

S3-Leitlinie Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen)

Langversion 1.2 – Dezember 2020
AWMF-Registernummer: 081/004OL

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie.....	6
1.1.	Herausgeber	6
1.2.	Federführende Fachgesellschaft.....	6
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	6
1.4.	Kontakt.....	6
1.5.	Zitierweise	6
1.6.	Bisherige Änderungen an der Version 1	7
1.7.	Besonderer Hinweis	7
1.8.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	7
1.9.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	8
1.10.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	10
1.10.1.	Koordination.....	10
1.10.2.	Methodische Koordination und Redaktion.....	10
1.10.3.	Beteiligte Fachgesellschaften und Mandatsträger*innen	11
1.11.	Patientenbeteiligung	14
1.12.	Weitere Beteiligte	15
1.13.	Gliederung und Autor*innen der Hintergrundtexte.....	15
1.14.	Verwendete Abkürzungen	18
2.	Einführung	21
2.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	21
2.1.1.	Zielsetzung.....	21
2.1.2.	Adressat*innen und Versorgungsbereich	21
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	22
2.2.	Grundlagen der Methodik.....	22
2.2.1.	Schema der Evidenzklassifikation	22
2.2.2.	Formulierung der Empfehlungen und Konsensusfindung	23
2.2.3.	Statements	25
2.2.4.	Expertenkonsens (EK).....	26
2.2.5.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	26

3.	Klinische Einleitung.....	27
3.1.	Einleitung.....	27
3.2.	Ätiologie	27
3.3.	Pathogenese	27
3.4.	Epidemiologie	28
4.	Definitionen und Terminologie	30
4.1.	Definition und Abgrenzung der Leitlinieninhalte	30
4.2.	Abgrenzung von Analkanal- und Analrandkarzinomen	30
4.3.	Klassifikation und Stadieneinteilung	31
5.	Prävention und Screening	34
5.1.	Prophylaktische HPV-Impfung	34
5.2.	Screening-Untersuchungen	35
6.	Primäre Diagnostik bei Verdacht auf Analkarzinom	38
7.	Prätherapeutische bildgebende Diagnostik und Staging bei gesichertem Analkarzinom	43
7.1.	Bestimmung der Tumorkategorie (T).....	43
7.2.	Detektion lokoregionärer Lymphknotenmetastasen (N)	44
7.3.	Detektion von Fernmetastasen (M).....	47
7.4.	Abklärung des Vorliegens von Sphinkterkontakt vor geplanter therapeutischer Exzision.....	47
7.5.	Befundbericht der Diagnostik bei Analkarzinom.....	48
8.	Sonstige Diagnostik und supportive Maßnahmen vor und während der zielgerichteten Tumorthherapie	49
8.1.	Prätherapeutische Diagnostik und Maßnahmen	49
8.2.	Immunkompromittierte Patient*innen	50
8.3.	Prätherapeutische HPV-Impfung	53

8.4.	Prätherapeutische Stomaanlage	55
8.5.	Diagnostik und Maßnahmen während der zielgerichteten Tumorthherapie	56
8.6.	Psychoonkologische Betreuung.....	58
9.	Therapie des Analkarzinoms im Stadium I–III.....	62
9.1.	Lokale Exzision oder Radio(chemo)therapie in frühen Stadien (SISCCA, Stadium I)	62
9.2.	Radiochemotherapie nach inkompletter Exzision in frühen Stadien	65
9.3.	Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie	66
9.3.1.	Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie in Stadium I.....	66
9.3.2.	Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie in Stadium II–III	68
9.4.	Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit 5-FU alleine	70
9.5.	Radiochemotherapie mit 5-FU und CDDP oder mit CDDP alleine	71
9.6.	Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit CDDP und 5-FU.....	72
9.7.	Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CDDP.....	73
9.8.	Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CCB	74
9.9.	Radiochemotherapie mit 5-FU und 1 Zyklus MMC oder mit 5-FU und 2 Zyklen MMC	75
9.10.	Radiochemotherapie mit oder ohne Induktions-Chemotherapie	76
9.11.	Radiochemotherapie mit oder ohne Erhaltungs-Chemotherapie	77
9.12.	Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder mit Standarddosis-Radiotherapie	78
9.13.	Radiochemotherapie mit IMRT oder konventioneller / 3D-Radiotherapie	79
9.14.	Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie oder IMRT	80
9.15.	Radiochemotherapie mit kontinuierlicher oder split-course Radiotherapie	81
9.16.	Radiochemotherapie mit oder ohne Boost.....	82
9.17.	Radiochemotherapie mit integriertem oder sequenziellem Boost.....	83
9.18.	Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder Standarddosis-Boost.....	84
9.19.	Radiochemotherapie mit Brachytherapie- oder externem Boost.....	84
9.20.	Radiochemotherapie mit oder ohne Hyperthermie.....	85
10.	Responsebeurteilung nach primärer Radiochemotherapie.....	87
10.1.	Zeitpunkt der Response-Beurteilung.....	87

10.2.	Technisch–apparative Untersuchungen im Rahmen der Response–Beurteilung	91
11.	Nachsorge	93
12.	Therapie des residualen oder rezidivierenden Analkarzinoms	97
13.	Therapie des metastasierten Analkarzinoms (Stadium IV)	100
13.1.	Systemtherapeutische Ansätze	101
13.2.	Alleinige Chemotherapie +/- multimodales Management	105
14.	Palliativversorgung	108
14.1.	Begriffsdefinitionen	108
14.1.1.	Nicht–Heilbarkeit	108
14.1.2.	Palliativmedizin / Palliativversorgung	109
14.1.3.	Palliative Tumorthherapie.....	110
14.2.	Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung	110
14.3.	Strukturen der Palliativversorgung und deren Integration	113
14.3.1.	Stationäre Angebote	114
14.3.2.	Ambulante Angebote	114
14.3.3.	Sektorenübergreifende Angebote	114
14.4.	Symptome, Probleme und Ressourcen	115
15.	Rehabilitation	118
16.	Qualitätsindikatoren	121
17.	Abbildungsverzeichnis	127
18.	Tabellenverzeichnis	127
19.	Anlage: Schemata und Handlungsempfehlungen für die primäre Radiochemotherapie	128
20.	Literaturverzeichnis	134

1. Informationen zu dieser Leitlinie

Im Rahmen der Erstellung der Leitliniendokumente wurde auf die Verwendung einer geschlechtersensiblen und inklusiven Sprache geachtet (z.B. „Patient*innen“). In Einzelfällen wurde zur Verbesserung des Leseflusses auf die Verwendung einer geschlechterneutralen Darstellung verzichtet; in diesen Fällen bezieht die generische Verwendung des männlichen Geschlechts alle Geschlechter mit ein (z.B. „Patientenzielgruppe“, „Patientenvertreter“, „Patientenleitlinie“, „Expertenbewertung“). In Fällen geschlechterspezifischer Aussagen findet sich eine entsprechende Kennzeichnung (z.B. „männliche Patienten“).

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie e.V. (DGK)



1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen), Langversion 1.2, 2020, AWMF Registernummer: 081/004OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>, (Zugriff am TT.MM.JJJJ)

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 1

Oktober 2020: Version 1.1 – Überarbeitung des Abschnitts zur Immundefizienz im Kapitel [3.2](#). Redaktionelle Änderung der Empfehlung [14.6](#) – „...nicht heilbares Analkarzinom...“ statt „...nicht-heilbares fortgeschrittenes Analkarzinom...“.

Dezember 2020: Version 1.2 - Sprachliche Überarbeitung der Aussagen zu Vergleichen, die keinen Einfluss auf Empfehlungen hatten. Korrektur in der Tabelle zu Dosisconstraints (Seite [132](#)). Korrektur von Angaben zum Vertrauen in Effektschätzer (von Hoch auf Moderat -ohne Relevanz für Empfehlungen) im Kapitel [9.20](#).

1.7. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion des Leitlinienprogramms Onkologie (OL-Redaktion) mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizini-

schen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.9. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Die vorliegende Langfassung der evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinie Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen) enthält eine Übersicht über das methodische Vorgehen der Leitlinienentwicklung sowie die Hintergrundtexte und Empfehlungen zum Management des Analkarzinoms. Zusätzlich zu dieser Langfassung der Leitlinie liegen die folgenden Dokumente vor:

- **Kurzfassung der Leitlinie** mit einer übersichtlicheren Darstellung der klinisch relevanten Inhalte
- **Leitlinienreport** mit einer detaillierten Darstellung des methodischen Vorgehens bei der Entwicklung der Leitlinie
- **Evidenzbericht** mit einer detaillierten Darstellung der Methodik und Ergebnisse der systematischen Evidenzrecherche und -auswertung
- **Patientenleitlinie** (Laienversion der Leitlinie)

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>)
- AWMF (www.leitlinien.net)
- Guidelines International Network (<http://g-i-n.net>)

Die Leitlinie wird außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie abrufbar sein.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1. Koordination

PD Dr. med. Felix Aigner, *Charité – Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Campus Charité Mitte/ Campus Virchow-Klinikum, Berlin, und Abteilung für Chirurgie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz, Österreich*

PD Dr. med. Robert Siegel, *Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Onkologische Chirurgie, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin, und Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke.*

1.10.2. Methodische Koordination und Redaktion

Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Eine Übersicht über die Beteiligten findet sich in der folgenden Tabelle.

Tabelle 1: Methodische Koordination und Redaktion

Person	Funktion
Dr. med. Ricardo N. Werner	Klinische und methodische Koordination im LL-Sekretariat, Erstellung der Leitliniendokumente, Unterstützung der AG-Leiter*innen bei der Erstellung von Entwürfen für Empfehlungen und Hintergrundtexte, sowie Erstellung des Evidenzberichts: u.a. systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabelle, narrative Zusammenfassungen.
Matthew Gaskins, MPH	u.a. Zweitbewertung im Rahmen der systematischen Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabelle, narrative Zusammenfassungen.
Gabriela L. Avila Valle, M.Sc.	u.a. Zweitbewertung im Rahmen der systematischen Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabelle, narrative Zusammenfassungen.
Martin Dittmann	Organisatorische Vorbereitung von Kick-Off-Meeting und Konsensuskonferenzen, technischer Support, Kommunikation, administrative Unterstützung.

1.10.3. Beteiligte Fachgesellschaften und Mandatsträger*innen

In Abstimmung mit dem Leitlinienprogramm Onkologie wurden alle in Tabelle 2 aufgeführten Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen. Die Übersicht zeigt zusätzlich alle von den Fachgesellschaften und Organisationen benannten Mandatsträger*innen.

