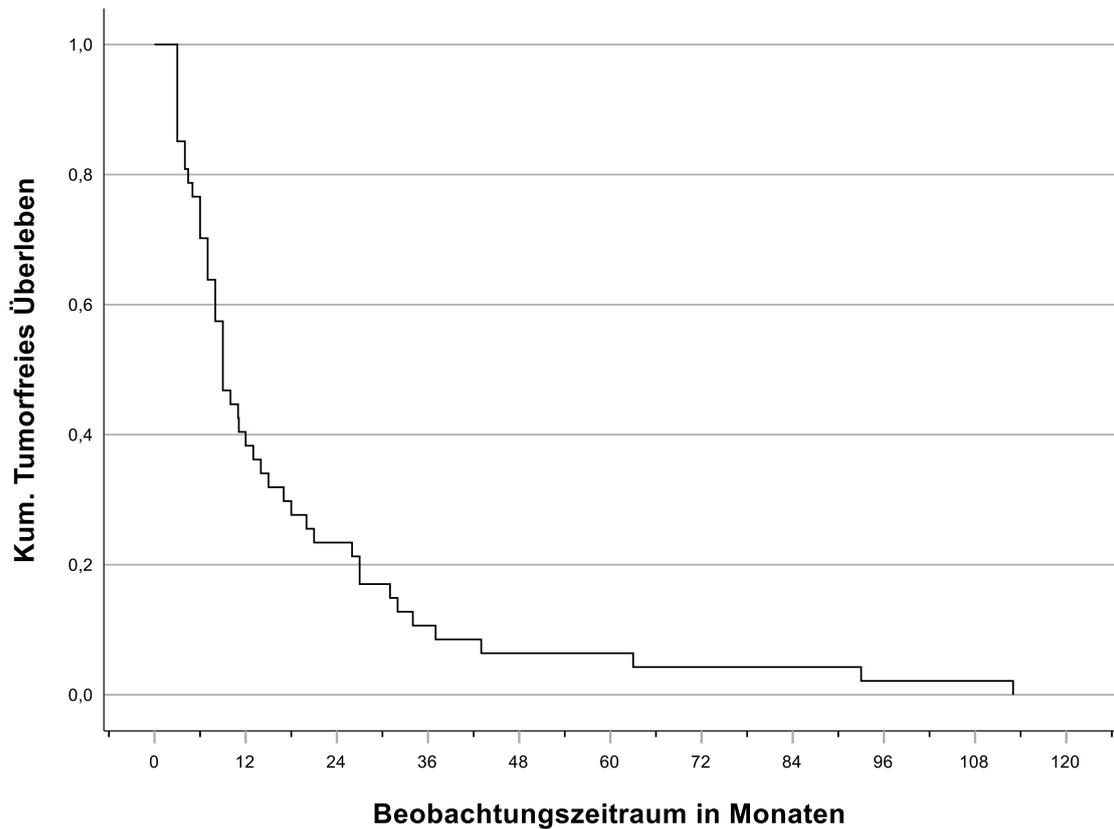


Abbildung 5-3: Tumorfreies Überleben der Gesamtkohorte in Monaten

Wie in Abbildung 5-3 erkennbar, weisen 61,7 % der Patienten bereits innerhalb des ersten Jahres nach Beendigung der Radiochemotherapie ein Rezidiv auf. Bei 50 % der Patienten wird bereits nach neun Monaten das Rezidiv diagnostiziert (Std. 1,14 [6,7-11,2]). Nach drei Jahren liegt die tumorfreie Überlebensrate bei 8,5 %  $\pm$  4,1 %.

### 5.3.1 Risikofaktoren für das tumorfreie Überleben

Tabelle 5-9 stellt die die Raten des tumorfreien Überlebens in Bezug auf die einzelnen Merkmale, als auch die jeweils dazugehörige Hazard-Ratio dar.

Tabelle 5-9: Tumorfreies Überleben in Bezug auf die Merkmale, ( ) = 95 %-Konfidenzintervall, Signifikanzniveau der Cox-Regression

Merkmal		Ein-Jahres-tumorfreies-Überleben	Hazard-Ratio	Signifikanz-Niveau
Alter bei ED	> 57 Jahre	52,2 ± 10,4 %	1,25 (0,7-2,3)	p = 0,45
	< 57 Jahre	25,0 ± 8,8 %		
Männer		40,6 ± 8,7 %	1,2 (0,43-1,53)	p = 0,53
Frauen		33,3 ± 12,2 %		
HIV-negativ		26,7 ± 8,1 %	1,26 (0,68-2,3)	p = 0,46
HIV-positiv		29,4 ± 11,1 %		
KPS	100 %	45,5 ± 10,6 %	1,6 (0,84-3,0)	<b>p = 0,03</b>
	90 %	29,2 ± 9,3 %		
	100 %	45,5 ± 10,6 %	3,25 (1,23-8,6)	
	≤ 80 %	16,7 ± 15,2 %		
T3/4-Kategorie		29,2 ± 9,3 %	1,87 (1,02-3,4)	<b>p = 0,04</b>
T1/2-Kategorie		45,5 ± 10,6 %		
N1-Kategorie		32,4 ± 8,0 %	1,43 (0,7-2,76)	p = 0,28
N0-Kategorie		46,2 ± 13,8 %		
UICC-Stadium	I-IIB	46,2 ± 13,8 %	1,56 (0,7-3,6)	p = 0,15
	IIIA	35,7 ± 12,8 %		
	I-IIB	46,2 ± 13,8 %	2,14 (0,9-4,7)	
	IIIC	27,8 ± 10,6 %		
Grading	G3/G4	35,3 ± 11,6 %	1,3 (0,7-2,4)	p = 0,42
	G2	39,3 ± 9,2 %		
Komplettremission		5,6 ± 5,4 %	5,9 (0,08-0,35)	<b>p &lt; 0,001</b>
Keine Komplettremission		58,6 ± 9,1 %		

Die Hazard-Ratio beschreibt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten des Auftretens eines Rezidivs des zweiten Merkmals in Spalte 1 in Tabelle 5-9 zum ersten genannten Merkmal. Ebenso ist das Signifikanzniveau der Cox-Regression angegeben. Betrachtet man den Einfluss der verschiedenen

Merkmale auf das tumorfreie Überleben, so wird ein signifikanter Einfluss der Tumorgröße ( $p = 0,041$ ), des Karnofsky-Performance-Status ( $p = 0,003$ ), sowie vom initialen therapeutischen Ansprechen festgestellt ( $p = 0,001$ ). Weder in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose noch den HIV-Status noch das biologische Geschlecht kann ein signifikanter Einfluss auf das tumorfreie Überleben festgestellt werden (s. Tabelle 5-9).

### 5.3.2 Tumorfreies Überleben in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose

Die Patienten, welche jünger als 57 Jahre bei Erstdiagnose waren, weisen eine Ein-Jahres-tumorfreien Überlebensrate von  $52,2 \pm 10,4$  % auf. Dies ist doppelt so hoch wie die Rate bei den älteren Patienten mit einem Wert von  $25,0 \pm 8,8$  %. Dieser Unterschied ist ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,45$ ).

### 5.3.3 Tumorfreies Überleben in Bezug auf das Biologische Geschlecht

In Bezug auf das biologische Geschlecht ergibt sich kein signifikanter Einfluss auf das tumorfreie Überleben ( $p = 0,53$ ). Das mediane tumorfreie Überleben liegt bei beiden biologischen Geschlechtern bei neun Monaten. Bei den Männern liegt die Ein-Jahres-tumorfreie Überlebensrate bei  $40,6 \pm 8,7$  %, bei der deutlich kleineren Vergleichsgruppe der Frauen hingegen bei  $33,3 \pm 12,2$  %.

### 5.3.4 Tumorfreies Überleben in Bezug auf den HIV-Status

Unterscheidet man die Ein-Jahres-tumorfreie Überlebensraten in Bezug auf eine bestätigte HIV-Infektion, so ergibt sich hier mit einem Niveau von  $p = 0,46$  kein signifikanter Unterschied. Die Ein-Jahres-tumorfreie Überlebensrate beträgt unter den HIV-positiven  $29,4 \pm 11,1$  %, bei den HIV-negativen Patienten liegt diese nur unwesentlich niedriger bei  $26,7 \pm 8,1$  %.

### 5.3.5 Tumorfreies Überleben in Bezug auf den Karnofsky-Performance-Status

Untersucht man den Einfluss des Karnofsky-Performance-Status vor Beginn der initialen Therapie – also nicht zum Zeitpunkt des Rezidivs - auf die Rate des tumorfreien Überlebens, kann ein signifikanter Unterschied unter den Patienten festgestellt werden ( $p = 0,03$ ).

Zur statistischen Auswertung werden die sechs Patienten, welche einem KPS  $\leq 80\%$  zugeordnet werden, in einer Gruppe zusammengefasst. Unter diesen Patienten beträgt das mediane tumorfreie Überleben drei Monate und das Ein-Jahres-tumorfreie Überleben  $16,7 \pm 15,2\%$ . Die Patienten, die einem KPS von  $90\%$  zugeordnet werden, weisen ihr Rezidiv im Median nach neun Monaten auf und das Ein-Jahres-tumorfreie Überleben liegt doppelt so hoch bei  $31,6 \pm 10,7\%$ . Wie in Abbildung 5-4 dargestellt, liegt die Ein-Jahres-tumorfreie Überlebensrate bei den Patienten, die einem KPS von  $100\%$  zugeordnet sind, bei  $45,0 \pm 11,1\%$  nochmals höher als in der Vergleichsgruppen.

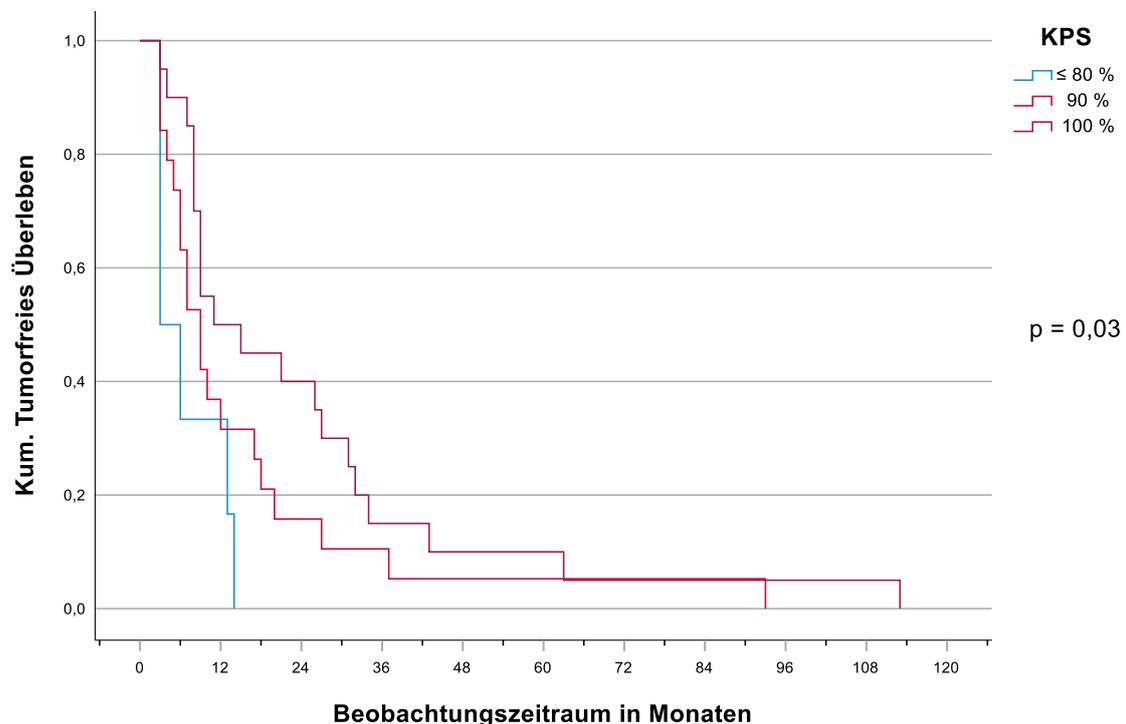


Abbildung 5-4: Tumorfreies Überleben in Bezug auf den Karnofsky-Performance-Status (KPS),  $p =$  Signifikanzniveau

Die Patienten, die einem KPS von  $\leq 80\%$  zugeordnet werden, haben im Vergleich zu den Patienten mit einem KPS von  $100\%$  eine 3,25-fach höhere Hazard-Ratio. Auch eine Einstufung bei einem Karnofsky-Performance-Status von  $90\%$  erhöht die Hazard-Ratio auf das 1,59-fache im Vergleich zu den Patienten mit einem KPS von  $100\%$ .

### 5.3.6 Tumorfreies Überleben in Bezug auf die T-Kategorie

Bei der Auswertung der Faktoren bezüglich des Einflusses auf das tumorfreie Überleben kann ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,035$ ) in Abhängigkeit

der Tumorgöße festgestellt werden. Wie aus Abbildung 5-5 zu entnehmen ist, sind die Patienten mit einem kleinen Tumor ( $\leq$  T3-Kategorie) im Median 11 Monate tumorfrei. Im Gegensatz hierzu ist das mediane tumorfreie Überleben bei den Patienten mit einem größeren Tumor ( $\geq$  T3) mit sechs Monaten deutlich kürzer.

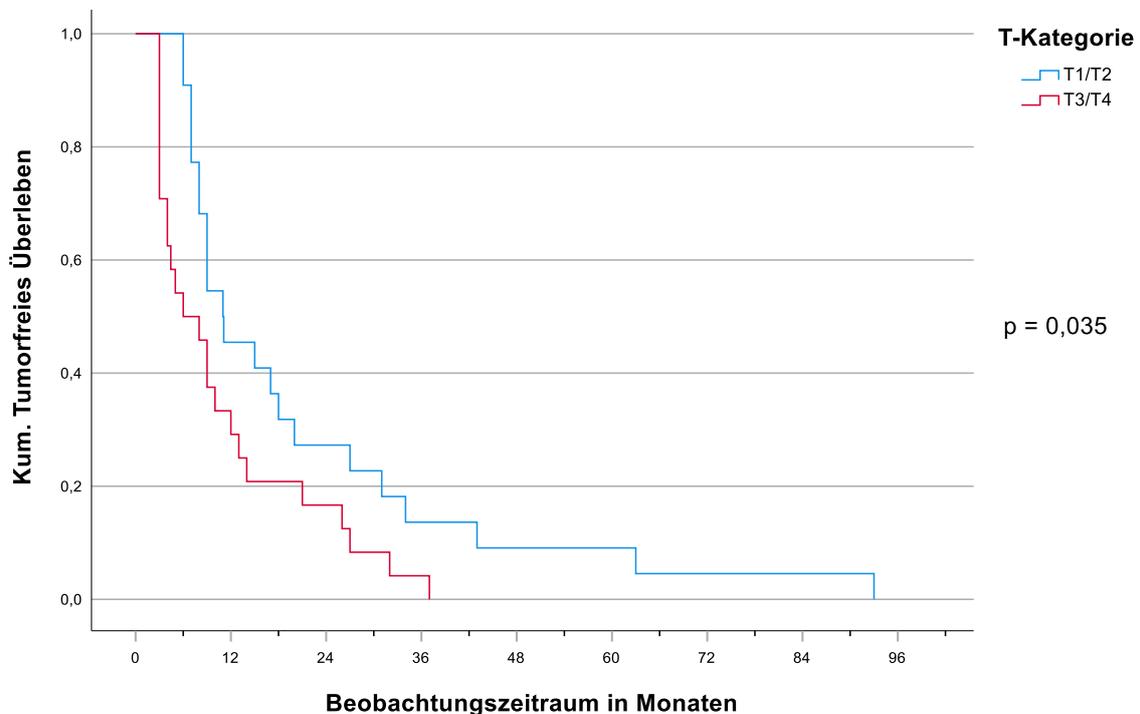


Abbildung 5-5: Tumorfreies Überleben in Bezug auf T-Kategorie, p = Signifikanzniveau

Die Ein-Jahres-tumorfreie Überlebensrate liegt bei T1/2-Tumoren bei  $45,5 \pm 10,6$  %. Größere Tumore weisen hingegen eine tumorfreie Überlebensrate von  $29,2 \pm 9,3$  % auf. Die höheren T-Kategorien ( $\geq$  T3-Kategorie) weisen eine signifikant 1,87-fach höhere Hazard-Ratio für das tumorfreie Überleben auf.

### 5.3.7 Tumorfreies Überleben in Bezug auf den Lymphknotenstatus

Unterscheidet man bezüglich des Lymphknotenbefalls bei Erstdiagnose, liegt die Ein-Jahres-tumorfreie Überlebensrate bei einem nachgewiesenen Lymphknotenbefall mit einem Wert von  $32,4 \pm 8,0$  % niedriger als die Ein-Jahres-tumorfreie Überlebensrate bei den Patienten ohne Lymphknotenbefall ( $46,2 \pm 13,8$  %), jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,28$ ). Die 13 Patienten ohne nachgewiesenen Lymphknotenbefall sind im Median 13 Monate tumorfrei, im Gegensatz zu der deutlich größeren Vergleichsgruppe ( $n = 34$ ) mit einem

medianen tumorfreien Überleben von neun Monaten. Für die Patienten mit einem nachgewiesenen Lymphknotenbefall besteht somit eine um das 1,43-fach höhere Hazard-Ratio für das tumorfreie Überleben ( $p = 0,28$ )

### 5.3.8 Tumorfreies Überleben in Bezug auf das UICC-Stadium

Aufgrund der geringen Patientenzahl in den UICC-Stadien I-II B werden diese zur statistischen Auswertung zusammengefasst. Dem Stadium I-II B werden somit 13 Patienten zugeordnet, 14 Patienten dem Stadium III A und 18 Patienten dem Stadium III C. Die Ein-Jahres-tumorfreie Überlebensrate beträgt bei den Patienten im Stadium I-II B  $46,2 \pm 13,8 \%$ , bei den Patienten im Stadium III A  $35,7 \pm 12,8 \%$  und bei den Patienten im Stadium III C  $27,8 \pm 10,6 \%$ . Trotz der sinkenden Ein-Jahres-Überlebensraten mit zunehmendem UICC-Stadium, ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,15$ ).

### 5.3.9 Tumorfreies Überleben in Bezug auf Grading

Ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,42$ ) ist der Unterschied der Rezidivraten in Abhängigkeit des Gradings. Mit einer Ein-Jahres-tumorfreien Überlebensrate von  $39,3 \pm 9,2 \%$  in der Gruppe der G2-Patienten liegt diese vergleichend mit der in der Gruppe G3/4 angegebenen Ein-Jahres-tumorfreien Überlebensrate von  $35,3 \pm 11,6 \%$ .

### 5.3.10 Tumorfreies Überleben in Bezug auf die Klinische Remission

Betrachtet man die Ein-Jahres-tumorfreie Überlebensrate bei den Patienten, welche initial auf die Radiochemotherapie ansprachen, so liegt diese mit einem Wert von  $58,6 \pm 9,1 \%$  signifikant höher als bei den Patienten ohne initiales therapeutisches Ansprechen ( $p < 0,001$ ). Wie in Abbildung 5-6 erkennbar, beträgt die Ein-Jahres-tumorfreie Überlebensrate bei den Patienten ohne klinische Remission lediglich  $5,6 \pm 5,4 \%$ .

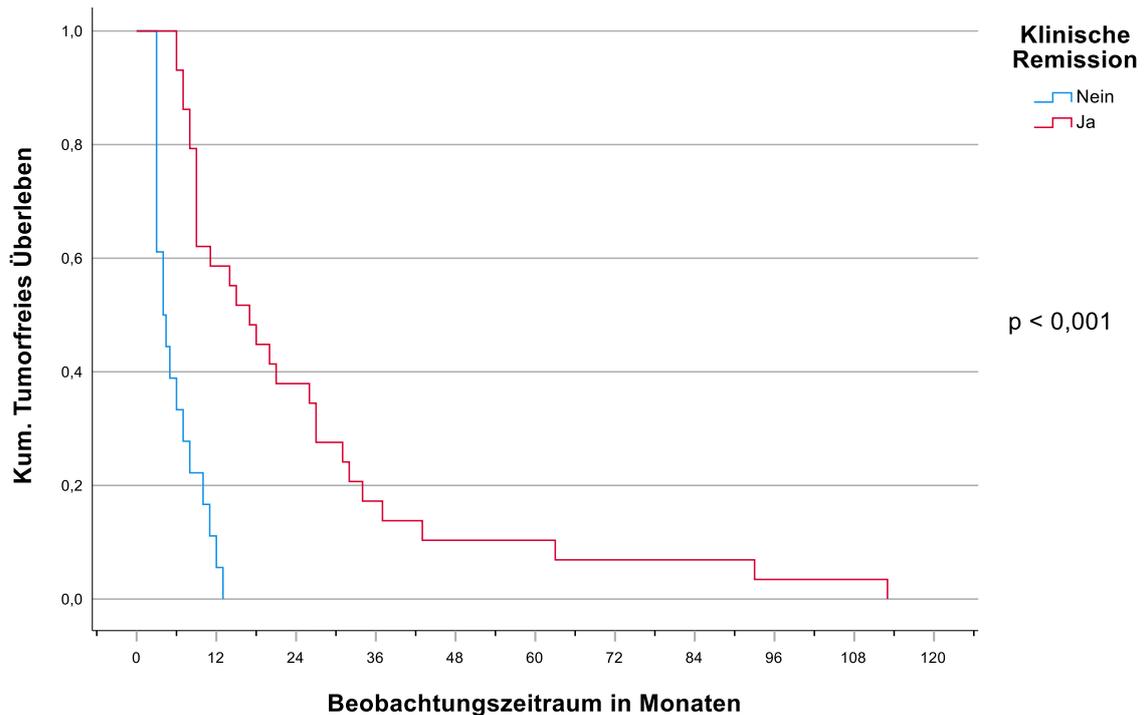


Abbildung 5-6: Tumorfreies Überleben in Bezug auf die Klinische Remission,  $p = \text{Signifikanzniveau}$

Auch das mediane tumorfreie Überleben verkürzt sich signifikant ohne initiales therapeutisches Ansprechen von 17 auf 4 Monate. Die Patienten ohne initiales therapeutisches Ansprechen haben dementsprechend eine um das 5,9-fach höhere Hazard-Ratio für das tumorfreie Überleben.