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger*innen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger*in
Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (Federführende Fachgesellschaft)	PD Dr. med. Robert Siegel (Vorsitz), <i>Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Onkologische Chirurgie, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin und Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke, Witten</i>
	PD Dr. med. Felix Aigner (Vorsitz), <i>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Campus Charité Mitte/ Campus Virchow-Klinikum, Berlin und Abteilung für Chirurgie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz, Österreich</i>
Deutsche AIDS Gesellschaft	PD Dr. med. Stefan Esser <i>Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Essen</i>
	Prof. Dr. med. Mark Oette (Stellvertr.) <i>Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Infektiologie, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln</i>
Deutsche Dermatologische Gesellschaft	PD Dr. med. Gerhard Weyandt <i>Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Bayreuth</i>
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie – AG Coloproktologie	Prof. Dr. med. Volker Kahlke <i>Proktologische Praxis Kiel</i>
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie – AG „Funktionalität in der kolorektalen Chirurgie“	Dr. med. Adal Saeed <i>Praxisklinik Strack, Darmstadt und Fachabteilung Koloproktologie, St. Josefs-Hospital, Wiesbaden</i>
	Prof. Dr. med. Matthias Turina (Stellvertr.) <i>Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich, Schweiz</i>

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger*in
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	Prof. Dr. med. Mark Oette <i>Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Infektiologie, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln</i>
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Dr. med. Franz A. Mosthaf <i>Gemeinschaftspraxis für Hämatologie, Onkologie und Infektiologie, Karlsruhe</i>
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	Prof. Dr. med. Stefan Dresel <i>Nuklearmedizin, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin</i>
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin	Prof. Dr. med. Steffen Simon, MSc <i>Zentrum für Palliativmedizin, Uniklinik Köln</i>
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Prof. Dr. med. Gerald Niedobitek <i>Institut für Pathologie, Sana Klinikum Lichtenberg, Berlin</i>
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie	Dr. med. Stephan Koswig <i>Klinik für Radioonkologie und Strahlenheilkunde, Helios Klinikum Bad Saarow</i>
	Prof. Dr. Volker Budach (Stellvertr.) <i>Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin</i>
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften	Dr. med. Jan Schmielau <i>AMEOS Reha Klinikum Ratzeburg</i>
Deutsche Krebsgesellschaft – Assoziation Chirurgische Onkologie	Prof. Dr. med. Hans-Rudolf Raab <i>Oldenburg</i>
Deutsche Krebsgesellschaft – AG Onkologische Pathologie	Prof. Dr. med. Gerald Niedobitek <i>Institut für Pathologie, Sana Klinikum Lichtenberg, Berlin</i>
Deutsche Krebsgesellschaft – AG Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin	Dipl. med. Gerhard Faber <i>Celenus Teufelsbad Fachklinik Blankenburg</i>

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger*in
Deutsche Krebsgesellschaft – AG Psychoonkologie	Dr. rer. medic. Bianca Senf, Dipl.-Psych <i>Universitäres Zentrum für Tumorerkrankungen (UCT), Universitätsklinikum Frankfurt</i>
Deutsche Krebsgesellschaft – AG Radiologische Onkologie	Prof. Dr. med. Claus Rödel <i>Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt</i>
	Prof. Dr. med. Emmanouil Fokas (Stellvertr.) <i>Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt</i>
Deutsche Krebsgesellschaft – AG Supportive Maßnahmen in der Onkologie	Dr. med. Rolf Mahlberg <i>Interne Medizin I - Onkologie und Hämatologie, Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier</i>
	Dr. med. Maria Steingräber (Stellvertr.) <i>Praxis für Strahlentherapie Moabit, Berlin</i>
Deutsche Röntgengesellschaft	Prof. Dr. med. Johannes Weßling <i>Klinik für Radiologie, Clemenshospital Münster</i>
Gesellschaft für Virologie	Prof. Dr. med. Ulrike Wieland <i>Institut für Virologie, Nationales Referenzzentrum für Papillom- und Polyomaviren, Universitätsklinikum Köln</i>
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie	
Berufsverband der Coloproktologen Deutschlands	Prof. Dr. med. Alois Fürst <i>Klinik für Chirurgie, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg</i>
	MR Dr. med. Petra Lugger, MSc (Stellvertr.) <i>Spezialpraxis für Proktologie Innsbruck, Österreich; Magen-Darm-Zentrum Stans, Schweiz</i>
Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten	Prof. Dr. med. Franz-Josef Prott <i>RNS Gemeinschaftspraxis GbR, St. Josefs-Hospital Wiesbaden</i>
Österreichische Arbeitsgemeinschaft für Coloproktologie	Dr. med. Irmgard Kronberger <i>Universitätsklinik für Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Innsbruck, Österreich</i>

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger*in
Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Koloproktologie	Dr. med. Stephan Baumeler <i>Klinik für Gastroenterologie / Hepatologie, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz und Klinik für Gastroenterologie / Hepatologie, Kantonsspital Luzern, Schweiz</i>
	Dr. Christine Maurus (Stellvertr.) <i>Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Spital Sitten, Hôpital du Valais / Spital Wallis, Sitten, Schweiz</i>
Deutsche ILCO	Erich Grohmann <i>Deutsche Ilco e.V., Bonn</i>

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrums Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

Die von der AG Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege mandatierte Person beteiligte sich nicht an der Leitlinienentwicklung. Außerdem wurden die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) und das Robert Koch-Institut (RKI) für den Leitlinienprozess angeschrieben, die jedoch keine Vertreter*innen benannt haben.

1.11. Patientenbeteiligung

Die Berücksichtigung der Patientenperspektive im Rahmen der Leitlinienentwicklung erfolgte über verschiedene Ansätze. Eine offizielle Organisation dezidiert von und für Patient*innen mit Analkarzinom existiert in Deutschland nicht. Daher wurde die Deutsche ILCO e.V. als Selbsthilfevereinigung, die die Interessen von Patient*innen mit Stoma und Darmkrebs vertritt, gebeten, die Patientenperspektive im Rahmen der Leitlinienentwicklung zu vertreten und hierfür eine*n Mandatsträger*in zu nominieren. In diesem Zuge wurde Herr Erich Grohmann nominiert (siehe Tabelle 2).

Über den Ansatz der direkten Beteiligung eines Patientenvertreters hinaus wurde im Kontext der Bewertung der Relevanz von Endpunkten eine Umfrage unter Patient*innen mit Analkarzinom sowie unter den Mitgliedern der Leitlinienkommission durchgeführt. Die Methodik und Ergebnisse dieser Umfrage finden sich im Evidenzbericht dargestellt. Die Ergebnisse dieser Bewertung der Relevanz von Endpunkten wurden im Rahmen des GRADE-Verfahrens zur Erstellung von Empfehlungen entsprechend berücksichtigt.

1.12. Weitere Beteiligte

In der Arbeitsgruppe „prätherapeutische Maßnahmen“ wurde Frau PD Dr. Claudia Bös-müller (Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich) als externe Expertin gewonnen, die an der Entwicklung des konsensbasierten Abschnitts zum Management von iatrogen immunsupprimierten Patient*innen mit Analkarzinom beteiligt war.

Darüber hinaus erfolgte eine methodische Begleitung durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. med. Markus Follmann, MPH, MSc., Bereichsleitung des Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe, Berlin
- Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer, stellv. Bereichsleitung des Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe, Berlin
- Dr. rer. medic. Susanne Blödt, MScPH, Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Dr. med. Monika Nothacker, MPH, Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

1.13. Gliederung und Autor*innen der Hintergrundtexte

Während der Kick-off-Konferenz und im Nachgang wurden Arbeitsgruppen entsprechend der thematischen Abschnitte der Leitlinie gebildet. Für die Bildung von Arbeitsgruppen wurden die individuelle Expertise, individuelle Präferenzen und Interessenkonflikte berücksichtigt. Die Arbeitsgruppen erhielten von der methodischen Leitlinienkoordination themenrelevante Studien, systematische Reviews und Leitlinien, die während der orientierenden systematischen Recherche zu Beginn der Leitlinienentwicklung identifiziert wurden, zugesandt.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Einteilung der Arbeitsgruppen:

Tabelle 3: Arbeitsgruppen

Arbeitsgruppe	Mitglieder (AG-Leitung unterstrichen)
Klinische Einleitung	<u>PD Dr. med. Felix Aigner</u>
	<u>Prof. Dr. med. Ulrike Wieland</u>
	PD Dr. med. Robert Siegel
	Dr. med. Ricardo N. Werner
Definitionen und Terminologie	<u>PD Dr. med. Gerhard Weyandt</u>
	<u>Prof. Dr. med. Gerald Niedobitek</u>
	PD Dr. med. Felix Aigner
	PD Dr. med. Robert Siegel
	Dr. med. Ricardo N. Werner

Arbeitsgruppe	Mitglieder (AG-Leitung unterstrichen)
Prävention und Screening	<u>Prof. Dr. med. Ulrike Wieland</u>
	<u>PD Dr. med. Stefan Esser</u>
	PD Dr. med. Gerhard Weyandt
	Dr. med. Stephan Baumeler
Primäre Diagnostik bei Verdacht auf Analkarzinom	<u>Prof. Dr. med. Volker Kahlke</u>
	<u>MR Dr. med. Petra Lugger, MSc</u>
	Prof. Dr. med. Gerald Niedobitek
Diagnostik und Staging bei gesichertem Analkarzinom	<u>Prof. Dr. med. Stefan Dresel</u>
	<u>Prof. Dr. med. Johannes Weßling</u>
	Prof. Dr. med. Mark Oette
	PD Dr. med. Robert Siegel
Prä- und peritherapeutische Maßnahmen a) Prätherapeutische Diagnostik und Maßnahmen (allgemein) b) Immunkompromittierte Patient*innen c) HPV-Vakzinierung d) Stoma-Anlage	a) <u>Dr. med. Rolf Mahlberg</u>
	a) <u>Dr. med. Ricardo N. Werner</u>
	b) <u>Dr. med. Ricardo N. Werner</u>
	b) PD Dr. med. Claudia Bösmüller (<i>ext. Expertin</i>)
	b) Dr. med. Irmgard Kronberger
	c) <u>Prof. Dr. med. Ulrike Wieland</u>
	c) Dr. med. Ricardo N. Werner
	d) <u>Dr. med. Christine Maurus</u>
	d) PD Dr. med. Robert Siegel
	d) Dr. med. Ricardo N. Werner
Therapie des Analkarzinoms	<u>PD Dr. med. Felix Aigner</u>
	<u>Dr. med. Ricardo N. Werner</u> (Evidenzbericht)
	<u>Dr. med. Stephan Koswig</u>
	Prof. Dr. Volker Budach
	Matthew Gaskins, MPH (Evidenzbericht)
	Dr. med. Franz A. Mosthaf

Arbeitsgruppe	Mitglieder (AG-Leitung unterstrichen)
	Prof. Dr. med. Hans-Rudolf Raab
	Prof. Dr. med. Claus Rödel
	PD Dr. med. Robert Siegel
Response-Beurteilung nach primärer Radiochemotherapie	<u>PD Dr. med. Robert Siegel</u>
	<u>Prof. Dr. med. Alois Fürst</u>
	<u>Dr. med. Ricardo N. Werner</u> (Evidenzbericht)
	Prof. Dr. med. Stefan Dresel
	Dr. med. Franz A. Mosthaf
	Prof. Dr. med. Mark Oette
	Prof. Dr. med. Johannes Weßling
Nachsorge	<u>Dr. med. Irmgard Kronberger</u>
	<u>Dr. med. Adal Saeed</u>
	Prof. Dr. med. Franz-Josef Prott
Palliativversorgung, supportive Maßnahmen und psychoonkologische Betreuung	<u>PD Dr. med. Steffen Simon, MSc</u>
	<u>Prof. Dr. med. Mark Oette</u>
	Dr. med. Rolf Mahlberg
	Dr. rer. medic. Bianca Senf, Dipl.-Psych
	PD Dr. med. Robert Siegel
Rehabilitation	<u>Dipl. med. Gerhard Faber</u>
	<u>Dr. med. Jan Schmielau</u>
	Erich Grohmann
	MR Dr. med. Petra Lugger, MSc

1.14. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
5-FU	5-Fluorouracil
95%-KI	95% Konfidenzintervall
AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APR	Abdominoperineale Rektumexstirpation
ART	Antiretrovirale Therapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BT	Brachytherapie
CCB	Capecitabin
CDDP	Cisplatin
CFS	Colostomy-free survival (Stomafreies Überleben)
KI	Konfidenzintervall
CR	Complete response (vollständige Remission)
cCR	Complete clinical response (vollständige klinische Remission)
CSM	Cancer-specific mortality (Krankheitsspezifische Mortalität)
CSS	Cancer-specific survival (Krankheitsspezifisches Überleben)
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
DCT	Docetaxel
DFS	Disease-free survival (Krankheitsfreies Überleben)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
EACS	European AIDS Clinical Society
EBRT	External beam radiotherapy (externe Strahlentherapie)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Empfehlungsgrad: A=starke Empfehlung, B=schwache Empfehlung, 0=offene Empfehlung
EFS	Event-free survival (Ereignisfreies Überleben)
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
FOLFCIS	Chemotherapie-Regimen mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Cisplatin
FOLFOX	Chemotherapie-Regimen mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
Gy	Gray
HG-AIN	High Grade anale intraepitheliale Neoplasie (AIN II, AIN III)
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hazard ratio
HR-HPV	High risk humane Papillomaviren (z.B. HPV-16, HPV-18)
HRA	High resolution anoscopy (hochauflösende Anoskopie)
HT	Hyperthermie
IMRT	Intensitäts-modulierte Radiotherapie
KKP	Klinischer Konsenspunkt

Abkürzung	Erläuterung
KM	Kaplan-Meier
LC	Local control (lokale Kontrolle)
LF	Local failure (lokales Versagen)
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
LRC	Locoregional control (lokoregionale Kontrolle)
LRF	Locoregional failure (Lokoregionales Versagen)
LR-HPV	Low risk humane Papillomaviren (z.B. HPV-6, HPV-11)
M	M = Ausmaß der Fernmetastasierung im Rahmen der TNM-Klassifikation; Definitionen für das Analkarzinom nach AJCC 2017 [1]: - M0: Keine Fernmetastasen - M1: Fernmetastasen vorliegend
<i>Mdn</i>	Median
MMC	Mitomycin
MRT	Magnetresonanztomographie
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
<i>MW</i>	Arithmetisches Mittel
N	N = Befall regionaler Lymphknoten im Rahmen der TNM-Klassifikation; Definitionen für das Analkarzinom nach AJCC 2017 [1]: - NX: Regional Lymphknoten nicht beurteilt / nicht beurteilbar - N0: Keine regionalen Lymphknotenmetastasen - N1: Metastasen in den inguinalen, mesorektalen oder iliakalen Lymphknoten ▪ N1a: inguinale, mesorektale oder interne iliakale Lymphknoten betroffen ▪ N1b: externe iliakalen Lymphknoten betroffen ▪ N1c: externe iliakalen sowie jegliche N1a Lymphknoten betroffen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
OR	Odds ratio
OS	Overall survival (Gesamt-Überleben)
Pat.	Patient*innen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PPV	Positive Predictive Value
PR	Partial response (partielle Remission)
QoL	Quality of life (Lebensqualität)
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RCTx	Radiochemotherapie
RFS	Recurrence-free survival (Rezidivfreies Überleben)
RoB II	Cochrane-Risk of Bias tool II

Abkürzung	Erläuterung
ROBINS-I	Risk of Bias in non-randomised Studies of Interventions
RR	Risk ratio (relatives Risiko)
RTx	Radiotherapie
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SISCCA	Superficially invasive squamous cell carcinoma of the anus (superfiziell invasives Pall-tenepithelkarzinom des Anus)
ST	Statement
T	<p>T = Ausmaß des Primärtumors im Rahmen der TNM-Klassifikation; Definitionen für das Analkarzinom nach AJCC 2017 [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tx: Primärtumor nicht beurteilt / nicht beurteilbar - T0: Kein Anhalt für Primärtumor - Tis: Hochgradige intraepitheliale Neoplasie (zuvor bezeichnet als Carcinoma in situ, Morbus Bowen, anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) II-III) - T1: Tumor ≤ 2 cm - T2: Tumor > 2 cm aber ≤ 5 cm - T3: Tumor > 5 cm - T4: Tumor jeder Größe mit Invasion benachbarter Organe, z.B. Vagina, Urethra, Blase
Tln.	Teilnehmer*innen
TNM	TNM-Klassifikation, siehe jeweils unter T, N, M

2. Einführung

Werner, Gaskins, Aigner, Siegel

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung

Die Leitlinie soll mit den in ihr enthaltenen Handlungsempfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Analkarzinoms zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität und interdisziplinären Kooperation in der Versorgung von Patient*innen mit Analkarzinom beitragen. Vorrangige Ziele sind die Erstellung einheitlicher Empfehlungen für die Primärdiagnostik, die Therapieentscheidung (insbesondere die kurative operative Resektion vs. kurative Radiochemotherapie), die Responsebeurteilung nach Radiochemotherapie und die Nachsorge nach kurativer Behandlung. Kriterien für eine gemeinsame Entscheidungshilfe („shared decision making“) insbesondere in Bezug auf die Endpunkte Überleben, Rezidivfreiheit, Stuhlkontinenz und Überleben ohne Stoma sollen durch die Leitlinie bereitgestellt werden. Diese Entscheidungshilfen sollen Eingang finden in die sich auf der S3-Leitlinie aufbauenden, laienverständlichen Patientenleitlinie. Die Entwicklung von Qualitätsindikatoren als Elemente und Erfolgsparameter soll darüber hinaus zur Messung einer Verbesserung der Versorgung von Patient*innen mit Analkarzinom beitragen.

2.1.2. Adressat*innen und Versorgungsbereich

Als Patientenzielgruppe sind alle erwachsenen Patient*innen mit einem histologisch gesicherten analen Plattenepithelkarzinom, ausgehend vom Analkanal oder dem Analrand, unabhängig von der Tumorausbreitung und der Prognose definiert.

Die S3-Leitlinie Analkarzinom soll Handlungsempfehlungen für folgende Versorgungsbereiche formulieren: ambulante Versorgung, insbesondere in der Primärdiagnostik und Nachsorge (u.a. Proktologie, Chirurgie, Dermatologie, Gastroenterologie/Endoskopie) sowie der stationäre Bereich für das erweiterte Staging und die Therapie (Koloproktologie/Viszeralchirurgie, Strahlentherapie, Radiologie, Nuklearmedizin, Onkologie und Palliativmedizin sowie onkologische Rehabilitation).

Die vorliegende Leitlinie richtet sich an folgende ärztliche und nicht-ärztliche Gesundheitsversorger*innen, die Patient*innen mit einem Plattenepithelkarzinom des Analkanals und/oder des Analrands (Analkarzinom) behandeln: Ärzt*innen der Fachrichtungen Proktologie, Chirurgie, Dermatologie und Gastroenterologie, die im Erstkontakt bei V.a. Analkarzinom die notwendigen diagnostischen Schritte veranlassen oder an einen Spezialisten überweisen. Weitere Adressat*innen sind Ärzt*innen der Fachrichtungen Proktologie, Chirurgie und Dermatologie, die zur Diagnostik und/oder Therapie Patient*innen mit einem Analkarzinom operieren sowie der Fachrichtungen Strahlentherapie und Onkologie, die kurative oder palliative Therapiekonzepte durchführen. Darüber hinaus richtet sich diese Leitlinie an alle Professionen und Disziplinen, die in die Behandlung von Patient*innen mit einem Analkarzinom eingebunden sein sollten, v.a. in der Diagnostik (Pathologie, Radiologie und Nuklearmedizin) sowie Therapie und Begleitung (u.a. Stomatherapie, Psychoonkologie, Palliativmedizin). Des Weiteren dient die Leitlinie zur Information für allgemeinmedizinisch Tätige und kann Kosten- und Entscheidungsträger*innen als Orientierung im Themenfeld dienen.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese zeitnah publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden: analkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de.

2.2. Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.2.1. Schema der Evidenzklassifikation

Im Rahmen des GRADE-Verfahrens erfolgt die Bewertung und Klassifikation der Evidenz im Gegensatz zu den meisten anderen Klassifikationssystemen Endpunkt-bezogen. Nach Durchführung der systematischen Literaturrecherche, -auswahl, -bewertung und der Berechnung von (gepoolten) Effektschätzern für jeden Vergleich von Interventionen erfolgt für jeden verfügbaren Endpunkt eine Bewertung des Vertrauens in den berechneten Effektschätzer. Hierbei wurde das in der folgenden Tabelle (Tabelle 4) dargestellte Klassifikationssystem nach GRADE verwendet. Die Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer [2] erfolgte aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren (Risk of Bias [3], Präzision [4], Konsistenz [5], Direktheit [6], Publikationsbias [7]). Details zur angewandten Methodik der Bewertung und den Ergebnissen der systematischen Evidenzaufarbeitung finden sich im separat verfügbaren Evidenzbericht.

Tabelle 4: Vertrauen in die Effektschätzer nach GRADE (modifiziert nach Balshem et al. [2] und Meerpohl et al. [8])

Vertrauen in den Effektschätzer	Symbolik	Interpretation / Implikationen
Hoch	(⊕⊕⊕⊕)	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
Moderat	(⊕⊕⊕○)	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
Gering	(⊕⊕○○)	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
Sehr gering	(⊕○○○)	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Zu beachten ist als Besonderheit im Rahmen des GRADE-Verfahrens, dass für einen Vergleich zweier Interventionen verschiedene Angaben zum Vertrauen in die Effektschätzer vorliegen können, wenn einzelne Endpunkte unterschiedlich bewertet werden.

2.2.2. Formulierung der Empfehlungen und Konsensusfindung

2.2.2.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der vorliegenden Leitlinie wird zu allen Empfehlungen die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. In der Leitlinie werden fünf Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 5), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln. Die Graduierung der Empfehlungsstärke orientiert sich dabei an den Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe, nach denen positive und negative Empfehlungen starker oder schwacher Empfehlungsstärke unterschieden werden [9, 10]. Es wird eine einheitliche Wortwahl und Symbolik zur Repräsentation der Empfehlungsstärken verwendet.