#### 5.4 Gesamtüberleben

In dem sich anschließenden Kapitel wird das Gesamtüberleben in Bezug auf die Patientenmerkmale, das Staging des Karzinoms, das Auftreten einer Komplettremission sowie auf das tumorfreie Überleben ausgewertet.

Es wird jeweils der Zeitraum vom ersten Tag der Radiochemotherapie bis zum Todesereignis ausgewertet. Die Abbildung 5-7 stellt das Gesamtüberleben aller 47 Patienten dar. Das mediane Gesamtüberleben liegt bei 56 Monaten (Std. 7,2, [41,9-70,1]). Das Ein-Jahres-Gesamtüberleben und das 5-Jahres-Gesamtüberleben betragen  $82,0 \pm 5,8 \%$  und  $40,9 \pm 9 \%$ .

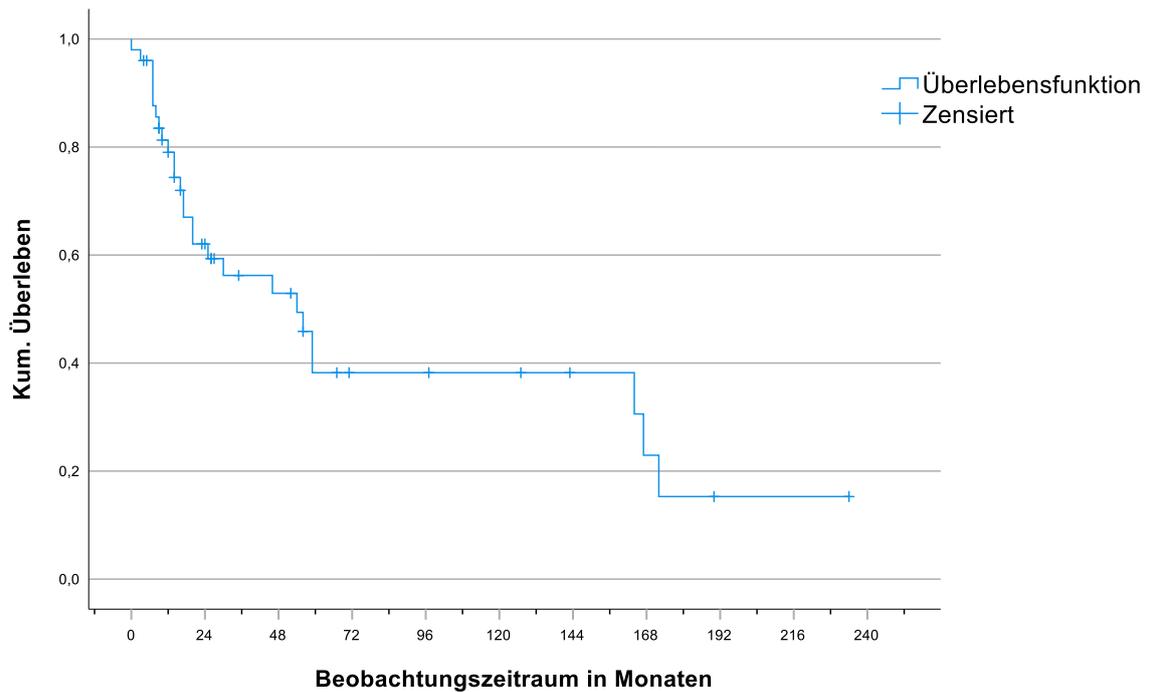


Abbildung 5-7: Gesamtüberleben (Zeitraum vom Diagnosedatum des Analkarzinoms bis zum Todesereignis)

#### 5.4.1 Risikofaktoren für das Gesamtüberleben

In Bezug auf das Gesamtüberleben wird ein signifikanter Einfluss der T-Kategorie ( $p = 0,001$ ), des UICC-Stadiums ( $p = 0,012$ ), sowie der Einteilung nach dem Karnofsky-Performance-Status ( $p = 0,006$ ) festgestellt. Des Weiteren ist das Gesamtüberleben der Patienten mit einer klinischen Komplettremission signifikant länger ( $p < 0,001$ ). In der Tabelle 5-10 sind die einzelnen Merkmale sowie die Gesamtüberlebensraten im Detail aufgelistet. Die Hazard-Ratio mit dem dazugehörigen Konfidenzintervall beschreibt das Verhältnis des zuerst genannten Merkmals in Spalte 1 zum nächstgenannten Merkmal derselben Zeile. Signifikante Werte sind unterstrichen und fett hervorgehoben.

Tabelle 5-10: Risikofaktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben, ( ) = 95 %-Konfidenzintervall, Signifikanzniveau der Cox-Regression, ED = Erstdiagnose

Merkmal		Ein-Jahres-Gesamtüberleben	Hazard-Ratio	Signifikanzniveau
Alter bei ED	> 57 Jahre	74,5 ± 9,0 %	1,92 (0,83-4,42)	p = 0,117
	< 57 Jahre	90,2 ± 6,6 %		
Männer		76,8 ± 7,7 %	2,17 (0,7-6,4)	p = 0,148
Frauen		85,1 ± 9,7 %		
HIV-positiv		75,6 ± 10,6 %	1,038 (0,45-2,4)	p = 0,929
HIV- negativ		81,8 ± 7,4 %		
KPS	100 %	90,0 ± 6,7 %	2,25 (0,81-6,27)	<b>p = 0,006</b>
	90 %	50,4 ± 12,7 %		
	100 %	90,0 ± 6,7 %	12,23 (2,88-49,8)	
	≤ 80 %	31,3 ± 24,5 %		
Übergewicht		78,9 ± 9,4 %	1,17 (0,47-2,9)	p = 0,733
Normalgewicht		85,8 ± 7,6 %		
T3/4-Kategorie		62,2 ± 10,1 %	4,091 (1,6-10,4)	<b>p = 0,001</b>
T1/2-Kategorie		95,2 ± 4,6 %		
N1-Kategorie		74,9 ± 7,7 %	1,155 (0,477-2,8)	p = 0,764
N0-Kategorie		90,0 ± 9,5 %		
UICC-Stadium	I-IIB	90,0 ± 9,5 %	0,67 (0,22-2,1)	<b>p = 0,012</b>
	IIIA	92,9 ± 6,9 %		
	I-IIB	90,0 ± 9,5 %	2,89 (0,862-8,2)	
	IIIC	49,6 ± 12,7 %		
Grading	G3/4	81,6 ± 9,6 %	1,148 (0,488-2,7)	p = 0,75
	G2	81,0 ± 7,7 %		
Komplettremission nein		52,5 ± 13,5 %	9,591 (3,4-26,8)	<b>p &lt; 0,001</b>
Komplettremission ja		92,8 ± 4,9 %		
Tumorfrei pro Monat	≤ 12	69,5 ± 9,1 %	0,935 (0,89-0,98)	<b>p = 0,014</b>
	13-24	100,0 %		
	≤ 12	69,5 ± 9,1 %		
	≥ 25	100,0 %		

#### 5.4.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit Alter bei Erstdiagnose

In Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,117$ ). So beträgt das Ein-Jahres-Gesamtüberleben bei den jüngeren Patienten ( $< 57$  Jahre bei Erstdiagnose)  $90,2 \pm 6,6 \%$ , und  $74,5 \pm 9,0 \%$  bei den älteren Patienten. Die Differenz der Überlebensraten nimmt im weiteren Verlauf zu. Bei den älteren Patienten liegt der Anteil beim Gesamtüberleben nach 14 Jahren bei  $8,7 \pm 8,1 \%$ , bei den jüngeren hingegen liegt der Wert bei  $42,8 \pm 18,9 \%$ . Die Hazard-Ratio für die älteren Patienten bei Erstdiagnose ist nicht signifikant um das 1,92-fach höher.

#### 5.4.3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des biologischen Geschlechts

Betrachtet man den Einfluss des biologischen Geschlechts hinsichtlich des Gesamtüberlebens, so lässt sich bei den Männern ein Ein-Jahres-Gesamtüberleben von  $76,8 \pm 7,7 \%$ , bei den Frauen hingegen ein Ein-Jahres-Gesamtüberleben von  $85,1 \pm 9,7 \%$  ermitteln ( $p = 0,148$ ). Aufgrund des geringen Anteils an weiblichen Patienten und der nicht ausreichenden Datenlage, lässt sich keine weitere Aussage bzgl. des 5-Jahres-Gesamtüberlebens unter den weiblichen Patienten treffen. Die Hazard-Ratio für das Gesamtüberleben liegt bei den Männern nicht signifikant um das 2,17-fach höher.

#### 5.4.4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des HIV-Status

Ohne statistische Signifikanz ist der Unterschied zwischen den Gesamtüberlebensraten bei HIV-positiven und bei HIV-negativen Patienten ( $p = 0,929$ ). Das Ein-Jahres-Gesamtüberleben liegt sowohl bei den HIV-positiven, als auch bei HIV-negativen Patienten mit einer Rate von  $75,6 \pm 10,6 \%$  und mit einer Rate von  $81,8 \pm 7,4 \%$  ähnlich hoch.

#### 5.4.5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Karnofsky-Performance-Index

Sechs Patienten werden einem KPS von  $\leq 80 \%$  und jeweils 20 Patienten einem KPS von  $90 \%$  und einem KPS von  $100 \%$  zugeordnet.

Die Ein-Jahres Gesamtüberlebensrate der Patienten mit einem KPS  $\leq 80\%$  liegt bei  $31,3 \pm 24,5\%$ , die der Patienten mit einem KPS von  $90\%$  bei  $50,4 \pm 12,7\%$ . Die Patienten, mit einem KPS von  $100\%$  haben mit einer Überlebensrate von  $90 \pm 6,7\%$  ein deutlich höheres Gesamtüberleben. Es besteht hier ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ( $p < 0,001$ ) (s. Abbildung 5-8).

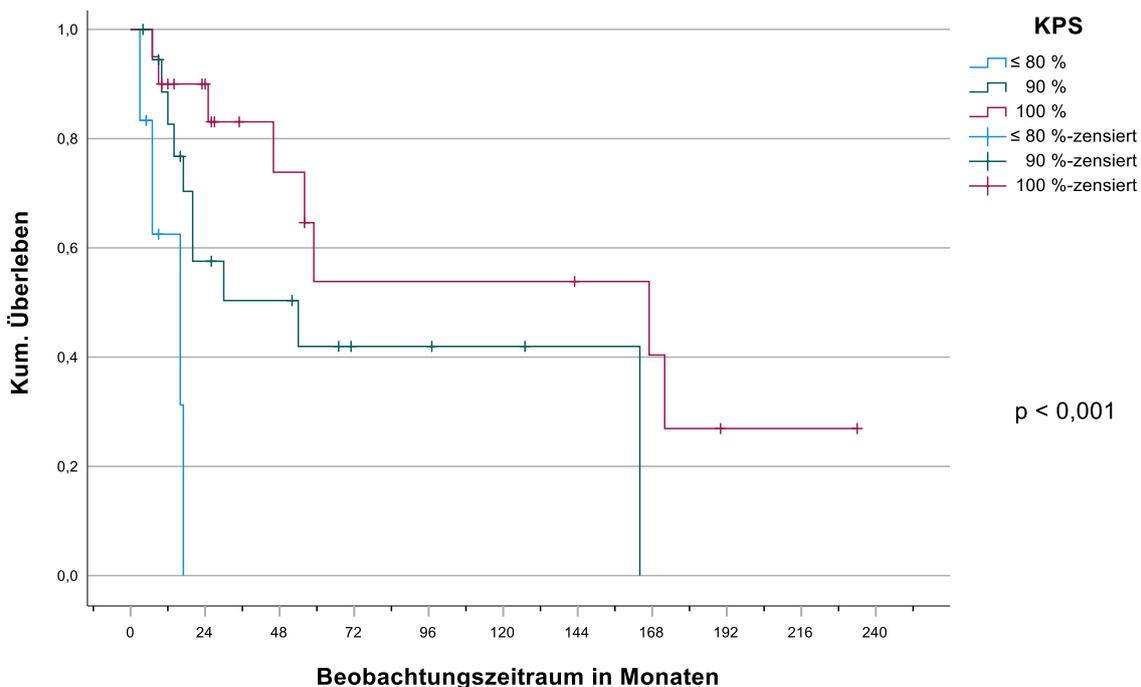


Abbildung 5-8: Gesamtüberleben in Bezug auf den Karnofsky-Performance-Status (KPS),  $p =$  Signifikanzniveau

Hieraus ergeben sich jeweils eine signifikant höhere Hazard-Ratio von  $12,229$  für die Patienten, zugehörig einer KPS-Kategorie von  $\leq 80\%$  und eine  $2,25$ -fache höhere Hazard-Ratio für die Patienten mit einem KPS von  $90\%$  ( $p = 0,006$ ).

#### 5.4.6 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der T1-2/T3-4-Kategorie

Betrachtet man den Einfluss der Tumorgröße auf das Gesamtüberleben, so stellt man ein signifikant längeres Ein-Jahres-Gesamtüberleben mit  $95,2 \pm 4,6\%$  in der T1/2-Gruppe fest ( $p = 0,001$ ). Die Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt in der Gruppe mit einem größeren Tumor deutlich niedriger bei  $62,2 \pm 10,1\%$  (s. Abbildung 5-9). Die Hazard-Ratio ist für Tumore der T3/T4-Kategorie signifikant um das  $4,1$ -fache höher.

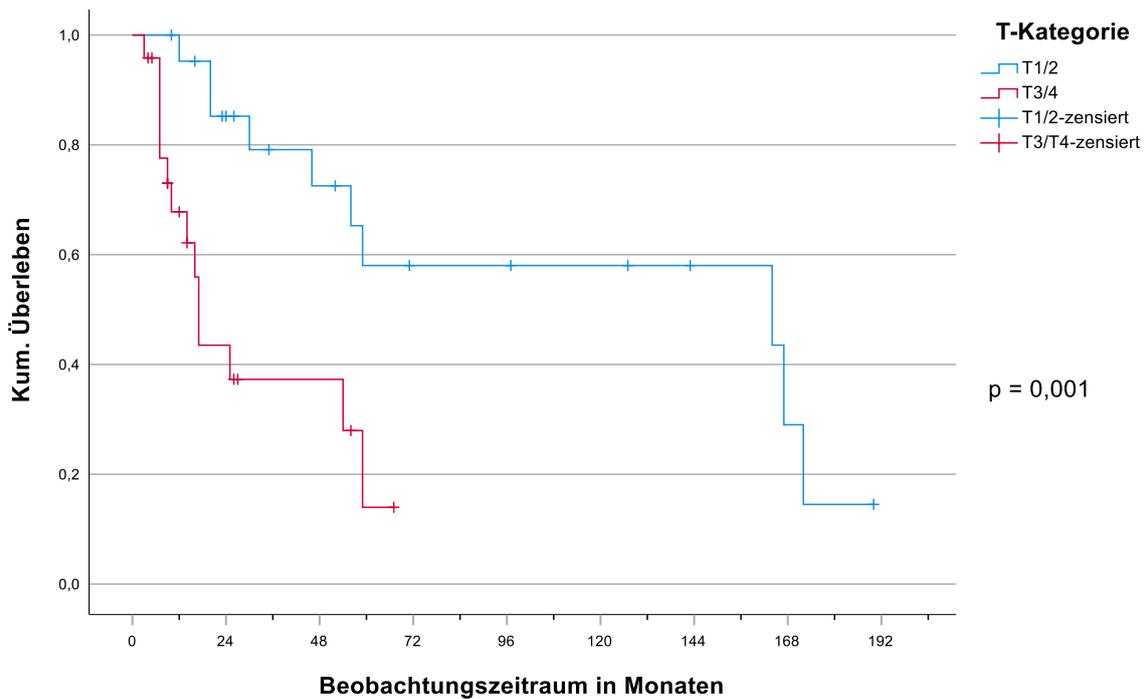


Abbildung 5-9: Gesamtüberleben in Bezug auf die T1/2- und T3/4-Kategorie, p = Signifikanzniveau

#### 5.4.7 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der N-Kategorie

In Bezug auf den Lymphknotenbefall ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gesamt-Überlebensraten ( $p = 0,764$ ). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt bei der Gruppe mit nachgewiesenem Lymphknotenbefall bei  $40,5 \pm 11,0 \%$ , ähnlich hoch ist diese bei den Patienten ohne nachgewiesenen Lymphknotenbefall bei ( $40,0 \pm 15,5 \%$ ). Das Ein-Jahres-Überleben liegt bei der N0-Kategorie bei  $90 \pm 9,5 \%$  und bei der N1-Kategorie bei  $74,9 \pm 7,7 \%$ . Die Hazard-Ratio für einen nachgewiesenen Lymphknotenbefall liegt um das 1,2-fache höher, jedoch ohne statistische Signifikanz.

#### 5.4.8 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des UICC-Stadiums

Betrachtet man den Einfluss des UICC-Stadiums auf das Gesamtüberleben, so wird in dieser Patientenkohorte ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben bei nachgewiesenem höherem UICC-Stadium festgestellt ( $p = 0,010$ ). So sind die Ein-Jahres-Gesamtüberlebensraten bei den Patienten, welche dem Stadium I-II B zugehörig und bei den Patienten, welche dem Stadium III A zugeteilt werden, ähnlich hoch ( $90 \pm 9,5 \%$  vs.  $92,9 \pm 6,9 \%$ ). Die Gesamtüberlebensrate unter den Patienten, welche dem Stadium III C eingeteilt werden, liegt mit einem

Wert von  $49,6 \pm 12,7$  % deutlich niedriger. Die Hazard-Ratio beträgt für das Stadium IIIC 2,89 im Vergleich zur Gruppe I-IIB (s. Abbildung 5-10).

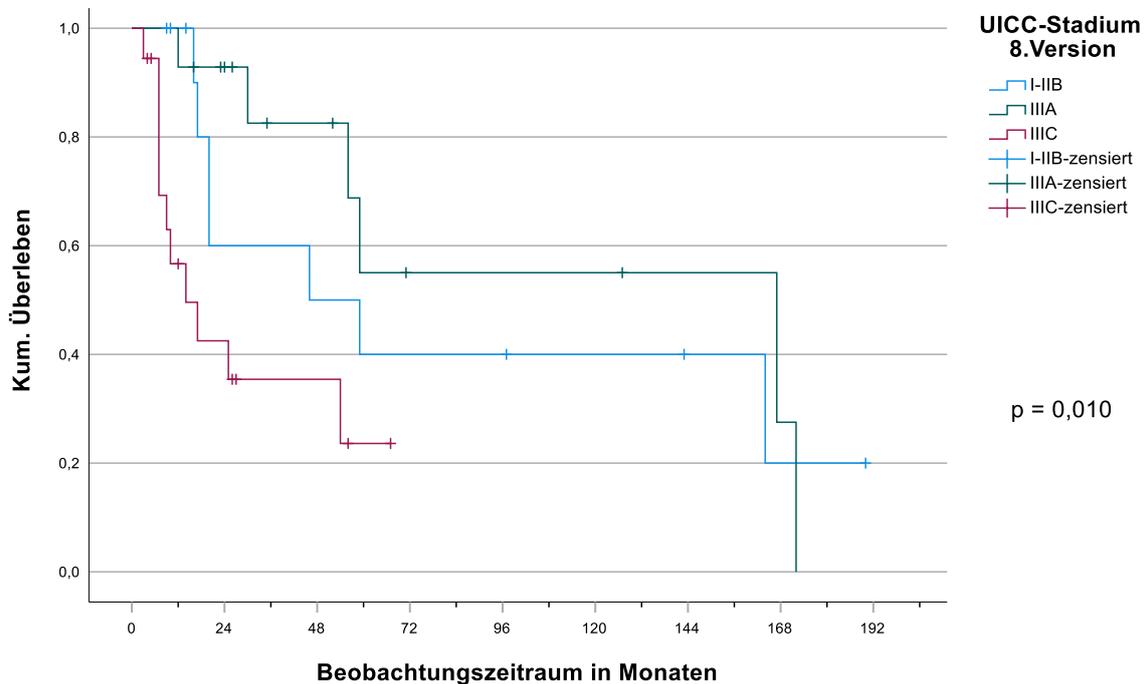


Abbildung 5-10: Gesamtüberleben in Bezug auf das UICC-Stadium (8. Version),  
p = Signifikanzniveau

Auffällig ist in Abbildung 5-10 der Verlauf der Gruppe IIIA. Hierbei liegt das 5-Jahres-Gesamtüberleben innerhalb dieser Patientengruppe mit einem Wert von  $55,0 \pm 17,6$  % über dem Wert der Gruppe I-IIB mit  $40,0 \pm 15,5$  %.