Tabelle 5: Verwendete Empfehlungsgrade und ihre Interpretation, modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et al. [10] und AWMF-Regelwerk Leitlinien [11]

Empfehlungsrichtung und -stärke	Wording	Symbolik	Interpretation / Implikationen
<u>Starke</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	„... soll ...“	A	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit den Patient*innen nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	„... sollte ...“	B	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen und andere Anbieter*innen von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt den möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen der individuellen Patient*innen widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.
Empfehlung offen / keine Empfehlung	„... kann erwogen werden ...“	0	Zurzeit kann eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Vorgehensweise aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (z.B. unklares oder ausgeglichenes Nutzen-/Risiko-Verhältnis, keine verfügbare Evidenz, etc.)
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	„... sollte nicht ...“	B	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden.
<u>Starke</u> Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	„... soll nicht ...“	A	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

2.2.2.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Die Determinierung der Empfehlungsstärke orientiert sich, dem GRADE-System folgend, in erster Linie am Verhältnis der zu erwartenden Nutzen und Risiken einer therapeutischen oder diagnostischen Strategie, dem Vertrauen in die aus der systematischen Evidenzauflastung abgeleiteten Effekte und an der Variabilität von Werten und Präferenzen auf Seiten der Patient*innen. Des Weiteren zu berücksichtigen sind gesundheitsökonomische Aspekte. Die Richtung und Stärke einer Empfehlung spiegelt wider, wie stark das Vertrauen darin ist, dass die erwünschten Effekte einer Intervention die unerwünschten Effekte überwiegen [9, 12]. Hierbei werden vier Schlüsselfaktoren und deren Zusammenwirken berücksichtigt:

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis

Je größer oder wahrscheinlicher das Ausmaß des erwarteten Nutzens einer spezifischen Behandlungsstrategie im Verhältnis zu den möglichen unerwünschten Effekten ist, desto eher wird eine starke Empfehlung für diese Behandlungsstrategie ausgesprochen. Ist der erwartete „Netto-Nutzen“ eher gering, wird eine schwache Empfehlung ausgesprochen.

Das Vertrauen in die Effektschätzer

Je größer das Vertrauen in die berechneten Effektschätzer ist, die das zuvor bereits evaluierte Nutzen-Risiko-Verhältnis quantifizieren, desto sicherer kann eine starke Empfehlung für eine spezifische Behandlungsstrategie ausgesprochen werden. Das Vertrauen in die Effektschätzer wird für jeden Endpunkt separat durch die GRADE-Bewertung quantifiziert (s.o.). Ist der zuvor evaluierte „Netto-Nutzen“ sehr hoch, aber das Vertrauen in die Effektschätzer sehr gering, so wird eher eine schwache Empfehlung ausgesprochen.

Variabilität der Werte und Präferenzen der Patient*innen

Zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist die Berücksichtigung der Werte und Präferenzen der Patientenpopulation, für die eine Empfehlung ausgesprochen werden soll, unabdingbar. Stellen sich die Werte und Präferenzen innerhalb des gesamten Patientenkollektivs als sehr einheitlich dar, besteht eine gute Grundlage, um auf dieser Basis starke Empfehlungen aussprechen zu können. Ist dagegen die Variabilität der Werte und Präferenzen innerhalb des Patientenkollektivs hoch, impliziert dies, dass Ärzt*innen bei der Anwendung der Leitlinienempfehlung mehr Zeit aufwenden müssen, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt den möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen der individuellen Patient*innen widerspiegelt.

Ressourcen und Anwendbarkeit

Eine Beurteilung der Kosten-Nutzen-Effektivität erfolgte im Rahmen der Erarbeitung der vorliegenden Leitlinienempfehlungen explizit nicht. Gesundheitsökonomische Evaluationen von Interventionen im Zusammenhang mit Analkarzinomen, die valide Daten für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum bieten, liegen nicht vor. Jedoch wird die Anwendbarkeit und Umsetzbarkeit der Empfehlungen auf Basis einer Einschätzung durch die beteiligten Expert*innen beurteilt und in die Festlegung des Empfehlungsgrades einbezogen.

Um eine systematische und strukturierte Diskussion und Konsentierung der Empfehlungen zu gewährleisten, wurden für die evidenzbasierten Leitlinienfragen modifizierte GRADE Evidence-to-Decision (EtD) frameworks verwendet [13, 14]. Diese finden sich im Evidenzbericht.

2.2.2.3. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Die Konsentierung sowohl der evidenz- als auch der konsensbasierten Empfehlungen erfolgte im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz (25. und 26.11.2019). Bereits vorab wurden in einer Online-Vorabstimmung die aus den Arbeitsgruppen stammenden Entwürfe für die Empfehlungen abgestimmt. Dieses Vorgehen diente der vorbereitenden Auseinandersetzung mit den Inhalten der Empfehlungen und der Offenlegung von Dissens hinsichtlich spezifischer Empfehlungen und somit vermehrtem Diskussionsbedarf. Darüber hinaus wurden hierbei bereits alternative Formulierungen und/oder Empfehlungsstärken gesammelt. Empfehlungen, für die bereits während der Vorabstimmung eine Zustimmung von 95% oder mehr der Mandatsträger*innen vorlag und zu denen keine inhaltlich relevanten Kommentare abgegeben wurden, wurden während der Konsensuskonferenz nicht erneut konsentiert.

Im Rahmen der Konsensuskonferenz waren alle von den Fachgesellschaften mandatierten Mitglieder der repräsentativen Leitliniengruppe stimmberechtigt, ggf. mit Einschränkungen des Stimmrechts unter Berücksichtigung der vorliegenden Interessenkonflikte. Im Rahmen der strukturierten Konsensfindung erfolgte bei evidenzbasierten Fragen zunächst eine Darlegung der Evidenzlage (Dr. med. Ricardo N. Werner), bei konsensbasierten Fragen eine Darstellung der in den Arbeitsgruppen vorbereiteten Empfehlungen und des Hintergrunds mit anschließender Diskussion. Entsprechend der Tischvorlage wurden die Empfehlungsentwürfe von jedem Mitglied der repräsentativen Expertenkommission kommentiert, abweichende Vorschläge notiert. Nach Reihendiskussion, Vorabstimmung, und Diskussion erfolgte die endgültige Abstimmung. Die Moderation der Konsensuskonferenz erfolgte durch Dr. rer. medic. Susanne Blödt, MScPH (AWMF) und Dr. med. Markus Follmann, MPH, MSc (Deutsche Krebsgesellschaft).

Für alle zu konsentierenden Empfehlungen wurde ein starker Konsens (>95% Zustimmung) angestrebt. Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke nach AWMF-Regelwerk Leitlinien [11]

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75–95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50–75% der Stimmberechtigten
Dissens	≤50% der Stimmberechtigten

2.2.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements / Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 5](#).

2.2.5. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten zu Beginn und während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenerklärungen einschließlich des Ergebnisses der Bewertung sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>) in tabellarisch standardisierter Form aufgeführt.

Die Bewertung der Interessen der Koordinatoren und der Methodengruppe hinsichtlich Befangenheit erfolgte durch die federführende Fachgesellschaft (DGK). Die Bewertung der Interessen der anderen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten erfolgte durch die Koordinatoren und durch die Methodengruppe (Dr. med. Ricardo N. Werner, PD Dr. Robert Siegel) gemeinsam mit der AWMF (Dr. med. Monika Nothacker, Dr. Susanne Bloedt) und der DKG (Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer). Im Rahmen der Bewertung der vorliegenden Erklärungen nach den Vorgaben der AWMF wurden Industriedrittmittel für Vortragstätigkeiten und Autorenschaften als „geringe“ Interessenkonflikte gewertet, Advisory Board- und Beratungstätigkeit sowie Industriedrittmittel in verantwortlicher Position als „moderat“ und Eigentümerinteresse als „hoch“. Es zeigten sich in der Bewertung der Interessenerklärungen einzelne, ausschließlich als „gering“ oder „moderat“ bewertete Interessenkonflikte. Diese führten in den themenrelevanten Bereichen jeweils zum Ausschluss von Leitungsfunktionen in den Arbeitsgruppen („geringe“ Interessenkonflikte) bzw. zusätzlich zu einer Stimmenthaltung bei der Konsentierung von Empfehlungen („moderate“ Interessenkonflikte). Die Angaben zu den Interessenerklärungen und der Umgang mit Interessenkonflikten wurden während des ersten Leitlinienkommissionstreffens sowie zu Beginn der Konsensuskonferenz diskutiert.

An dieser Stelle möchten wir allen beteiligten Mandatsträger*innen für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3. Klinische Einleitung

Aigner, Wieland, Siegel, Werner

3.1. Einleitung

Dies ist die erste deutsche Leitlinie für das Analkarzinom [S3-Leitlinie Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen) (AWMF Reg.-Nr. 081-004OL)]. Die hierin enthaltenen evidenz- und konsensbasierten Empfehlungen umfassen die Bereiche der Diagnostik, des Stagings, der Therapie und der Nachsorge des analen Plattenepithelkarzinoms. Es existieren europäische (ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines) und nationale Leitlinien aus verschiedenen Ländern [15-18].

Das Analkarzinom ist mit einem Anteil von unter 5% aller bösartigen Neubildungen im Gastrointestinaltrakt und einer Inzidenz von 1-2 pro 100.000 ein relativ seltener Tumor [19]. Die vorliegende Leitlinie beschränkt sich auf das Plattenepithelkarzinom des Analkanals und des Analrandes, welches in der Regel durch eine persistierende Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV) induziert ist. Das Plattenepithelkarzinom ist mit einem Anteil von über 90% die häufigste Entität des Analkarzinoms.

Aufgrund der relativ geringen Inzidenz besteht in der Fläche wenig Erfahrung in Diagnostik und Therapie sowie Nachsorge des Analkarzinoms. Zusätzlich existieren wenige Daten für ein evidenzbasiertes Therapiemonitoring und die Nachsorge. Ein besseres Verständnis von Entstehung und Therapie des Analkarzinoms hat die Behandlung und das tumorfreie Überleben sowie die Lebensqualität in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert und soll auch durch diese Leitlinie verstärkt werden.

3.2. Ätiologie

Wie das Zervixkarzinom sind die meisten Analkarzinome (89-100%) durch persistierende Infektionen mit sogenannten Hochrisiko (HR)-HPV-Typen induziert, wobei HPV 16 eine herausragende Rolle spielt [20]. Die persistierende Infektion mit HR-HPV ist der wichtigste prädisponierende Faktor für die Entwicklung von Analkarzinomen. In über 90% der Tumore kann HPV nachgewiesen werden; der Anteil der HPV-positiven Analkarzinome ist bei Männern und Frauen annähernd gleich hoch [20, 21]. Bei HIV-infizierten Männern und Frauen sind fast 100% der Analkarzinome HPV-positiv [20].

Immundefizienz, vor allem bei HIV-positiven Patient*innen sowie bei langfristiger Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten, z.B. nach Organtransplantation, bei Autoimmunerkrankungen oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, begünstigt persistierende HPV-Infektionen und damit die Entstehung des Analkarzinoms. Bei immundefizienten Patient*innen lässt sich HPV 16 in Analkarzinomen seltener nachweisen als bei Immunkompetenten, dafür andere HR-HPV-Typen wie HPV 18, 31 und 33 häufiger [20].

3.3. Pathogenese

HR-HPV exprimieren einerseits die viralen Onkogene E5, E6 und E7, die mit einer Vielzahl von zellulären Proteinen wie z.B. den Tumorsuppressor-Proteinen p53 (E6) und pRB (E7) interagieren und können andererseits in das Wirtsgenom integrieren. Die Integration verstärkt die Dysregulation der E6/E7-Expression. Letztere führt zu einer Steigerung der Zellproliferation, zu einer Inaktivierung von „Checkpoints“ des Zellzyklus und zu einer fortschreitenden genetischen Instabilität und damit schließlich zur Immortalisierung der

HPV-infizierten Zellen [22]. Darüber hinaus sind die E6- und E7-Proteine von HR-HPVs in verschiedene Mechanismen der Immun-Evasion involviert und erleichtern damit die Etablierung persistierender HPV-Infektionen [23].

Es ist allgemein anerkannt, dass sich Analkarzinome in der Regel aus vorbestehenden analen intraepithelialen Neoplasien (AIN) als entsprechende Krebsvorstufen entwickeln, wenngleich die Tumorbilogie der Progression und der natürliche Verlauf der AIN noch nicht vollständig erforscht sind [24-26]. Die Diagnose einer AIN ist ein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung eines Analkarzinoms [27]. In einer retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass inzidente Analkarzinome an Stellen früherer AIN entstehen [24]. In einer kürzlich publizierten Kohortenstudie zeigte sich für Menschen, die mit HIV leben, nach Diagnose einer hochgradigen AIN für invasive Analkarzinome eine 1-Jahresinzidenz von 1,2% und eine 5-Jahresinzidenz von 5,7% [28]. Frühere Studien bei HIV-positiven Patienten berichten ähnliche Progressionsraten von hochgradiger AIN zu Analkarzinomen (1,3-2,8% nach 2 Jahren und 2,1-5,6% nach 5 Jahren [29] bzw. 1,7-3,3% innerhalb von 180 Tagen [30], wobei viele hochgradige AIN auch spontan regredieren [29, 31].

3.4. Epidemiologie

Das Analkarzinom stellt weniger als 5% aller gastrointestinalen Malignome dar [19]. Analkanalkarzinome kommen etwa 2-5 mal häufiger vor als Karzinome des Analrandes [32] mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes, während das Analrandkarzinom im Gegensatz dazu bei Männern etwa 4mal häufiger auftritt als bei Frauen. Der Altersgipfel beim Analkanalkarzinom ist die 6.-7. Lebensdekade, beim Analrandkarzinom die 5.-6. Lebensdekade.

Trotz der Unterteilung in Analkanal- und Analrandkarzinome mit daraus resultierenden differenten ICD-Kodierungen beschränken sich die Angaben zur Häufigkeit des Analkarzinoms meist auf das Analkanalkarzinom mit der ICD-10 C21. Für das Analkanalkarzinom wird in der westlichen Welt eine Inzidenz von 1 bis 2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner/Jahr angegeben [19, 33, 34]. In den letzten 30 Jahren hat sich die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms des Analkanals fast verdreifacht und momentan wird in den USA ein durchschnittlicher jährlicher prozentualer Anstieg der Inzidenzrate von 2,1 bei Männern und 2,9 bei Frauen beobachtet [35]. Entsprechend der Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert-Koch-Institut zeigt sich, bezogen nur auf die Diagnose C21, auch in Deutschland ein deutlicher Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzraten pro 100.000 von 1,5 bei Frauen bzw. 0,9 bei Männern im Jahr 2004 auf 2,0 bzw. 1,3 im Jahr 2014; dies entspricht einem Anstieg der Neuerkrankungen in Deutschland von 1333 im Jahr 2004 auf insgesamt 1966 im Jahr 2014 [19]. Belastbare Zahlen zur Häufigkeit der Karzinome, die ausschließlich den Analrand und die perianale Haut betreffen (ICD-10 C44.5), sind nicht verfügbar; in der Datenbank des ZfKD sind die Diagnosen C44.5 sowohl bei der Gesamtkrebsstatistik als auch bei den Einzelabfragen ausgeschlossen [19, 36, 37].

Wie oben dargelegt, ist die persistierende Infektion mit HR-HPV der wichtigste prädisponierende Faktor für die Entstehung von Analkarzinomen. Das Risiko für die Entwicklung eines Analkarzinoms ist somit in erster Linie mit Faktoren assoziiert, die mit dem Erwerb und/oder der Persistenz analer HPV-Infektionen korreliert sind oder kausal zusammenhängen.

So zeigt sich, unabhängig von Geschlecht, sexueller Orientierung und Sexualpraktiken, die Anzahl der Sexualpartner*innen als ein Risikofaktor für die Entwicklung von Analkarzinomen [38]. In Hinblick auf Sexualpraktiken stellt rezeptiver Analverkehr einen wichtigen Risikofaktor dar [38, 39]. Insbesondere Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), weisen entsprechend ein erhöhtes Risiko für Analkarzinome auf [38, 40, 41]. HPV-assoziierte anogenitale Vorerkrankungen sowie andere sexuell übertragbare Infektionen sind ebenfalls mit der Inzidenz des Analkarzinoms korreliert [39]. So haben Frauen mit HPV-induzierten Karzinomen der Zervix, der Vulva oder der Vagina in der Anamnese ein 3- bis 23-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Analkarzinoms im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [42-45]. Auch anogenitale Warzen in der Vorgeschichte sind, als Ausdruck einer vermehrten Exposition gegenüber sexuell übertragbaren Infektionen, mit einer erhöhten Inzidenz von Analkarzinomen assoziiert [39, 40].

HIV-Infektion und Immundefizienz begünstigen die Persistenz von analen Infektionen mit HR-HPV und sind somit mit der Entstehung von Analkarzinomen assoziiert [46]. In einer Metaanalyse zeigte sich für MSM, die mit HIV leben, eine Inzidenzrate von 45,9 im Vergleich zu einer Inzidenzrate von 5,1 pro 100.000 HIV-negativen MSM [26]. Epidemiologisch besteht das höchste Risiko für die Entwicklung eines Analkarzinoms bei HIV-positiven MSM (>100-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung). [41] Zugleich ist der Zusammenhang von HIV-Infektion und HPV-Persistenz bzw. Progredienz HPV-assoziiierter Läsionen noch nicht vollends verstanden. Unter weitgehender Kontrollierbarkeit der HIV-Infektion mit Einführung der effektiven kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) Mitte der 90er Jahre wäre eine im Vergleich zur prä-cART-Ära geringere Inzidenz des Analkarzinoms unter Personen, die mit HIV leben, zu erwarten; nichtsdestotrotz kommt es auch in dieser Population zu weiteren Anstiegen der Inzidenz des Analkarzinoms [26]. Auch wenn der Zusammenhang zwischen HIV-Infektion und Inzidenz des Analkarzinoms nur partiell durch Auswirkungen der HIV-Infektion auf die Funktion des Immunsystems erklärbar ist, wird der Zusammenhang der Immundefizienz mit der Inzidenz von Analkarzinomen auch unter Betrachtung der erhöhten Inzidenz des Analkarzinoms unter iatrogen immunsupprimierten Patient*innen deutlich: In verschiedenen Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien zeigt sich für organtransplantierte Patient*innen ein im Vergleich zu Immunkompetenten vielfach erhöhtes Risiko, HPV-assoziierte anogenitale intraepitheliale und invasive Neoplasien, einschließlich AIN und des Analkarzinoms, zu entwickeln [46-53].

Über die genannten Risikofaktoren hinaus konnte in verschiedenen Studien Nikotinabusus als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Analkarzinomen dargestellt werden [38, 40, 54, 55]. Hinweise auf eine direkte Interaktion von Komponenten des Tabakrauchs mit dem analen Epithel stützen die Daten hinsichtlich Tabakkonsum als unabhängigen Risikofaktor [56]. Unabhängig von einer immunsuppressiven Therapie zeigte sich auch für Patient*innen mit analem und perianalem M. Crohn eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhte Inzidenz von Analkarzinomen [57].

Bei Analkanalkarzinomen liegt die 1-Jahres-Überlebensrate in Europa bei 81% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 56%, wobei Letztere bei Frauen besser ist als bei Männern und mit zunehmendem Lebensalter abnimmt [33].

4. Definitionen und Terminologie

Weyandt, Niedobitek, Aigner, Siegel, Werner

4.1. Definition und Abgrenzung der Leitlinieninhalte

4.1.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die vorliegende Leitlinie befasst sich ausschließlich mit Plattenepithelkarzinomen des Analkanals und des Analrandes. Diese werden im Folgenden als Analkanalkarzinome bzw. Analrandkarzinome oder – übergreifend – als Analkarzinome bezeichnet.
	Starker Konsens

Intraepitheliale Vorstufen des Analkarzinoms (anale intraepitheliale Neoplasien, M. Bowen), der extramammäre M. Paget, Adenokarzinome des Analkanals ausgehend von Mukosa, Analdrüsen oder Fisteln, neuroendokrine Karzinome, sowie Basalzellkarzinome (Basaliome), und Karzinome der Hautanhangsgebilde der perianalen Haut sind nicht Gegenstand der Leitlinie. Gleichmaßen sind nicht-epitheliale Tumoren (Lymphome, Melanome, Sarkome) des Analkanals und des Analrandes nicht Inhalt dieser Leitlinie.

Zur Diagnostik und Therapie der analen intraepithelialen Neoplasien sei auf die entsprechenden Leitlinien der AWMF verwiesen: „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitoanalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“ (AWMF-Register Nr.: 082-008) [58, 59] und „Anale Dysplasien und Analkarzinom bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik und Therapie“ (AWMF-Register Nr.: 055-007) [60, 61]. Leitlinien zu den anderen, in dieser Leitlinie nicht abgebildeten Entitäten finden sich ebenfalls auf den Seiten der AWMF (www.awmf.org).

4.2. Abgrenzung von Analkanal- und Analrandkarzinomen

Der Analkanal schließt sich aboral an das Rektum an und hat eine Länge von ungefähr 3-5 cm. Der Übergang des Rektums in den Analkanal wird durch den oberen Rand der Puborektalschlinge bestimmt. Oral wird der Analkanal von kolorektaler Schleimhaut ausgekleidet, die nach distal in ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes transitionales Epithel übergeht. Aboral der Linea dentata ist der Analkanal durch ein mehrschichtiges, nicht-verhorntes Plattenepithel ausgekleidet. Das aborale Ende des Analkanals wird durch den Übergang in Haut mit verhorntem Plattenepithel und Hautanhangsgebilden am Analrand markiert. Anatomisch-embryologisch reicht der Analkanal von der Übergangszone zwischen Drüsen- und Plattenepithel (anorektale Transitionszone) etwa 1-2 cm über der Linea dentata bis an den Übergang von unverhorntem und verhorntem Plattenepithel an der Linea anocutanea. Als Analrand wird der Bereich im Radius von 5 cm um die Linea anocutanea bezeichnet, welcher von verhorntem Plattenepithel mit Hautanhangsgebilden (Haarfollikel, Schweiß- und Talgdrüsen) bedeckt wird [1, 16, 17, 62, 63].