Die Hazard Ratio für das Stadium IIIA ist um 0,699-fach signifikant niedriger.

#### 5.4.9 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Gradings

In der Gruppe, bei der die Karzinome bei G2 eingeordnet werden, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate  $39,7 \pm 10,7$  %, die 5-Jahres-Überlebensrate unter der G3/G4-Gruppe liegt mit einem Wert von  $40,4 \pm 16,4$  % ähnlich hoch ( $p = 0,75$ ). Das Ein-Jahres-Gesamtüberleben ist bei G2 bei  $81 \pm 7,0$  % und bei G3/4 bei  $81,6 \pm 9,6$  %.

#### 5.4.10 Gesamtüberleben in Abhängigkeit der klinischen Remission

Vergleicht man die Ein-Jahres-Überlebensraten zwischen den Patienten, mit und ohne initiales therapeutisches Ansprechen, so stellt man hier einen signifikanten Unterschied fest ( $p < 0,001$ ). Wie in Abbildung 5-11 ersichtlich, liegt das Ein-Jahres-Gesamtüberleben bei den Patienten ohne initiales therapeutisches

Ansprechen bei  $52,5 \pm 13,5 \%$ . Bei den Patienten mit einem initialen therapeutischen Ansprechen ist die Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate ca. 1,7-mal höher bei  $92,8 \pm 4,9 \%$ .

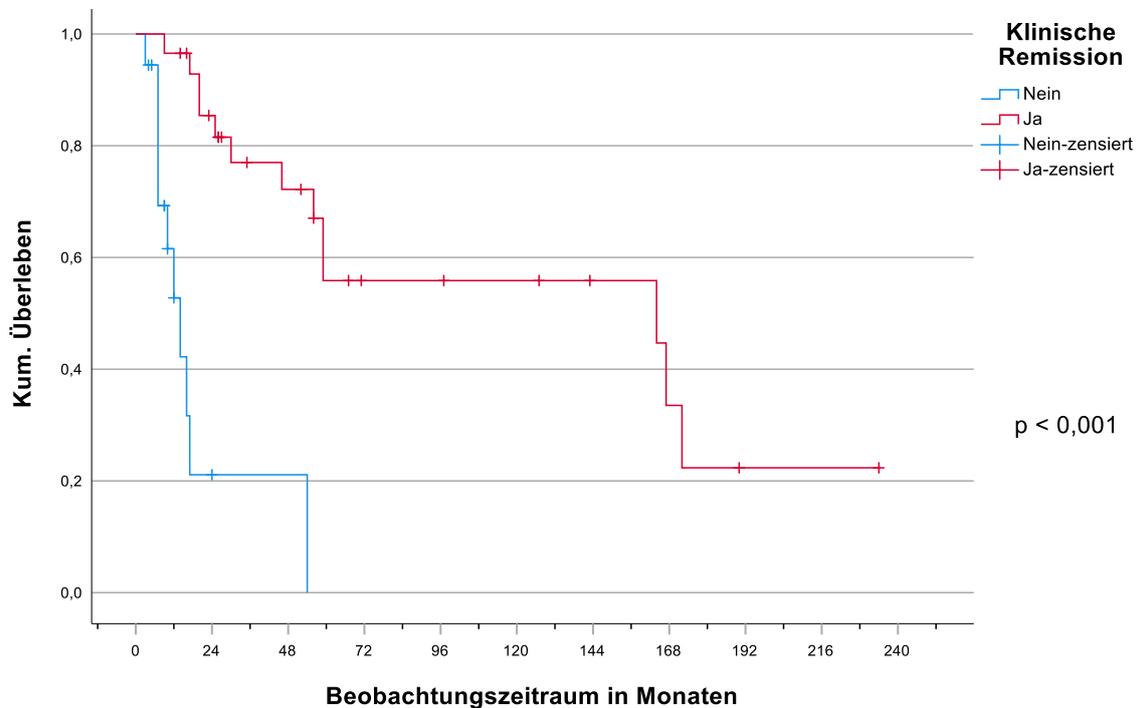


Abbildung 5-11: Gesamtüberleben in Bezug auf die Klinische Remission,  $p =$  Signifikanzniveau

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt in der Gruppe ohne klinische Remission 0,0 %, wohingegen in der Vergleichsgruppe die 5-Jahres-Überlebensrate  $55,9 \pm 10,9 \%$  beträgt. Die Hazard-Ratio für Patienten mit fehlendem Therapieansprechen ist um 9,6-fach signifikant höher.

#### 5.4.11 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom tumorfreien Überleben

In diesem Abschnitt wird das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des tumorfreien Überlebens, also der Zeitspanne vom ersten Bestrahlungstag bis zur Diagnose des Rezidivs beschrieben. Wie in Tabelle 5-11 sowie in Abbildung 5-12 dargestellt, verringert sich das Gesamtüberleben signifikant, je kürzer das tumorfreie Überleben ist ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 5-11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des tumorfreien Überlebens, ( ) = Häufigkeit, { } = Standardabweichung, [ ] = 95 %-Konfidenzintervall, Std. = Standardabweichung

Tumorfreies Überleben	Anzahl	Fünf-Jahres-Gesamtüberleben	Medianes Gesamtüberleben in Monaten
≤ 12 Monate	29 (61,7 %)	10,1 ± 9,2 %	25 {Std. 7,71, [9,9-40,1]}
13-24 Monate	7 (14,9 %)	38,1 ± 19,9 %	46 {Std. 27,2, [0-99]}
≥ 25 Monate	11 (23,4 %)	87,5 ± 27,2 %	172 {Std. 4,5, [163,2-180,8]}
Gesamt	47 (100,0 %)	-	-

Die Patienten, bei welchen das Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach der Radiochemotherapie diagnostiziert wird, überleben im Median 25 Monate.

Tritt das Rezidiv zwischen 13 und 24 Monaten nach der Radiochemotherapie auf, so verlängert sich das mediane Überleben auf 46 Monate.

Das mediane Gesamtüberleben verlängert sich deutlich auf 172 Monate bei den Patienten, welche das Rezidiv nach mindestens 25 Monaten erfahren. Pro Monat ohne Nachweis eines Rezidivs beträgt die Hazard-Ratio 0,935 ( $p = 0,014$ ).

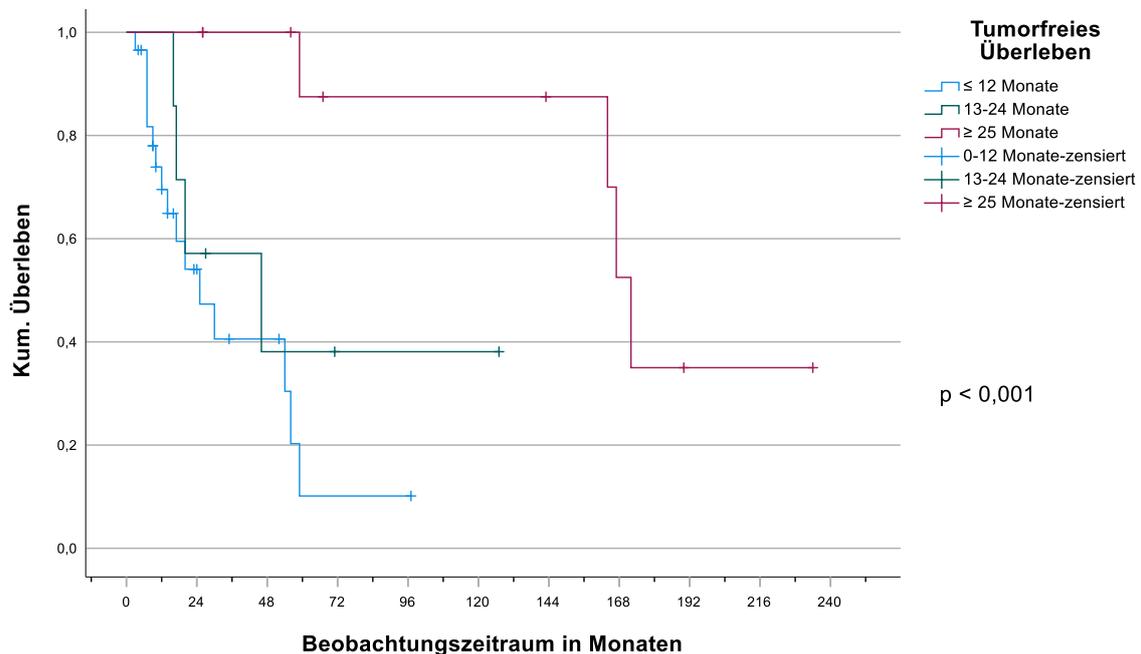


Abbildung 5-12: Gesamtüberleben in Bezug auf das tumorfreie Überleben in Monaten,  $p$  = Signifikanzniveau

## 5.4.12 Einfluss des tumorfreien Überlebens auf den Zeitraum von Rezidiv-Diagnose bis Todesereignis

In diesem Kapitel wird der Einfluss des tumorfreien Überlebens, also die Zeitspanne vom ersten Bestrahlungstag bis zur Diagnose des Rezidivs, auf den Zeitraum von der Rezidiv-Diagnose bis zum Todesereignis ausgewertet. Wie in Tabelle 5-12 dargestellt, besteht ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der Rezidiv-Diagnose in Abhängigkeit von der Länge des tumorfreien Überlebens nach der Erstbehandlung. Patienten, deren Rezidiv innerhalb des ersten Jahres nach Ende der Radiochemotherapie auftritt, haben im Median einen Zeitraum von 16 Monaten zwischen der Diagnose des Rezidivs und dem Todesereignis. Verlängert sich das tumorfreie Überleben, so ist auch der Zeitraum vom Rezidiv bis zum Todesereignis signifikant größer ( $p = 0,013$ ).

Tabelle 5-12: Einfluss des tumorfreien Überlebens auf den Zeitraum vom Rezidiv-Datum bis zum Todesereignis, ( ) = Häufigkeit, Std. = Standardabweichung, { } = Standardabweichung, [ ] = 95 %-Konfidenzintervall

<b>Tumorfreies Überleben</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Medianes Gesamt-Überleben in Monaten</b>	<b>Medianes Überleben vom Rezidiv-Datum bis Todesereignis in Monaten</b>
≤ 12 Monate	29 (61,7 %)	25 {Std. 7,71, [9,9-40,1]}	16 {Std. 6,4 [3,5-28,5]}
13-24 Monate	7 (14,9 %)	46 {Std. 27,2, [0-99]}	31 {Std. 17,2 [0-64,7]}
≥ 25 Monate	11 (23,4 %)	172 {Std. 4,5, [163,2-180,8]}	133 {Std. 32,2 [69,9-196,1]}
Gesamt	47 (100,0 %)	-	-

Die Kurvenverläufe in Abbildung 5-13 veranschaulichen den deutlich längeren Zeitraum ab Rezidivdiagnose bis zum Todesereignis bei einem längeren tumorfreien Überleben. Die Hazard-Ratio pro Monat ohne nachgewiesenes Rezidiv beträgt 0,961.

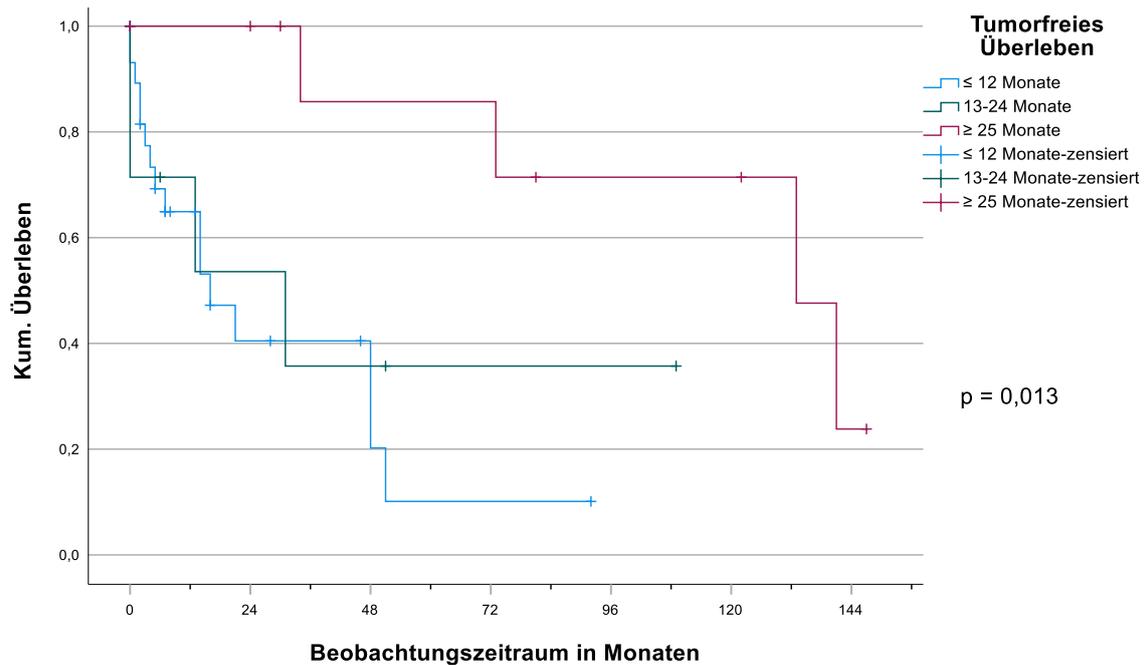


Abbildung 5-13: Überleben vom Zeitraum von der Diagnose des Rezidivs bis zum Todesereignis in Abhängigkeit vom tumorfreien Überleben in Monaten, p = Signifikanzniveau

## 5.5 Befallsmuster der Rezidive

Im folgenden Kapitel werden die Patienten nach dem Befallsmuster der Rezidive aufgeteilt. Hierbei wird das zeitliche und lokale Auftreten der Rezidive dargestellt. Das zeitliche Auftreten wird als „gleichzeitig“ gewertet, wenn die Rezidive innerhalb eines Zeitabstands von einem Monat (31 Tage) aufgetreten sind. In Tabelle 5-13 sind das Ein-Jahres-tumorfrees Überleben, sowie die Hazard-Ratio der unterschiedlichen Gruppen dargestellt. Signifikante Werte sind durch den Unterstrich gekennzeichnet.

Tabelle 5-13: Risikofaktoren für das tumorfreie Überleben, n = Anzahl, LR = Lokales Rezidiv, FM = Fernmetastasen, Loko = lokoregionäres Rezidiv, ( ) = 95 %-Konfidenzintervall, Signifikanzniveau der Cox-Regression, Vergleichsgruppe\* = (LR + Loko, LR + FM, LR + Loko + FM)

<b>Merkmal</b>	<b>n</b>	<b>Ein-Jahres-Tumorfreies Überleben</b>	<b>Hazard-Ratio</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
Vergleichsgruppe*	30	30,0 ± 8,4 %		
Isoliert LR	17	52,9 ± 12,1 %	2,22 (1,13-4,37)	<b><u>p = 0,018</u></b>
LR + Loko	6	< 33,3 ± 19,2 %	1,74 (0,21-1,54)	p = 0,287
Isoliert LR	17	52,9 ± 12,1 %		
LR + FM	9	11,1 ± 10,5 %	3,1 (1,17-8,21)	<b><u>p = 0,022</u></b>
Isoliert LR	17	52,9 ± 12,1 %		
LR + Loko + FM	5	0,0 %	4,13 (1,26-13,56)	<b><u>p = 0,009</u></b>
Isoliert LR	17	52,9 ± 12,1 %		
LR + Loko + FM	5	0,0 %	2,6 (0,68-9,8)	p = 0,146
LR + Loko	6	< 33,3 ± 19,2 %		
FM Ja	24	29,2 ± 9,3 %	2,0 (1,07-3,76)	<b><u>p = 0,027</u></b>
FM Nein	23	47,8 ± 10,4 %		

Wie in Tabelle 5-13 ersichtlich, unterscheidet sich das Ein-Jahres-tumorfreie Überleben bei den Patienten mit und ohne Fernmetastasen signifikant. Das längste tumorfreie Überleben wird bei den Patienten mit einem isolierten Lokalrezidiv festgestellt. Treten zusätzlich ein lokoregionäres Rezidiv und/oder Fernmetastasen auf, verkürzt sich das tumorfreie Überleben. Die einzelnen Gruppen werden auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens ausgewertet. Auch hier ist das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten mit nachgewiesenen Fernmetastasen signifikant kürzer. Wird zusätzlich zu einem lokalen, ein lokoregionäres Rezidiv und/oder Fernmetastasen diagnostiziert, so verkürzt sich das Gesamtüberleben der Patienten ebenfalls (Detail s. Tabelle 5-14).

Tabelle 5-14: Gesamtüberlebensraten in Bezug auf die einzelnen Gruppen, LR = Lokalrezidiv, Loko = lokoregionäres Rezidiv, FM = Fernmetastasen, n = Anzahl, ( ) = 95 %-Konfidenzintervall, Signifikanzniveau der Cox-Regression, Vergleichsgruppe\* = (LR + Loko, LR + FM, LR + Loko + FM)

<b>Merkmal</b>	<b>n</b>	<b>Ein-Jahres-Gesamtüberleben</b>	<b>5-Jahres-Gesamtüberleben</b>	<b>Hazard-Ratio</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
Vergleichsgruppe*	30	72,2 ± 8,4 %	15,0 ± 11,9 %	8,274 (2,3-29,8)	<b>p = 0,001</b>
Isoliert LR	17	100,0 %	75,0 ± 12,5 %		
LR + Loko	6	80 ± 17,9 %	0,0 %	3,37 (0,3-42,4)	p = 0,324
Isoliert LR	17	100,0 %	75,0 ± 12,5 %		
LR + FM	9	48,6 ± 18,7 %	0,0 %	809,793 (0,04-15131809)	<b>p &lt; 0,001</b>
Isoliert LR	17	100,0 %	75,0 ± 12,5 %		
LR + Loko + FM	5	40 ± 21,9 %	0,0 %	13,5 (2,7-68,4)	<b>p = 0,001</b>
Isoliert LR	17	100,0 %	75,0 ± 12,5 %		
LR + Loko + FM	5	40 ± 21,9 %	0,0 %	5,5 (0,6-49,7)	p = 0,085
LR + Loko	6	80 ± 17,9 %	0,0 %		
FM ja	24	65,9 ± 9,8 %	9,5 ± 8,5 %	8,79 (2,8-27,4)	<b>p &lt; 0,001</b>
FM nein	23	94,7 ± 5,1 %	72,1 ± 12,1 %		

### 5.5.1 Lokalrezidiv

Bei 37 Patienten wurde ein Lokalrezidiv festgestellt, welches im Durchschnitt 17,1 Monate (Std. 3,9, [9,5-25,1]) nach dem ersten Tag der Radiochemotherapie auftrat. In der sich anschließenden Abbildung 5-14 ist das zeitliche Auftreten des lokalen Rezidivs jedes Patienten dargestellt. Die Ein-Jahres-tumorfremie Überlebensrate liegt unter diesen Patienten bei 32,4 ± 7,7 % und die 3-Jahres-tumorfremie Überlebensrate bei 10,8 ± 5,1 %.

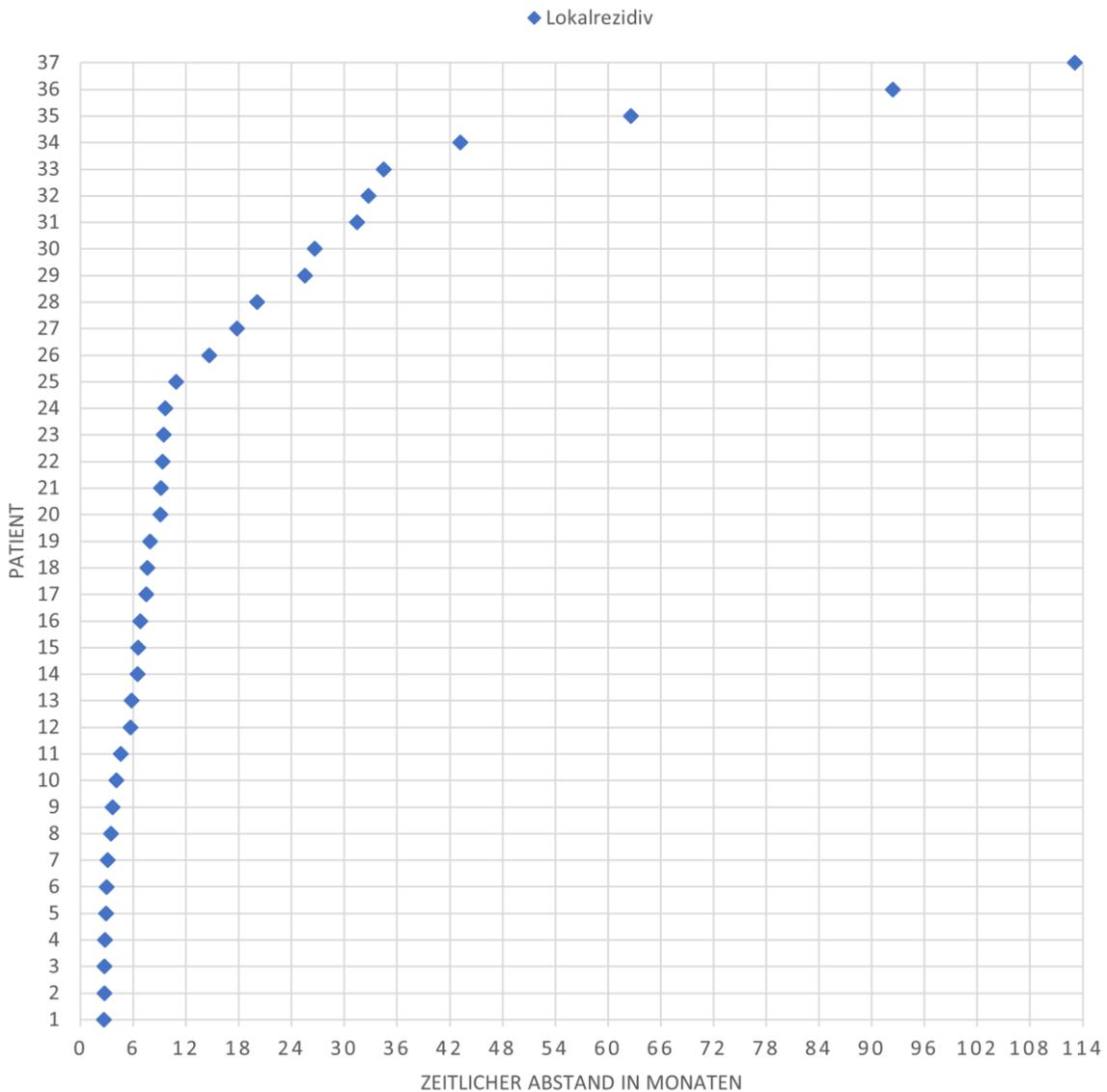


Abbildung 5-14: Zeitlicher Abstand vom ersten Bestrahlungstag bis zur Diagnose des Lokalrezidivs in Monaten

### 5.5.2 Isoliert Lokalrezidiv

In diesem Abschnitt der Auswertung wird der Einfluss eines zusätzlich zum lokalen Rezidiv nachgewiesenen Rezidiv bzw. Fernmetastasen auf das tumorfreie und gesamte Überleben ausgewertet. Bei 17 der Patienten wurde isoliert ein Lokalrezidiv festgestellt. Innerhalb dieser Gruppe liegt, wie in Abbildung 5-15 dargestellt, die Ein-Jahres-tumorfreie Überlebensrate bei einem Wert von  $52,9 \pm 12,1 \%$  und die 3-Jahres-tumorfreie Überlebensrate bei  $17,6 \pm 9,2 \%$ . Verglichen mit dem tumorfreien Überleben der Patienten mit zusätzlich nachgewiesenem Rezidiv/Fernmetastasen liegt bei diesen Patienten ein signifikant längeres tumorfreies Überleben vor ( $p = 0,006$ ). Die Patienten mit

zusätzlich nachgewiesenen Rezidiven haben lediglich eine Ein-Jahres-tumorfremie Überlebensrate von  $15,0 \pm 8,0 \%$ .

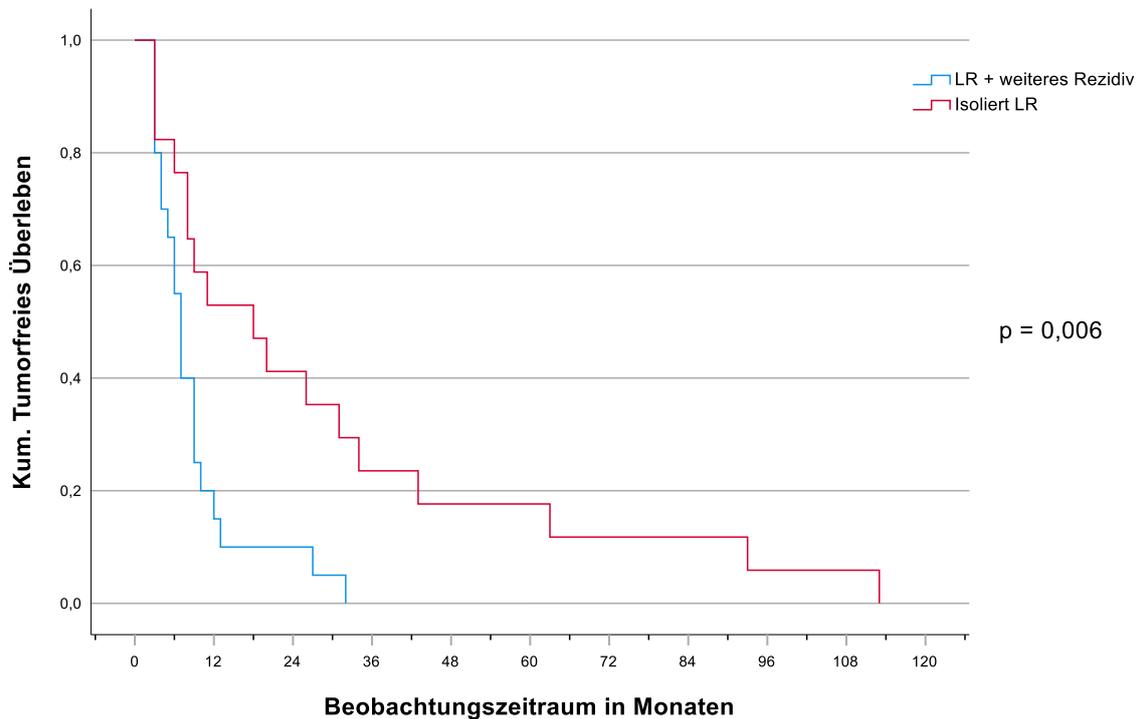


Abbildung 5-15: Tumorfrees Überleben in Bezug auf das Auftreten des Lokalrezidiv in Monaten, LR = Lokalrezidiv, p = Signifikanzniveau

Auch in Bezug auf das Gesamtüberleben kann ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit isoliert diagnostiziertem lokalem Rezidiv und den Patienten mit einem zusätzlich nachgewiesenen Rezidiv festgestellt werden ( $p < 0,001$ ). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt bei den Patienten mit einem isoliert diagnostizierten lokalen Rezidiv mit einem Wert von  $75,0 \pm 12,5 \%$  deutlich höher, wohingegen in der Vergleichsgruppe das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei  $0,0 \%$  beträgt. In der sich anschließenden Abbildung 5-16 verdeutlichen die Verläufe der beiden Grafiken den großen Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben.

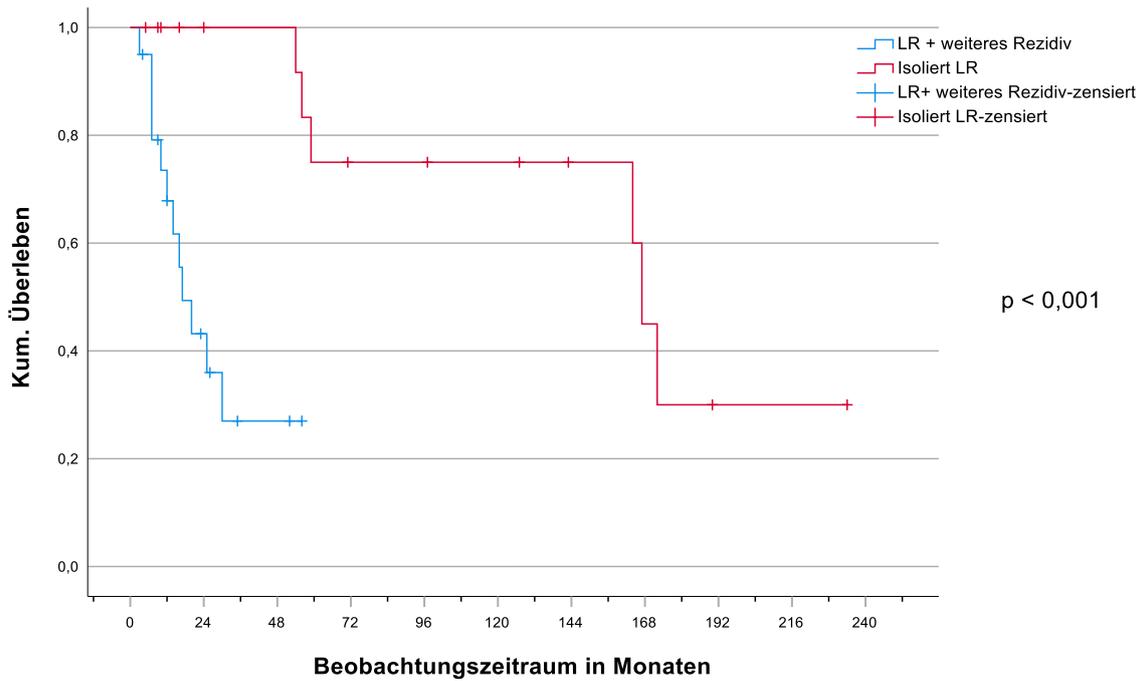


Abbildung 5-16: Gesamtüberleben in Bezug auf das Lokalrezidiv und zusätzlich nachgewiesene Rezidive in Monaten, LR = Lokalrezidiv, p = Signifikanzniveau

### 5.5.3 Lokales und lokoregionäres Rezidiv

Bei sechs Patienten der Gesamtkohorte wurde zusätzlich zum lokalen ein lokoregionäres Rezidiv nachgewiesen. Das zeitliche Auftreten der Rezidive ist in Abbildung 5-17 für jeden der sechs Patienten im Detail dargestellt.

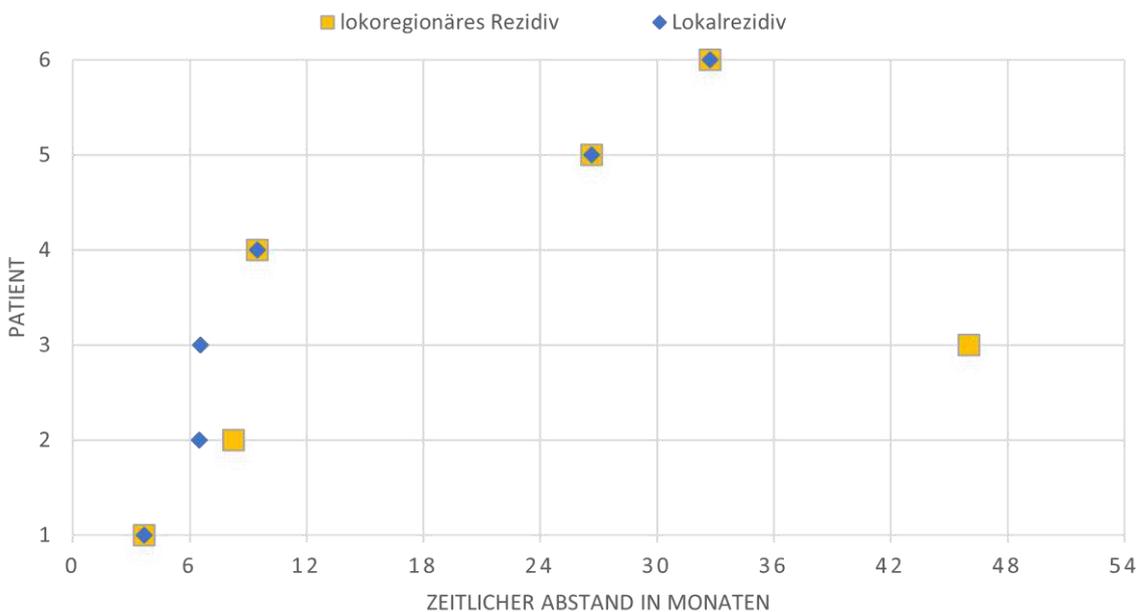


Abbildung 5-17: Zeitlicher Abstand vom ersten Bestrahlungstag bis zur Diagnose des lokalen und lokoregionäres Rezidivs in Monaten

Bei vier Patienten wurden das lokale und das lokoregionäre Rezidiv zum selben Zeitpunkt entdeckt. Bei den anderen beiden Patienten wurde jeweils das lokale zuerst entdeckt, das lokoregionäre Rezidiv wurde im weiteren Verlauf (jeweils nach 2 und nach 38 Monaten) detektiert.

Beim Vergleich der tumorfreien Überlebensraten zwischen den Patienten, bei welchen isoliert ein Lokalrezidiv ( $n = 17$ ) und bei welchen zusätzlich zum lokalen ( $n = 6$ ) ein lokoregionäres Rezidiv diagnostiziert wurde, zeigt sich kein signifikanter Unterschied (Ein-Jahres-tumorfreies Überleben:  $52,9 \pm 12,1 \%$  vs.  $33,3 \pm 19,2 \%$ ,  $p = 0,254$ ). Betrachtet man den Einfluss des zusätzlich diagnostizierten lokoregionären Rezidivs auf das Gesamtüberleben, so kann man in der kleineren Patientengruppe von sechs Personen ein Ein-Jahres-Gesamtüberleben von  $80,0 \pm 17,9 \%$  und ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von  $0,0 \%$  feststellen. Verglichen mit der Patientengruppe, bei denen isoliert ein Lokalrezidiv festgestellt wurde, liegen die Gesamtüberlebensraten deutlich niedriger, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,324$ ).

Mit einem zusätzlichen lokoregionären Rezidiv steigt die Hazard-Ratio nicht signifikant auf das 3,37-fache für das Gesamtüberleben ( $p = 0,324$ ). Dies kann unter anderem an der sehr kleinen Vergleichsgruppe von sechs Patienten liegen.

#### 5.5.4 Fernmetastasen

In dieser Patientenkohorte wurden bei 24 Patienten Fernmetastasen detektiert. In Abbildung 5-18 ist die Zeitspanne vom ersten Tag der Radiochemotherapie bis zur Diagnose der Fernmetastasen für jeden der 24 Patienten in Monaten dargestellt. Wie in Abbildung 5-18 ersichtlich, traten bei 17 Patienten (70,8 %) die Fernmetastasen innerhalb des ersten Jahres nach Beendigung der Radiochemotherapie, bei 5 Patienten (20,8 %) innerhalb des zweiten Jahres auf. Lediglich bei zwei Patienten wurden die Fernmetastasen nach mehr als 24 Monaten detektiert.

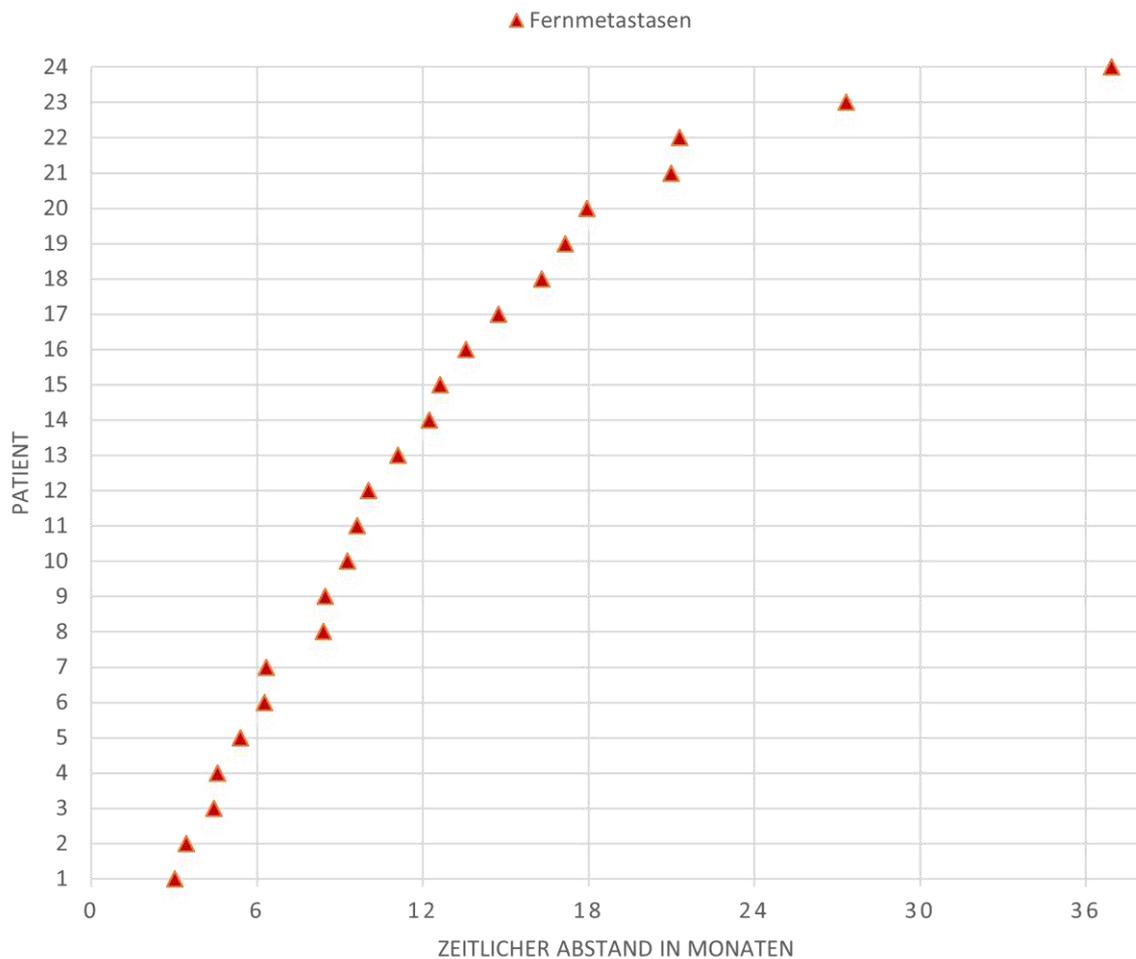


Abbildung 5-18: Zeitlicher Abstand vom ersten Bestrahlungstag bis zur Diagnose der Fernmetastasen in Monaten

Vergleicht man das tumorfreie Überleben der Patienten mit und ohne nachgewiesene Fernmetastasen, so wird ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,022$ ) festgestellt. Beim Nachweis von mehreren Rezidiven wird jeweils das am frühesten diagnostizierte in die Auswertung einbezogen. Die jeweiligen Überlebensraten sind in Abbildung 5-19 grafisch dargestellt.