4.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Zur Abgrenzung von Analkanal- und Analrandkarzinomen sowie zur Abgrenzung zu anderen, in dieser Leitlinie nicht behandelten plattenepithelialen Tumoren sollen die folgenden klinischen Kriterien angewandt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> Analrandkarzinome <ul style="list-style-type: none"> - sind unter Spreizung der Nates makroskopisch vollständig sichtbar - liegen mit ihrem überwiegenden Gewebeanteil innerhalb eines Radius von 5 cm um die Linea anocutanea Analkanalkarzinome <ul style="list-style-type: none"> - sind mindestens teilweise so weit im Analkanal gelegen, dass eine Sichtbarkeit des makroskopischen Tumorbefundes unter Spreizung der Nates nicht oder nicht vollständig gegeben ist
	Starker Konsens

Die Abgrenzung von Analkanal- und Analrandkarzinomen hat eine prognostische Bedeutung [64] und bedingt darüber hinaus ein differenzielles diagnostisches und therapeutisches Management. Praktisch werden alle Analkarzinome, die bei äußerer Inspektion unter Spreizung der Nates nicht oder nicht vollständig gesehen werden können, als Analkanalkarzinome angesehen. Analrandkarzinome dagegen befinden sich im Bereich der perianalen Haut innerhalb eines Radius von bis zu 5 cm vom anokutanen Übergang (Linea anocutanea). Analrandkarzinome sind unter Spreizung der Nates vollständig sichtbar und ihr überwiegender Gewebeanteil befindet sich nicht außerhalb des Radius von 5 cm um die Linea anocutanea. Eine eindeutige Abgrenzung kann, besonders bei sehr ausgedehnten Karzinomen, schwierig sein. [1, 16, 17, 62, 63].

4.3. Klassifikation und Stadieneinteilung

4.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Zur Klassifikation des Ausmaßes der anatomischen Ausbreitung des Analkarzinoms soll die aktuelle AJCC-Klassifikation verwendet werden.</p>
	Starker Konsens

Die Klassifikation des Analkarzinoms entlang des TNM-Systems (Tabelle 7) dient der Beschreibung des Ausmaßes der anatomischen Ausbreitung des Analkarzinoms. Die aktuell gültigen Klassifikationen und Stadieneinteilungen nach AJCC 2017 [1] (Tabelle 8) und UICC 2016 sind international anerkannte Systeme. Die hier definierten Stadien sind für die betroffenen Patient*innen von wesentlicher prognostischer Relevanz in Hinblick auf verschiedene Endpunkte wie das Gesamtüberleben, krankheitsfreie Überleben oder die Inzidenz von Fernmetastasen. Dies konnte in einer sekundären Auswertung der Daten aus einer randomisierten Studie [65] sowie in Analysen der Daten aus den US Krebsregistern NCDB und SEER [1, 66] gezeigt werden. Die Stadieneinteilung bedingt darüber hinaus differenzielle Therapie- und Nachsorgeempfehlungen im Rahmen der vorliegenden Leitlinie.

Über die grundlegende Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation hinaus sind weitere prognostisch relevante Faktoren für Analkarzinome beschrieben worden, die mit dem Gesamtüberleben bzw. stomafreien Überleben assoziiert sind. Diese umfassen die perineurale Invasion [67], Ulzeration [68], bei operativem Vorgehen die Schnittrandfreiheit des histologischen Präparats [67], den Grad der histopathologischen Entdifferenzierung [1], das Ausmaß der betroffenen Zirkumferenz des Analkanals [68, 69], sowie das Geschlecht der betroffenen Patient*innen [70-72]. Eine HIV-Infektion stellt einen Risikofaktor für die Inzidenz von Analkarzinomen dar [73]; inkonklusiv sind jedoch die Daten zu den überlebensbezogenen Endpunkten in Abhängigkeit vom HIV-Infektionsstatus und der Suffizienz der antiretroviralen Therapie. [24, 74-77].

Tabelle 7: TNM-Klassifikation des Analkarzinoms nach AJCC 2017 [1], 8. Edition

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

Tabelle 8: Stadieneinteilung des Analkarzinoms nach AJCC 2017 [1], 8. Edition

Stadium	Primärtumor	Regionäre Lymphknoten	Fernmetastasen
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

5. Prävention und Screening

Wieland, Esser, Baumeler, Weyandt

5.1. Prophylaktische HPV-Impfung

Bisher gibt es keine Studie, die zeigt, dass die prophylaktische HPV-Impfung Analkarzinome verhindert. Allerdings wurde die effektive Verhinderung von Analkrebsvorstufen (anale intraepitheliale Neoplasien, AIN) bei jungen, gesunden Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), und die zum Zeitpunkt der Impfung mit dem quadrivalenten Impfstoff keinen serologischen und molekularen Nachweis einer Infektion mit den Impfstoff-HPV-Typen hatten, in einer kontrollierten randomisierten Studie nachgewiesen [Wirksamkeit gegen HPV 6/11/16/18-assoziierte AIN in der „Per Protocol Population“ 77,5% (95%-KI: 39,6-93,3%)] [78].

In Deutschland ist die prophylaktische HPV-Impfung nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut für alle Kinder und Jugendlichen (Mädchen und Jungen) im Alter von 9–14 Jahren empfohlen [79]. Gemäß STIKO-Empfehlungen sollen versäumte HPV-Impfungen spätestens bis zum Alter von 17 Jahren nachgeholt werden, und die vollständige Impfserie sollte vor dem ersten Sexualkontakt abgeschlossen sein. Die STIKO betont, dass auch bisher ungeimpfte Personen, die älter als 17 Jahre sind, von einer HPV-Impfung profitieren können, die Wirksamkeit der Impfung aber bei nicht HPV-naiven Personen reduziert ist [79]. Die sich momentan in Überarbeitung befindende AWMF S3-Leitlinie „Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien“ wird im zweiten Quartal 2020 verfügbar sein [80].

Die „European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines“ (Version 10.0, November 2019) empfehlen die HPV-Impfung für HIV-infizierte Personen zwischen 9 und 40 Jahren, weisen aber darauf hin, dass bei bereits vorliegender HPV-Infektion die Wirksamkeit der Impfung fraglich ist [81]. Begründungen für die mangelnde Wirksamkeit der prophylaktischen HPV-Impfung bei bereits vorliegender HPV-Infektion finden sich im Abschnitt 8.3 „Prätherapeutische HPV-Impfung“ der vorliegenden Leitlinie.

5.2. Screening-Untersuchungen

5.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei allen HIV-positiven Patient*innen soll einmal jährlich eine Screening-Untersuchung zur Detektion inzidenter Analkarzinome und ihrer Präkanzerosen durchgeführt werden.
	Starker Konsens

5.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	HIV-negativen Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Analkarzinomen sollte regelmäßig (mindestens alle 36 Monate) eine Screening-Untersuchung zur Detektion inzidenter Analkarzinome und ihrer Präkanzerosen angeboten werden.
	Starker Konsens

Die obenstehende Empfehlung 5.2. bezieht sich in erster Linie auf die folgenden Personengruppen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Analkarzinomen und ihrer Präkanzerosen:

- Frauen mit HPV-bedingten genitalen Dysplasien / Karzinomen (Vulva, Vagina, Zervix) in der Anamnese
- Organtransplantierte und sonstige erheblich immunkompromittierte Patient*innen
- Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), mit Angabe von rezeptivem Analverkehr mit häufig wechselnden Partnern

Ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Analkarzinoms wurde für HIV-positive Personen, für Organtransplantierte, für MSM mit Angabe von rezeptivem Analverkehr und für Frauen mit HPV-bedingten genitalen Karzinomen in der Anamnese beschrieben (siehe Abschnitt 3.4), wobei das Risiko bei HIV-positiven Personen deutlich höher ist als bei den anderen Risikogruppen. Dies gilt sowohl für HIV-positive Frauen als auch Männer, wobei HIV-positive MSM das höchste Risiko tragen [26, 45, 49, 82-84]. In einer großen Metaanalyse mit Daten von über 13.000 Frauen konnte kürzlich gezeigt werden, dass Frauen mit zervikalen HPV16-Infektionen sowohl ein stark erhöhtes Risiko für anale HPV16-Infektionen, als auch für anale hochgradige Dysplasien haben. Letztere fanden sich bei 38% HIV-negativer Frauen, die 45 Jahre alt oder älter waren [44].

Es gibt bisher keine abgeschlossenen prospektiven randomisierten kontrollierten Studien die zeigen, dass durch Screening-Untersuchungen für Risikogruppen die Inzidenz des Analkarzinoms gesenkt werden kann. In einer kürzlich publizierten, nicht-randomisierten retrospektiven Beobachtungsstudie konnte jedoch in einer prospektiven Kohorte von über 3.000 HIV-positiven Männern und Frauen gezeigt werden, dass ein Analzytologie-Screening, gefolgt von HRA mit gezielter Biopsie bei auffälligen Zytologie-Befunden, die Inzidenzrate invasiver Analkarzinome bei gescreenten im Vergleich zu nicht gescreenten Personen signifikant senken konnte (Inzidenzrate 21,9 versus 107,0 pro 100.000 Personenjahre; adjusted Hazard Ratio 0,17) [85].

Ein regelmäßiges Analkarzinom-Screening für HIV-positive Personen wird wegen des deutlichen erhöhten Risikos in dieser Patientengruppe trotz geringer Evidenz in zahlreichen Leitlinien und Übersichtsarbeiten empfohlen [25, 61, 81, 86-94]. In der Deutsch-Österreichischen Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinom bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik, Therapie“ wird ein jährliches Screening für alle HIV-infizierten Personen empfohlen (für Details und Algorithmus siehe Esser et al. 2015) [60, 61]. Als Screening-Intervall wird in den meisten Leitlinien für HIV-Positive ein Jahr angegeben [61, 86, 89]. Die European AIDS Clinical Society (EACS)-Leitlinie 2019 empfiehlt ein Analkarzinom Screening alle 1 - 3 Jahre für HIV-positive MSM und für HIV-positive Patient*innen mit HPV-bedingten Dysplasien wie AIN, PIN, CIN, VAIN, und VIN in der Anamnese, wobei diese Empfehlung als Expertenmeinung eingestuft wird [81].

Das Analkarzinom-Screening von Frauen mit HPV-bedingten genitalen Dysplasien und Karzinomen in der Anamnese wird ebenfalls wegen des deutlich erhöhten Analkarzinom-Risikos in dieser Patientinnen-Gruppe von zahlreichen Experten empfohlen [88, 90, 92]. Bei HIV-negativen Patienten wurden längere Screening-Intervalle als bei HIV-Positiven empfohlen [95].

5.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	HIV-positiven Patient*innen soll eine Screening-Untersuchung entsprechend den Empfehlungen der Deutsch-Österreichischen Leitlinie Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten [60, 61] angeboten werden.
	Starker Konsens

Als Methoden für das Analkarzinom-Screening stehen neben der Inspektion (bei Analrandkarzinomen), die Palpation (digitale rektale Untersuchung), die Analzytologie, der HR-HPV-Nachweis, sowie die Proktoskopie oder hochauflösende Anoskopie (HRA) mit Biopsie-Entnahme zur Verfügung [25, 60, 61, 89-94, 96].