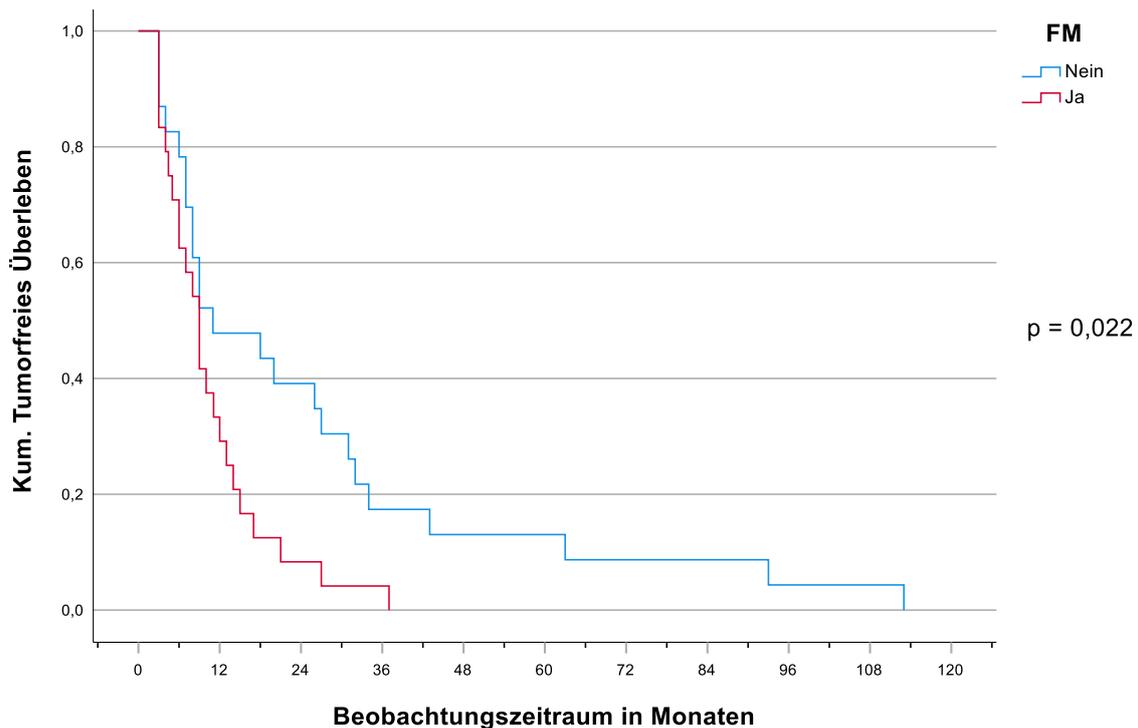


Abbildung 5-19: Tumorfreies Überleben in Bezug auf das Auftreten von Fernmetastasen in Monaten, FM = Fernmetastasen, p = Signifikanzniveau

Zeigt sich das mediane tumorfreie Überleben mit einem Wert von neun Monaten in der Fernmetastasengruppe und mit 11 Monaten in der Gruppe ohne Fernmetastasen noch ähnlich, kann bei der Ein-Jahres-tumorfreien Überlebensrate ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Das Ein-Jahres-tumorfreie Überleben in der Fernmetastasengruppe liegt bei  $29,2 \pm 9,3 \%$ , die Patienten ohne nachgewiesene Fernmetastasen weisen mit einem Wert von  $47,8 \pm 10,4 \%$  eine signifikant höhere Ein-Jahres-tumorfreie Überlebensrate auf.

Aus den beiden Kurvenverläufen in Abbildung 5-20 lässt sich ein deutlicher Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben ablesen. Die Ein-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe ohne Fernmetastasen beträgt  $94,7 \pm 5,1 \%$ , in der Gruppe mit nachgewiesenen Fernmetastasen liegt diese mit einem Wert von  $65,9 \pm 9,8 \%$  signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ).

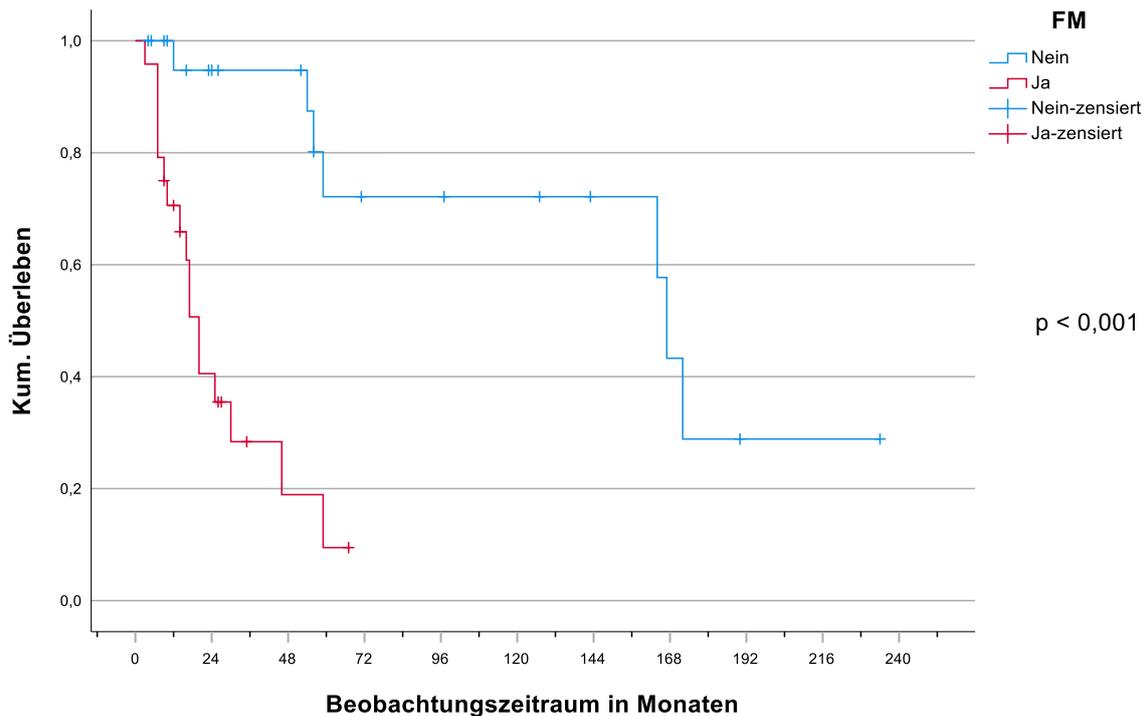


Abbildung 5-20: Gesamtüberleben in Bezug auf das Auftreten von Fernmetastasen in Monaten, FM = Fernmetastasen,  $p$  = Signifikanzniveau

#### 5.5.4.1 Vergleiche der Patientenmerkmale mit/ohne Fernmetastasen

Im folgenden Kapitel werden die Merkmale der Patienten mit und ohne diagnostizierten Fernmetastasen verglichen. Wie in Tabelle 5-15 ersichtlich, unterscheiden sich die Patientenmerkmale signifikant bei der Verteilung in der T-Kategorie ( $p = 0,001$ ), sowie beim UICC-Stadium ( $p = 0,007$ ). Auffällig sind auch die signifikanten Unterschiede in Bezug auf das tumorfreie ( $p = 0,024$ ), sowie das Gesamtüberleben ( $p = 0,001$ ) (s. Tabelle 5-16).

Tabelle 5-15: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Gruppen mit/ohne Fernmetastasen, FM = Fernmetastasen, n = Anzahl Personen, KPS = Karnofsky-Performance-Status, ED = Erstdiagnose, Signifikanz nach Chi<sup>2</sup>-Test

Merkmal		Mit FM	Ohne FM	Signifikanzniveau
Anzahl		24	23	
Alter bei ED in Jahren	Mittelwert	59,9	54,8	p = 0,147
	Median	62	51	
Biologisches Geschlecht	Männlich: weiblich	17:7	15:8	p = 0,68
HIV-Status	Positiv: Negativ	8:16	9:14	p = 0,679
KPS	≤ 80 %	4	2	p = 0,705
	90 %	10	9	
	100 %	8	12	
	Unbekannt	2	0	
T-Kategorie	T1/2: T3/4	6:18	16:6	<b><u>p = 0,001</u></b>
	Unbekannt	0	1	
N-Kategorie	N0: N1-Kategorie	7:17	6:17	p = 0,813
UICC-Stadium	I-IIB	7	6	<b><u>p = 0,007</u></b>
	IIIA	3	11	
	IIIC	14	4	
	IV	0	1	
	Unbekannt	0	1	
Grading	G2: G3/G4	15:8	13:9	p = 0,67
	Unbekannt	1	1	
Komplettremission	Ja: Nein	13:11	16:7	p = 0,278

Tabelle 5-16: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Gruppen mit/ohne Fernmetastasen, FM = Fernmetastasen, n = Anzahl, KPS = Karnofsky-Performance-Status, ED = Erstdiagnose, Signifikanzniveau nach t-Test

Merkmal		Mit FM	Ohne FM	Signifikanzniveau
Gesamtüberleben in Monaten	Mittelwert	20	167	<b><u>p = 0,001</u></b>
	Median	26,9	153,5	
Tumorfrees Überleben in Monaten	Mittelwert	9	11	<b><u>p = 0,024</u></b>
	Median	10,7	25,13	

#### 5.5.4.2 Merkmale: T-Kategorie und UICC-Stadium

Wie in Abbildung 5-21 erkennbar, ist der Anteil der Patienten mit einem großen Tumor ( $\geq T3$ -Kategorie) mit einem Anteil von 75 % signifikant höher als der Anteil in der Gruppe ohne nachgewiesene Fernmetastasen ( $p = 0,001$ ). 26,1 % der Patienten in der Gruppe ohne nachgewiesener Fernmetastase sind den Kategorien T3/T4 zugeordnet.

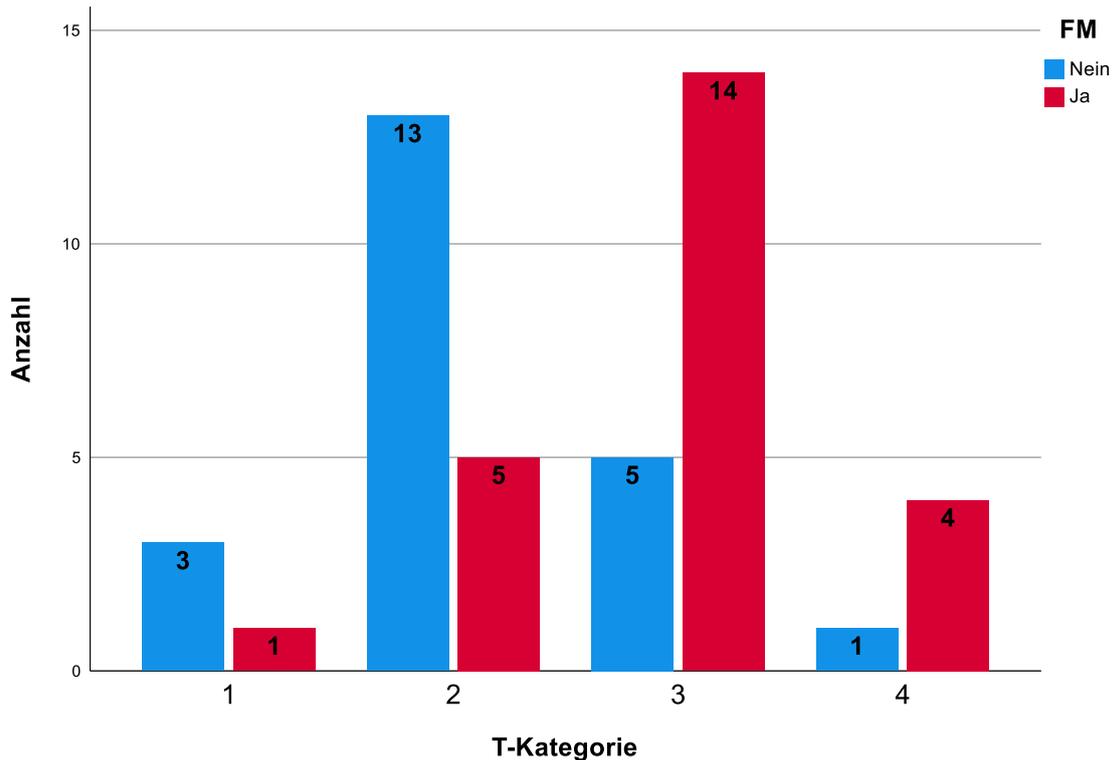


Abbildung 5-21: Verteilung der T-Kategorien, FM = Fernmetastasen

Auch in Bezug auf die Verteilung der UICC-Stadien kann ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p = 0,007$ ). Insbesondere in den Stadien IIIA und IIIC sind die Anteile unterschiedlich (Detail s. Abbildung 5-22, Verteilung s. Tabelle 5-15).

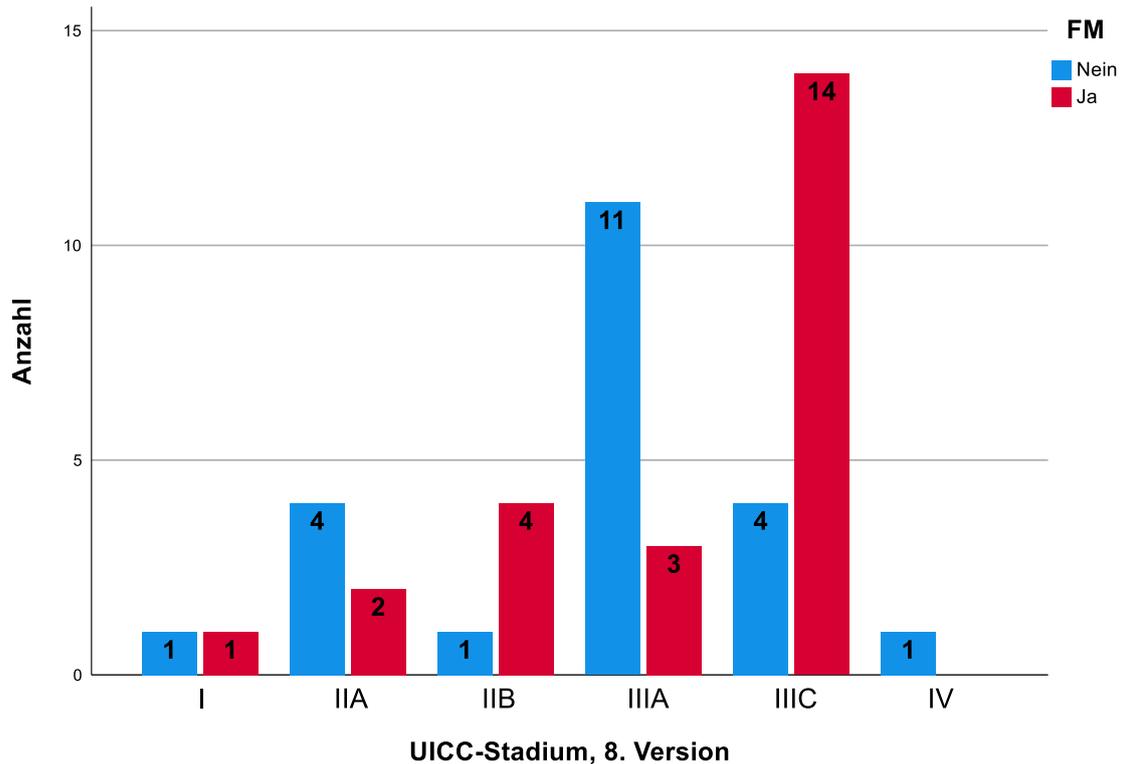


Abbildung 5-22: Verteilung der UICC-Stadien in Bezug auf das Auftreten von Fernmetastasen, FM = Fernmetastasen

### 5.5.5 Lokalrezidiv und Fernmetastasen

Bei neun Patienten konnten sowohl ein Lokalrezidiv als auch Fernmetastasen nachgewiesen werden. Wie in Abbildung 5-23 ersichtlich, wurden bei zwei Patienten das Lokalrezidiv und die Fernmetastase gleichzeitig diagnostiziert. Bei fünf Patienten wurde zuerst das Lokalrezidiv und im weiteren Verlauf (im Mittel nach sechs Monaten) die Fernmetastasen detektiert. Bei zwei Patienten wurde zuerst die Fernmetastasen und im weiteren Verlauf das lokale Rezidiv diagnostiziert. Die Daten der einzelnen Patienten sowie die zeitlichen Verläufe sind in Tabelle 7-2 im Anhang dargestellt.

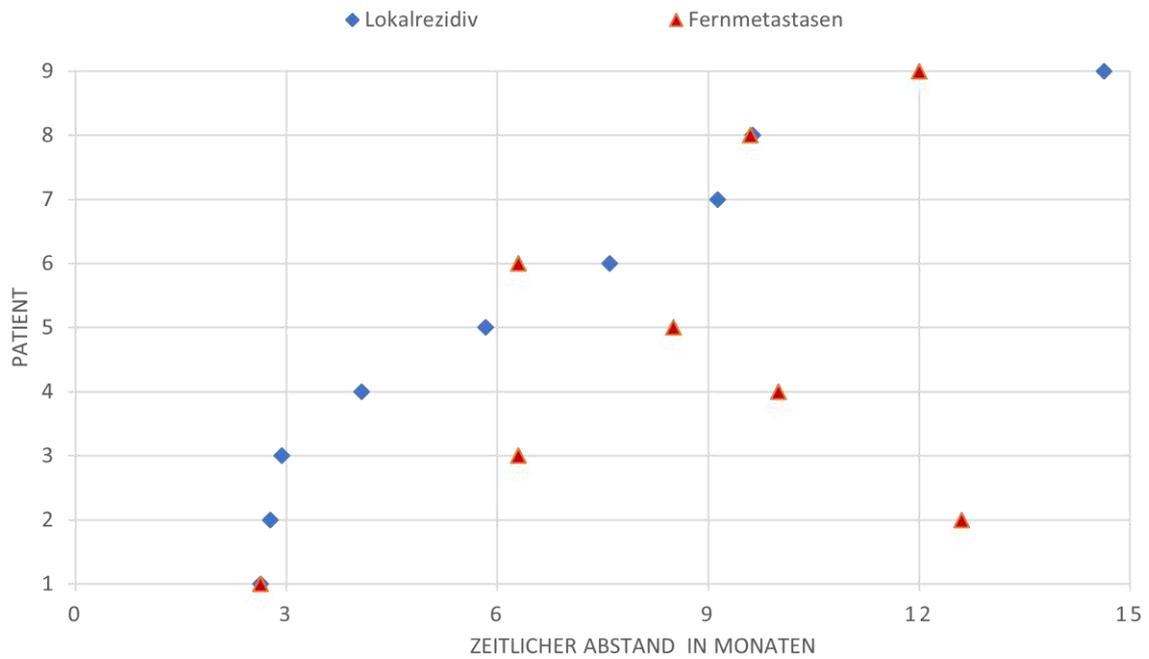


Abbildung 5-23: Zeitlicher Abstand vom ersten Bestrahlungstag bis zum Auftreten des Lokalrezidivs/Fernmetastasen in Monaten

Betrachtet man, wie in Abbildung 5-24 dargestellt, das tumorfreie Überleben bei zusätzlich zum Lokalrezidiv nachgewiesener Fernmetastasen, so kann ein signifikant kürzeres tumorfreies Überleben bei zusätzlichem Nachweis einer Fernmetastase festgestellt werden ( $p = 0,012$ ).

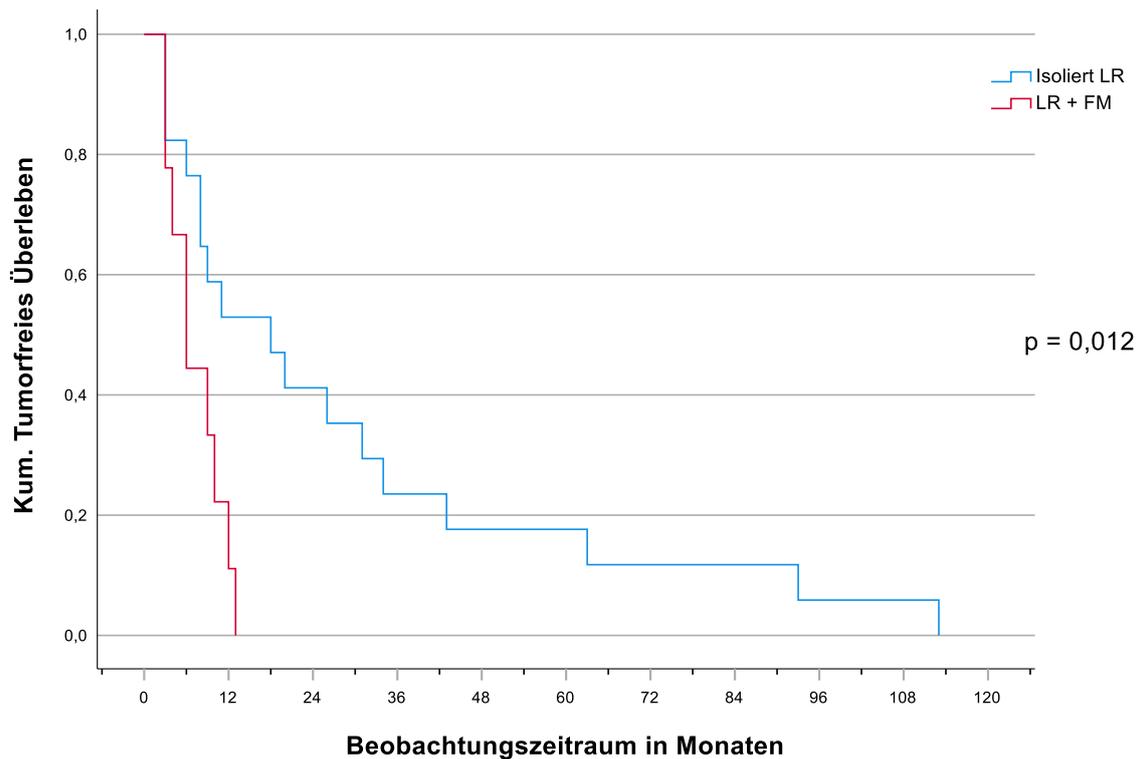


Abbildung 5-24: Tumorfreies Überleben im Vergleich der Gruppen "Isoliert Lokalrezidiv" und "Lokalrezidiv und Fernmetastase" in Monaten, LR = Lokalrezidiv, FM = Fernmetastasen, p = Signifikanzniveau

Die Ein-Jahres-tumorfreie Überlebensrate reduziert sich signifikant bei einer zusätzlich nachgewiesenen Fernmetastase von  $52,9 \pm 12,1$  % auf  $11,1 \pm 10,5$  %. Auch die Ein-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt mit einem Wert von  $48,6 \pm 18,7$  % signifikant niedriger als die Rate der Patienten, bei welchen isoliert ein lokales Rezidiv diagnostiziert wurde ( $p < 0,001$ ) (s. Abbildung 5-25).

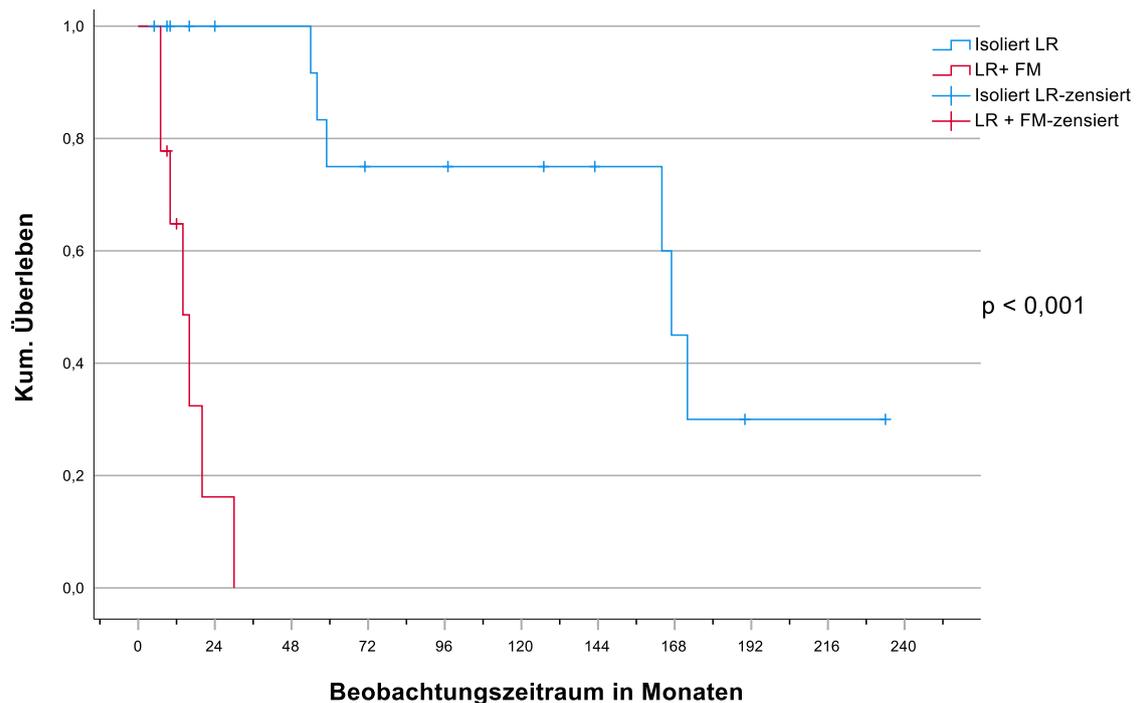


Abbildung 5-25: Gesamtüberleben im Vergleich der Gruppen „Isoliert Lokalrezidiv“ und „Lokalrezidiv und Fernmetastasen“, LR = Lokalrezidiv, FM = Fernmetastasen,  $p$  = Signifikanzniveau

### 5.5.6 Lokales, lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen

Bei fünf Patienten wurden zusätzlich zum lokalen, sowohl ein lokoregionäres Rezidiv als auch Fernmetastasen nachgewiesen.

Wie in Abbildung 5-26 dargestellt, wurden bei zwei Patienten das lokale, das lokoregionäre Rezidiv als auch die Fernmetastasen gleichzeitig diagnostiziert.

Bei zwei Patienten wurde zuerst das lokale, im Anschluss das lokoregionäre Rezidiv (jeweils nach 4,7 Monaten und zwei Monaten) und im weiteren Verlauf die Fernmetastasen (jeweils nach 4,8 und 7,8 Monaten) diagnostiziert. Bei einem

Patienten wurde 3 Monate nach Diagnose des Lokalrezidivs das lokoregionäre Rezidiv sowie die Fernmetastase gleichzeitig entdeckt.

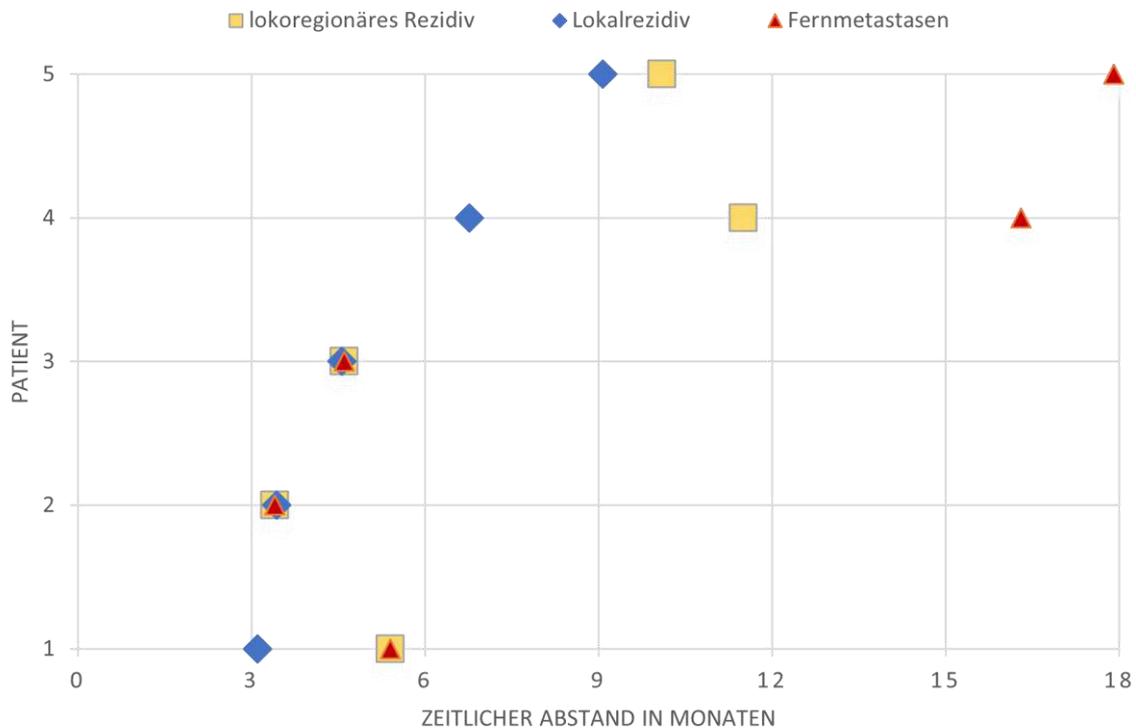


Abbildung 5-26: Zeitlicher Verlauf des Auftretens der einzelnen Rezidive in Monaten innerhalb der Gruppe „Lokales + lokoregionäres Rezidiv + Fernmetastasen“ für jeden Patienten

Im folgenden Abschnitt werden die Patienten hinsichtlich ihrer diagnostizierten Rezidive/Fernmetastasen in Bezug auf das tumorfreie Überleben sowie Gesamtüberleben miteinander verglichen, um potenzielle Zusammenhänge zu untersuchen.

Liegt das Ein-Jahres-tumorfreie Überleben bei einem isoliert diagnostizierten Lokalrezidiv noch bei 52,9 %, so reduziert sich dies bei zusätzlich nachgewiesenem lokoregionärem Rezidiv auf 33,3 % und bei zusätzlich detektierter Fernmetastase signifikant auf 0,0 % (s. Tabelle 5-17).

Tabelle 5-17: Tumorfrees Überleben der Untergruppen, LR = Lokalrezidiv, Loko = Lokoregionäres Rezidiv, FM = Fernmetastasen, n = Anzahl Patienten, Signifikanzniveau der Cox-Regression, HR = Hazard-Ratio

Gruppe	n	Ein-Jahres-Tumorfrees Überleben	HR gg. „Isoliert LR“	Signifikanzniveau
Isoliert LR	17	52,9 ± 12,1 %	-	-
LR + Loko	6	33,3 ± 19,2 %	1,74	p = 0,287
LR + FM	9	11,1 ± 10,5 %	3,1	<b>p = 0,022</b>
LR + Loko + FM	5	0,0 %	4,131	<b>p = 0,009</b>

Wie in Abbildung 5-27 ersichtlich, besteht ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das tumorfrees Überleben zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,008).

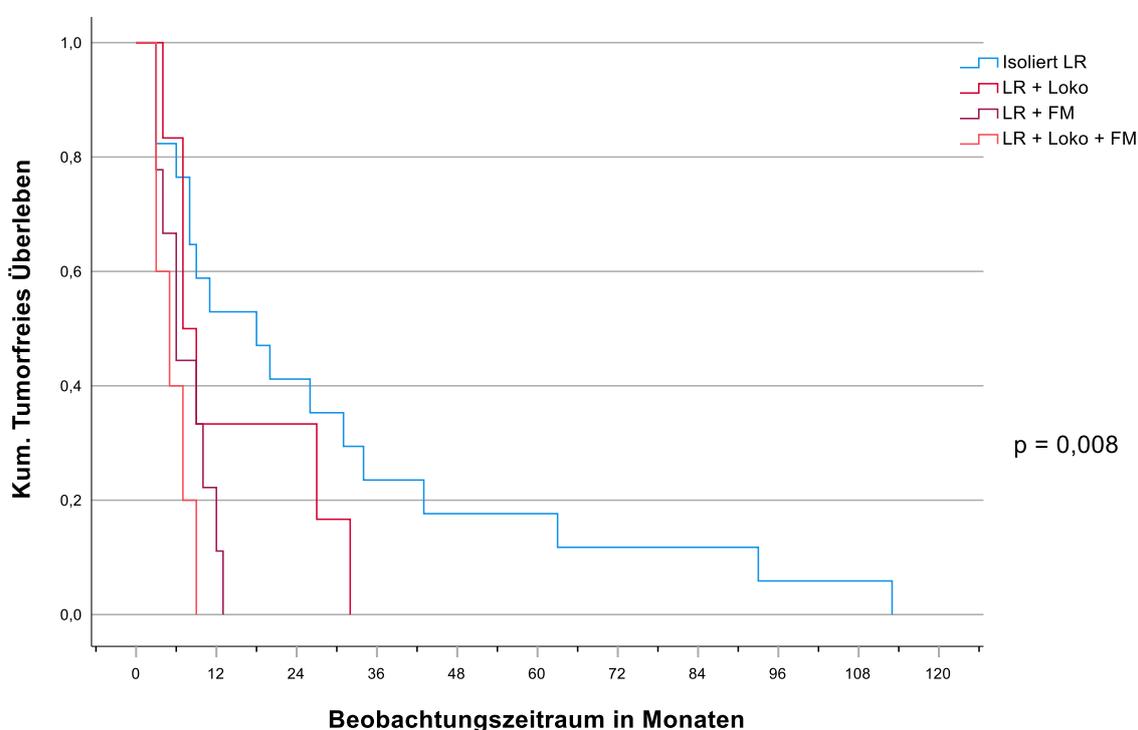


Abbildung 5-27: Tumorfrees Überleben in Bezug auf die Untergruppen, LR = Lokalrezidiv, Loko = Lokoregionäres Rezidiv, FM = Fernmetastasen, p = Signifikanzniveau

In Bezug auf das Gesamtüberleben besteht unter diesen einzelnen Gruppen ein signifikanter Unterschied (p < 0,001). Wie in Tabelle 5-18 und Abbildung 5-28 dargestellt, ist das Ein-Jahres-Gesamtüberleben unter den Patienten mit nachgewiesenem lokalem, lokoregionärem Rezidiv sowie Fernmetastasen mit einem Wert von 40,0 ± 21,9 % deutlich kürzer. Das Ein-Jahres-Gesamtüberleben der Patienten mit einem isolierten Lokalrezidiv beträgt 100,0 %, dass der Patienten mit nachgewiesenem lokalem und lokoregionärem Rezidiv liegt bei einem Wert von 80,0 ± 17,9 %.

Tabelle 5-18: Gesamtüberleben in Bezug auf die Untergruppen, LR = Lokales Rezidiv, Loko = Lokoregionäres Rezidiv, FM = Fernmetastasen, n = Anzahl Patienten, Signifikanzniveau der Cox-Regression, HR = Hazard-Ratio

Gruppe	n	Ein-Jahres-Gesamtüberleben	HR gg. „Isoliert LR“	Signifikanzniveau
Isoliert LR	17	100,0 %	-	-
LR + Loko	6	80,0 ± 17,9 %	3,37	p = 0,324
LR + FM	9	64,8 ± 16,5 %	809,793	<b>p &lt; 0,001</b>
LR + Loko + FM	5	40,0 ± 21,9 %	13,5	<b>p = 0,001</b>

Die Patienten mit nachgewiesenem lokalem und lokoregionärem Rezidiv sowie Fernmetastasen haben eine 13,5-fach höhere Hazard für das Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit einem isoliert diagnostizierten Lokalrezidiv (p = 0,001) (s. Abbildung 5-28).

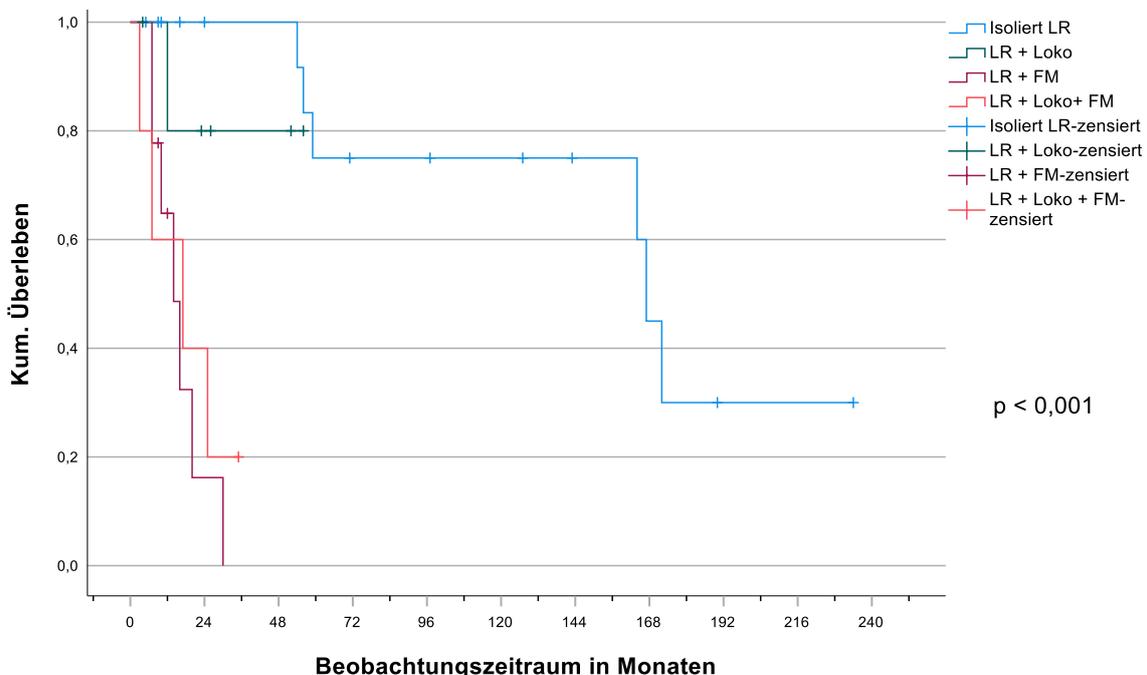


Abbildung 5-28: Gesamtüberleben in Bezug auf die Untergruppen in Monaten, LR = Lokalrezidiv, Loko = Lokoregionäres Rezidiv, FM = Fernmetastasen, p = Signifikanzniveau

### 5.5.7 Histologie des Resektats aus der APR

Im folgenden Kapitel werden die Daten der Patienten ausgewertet, welche mittels einer abdominoperinealen Rektumexstirpation therapiert wurden. Hierunter wurden 36,4 % der Patienten aufgrund eines fehlenden Therapieansprechens und 63,6 % aufgrund eines Rezidivs operiert. Die Patientenmerkmale sind in Tabelle 7-6 im Anhang im Detail dargestellt.

Von 17 Patienten konnte die Histologie aus dem Resektat der APR ermittelt werden. Das Gewebe wurde daraufhin untersucht, ob das Karzinom in das Lymphsystem (L), in die Perineuralscheide (Pn) oder das venöse System (V) infiltriert hat. Weiter wurde es anhand der R-Klassifikation eingeteilt. Die detaillierten Daten der histologischen Auswertung sind in Tabelle 5-19 aufgelistet. Das Ein-Jahres-Gesamtüberleben nach der APR beträgt  $71,1 \pm 11,1$  %, das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt bei  $56,5 \pm 12,8$  %.

Tabelle 5-19: Histologie des Resektats aus der Abdominoperinealen Rektumexstirpation, ( ) = Häufigkeit, Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests, p = Signifikanzniveau

<b>Merkmal</b>		<b>Anzahl</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
rpT-Kategorie	1	4 (18,2 %)	p = 0,163
	2	10 (45,4 %)	
	3	3 (13,6 %)	
	4	0 (0,0 %)	
	Unbekannt	5 (22,7 %)	-
rpN-Kategorie	0	14 (63,6 %)	p = 0,069
	1	3 (13,5 %)	
	Unbekannt	5 (22,5 %)	-
V-Klassifikation	0	11 (50,0 %)	p = 0,495
	1	3 (13,6 %)	
	Unbekannt	8 (36,4 %)	-
Pn-Klassifikation	0	8 (36,4 %)	p = 0,235
	1	6 (27,3 %)	
	Unbekannt	8 (36,4 %)	-
L-Klassifikation	0	9 (40,9 %)	p = 0,175
	1	5 (22,7 %)	
	Unbekannt	8 (36,4 %)	-
R-Klassifikation	0	13 (59,1 %)	p = 0,789
	1	4 (18,2 %)	
	Unbekannt	5 (22,7 %)	-

Weder in Bezug auf die rpT-Kategorie noch auf die Pn-, L-, R- oder V-Klassifikation wird ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben nach APR festgestellt. Betrachtet man das Gesamtüberleben

der Patienten hinsichtlich der R-Klassifikation, so kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In Bezug auf die rpN-Kategorie unterscheidet sich das mediane Gesamtüberleben in der rpN1-Kategorie von 15 Monaten vs. 141 Monaten in der rpN0-Kategorie mit einem Niveau von  $p = 0,069$  jedoch nicht signifikant.

## 6 Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Daten von 47 Patienten mit einem histologisch gesicherten Analkarzinom ausgewertet, welche einheitlich mit einer primären Radiochemotherapie behandelt wurden und bei denen es im weiteren Verlauf entweder zu keiner klinischen Komplettremission - also zu einer Tumorpersistenz - oder zu einem Rezidiv kam. Die Radiochemotherapie bestand aus der Verabreichung von 5-Fluoruracil und Mitomycin C, sowie einer Bestrahlungsdosis von mindestens 45 Gy. Es handelt sich hierbei um ein etabliertes Therapieschema. Insgesamt wurden die Daten von 32 Männern und 15 Frauen mit einem Altersmedian von 57 Jahren bei Erstdiagnose ausgewertet. Eine klinische Komplettremission wurde in diesem Kollektiv bei 61 % der Patienten nach 6-8 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie festgestellt. Die häufigste Art des Rezidivs war das Lokalrezidiv, also ein Wiederauftreten des Tumors im Bereich des ehemaligen Primärtumors, welches bei 37 Patienten diagnostiziert wurde. Des Weiteren wurden bei 24 Patienten der Kohorte Fernmetastasen detektiert, deren häufigste Lokalisationen hepatisch, pulmonal sowie ossär waren. 91,5 % der Rezidive traten innerhalb von drei Jahren nach Abschluss der Radiochemotherapie auf, mit 76,6 % trat der Großteil aller Rezidive in den ersten 2 Jahren nach Ende der Therapie auf. 22 der Patienten mit Lokalrezidiv wurden mittels Salvage-APR therapiert und zehn der Patienten mit diagnostizierten Fernmetastasen erhielten eine Chemotherapie.

### 6.1.1 Diskussion der Methoden

In dieser retrospektiven, nicht kontrollierten Studie wurden die über einen Zeitraum von 1998-2020 erfassten Daten von 47 Patienten ausgewertet. Aufgrund dieses langen Zeitraumes waren bei vielen Patienten nicht alle Daten vollständig in der Datenbank vorhanden und auch nachträglich nicht mehr ermittelbar. Zusätzlich hat sich der Beurteilungszeitpunkt der Komplettremission im betrachteten Zeitraum geändert und entspricht nicht den Vorgaben der aktuellen Leitlinie, welche eine Remissionsbeurteilung nach 26 Wochen nach Beginn der Therapie empfehlen.<sup>26</sup> Berücksichtigt werden sollte auch, dass die Patienten jeweils zur aktuellen Datenlage mit der Radiochemotherapie bzw.