Die HRA mit gezielter Biopsie suspekter Läsionen nach Gewebefärbungen mit Essigsäure und Lugol'scher Lösung gilt als Goldstandard für das Analkarzinom-Screening [25, 90, 92]. Die HRA steht jedoch in Deutschland und in anderen Ländern nicht flächendeckend zur Verfügung. In der Deutsch-Österreichischen Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinom bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik, Therapie“ wird deshalb für alle HIV-positiven Patient*innen einmal pro Jahr Inspektion, Palpation und Analzytologie empfohlen. Dabei auffällige Befunde werden mittels HRA und Biopsie abgeklärt. Bei Hochrisiko-Patient*innen (Patient*innen mit Kondylomen, HPV-assoziierten Dysplasien oder Analkarzinom in der Anamnese oder gegenwärtig) wird direkt beim ersten Besuch und dann alle 3 Jahre eine HRA empfohlen (für Details siehe Esser et al. 2015) [60, 61].

Weder die Sensitivität und Spezifität noch negativer und positiver prädiktiver Wert eines einmaligen Analzytologie-Screenings für HG-AIN/Analkarzinom sind zufriedenstellend, und in verschiedenen Studien wurde eine große Spannweite von Werten ermittelt. Wie beim Pap-Screening der Zervix sind deshalb wiederholte Abstriche in regelmäßigen Intervallen, sowie die Überweisung zur HRA mit Biopsie bei auffälligen zytologischen Befunden notwendig [90-92, 94]. Die Kosteneffektivität des analen Zytologie-Screenings bei HIV-positiven MSM wurde in einer Modellrechnung gezeigt [97].

Im Vergleich zur Analzytologie hat der HR-HPV-DNA Nachweis eine höhere Sensitivität, aber insbesondere in Populationen mit hoher analer HPV-Prävalenz, wie bei HIV-positiven Patient*innen, eine geringe Spezifität. Letztere kann bei ähnlicher Sensitivität durch einen HR-HPV-Onkogen-mRNA-Nachweis erhöht werden [25, 91, 98].

Bei der HRA ist zu berücksichtigen, dass sie nur von mit der Methode vertrauten Ärzt*innen, die ein entsprechendes Training erhalten haben, durchgeführt werden sollte [91, 95].

Bei der digitalen rektalen Untersuchung handelt es sich um eine preiswerte und im Prinzip überall verfügbare Methode mit der Analkarzinome ab 0,3 mm Durchmesser ertastet werden können. HG-AIN oder superfiziell invasive Analkarzinome können damit nicht entdeckt werden, sondern nur mittels Proktoskopie oder HRA und gezielter Biopsie ggf. nach Gewebefärbungen mit Essigsäure oder Lugol'scher Lösung [99]. Die jährliche digitale rektale Untersuchung wird in mehreren Leitlinien und Übersichtsartikeln zur frühen Diagnose eines Analkarzinoms bei Risikogruppen empfohlen [60, 61, 86, 90, 92, 93, 100].

Auch in der EACS Guideline wird eine digitale rektale Untersuchung, ggf. mit Analzytologie für HIV-positive Patienten empfohlen. Für HIV-positive Personen, die rezeptiven Analsex praktizieren, wird ein HPV-Test mit Analzytologie nahegelegt. Bei auffälliger Analzytologie wird eine HRA empfohlen [81].

Es liegen keine Studien vor, die die Sensitivität, Spezifität oder Kosteneffektivität von Analkrebs-Screeningverfahren bei HIV-negativen Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Analkarzinomen evaluieren. Aus Sicht der Leitliniengruppe sollte das Angebot einer regelmäßigen Screening-Untersuchung bei HIV-negativen Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Analkarzinomen wie auch bei HIV-positiven Patient*innen die Inspektion, Palpation (digitale rektale Untersuchung) und Analzytologie umfassen, wobei in der Literatur Screening-Intervalle zwischen 12 und 36 Monaten von verschiedenen Experten vorgeschlagen wurden [88, 90, 92, 95]. Auffällige Befunde in den genannten Screening-Untersuchungen erfordern die weitere Abklärung mittels Proktoskopie oder hochauflösender Anoskopie (HRA) und gezielter Biopsie.

6. Primäre Diagnostik bei Verdacht auf Analkarzinom

Kahlke, Lugger, Niedobitek

Weder das Analrandkarzinom noch das Analkanalkarzinom verursachen spezifische Beschwerden. Vielmehr werten Patient*innen die beobachteten Beschwerden häufig als „Hämorrhoiden“. Typisch sind tastbare Veränderungen, die sich in der Wahrnehmung der Patient*innen in Bezug auf die Größe oder Oberfläche verändert haben. Andere Beschwerden sind Blutungen, Juckreiz, Brennen, Ekzem, Schmerzen, nicht heilende Wunden/Ulcera, aber auch Veränderungen der Stuhlgewohnheiten bei beginnender Stenosesymptomatik und Leistenschmerzen oder Knoten in der Leiste bei Lymphknotenmetastasen. Aufgrund dieser unspezifischen Symptome ist die Diagnose oft verzögert. Manchmal wird als Zufallsbefund ein Knoten bei der gynäkologischen oder koloskopischen Vorsorge festgestellt, der die Diagnostik in Gang bringt. Auch kommt es vor, dass ein Analkarzinom als unerwarteter Befund in einem analen Operationspräparat bei primär anderer klinischer Indikation (Hämorrhoidal-, Marissen-, Fistel-, Fissurgewebe, Condylomata acuminata, usw.) festgestellt wird. [101, 102] Dies unterstreicht die Notwendigkeit, einerseits alle Präparate der histologischen Untersuchung zuzuführen und andererseits alle nicht abheilenden Befunde im analen Bereich im Zweifel zu biopsieren bzw. zu exzidieren.

6.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analkarzinoms soll eine ausführliche Anamnese auch zur Abklärung von Risikofaktoren (Immundefizienz einschließlich HIV-Infektion, rezeptiver Analverkehr, Vorerkrankung mit HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen, Nikotinabusus) erhoben werden.
	Starker Konsens

Die primäre Diagnostik umfasst eine ausführliche Anamnese, um auch spezifische Risikofaktoren abzufragen (s. Klinische Einleitung). Wichtige Risikofaktoren sind eine Immundefizienz, z.B. im Rahmen einer HIV-Infektion [41, 82] oder einer iatrogenen Immunsuppression [46], rezeptiver Analverkehr [38], Vorerkrankung mit HPV-assoziierten Läsionen (anogenital, oropharyngeal) [42-44] und Nikotinabusus [38].

6.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analkarzinoms soll eine körperliche Untersuchung mit besonderem Fokus auf die Leistenlymphknoten und die Analregion durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Die körperliche Untersuchung umfasst die komplette körperliche Untersuchung mit einem Fokus auf die Leisten und die Analregion. Die Leistenlymphknoten gehören zu den ersten Lymphknotenstationen der Analkarzinome. Bereits hier kann die Notwendigkeit

einer weiterführenden Diagnostik festgelegt werden (s. Kapitel Staging/Diagnostik bei gesichertem Analkarzinom).

6.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analkarzinoms soll eine proktologische Untersuchung inkl. digital-rektaler Untersuchung, Proktoskopie, ggf. Rektoskopie, ggf. analer Endosonographie und ggf. Kolposkopie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

6.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Es soll der Tumor eingegrenzt werden in Hinblick auf die Lage (angegeben in Steinschnittlage (SSL)), den maximalen Durchmesser, die Ausdehnung perianal und intraanal (in cm und Lagebeziehung zur L. anocutanea und L. dentata), und Beweglichkeit im Hinblick auf eine Infiltration anderer Organe, insbesondere des Sphinkterapparats und bei Frauen der Vagina.
	Starker Konsens

Bei der proktologischen Untersuchung stellt sich der eigentliche Verdacht: Beim Analrandkarzinom stellt sich der Verdacht häufig bereits im Rahmen der klinischen Inspektion, beim Analkanalkarzinom sind die digital-rektale Untersuchung sowie die Proktoskopie richtungsweisend. Da Analkarzinome häufig auf dem Boden von analen intraepithelialen Neoplasien (AIN) entstehen, können Färbemethoden mit Essigsäure oder Lugol´scher Lösung erwogen werden (s. S2k Leitlinie HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut [58, 59]). Es kann auch eine High-Resolution Anoskopie (HRA) zum Einsatz kommen.

Im Rahmen der proktologischen Untersuchung inkl. digital-rektaler Untersuchung, Proktoskopie, ggf. Rektoskopie, ggf. analer Endosonographie und ggf. Kolposkopie soll der Tumor eingegrenzt werden im Hinblick auf die Lage (angegeben in Steinschnittlage (SSL)), den maximalen Durchmesser, die Ausdehnung perianal und intraanal (in cm und Lagebeziehung zur L. anocutanea und L. dentata), und Beweglichkeit im Hinblick auf eine Infiltration anderer Organe, insbesondere des Sphinkterapparats und bei Frauen der Vagina.

Die kombinierte Radiochemotherapie der Analkarzinome führt nicht in allen Fällen zu einer kompletten Remission am Ende der Therapie [103]. Somit ist die Beschreibung der initialen Größe und Lage auch für die Nachsorge und die Beurteilung des Ergebnisses der Radiochemotherapie essentiell, auch um eine Progression zu erkennen. Auch wenn im weiteren Verlauf eine Brachytherapie geplant wird, ist die initiale Lagebeschreibung essentiell, da die Brachytherapie das Tumorbett erfassen soll. Oftmals ist der Tumor nach der der Brachytherapie vorangehenden Radiochemotherapie kaum noch nachweisbar, sodass ohne die initiale korrekte Dokumentation der Lage die Brachytherapie nicht sinnvoll durchführbar ist.

6.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analkarzinoms soll eine histopathologische Sicherung angestrebt werden.
	Starker Konsens

Die Biopsie aus dem Tumor sichert die Diagnose in den meisten Fällen und soll durchgeführt werden. Bei Analrandkarzinomen oder Analkarzinomen, die mehrere Bereiche überlappen, kann die Probengewinnung entweder unter direkter Sicht als Stanzbiopsie, Inzisions- oder Exzisionsbiopsie gewonnen werden. Häufig ist hierfür keine Lokalanästhesie notwendig, allerdings kann der Bereich sehr schmerzempfindlich sein, sodass eine Lokalanästhesie erforderlich sein kann. Nur in seltenen Fällen ist eine Untersuchung in Narkose notwendig. Bei einem Analkanalkarzinom ist die Proktoskopie wegweisend, bei der auch die Biopsie, üblicherweise als Zangenbiopsie, durchgeführt werden kann. Auch hierfür ist in der Regel keine Lokalanästhesie notwendig, allerdings kann der Tumor sehr schmerzempfindlich sein, insbesondere bei einer Lage im Bereich des Anoderms, sodass eine Lokalanästhesie erforderlich werden kann. Auch hier kann in seltenen Fällen eine Untersuchung in Narkose notwendig sein. Die histologische Abklärung soll erfolgen, da in diesem Bereich andere Tumorentitäten denkbar sind. Dazu zählen das Adenokarzinom als tiefsitzendes Rektumkarzinom, das Adenokarzinom ausgehend von den Proktodealdrüsen, der M. Paget, das maligne Melanom, Lymphome, Sarkome, neuroendokrine Tumore und gastrointestinale Stromatumore. Auch unklare Befunde bzw. ekzematöse Läsionen perianal, die nicht innerhalb einer 4 bis 6 Wochen-Frist auf eine adäquate konservative Therapie ansprechen, sollten durch Biopsie bzw. Exzisionsbiopsie abgeklärt werden [104].