Salvage-Therapie behandelt wurden. Jedoch werden die Therapiemöglichkeiten stetig entsprechend der neuesten Erkenntnisse verändert und optimiert.

### 6.1.2 Diskussion der Ergebnisse

Zur Einordnung der Patientenmerkmale wurden die Daten der vorliegenden Kohorte sowohl mit Daten aus randomisierten Studien, also von Patienten mit und ohne Therapieversagen (s. Tabelle 6-1), als auch mit den Daten aus Studien, welche lediglich die Daten von Patienten mit Therapieversagen auswerteten, verglichen (s. Tabelle 6-2).

Tabelle 6-1: Daten aus den jeweiligen vergleichenden randomisierten Studien, welche die Gesamtkohorte auswerteten, n = Anzahl Patienten, RT = Strahlentherapie, 5FU = 5-Fluoruracil, MC = Mitomycin C, Cis = Cisplatin, LR = Lokalrezidiv, FM = Fernmetastasen

Studie	n	Therapie	Gesamtüberleben	Anzahl/Lokalisation der Rezidive
Bartelink et al. <sup>42</sup> EORTC 22861	110	RT	5-Jahres: 54 %	LR: 15 LR + FM: 10 FM:1
		RT + 5FU/MC	5-Jahres: 58 %	LR: 6 LR + FM: 9
Flam et al. <sup>43</sup> RTOG 87-04/ ECOG	291	RT+ 5FU	4-Jahres: 71 %	-
		RT + 5FU/MC	4-Jahres: 78,1 %	
Gunderson et al. <sup>44</sup> RTOG 98-11	644	RT + 5FU/MC	5-Jahres: 75 %	LR: 67 FM: 46
		RT + 5FU/Cis	5-Jahres: 70 %	LR: 86 FM: 61
Northover et al. <sup>45</sup> UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I)	577	RT	5-Jahres: 53 %	LR: 155, LR + FM: 7 FM: 21
		RT + 5FU/MC	5-Jahres: 58 %	LR: 94 LR + FM: 7 FM: 29

Wie sowohl in der vergleichenden Literatur, welche die primär an Analkarzinom Erkrankten beschreibt<sup>42,43</sup> als auch in den Studien,<sup>46-49</sup> welche das Therapieversagen betrachten, ist das Analkarzinom ein Karzinom des mittleren Alters bei einem Altersmedian zwischen 55 und 60 Jahren. Auch in der vorliegenden Studie liegt der Altersmedian der Patienten bei Erstdiagnose bei 57 Jahren.

Der Anteil der weiblichen Patienten liegt in der vergleichenden Literatur, welche die Gesamtkohorte betrachtet, bei ca. 65-66 %.<sup>43,44</sup> In den Studien, welche die

Daten von Patienten mit Therapieversagen ausgewertet, liegt der Anteil der weiblichen Patienten breit gestreut zwischen 42,6-84,3 %.<sup>47,49-52</sup> Mit einem Anteil von 32 % weiblichen Personen ist dieser in der vorliegenden Studie vergleichsweise gering. Grundsätzlich kann ein eher niedrigerer Anteil weiblicher Patienten in der bereits getroffenen Vorauswahl der Patienten liegen, die alle bereits ein Therapieversagen erfuhr. Sowohl Bartelink et al.<sup>42</sup>, als auch Gunderson et al.<sup>44</sup> zeigen, dass das männliche Geschlecht als negativer prognostischer Faktor für ein Lokalrezidiv gilt, sodass mit einer geringeren Quote des weiblichen Geschlechts in der vorliegenden Rezidivgruppe zu rechnen ist.

In der vorliegenden Studie sind 36,2 % der Patienten positiv auf das HI-Virus getestet. In den vergleichenden randomisierten Studien wurden HIV-positive Patienten ausgeschlossen.<sup>42-45</sup> Die Literatur, die das Therapieversagen betrachtet, beinhaltet einen deutlich geringeren Anteil an HIV-positiven Personen zwischen 2,5-11,2 %.<sup>48,49,53</sup> Wie bei Melbye et al.<sup>54</sup> beschrieben, haben HIV-Infizierte aufgrund der bestehenden Immunschwäche ein erhöhtes relatives Risiko von 13,9 im Vergleich zur HIV-negativen Personen an einem Analkarzinom zu erkranken. Ob die Infektion mit dem HI-Virus ein Risikofaktor für ein Therapieversagen darstellt, wird in der Literatur unterschiedlich dargestellt.<sup>18,19,55</sup>

In der vorliegenden Studie werden 46,8 % der Tumore den Kategorien T1/2 und 51,0 % den Kategorien T3/4 zugeordnet und ist somit vergleichbar mit den Daten bei Flam et al.<sup>43</sup> mit 53 % an T1/2-Tumoren und 47 % an T3/4-Tumoren. Sowohl bei Bartelink et al.<sup>42</sup>, als auch bei Gunderson et al.<sup>44</sup> wurden Patienten mit einem T1-Tumor aus der Studie ausgeschlossen und daher sind diese nur bedingt vergleichbar.

Bei Ghouti et al.<sup>48</sup> waren die Tumore der Kategorie T3/4 mit einem Anteil von 72,4 % häufiger vertreten, wohingegen bei Ferenschild et al.<sup>56</sup>, Mariani et al.<sup>51</sup> und Stewart et al.<sup>57</sup>, der Anteil der kleineren Tumore (T1/2-Kategorie) mit einem Anteil von 59,4-72,0 % überwog. Die Größe des Tumors ist immer gemeinsam mit dem Befall der lokoregionären Lymphknoten zu werten. In der vorliegenden Patientengruppe beträgt der Anteil der Patienten mit befallenen Lymphknoten bei Erstdiagnose 72,3 % und liegt somit deutlich über den bei Flam et al.<sup>43</sup> beschriebenen Anteil von 17 %. Auch bei den Studien, welche das

Therapieversagen betrachtet, liegt der Anteil der befallenen Lymphknoten bei Erstdiagnose zwischen 16,6-38,1 %.<sup>48,50,53,57,58</sup>

Der Grund hierfür könnte darin liegen, dass in dieser Patientenkohorte lediglich Patienten mit einem Therapieversagen eingeschlossen wurden und ein nachgewiesener Lymphknotenbefall laut der vergleichenden Literatur ein negativ prognostischer Faktor ist.<sup>4</sup>

In dieser Studie wird bei 61,7 % der Patienten nach Abschluss der Radiochemotherapie kein Tumor mehr nachgewiesen. Hierbei sollte jedoch beachtet werden, dass die Patienten teilweise bereits nach 6-8 Wochen entsprechend der damaligen, aktuellen Studienlage auf ein therapeutisches Ansprechen untersucht wurden, anders als in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen.<sup>26</sup> Somit sind die Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Remission mit den aktuellen Studien nur bedingt vergleichbar. Allerdings zeigt dies auch, dass die initiale Komplettremission allein nicht ausreicht, um eine Prognose bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs abzuschätzen.

Der größte Anteil der Rezidive tritt innerhalb des ersten Jahres nach Beendigung der Radiochemotherapie auf,<sup>2,59-61</sup> was auch in dieser Studie bestätigt werden kann. In dieser Studie sind 61,7 % der Rezidive innerhalb der ersten 12 Monate nach Radiochemotherapie aufgetreten, 91,5 % der festgestellten Rezidive innerhalb der ersten 3 Jahre nach der Radiochemotherapie. Bei Renehan et al.<sup>62</sup> wurden 94,9 % der lokalen Rezidive innerhalb der ersten 3 Jahre entdeckt. Dies hat Implikationen für die Nachsorge, die besonders innerhalb der ersten 3 Jahre intensiv und engmaschig durchgeführt werden sollte. Diesbezüglich gibt es in der S3 Leitlinie eindeutige Empfehlungen.<sup>26</sup>

Wie von Glynn-Jones et al.<sup>4</sup> beschrieben, metastasiert das Analkarzinom am häufigsten in Leber, Lunge und ossär. In dieser Studie waren dies ebenfalls die häufigsten Lokalisationen: Bei 11 Patienten sind die Fernmetastasen in der Leber (28,9 %), bei sieben Patienten in der Lunge (18,4 %) und bei drei Patienten (7,9 %) ossär detektiert worden.

Mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 40,9 % liegt diese Rate deutlich niedriger als die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten bei Gunderson et al.<sup>44</sup> von 75 % und dem bei Flam et al.<sup>43</sup> angegebenen 4-Jahres-Gesamtüberleben von

78,1 %. Jedoch liegt diese näher an dem 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Bartelink et al.<sup>42</sup> und Northover et al.<sup>45</sup> von 58 %.

Auch verglichen mit den Studien, welche lediglich das Therapieversagen betrachten, ähnelt die Überlebensrate der von Ellenhorn et al.<sup>47</sup> mit 44,0 % und von Schiller et al.<sup>53</sup> mit 39,0 %. Dies spricht für die Effektivität einer Salvage-Operation bei einem lokal oder lokoregionär rezidierten Analkarzinom.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt bei Lefevre et al.<sup>49</sup> mit 60 %, als auch bei Mariani et al.<sup>51</sup> mit 56,5 % höher. Die höheren Überlebensraten in diesen Studien könnten aufgrund der getroffenen Auswahl der Patienten erklärt werden, da in diesen Studien nur Patienten eingeschlossen wurden, welche mittels einer Salvage-Operation therapiert wurden. Darüber hinaus wurden Patienten mit Fernmetastasen ausgeschlossen, wodurch ein besseres Gesamtüberleben zu erwarten ist.

Tabelle 6-2: Übersicht der einzelnen retrospektiven Studien, welche lediglich Patienten mit Therapieversagen einschlossen, n = Anzahl Patienten, CTx = Chemotherapie, BSC = Best supportive Care, CR = Klinische Remission, RT = Strahlentherapie, M0 = Keine Fernmetastasen

Studie	n	Einschlusskriterien	Endpunkt	Beurteilung der CR in Monaten	5-Jahres-Gesamtüberleben	
Vorliegende Studie	Gesamt	47			40,9 %	
	Nur APR	22	Kein therapeutisches Ansprechen/Rezidiv nach RCT	Rezidiv nach RCT Tod nach APR/CTx	1-1,5	56,5 %
	Ohne FM	23				72,1 %
Hagemans et al. <sup>50</sup> 2018	47	Kein therapeutisches Ansprechen/ Rezidiv nach RCT mit APR	Tod /Rezidiv nach APR	6	41,6 %	
Ellenhorn et al. <sup>47</sup> 1994	38	Kein therapeutisches Ansprechen/Rezidiv nach RCT mit APR, M0	Tod/Rezidiv nach APR	1	44,0 %	
Levéfre et al. <sup>49</sup> 2012	105	Kontraindikation für RT/ kein therapeutisches Ansprechen nach RCT/Rezidiv mit APR	Tod/Rezidiv nach APR	6	60,0 %	
Mariani et al. <sup>51</sup> 2008	83	Kein therapeutisches Ansprechen/Rezidiv mit APR, M0	Tod/Rezidiv nach APR	6	56,5 %	
Ghouthi et al. <sup>48</sup> 2005	36	Kein therapeutisches Ansprechen/Rezidiv mit APR	Tod/Rezidiv nach APR	6	69,4 %	
Schiller et al. <sup>53</sup> 2007	40	Kein therapeutisches Ansprechen/Rezidiv mit APR	Tod/Rezidiv nach APR	1	39,0 %	

In Bezug auf das Gesamtüberleben ist das Alter bei Erstdiagnose in der vorliegenden Studie kein signifikanter Risikofaktor für das Gesamtüberleben, was in mehreren Studien bestätigt wird.<sup>46-50,53</sup>

Wie in der vergleichenden Literatur beschrieben,<sup>46,48,62</sup> gibt es auch in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden biologischen Geschlechtern. Lediglich bei Schiller et al.<sup>53</sup> wird eine signifikant um das 4,7-fach höhere Hazard-Ratio für das männliche Geschlecht festgestellt ( $p = 0,002$ ).

Wie bei Ghouti et al.<sup>48</sup> festgestellt, kann auch in dieser vorliegenden Studie zwischen den HIV-positiven und HIV-negativen Patienten kein signifikant unterschiedliches Gesamtüberleben festgestellt werden. In den anderen vergleichbaren Studien konnten hierzu keine weiteren Angaben ermittelt werden. Wie oben schon erwähnt, ist die Vergleichbarkeit bzgl. der Beurteilung des primären Therapieansprechens aufgrund des unterschiedlich gewählten Zeitpunktes der einzelnen Studien nur bedingt durchführbar (s. Tabelle 6-2).

## 6.2 Ergebnisse der APR-Gruppe

Anders als in der vergleichenden Literatur<sup>46,50,57</sup> wird anhand der vorliegenden Daten kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die R-Klassifikation beim Gesamtüberleben festgestellt.

Auch bezüglich des positiven Lymphknotenbefalls im Resektat ist kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben festzustellen. Das Signifikanzniveau beträgt hierbei jedoch  $p = 0,069$ , sodass dies z.B. auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen sein kann. Bei Hagemans et al.<sup>50</sup> wird ein nachgewiesener Lymphknotenbefall als signifikanter Risikofaktor für das Gesamtüberleben beschrieben. Aufgrund der geringen Anzahl von 22 Patienten ist die Aussagekraft möglicher Einflussfaktoren entsprechend einzuschätzen.

## 6.3 Muster der Rezidive

Insgesamt ist in dieser Patientenkohorte bei 36 % der Patienten isoliert ein Lokalrezidiv festgestellt worden, bei 19 % zusätzlich Fernmetastase(n), bei 12,7 % zusätzlich ein lokoregionäres Rezidiv. Bei 10,6 % der Patienten wurden zusätzlich zum lokalen, ein lokoregionäres Rezidiv als auch Fernmetastasen diagnostiziert, bei 21,3 % der Patienten wurden isoliert Fernmetastasen diagnostiziert.

Um diese Werte besser mit der Literatur vergleichen zu können, in denen nicht zwischen lokalem und lokoregionärem Rezidiv unterschieden wird, werden das

lokale und lokoregionäre Rezidiv in dieser Studie zu einem lokalen Rezidiv zusammengefasst. Daher ergibt sich die folgende Verteilung: 48,9 % lokales Rezidiv, 29,7 % lokales Rezidiv und Fernmetastasen, 21,3 % isoliert Fernmetastasen.

Ähnlich liegt die lokale Verteilung bei Bartelink et al.<sup>42</sup>, bei 51 % der Patienten wurde ein lokales Rezidiv, bei 46 % wurden zusätzlich Fernmetastasen diagnostiziert. Bei Gunderson et al.<sup>44</sup> wurde in 54 % der Fälle ein lokales Versagen festgestellt, bei 38 % wurden Fernmetastasen detektiert. Bei Northover et al.<sup>45</sup> wurde bei 79,5 % der Patienten ein lokales Rezidiv diagnostiziert, bei 4,5 % Patienten sowohl ein lokales Rezidiv als auch Fernmetastasen und bei 16 % isoliert Fernmetastasen.

Bei Patienten mit isoliert lokalem Rezidiv kann in der vorliegenden Studie sowohl ein längeres Gesamtüberleben sowie längeres tumorfreies Überleben festgestellt werden. Wird zusätzlich zum isolierten Lokalrezidiv ein lokoregionäres Rezidiv diagnostiziert, verkürzt sich das Ein-Jahres-Gesamtüberleben nicht signifikant auf 80,0 % ( $p = 0,324$ ). Auch das tumorfreie Überleben, also der Zeitraum vom ersten Bestrahlungstag bis zum Auftreten des Rezidivs verkürzt sich bei zusätzlichem Auftreten eines lokoregionären Rezidivs. Das Ein-Jahres-tumorfreie Überleben fällt in dieser Studie signifikant bei zusätzlich nachgewiesenem lokoregionären Rezidiv von 52,9 % auf 33,3 %.

Treten zusätzlich zum lokalen Rezidiv Fernmetastasen auf, so verkürzt sich für diese Patienten signifikant das Ein-Jahres-Gesamtüberleben auf 48,6 %, während gleichzeitig das Ein-Jahres-tumorfreie Überleben auf 11,1 % sinkt.

Das kürzeste tumorfreie Überleben sowie Gesamtüberleben wird bei Patienten nachgewiesen, bei denen neben einem lokalen, zusätzlich ein lokoregionäres Rezidiv als auch Fernmetastasen nachgewiesen werden. Somit kann anhand des lokalen Rezidivmusters ein Einfluss auf das Gesamtüberleben existieren.

Als mögliche Erklärung kommt zum einen die Möglichkeit der Salvage-Operation beim Lokalrezidiv in Frage. Dies erlaubt eine erneute Therapie in kurativer Intention. Eine andere Erklärung könnte darin liegen, dass diese Tumore biologisch weniger aggressiv sind und dadurch eine Fernmetastasierung nur sehr spät auftritt.

Bei 90 % der Patienten, bei denen mehrere Rezidive festgestellt wurden, wurde zuerst das lokale Rezidiv diagnostiziert. Bei 40 % der Patienten wurde gleichzeitig zum lokalen Rezidiv, die Fernmetastasen oder ein lokoregionäres Rezidiv detektiert. Bei 12 Patienten wurden die Fernmetastasen erst im weiteren Verlauf diagnostiziert.

Lediglich bei 10 % wurden die Fernmetastasen vor dem lokalen Rezidiv detektiert. Dies könnte zum einen daran liegen, dass das lokale Rezidiv sich je nach Lokalisation schneller anhand von Symptomen, wie z.B. Obstipation etc. bemerkbar macht. Zum anderen benötigt der Tumor Zeit für das Wachstum und zur Infiltration der Blut- und Lymphgefäße sowie zur Bildung von Fernmetastasen. Fernmetastasen verursachen oftmals keine Symptome und könnten daher erst deutlich später diagnostiziert worden sein, als sie tatsächlich aufgetreten sind.

Auch der zeitliche Abstand von der Radiochemotherapie bis zur Diagnose des Rezidivs beeinflusst signifikant das Gesamtüberleben. Die Patienten, die ein Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach Radiochemotherapie erfuhren, überleben im Median mit 25 Monaten deutlich kürzer. Bei Patienten, deren Rezidiv nach über 12 Monaten nach der Radiochemotherapie diagnostiziert wurde, verlängert sich das mediane Gesamtüberleben von 25 auf 46 Monate.

Auffällig ist in dieser Ausarbeitung, dass sich das Gesamtüberleben mit einem längeren tumorfreien Überleben über 12 Monate nach Radiochemotherapie deutlich verlängert (5-Jahres-Gesamtüberleben von  $10,1 \pm 9,2\%$  vs.  $38,1 \pm 19,9\%$ ). Dies gilt auch für den Zeitraum vom Diagnosedatum des Rezidivs bis zum Eintreten eines Todesereignisses. Es ergibt sich daher für das Gesamtüberleben ein progressiver Zusammenhang zum tumorfreien Überleben.

## 7 Anhang

Tabelle 7-1: Therapie der Fernmetastasen, n = Anzahl Personen, ( ) = Anzahl Personen, LK = Lymphknoten, BWK = Brustwirbelkörper, TACE = Transarterielle Chemoembolisation

Therapie	n	Lokalisation der FM	Beschreibung
Chemotherapie	8	Leber (1)	TACE mit Cisplatin/5-FU, Carboplatin
		Leber, LK (3)	
		Leber, Lunge (2)	
		Leber, Lunge, LK, 12. BWK (1)	
		Lunge, LK, Skrotum (1)	
Best supportive care	5	Lunge	Radiatio Rippe rechts
		Lunge, Pleura	
		Lunge, Skrotum, Milz, subkutan	
		Leber + LK	
		Rippe rechts, Milz, Niere, subkutan, Skapula rechts, 11. BWK, Os ilium	
Chemotherapie und Operation	1	Rippe rechts	Operation
		Zwerchfell	Chemotherapie
Unbekannt	10		

Tabelle 7-2: Zeitliche Reihenfolge des Auftretens von Lokalrezidiv und Fernmetastasen, n = Anzahl Personen, LK = Lymphknoten, LR = Lokalrezidiv, Loko = Lokoregionäres Rezidiv, FM = Fernmetastasen

Zeitliche Reihenfolge	n	Zeitlicher Abstand zwischen den Rezidiven	Lokalisation der Fernmetastasen
Gleichzeitig	2		Leber
			Leber, LK hepatoduodenale
1. LR 2. FM	5	3,2 Monate	Peniswurzel, Ileum
		4,3 Monate	Unbekannt
		5,5 Monate	Penisbasis
		6,9 Monate	Unbekannt
		7,1 Monate	Mons pubis, große Labien
1. FM 2. LR	2	8,2 Monate	Lunge, kutan Hinterkopf, Skrotum, Milz
		9,2 Monate	Rektum
Gesamt	9		

Tabelle 7-3: Zeitliche Reihenfolge der einzelnen Rezidive, n = Anzahl Personen,  
 LR = Lokalrezidiv, Loko = Lokoregionäres Rezidiv, FM = Fernmetastasen, LK = Lymphknoten

Zeitliches Auftreten	n	Abstand in Monaten	Lokalisation FM
Gleichzeitig	2		Lunge Leber und LK
1. LR 2. Loko 3. FM	2	LR - Loko: 4,7 Loko - FM: 4,8 LR - Loko: 2,0 Loko - FM: 7,8	Lunge, LK, Skrotum Lunge
1. LR 2. Loko + FM	1	LR - (FM + Loko): 3,0	LK linke Leiste
Gesamt	5		

Tabelle 7-4: Gesamtüberleben der einzelnen Gruppen, LR = Lokalrezidiv,  
 Loko = Lokoregionäres Rezidiv, FM = Fernmetastasen, n = Anzahl Personen, Signifikanzniveau  
 des Log-Rank-Tests, HR = Hazard-Ratio

Gruppe	Median in Monaten	Mittelwert in Monaten	Signifikanzniveau	HR gg. „Isoliert LR“
Isoliert LR	167	159,7	-	-
LR + Loko	-	47,2	p = 0,324	3,37
LR + FM	14	15,8	<b>p &lt; 0,001</b>	809,793
LR + Loko + FM	17	17,4	<b>p = 0,001</b>	13,5

Tabelle 7-5: Tumorfrees Überleben der einzelnen Gruppen, LR = Lokalrezidiv,  
 Loko = Lokoregionäres Rezidiv, FM = Fernmetastasen, n = Anzahl Personen, Signifikanzniveau  
 des Log-Rank-Tests, HR = Hazard-Ratio

Gruppe	n	Median in Monaten	Mittelwert in Monaten	Signifikanz-Niveau	HR gg. „Isoliert LR“
Isoliert LR	17	18	28,9	-	-
LR + Loko	6	7	14,3	p = 0,287	1,74
LR + FM	9	6	7,3	<b>p = 0,022</b>	3,1
LR + Loko + FM	5	5	5,4	<b>p = 0,009</b>	4,131

Tabelle 7-6: Patientenmerkmale der APR-Gruppe, ( ) = Häufigkeit, ED = Erstdiagnose

	<b>Merkmal</b>	<b>Anzahl Personen</b>
Biologisches Geschlecht	Männer	15 (68,0 %)
	Frauen	7 (31,8 %)
Alter bei ED	< 57 Jahre	12 (54,5 %)
	> 57 Jahre	10 (45,5 %)
BMI-Kategorie	Normalgewicht	13 (59,1 %)
	Übergewicht	9 (40,9 %)
HIV-Status	positiv	7 (31,8 %)
	negativ	15 (68,2 %)
T-Kategorie	T1/2	14 (63,6 %)
	T3/4	8 (36,4 %)
N-Kategorie	N0	7 (31,8 %)
	N1	15 (68,2 %)
Grading	G2	13 (59,1 %)
	G3/4	9 (40,9 %)
UICC-Stadium	I-II B	7 (31,8 %)
	IIIA	9 (40,9 %)
	IIIC	6 (27,3 %)
KPS	≤ 80 %	2 (9,1 %)
	90 %	9 (40,9 %)
	100 %	11 (50 %)
Gesamt		22 (100,0 %)

Tabelle 7-7: Tumorfrees Überleben in Bezug auf die einzelnen Merkmale, Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests, ED = Erstdiagnose

<b>Merkmal</b>		<b>Ein-Jahres-Tumorfrees-Überleben</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
Alter bei ED	> 57 Jahre	52,2 ± 10,4 %	p = 0,44
	< 57 Jahre	25,0 ± 8,8 %	
Männer		40,6 ± 8,7 %	p = 0,514
Frauen		33,3 ± 12,2 %	
HIV-negativ		26,7 ± 8,1 %	p = 0,447
HIV-positiv		29,4 ± 11,1 %	
KPS	100 %	29,2 ± 9,3 %	<b>p = 0,01</b>
	90 %	45,5 ± 10,6 %	
	≤ 80 %	16,7 ± 15,2 %	
T3/4-Kategorie		29,2 ± 9,3 %	<b>p = 0,035</b>
T1/2-Kategorie		45,5 ± 10,6 %	
N1-Kategorie		32,4 ± 8,0 %	p = 0,269
N0-Kategorie		46,2 ± 13,8 %	
UICC-Stadium	I-IIIB	46,2 ± 13,8 %	p = 0,132
	IIIA	35,7 ± 12,8 %	
	IIIC	27,8 ± 10,6 %	
Grading	G3/4	35,3 ± 11,6 %	p = 0,402
	G2	39,3 ± 9,2 %	
Komplettremission Ja		5,6 ± 5,4 %	<b>p ≤ 0,001</b>
Komplettremission Nein		58,6 ± 9,1 %	

Tabelle 7-8: Risikofaktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben, Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests, ED = Erstdiagnose

<b>Merkmal</b>		<b>Ein-Jahres-Gesamtüberleben</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
Alter bei ED	> 57 Jahre	74,5 ± 9,0 %	p = 0,113
	< 57 Jahre	90,2 ± 6,6 %	
Männer		76,8 ± 7,7 %	p = 0,116
Frauen		85,1 ± 9,7 %	
HIV-positiv		75,6 ± 10,6 %	p = 0,924
HIV-negativ		81,8 ± 7,4 %	
KPS	100 %	90,0 ± 6,7 %	<b><u>p ≤ 0,001</u></b>
	90 %	50,4 ± 12,7 %	
	≤ 80 %	31,3 ± 24,5 %	
Übergewicht		78,9 ± 9,4 %	p = 0,73
Normalgewicht		85,8 ± 7,6 %	
T3/4-Kategorie		62,2 ± 10,1 %	<b><u>p = 0,0041</u></b>
T1/2-Kategorie		95,2 ± 4,6 %	
N1-Kategorie		74,9 ± 7,7 %	p = 0,746
N0-Kategorie		90,0 ± 9,5 %	
UICC-Stadium	I-IIB	90,0 ± 9,5 %	<b><u>p = 0,01</u></b>
	IIIA	92,9 ± 6,9 %	
	IIIC	49,6 ± 12,7 %	
Grading	G3/4	81,6 ± 9,6 %	p = 0,748
	G2	81,0 ± 7,7 %	
Komplettremission Nein		52,5 ± 13,5 %	<b><u>p &lt; 0,001</u></b>
Komplettremission Ja		92,8 ± 4,9 %	
Tumorfrei pro Monat	≤ 12	69,5 ± 9,1 %	<b><u>p &lt; 0,001</u></b>
	13-24	100,0 %	
	≥ 25	100,0 %	

Tabelle 7-9: Risikofaktoren für das tumorfreie Überleben, LR = Lokalrezidiv, Loko = Lokoregionäres Rezidiv, FM = Fernmetastasen, n = Anzahl Personen, Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests, Vergleichsgruppe\* = (LR + Loko, LR + FM, LR + Loko + FM)

<b>Merkmal</b>	<b>n</b>	<b>Ein-Jahres-tumorfreies Überleben</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
Vergleichsgruppe*	30	30,0 ± 8,4 %	<b><u>p = 0,015</u></b>
Isoliert LR	17	52,9 ± 12,1 %	
LR + Loko	6	< 33,3 ± 19,2 %	p = 0,254
Isoliert LR	17	52,9 ± 12,1 %	
LR + FM	9	11,1 ± 10,5 %	<b><u>p = 0,012</u></b>
Isoliert LR	17	52,9 ± 12,1 %	
LR+ Loko+ FM	5	0,0 %	<b><u>p = 0,007</u></b>
Isoliert LR	17	52,9 ± 12,1 %	
LR+ Loko+ FM	5	0,0 %	p = 0,105
LR + Loko	6	< 33,3 ± 19,2 %	
FM ja	24	29,2 ± 9,3 %	<b><u>p = 0,022</u></b>
FM nein	23	47,8 ± 10,4 %	

Tabelle 7-10: Risikofaktoren für das Gesamtüberleben, LR = Lokalrezidiv, Loko = Lokoregionäres Rezidiv, FM = Fernmetastasen, n = Anzahl Personen, Signifikanzniveau des Log-Rank-Tests, Vergleichsgruppe\* = (LR + Loko, LR + FM, LR + Loko + FM)

<b>Merkmal</b>	<b>n</b>	<b>5-Jahres-Gesamtüberleben</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
Vergleichsgruppe*	30	15,0 ± 11,9 %	<b><u>p &lt; 0,001</u></b>
Isoliert LR	17	75,0 ± 12,5 %	
LR + Loko	6	0,0 %	p = 0,324
Isoliert LR	17	75,0 ± 12,5 %	
LR + FM	9	0,0 %	<b><u>p = 0,001</u></b>
Isoliert LR	17	75,0 ± 12,5 %	
LR+ Loko+ FM	5	0,0 %	<b><u>p &lt; 0,002</u></b>
Isoliert LR	17	75,0 ± 12,5 %	
LR+ Loko+ FM	5	0,0 %	p = 0,085
LR + Loko	6	0,0 %	
FM ja	24	9,5 ± 8,5 %	<b><u>p &lt; 0,001</u></b>
FM nein	23	72,1 ± 12,1 %	

## 8 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2020:42-43. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/vergangene\\_ausgaben/downloads/krebs\\_in\\_deutschland\\_12.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_12.pdf?__blob=publicationFile). Accessed January 26, 2023.
2. Geh I, Gollins S, Renehan A, et al. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Anal Cancer. *Colorectal Dis.* 2017;19:82-97. doi:10.1111/codi.13709.
3. van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(33):918-924. doi:10.15585/mmwr.mm6733a2.
4. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:10-20. doi:10.1093/annonc/mdu159.
5. SEER. Cancer of the Anus, Anal Canal, and Anorectum - Cancer Stat Facts. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>. Updated September 27, 2021. Accessed October 30, 2021.
6. Cancer Research UK. Anal cancer incidence statistics. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/anal-cancer/incidence>. Updated October 4, 2021. Accessed June 17, 2022.
7. Cancer registration statistics, England Statistical bulletins - Office for National Statistics. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsengland/previousReleases>. Updated June 17, 2022. Accessed June 17, 2022.
8. Seaberg EC, Wiley D, Martínez-Maza O, et al. Cancer incidence in the multicenter AIDS Cohort Study before and during the HAART era: 1984 to 2007. *Cancer.* 2010;116(23):5507-5516. doi:10.1002/cncr.25530.
9. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):1026-1034. doi:10.1093/cid/cir1012.
10. Zilles K, Tillmann B, eds. *Anatomie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. Springer-Lehrbuch.
11. Welsch U, ed. *Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie. 2., völlig überarb. Aufl., 4. Nachdr.* München, Jena: Elsevier Urban & Fischer; 2009.
12. Böcker W, ed. *Pathologie. 5., vollst. überarb. Aufl.* München: Elsevier Urban & Fischer; 2012.

13. Frisch Morten, Glimelius Bengt, van den Brule Adriaan J.C., et al. Sexually Transmitted Infection as a Cause of Anal Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1997.
14. Rödel F, Wieland U, Fraunholz I, et al. Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer*. 2015;136(2):278-288. doi:10.1002/ijc.28979.
15. Wang C-CJ, Sparano J, Palefsky JM. Human Immunodeficiency Virus/AIDS, Human Papillomavirus, and Anal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017;26(1):17-31. doi:10.1016/j.soc.2016.07.010.
16. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101(2):270-280. doi:10.1002/cncr.20365.
17. van der Zee RP, Richel O, de Vries HJC, Prins JM. The increasing incidence of anal cancer: can it be explained by trends in risk groups? *The Netherlands Journal of Medicine*. 2013;(Volume 21, No. 7).
18. Oehler-Jänne C, Huguet F, Provencher S, et al. HIV-Specific Differences in Outcome of Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal: A Multicentric Cohort Study of HIV-Positive Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *JCO*. 2008;26(15):2550-2557. doi:10.1200/JCO.2007.15.2348.
19. Martin D, Balermipas P, Fokas E, Rödel C, Yildirim M. Are there HIV-specific Differences for Anal Cancer Patients Treated with Standard Chemoradiotherapy in the Era of Combined Antiretroviral Therapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29(4):248-255. doi:10.1016/j.clon.2016.12.010.
20. Sunesen KG, Nørgaard M, Thorlacius-Ussing O, Laurberg S. Immunosuppressive disorders and risk of anal squamous cell carcinoma: A nationwide cohort study in Denmark, 1978-2005. *Int J Cancer*. 2010;127(3):675-684. doi:10.1002/ijc.25080.
21. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, et al. Spectrum of Cancer Risk Among US Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2011;306(17):1891. doi:10.1001/jama.2011.1592.
22. Saleem AM, Paulus JK, Shapter AP, Baxter NN, Roberts PL, Ricciardi R. Risk of Anal Cancer in a Cohort With Human Papillomavirus-Related Gynecologic Neoplasm. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117(3):643-649. doi:10.1097/AOG.0b013e31820bfb16.
23. Ramamoorthy S, Luo L, Luo E, Carethers JM. Tobacco smoking and risk of recurrence for squamous cell cancer of the anus. *Cancer Detect Prev*. 2008;32(2):116-120. doi:10.1016/j.cdp.2008.04.004.
24. Herold G, ed. *Innere Medizin 2018: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Gerd Herold; 2018.

25. Schiedeck T, Herold A. Manual der Koloproktologie, Band 2. 2019:147-160. doi:10.1515/9783110614589-201.
26. Werner RN. S3-Leitlinie Analkarzinom: Leitlinienprogramm Onkologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen. [AWMF-Registernummer: 081/004OL];2020.
27. Benson A, Venook A, Al-Hawary M, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16:852-871. doi:10.6004/jnccn.2018.0060.
28. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388.
29. Wittekind C, Tischoff I. Tumorklassifikationen. *Pathologe*. 2004;25(6):481-491. doi:10.1007/s00292-004-0716-3.
30. Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *European Journal of Cancer*. 1992;28(8-9):1328-1330. doi:10.1016/0959-8049(92)90510-9.
31. World Health Organization. Body mass index - BMI. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. Updated August 5, 2021. Accessed September 21, 2021.
32. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. 3. Aufl. 2020. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020.
33. Bazan JG, Hara W, Hsu A, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 2011;117(15):3342-3351. doi:10.1002/cncr.25901.
34. Wannemacher M, Debus J, Wenz F, eds. *Strahlentherapie: Mit 306 Tabellen*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006.
35. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, et al. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):347-356. doi:10.1016/S1470-2045(17)30071-2.
36. Roohipour R, Patil S, Goodman KA, et al. Squamous-cell Carcinoma of the Anal Canal: Predictors of Treatment Outcome. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2008;51(2):147-153. doi:10.1007/s10350-007-9125-z.

37. Ko G, Sarkaria A, Merchant SJ, Booth CM, Patel SV. A systematic review of outcomes after salvage abdominoperineal resection for persistent or recurrent anal squamous cell cancer. *Colorectal Dis.* 2019;21(6):632-650. doi:10.1111/codi.14569.
38. Patel UB, Brown G, Rutten H, et al. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Histopathological Response to Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2842-2852. doi:10.1245/s10434-012-2309-3.
39. Schumpelick V, Kasperk R, Stumpf M, eds. *Operationsatlas Chirurgie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
40. Kim S, François E, André T, et al. 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.* 2018;19(8):1094-1106. doi:10.1016/S1470-2045(18)30321-8.
41. Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. InterAACT: A multicentre open label randomised phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin (C) plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naïve disease - An International Rare Cancers Initiative (IRCI) trial. *Annals of Oncology.* 2018;29:viii715-viii716. doi:10.1093/annonc/mdy424.022.
42. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *JCO.* 1997;15(5):2040-2049. doi:10.1200/JCO.1997.15.5.2040.
43. Flam M, John M, Pajak TF, et al. 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. *JCO.* 1996;14(9):2527-2539. doi:10.1200/JCO.1996.14.9.2527.
44. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. 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. *JCO.* 2012;30(35):4344-4351. doi:10.1200/JCO.2012.43.8085.
45. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer.* 2010;102(7):1123-1128. doi:10.1038/sj.bjc.6605605.
46. Akbari RP, Paty PB, Guillem JG, et al. Oncologic Outcomes of Salvage Surgery for Epidermoid Carcinoma of the Anus Initially Managed With Combined Modality Therapy. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2004;47(7):1136-1144. doi:10.1007/s10350-004-0548-5.

47. Ellenhorn JD, Enker WE, Quan SH. Salvage abdominoperineal resection following combined chemotherapy and radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus. *Ann Surg Oncol*. 1994;1(2):105-110. doi:10.1007/BF02303552.
48. Ghouti L, Houvenaeghel G, Moutardier V, et al. Salvage abdominoperineal resection after failure of conservative treatment in anal epidermoid cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(1):16-22. doi:10.1007/s10350-004-0746-1.
49. Lefèvre JH, Corte H, Tiret E, et al. Abdominoperineal resection for squamous cell anal carcinoma: survival and risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4186-4192. doi:10.1245/s10434-012-2485-1.
50. Hagemans JAW, Blinde SE, Nuyttens JJ, et al. Salvage Abdominoperineal Resection for Squamous Cell Anal Cancer: A 30-Year Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1970-1979. doi:10.1245/s10434-018-6483-9.
51. Mariani P, Ghanneme A, La Rochefordière A de, Girodet J, Falcou MC, Salmon RJ. Abdominoperineal resection for anal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(10):1495-1501. doi:10.1007/s10350-008-9361-x.
52. Mullen JT, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, et al. Results of Surgical Salvage after Failed Chemoradiation Therapy for Epidermoid Carcinoma of the Anal Canal. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):478-483. doi:10.1245/s10434-006-9221-7.
53. Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, et al. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2780-2789. doi:10.1245/s10434-007-9491-8.
54. Melbye M, Coté T, Biggar R, Kessler L, Gail M, Group AW. High incidence of anal cancer among AIDS patients. *The Lancet*. 1994;343(8898):636-639. doi:10.1016/S0140-6736(94)92636-0.
55. Fraunholz I, Rabeneck D, Gerstein J, et al. Concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for anal carcinoma: Are there differences between HIV-positive and HIV-negative patients in the era of highly active antiretroviral therapy? *Radiotherapy and Oncology*. 2011;98(1):99-104. doi:10.1016/j.radonc.2010.11.011.
56. Ferenschild FTJ, Vermaas M, Hofer SO, Verhoef C, Eggermont AMM, Wilt JHW de. Salvage abdominoperineal resection and perineal wound healing in local recurrent or persistent anal cancer. *World J Surg*. 2005;29(11):1452-1457. doi:10.1007/s00268-005-7957-z.
57. Stewart D, Yan Y, Kodner IJ, et al. Salvage Surgery After Failed Chemoradiation For Anal Canal Cancer: Should The Paradigm Be Changed For High-Risk Tumors? *J Gastrointest Surg*. 2007;11(12):1744-1751. doi:10.1007/s11605-007-0232-x.

58. Papaconstantinou HT, Bullard KM, Rothenberger DA, Madoff RD. Salvage abdominoperineal resection after failed Nigro protocol: modest success, major morbidity. *Colorect Dis.* 2006;8(2):124-129. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00911.x.
59. Chen Y-W, Yen S-H, Chen S-Y, et al. Anus-preservation treatment for anal cancer: Retrospective analysis at a single institution. *J Surg Oncol.* 2007;96(5):374-380. doi:10.1002/jso.20747.
60. Cummings B, Keane T, O'Sullivan B, Wong C, Catton C. Epidermoid anal cancer: Treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics.* 1991;21(5):1115-1125. doi:10.1016/0360-3016(91)90265-6.
61. Kim KH, Chang JS, Keum KC, Ahn JB, Lee CG, Koom WS. Chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anal canal: a single institution experience. *Radiat Oncol J.* 2013;31(1):25. doi:10.3857/roj.2013.31.1.25.
62. Renehan AG, Saunders MP, Schofield PF, O'Dwyer ST. Patterns of local disease failure and outcome after salvage surgery in patients with anal cancer. *British Journal of Surgery.* 2005;92(5):605-614. doi:10.1002/bjs.4908.

## 9 Lebenslauf

## 10 Danksagung

Bedanken möchte ich mich, bei Herrn Prof. Dr. Dr. Emmanouil Fokas für die Möglichkeit der Dissertation sowie für die Übernahme der Betreuung.

Ein großer Dank geht an Herrn PD Dr. Daniel Martin für die umfangreiche und zeitintensive Unterstützung meiner Ausarbeitung sowie Hilfestellung bei der Weiterentwicklung von Fragestellung, Methodik und Planung der Durchführung.

Weiter möchte ich mich bei meinen Eltern, Susanne und Albrecht sowie bei meinen Brüdern, Felix und Peter, für die unermüdliche Hilfe sowie Fürsorge während meiner Ausarbeitung bedanken.

Ein weiterer Dank geht an meinen Partner Björn für die Geduld, die stetigen aufmunternden Worte sowie bedingungslose Unterstützung in dieser Zeit.