Bei Nachweis eines Analkarzinoms sollte eine Analyse auf Humane Papillomaviren (HPV) durchgeführt werden, da Analkarzinome zu einem großen Teil mit HPV assoziiert sind. Im Falle einer HPV-Assoziation soll bei Frauen die gynäkologische Vorsorge empfohlen werden. Bei einem HPV-Nachweis ist nach 5 Jahren eine weitere Vorsorge/ein Screening zu empfehlen (s. Kapitel Nachsorge).

6.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Anal <u>rand</u> karzinoms von bis zu 2 cm Durchmesser ohne Infiltration des Sphinkterapparats oder benachbarter Organe sollte bereits zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung eine therapeutische R0-Exzision mit Sicherheitsabstand von 0,5 cm angestrebt werden.
	Konsens

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analrandkarzinoms von bis zu 2 cm Durchmesser ohne Infiltration des Sphinkterapparats oder benachbarter Organe sollte bereits zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung die komplette Läsion als Exzisionsbiopsie mit einem Sicherheitsabstand von 0,5 cm entfernt werden.

Grundsätzlich soll vor einer geplanten therapeutischen Exzision die Empfehlungen zur Abklärung des Vorliegens von Sphinkterkontakt berücksichtigt werden (siehe Empfehlung 7.8.). Dies umfasst in der Regel eine multiparametrische MRT anguliert auf den

Analkanal oder eine anale Endosonographie. Darüber hinaus sollten vor Durchführung einer therapeutischen Exzision zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung mögliche anorektale und perianale Differentialdiagnosen, die ein anderes Vorgehen erfordern, ausgeschlossen worden sein, etwa Manifestationen der Syphilis (z.B. Ulcus durum, Condylomata lata).

6.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<u>Bei unklarer Histologie oder Nachweis einer HGAIN in einer bereits erfolgten Probebiopsie</u> und Verdacht auf das Vorliegen eines Analrandkarzinoms von bis zu 2 cm Durchmesser, ggf. auch bei einer größeren Läsion, ohne Infiltration des Sphinkterapparats oder benachbarter Organe, sollte bereits zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung eine therapeutische R0-Exzision mit Sicherheitsabstand von 0,5 cm angestrebt werden.
	Starker Konsens

Wenn bei klinischem Verdacht auf ein Analrandkarzinom nach einer Biopsie die Entität unklar bleibt oder nur eine anale oder perianale intraepitheliale Neoplasie (AIN/PAIN) gefunden werden konnte, sollte eine Exzisionsbiopsie durchgeführt werden, sofern keine Infiltration des Sphinkterapparats oder benachbarter Organe vorliegt. Eine Biopsie gibt immer nur den Bereich der Biopsie wieder: Bei HGAIN (=AIN II° und III°) gibt es in vielen Fällen an anderer Stelle bereits ein invasives Wachstum und bei vielen Analkarzinomen findet man am Rand AIN [105]. Bei V.a. Analrandkarzinom >2cm soll jedoch in der Regel vor Durchführung weiterer therapeutischer Maßnahmen eine histopathologische Diagnosesicherung erfolgen.

6.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analkanalkarzinoms von bis zu 2 cm Durchmesser, welches sehr gut mobil ist und nicht den Sphinkterapparat infiltriert, kann bereits zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung eine therapeutische R0-Exzision mit Sicherheitsabstand von 0,5 cm erwogen werden .
	Starker Konsens

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analkanalkarzinoms von bis zu 2 cm Durchmesser ohne Sphinkterinfiltration und guter Mobilität kann bereits zum Zeitpunkt des Verdachtes die komplette Läsion als Exzisionsbiopsie mit einem Sicherheitsabstand von 0,5 cm entfernt werden. Dies ist ausgesprochen selten und denkbar bei Patienten, bei denen das Analkanalkarzinom im Bereich eines Hämorrhoidal-/Analprolaps auftritt, sodass dieses mit 0,5 cm Abstand reseziert werden kann.

Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen eine alleinige lokale Exzision alternativ zur Radiochemotherapie für frühe Stadien des Analkarzinoms formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen

sich ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patientendaten. In register-basierten retrospektiven Auswertungen [106, 107] von Endpunkten für Patient*innen mit Stadium I Analkanalkarzinom zeigte sich sowohl für Primärtumoren <1 cm als auch >1 cm Durchmesser kein Unterschied zwischen alleiniger Exzision und Radiochemotherapie bezüglich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens [106] (GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer, siehe Kapitel Therapie). Für ältere (>65 Jahre) Patient*innen mit Analkanalkarzinom zeigt sich zudem kein Unterschied zwischen alleiniger Exzision und alleiniger Radiotherapie [107] (GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer, siehe Kapitel Therapie). In der retrospektiven Auswertung von Kynaston et al. [108] zeigte sich, dass bei alleiniger Exzision im Analkanal häufiger eine R1 Situation resultiert als im Bereich des Analrands und somit eine additive Radiochemotherapie bei initial geplanter alleiniger Exzision im Bereich des Analkanals häufiger erforderlich ist als im Bereich des Analrands.

6.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analrand- oder Analkanalkarzinoms mit Infiltration des Sphinkterapparats oder benachbarter Organe soll lediglich eine bioptische histopathologische Sicherung erfolgen und keine Exzision durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Bei einer Infiltration in den Sphinkterapparat oder sonstige benachbarte Organe soll lediglich eine bioptische histopathologische Sicherung erfolgen und keine Exzision durchgeführt werden.

6.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wird eine therapeutische R0-Exzision angestrebt, ist die Dokumentation der Schnitttrandfreiheit durch die Pathologie allseits (auch zur Tiefe) erforderlich, und das Präparat soll zur Beurteilbarkeit entsprechend vorbereitet sein, d.h. eine eindeutige Präparatemarkierung enthalten.
	Starker Konsens

Die Dokumentation der Schnitttrandfreiheit durch die Pathologie allseits (auch zur Tiefe) ist erforderlich und das Präparat soll zur Beurteilbarkeit entsprechend vorbereitet sein, d.h. eine eindeutige Präparatemarkierung enthalten.

7. Prätherapeutische bildgebende Diagnostik und Staging bei gesichertem Analkarzinom

Dresel, Weßling, Oette, Siegel

Historisch erschien für die Therapieentscheidung zwischen lokaler Exzision oder definitiver Radiochemotherapie eine Bildgebung nicht unbedingt erforderlich. Mit der MRT des Beckens und der Analkanal-MRT gibt es seit mehreren Jahren jedoch die Möglichkeit einer differenzierten Bildgebung für Analkarzinome. Die Analkanal-MRT beinhaltet eine Angulierung der Schichten optimiert auf den Analkanalverlauf sowie ein kleineres FOV (field of view) zur besseren Detailauflösung des Analkanals und der Perianalregion. Nach Kontrastmittelgabe erfolgt im Rahmen eines solchen Programmes die zusätzliche Akquisition eines MRT des Beckens in den bekannten Standardebenen zur Beurteilung des Nodalstatus bzw. zur Strahlentherapieplanung. Die Protokollvorgaben folgen im Wesentlichen den MRT Protokollempfehlungen für die MRT des Rektumkarzinoms.

7.1. Bestimmung der Tumorkategorie (T)

7.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Analkarzinoms sollen zur Bestimmung der Tumorkategorie nach Möglichkeit noch vor der histopathologischen Sicherung die unter Empfehlung 6.3. empfohlenen klinisch-instrumentellen Untersuchungen erfolgen und deren Ergebnisse entsprechend der Empfehlung 6.4. dokumentiert werden.
	Starker Konsens

7.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Bestimmung der Tumorkategorie soll eine MRT-Untersuchung des Beckens erfolgen. Diese sollte eine multiparametrische MRT, anguliert auf den Analkanal, umfassen.
	Starker Konsens

Die Tumorkategorien T1 bis T3 des Primärtumors werden klinisch durch die maximale Tumorausdehnung in cm differenziert, jedoch erfordert die Abgrenzung von T4-Tumoren den Ausschluss einer Infiltration in benachbarte Organe, z.B. Vagina, Urethra oder Harnblase. Die MRT des Beckens erlaubt die Evaluation des Lokalbefundes sowohl in Hinblick auf die lokale Tumorausdehnung als auch Infiltration von Nachbarstrukturen (T4). Die aktuelle NCCN-Leitlinie [15] misst der MRT weiterhin lediglich Bedeutung für das lokoregionäre LK-Staging und der T4 Situation bei, betont darüber hinaus aber die Wertigkeit der alleinigen klinischen Untersuchung für das T-Staging.

In einer retrospektiven Studie bei 28 Patienten mit Analkarzinomen untersuchten Hocquet et al. [109] die prädiktive Wertigkeit von MRT-Texturparametern bei 28 metasta-

senfreien Patient*innen mit Plattenepithel-Analkarzinomen vor und nach erfolgter Radiochemotherapie. Die vorläufigen Daten deuten auf einen prädiktiven Wert von MRT-Texturparametern in Hinblick auf die Krankheitsprogression hin. Die Autoren fordern weitere Studien, die die Wertigkeit von MRT-Texturparametern zur individuellen Dosisstratifizierung der Radiochemotherapie erlauben.

7.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Bestimmung der Tumorkategorie kann eine anale Endosonographie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Die anorektale Endosonographie findet in den NCCN-Guidelines keine Erwähnung für das T-Staging. Oftmals erfolgt im Rahmen der Primärdiagnostik im Anschluss an die rektal-digitale Untersuchung und Proktoskopie zusätzlich die anorektale Endosonographie. Gegenüber der MR ist die Endosonographie damit im Einzelfall schnell verfügbar und hat ihren Vorteil in der Beurteilung von kleinen oberflächlichen Tumoren des Analkanals. Die Bedeutung der Endosonographie in der Beurteilung eines T1-Stadiums wurde u.a. in einer prospektiven Studie bei 45 Patient*innen gezeigt [110]. Diese Befunde werden von einer retrospektiven Analyse unterstützt [111].

Die FDG PET/CT kann hilfreich sein bei der Identifizierung des Primärtumors, jedoch nicht bei der Beurteilung des exakten Primärtumorstadiums bzw. der genauen Beschreibung potentiell infiltrierter Nachbarstrukturen [112].

7.2. Detektion lokoregionärer Lymphknotenmetastasen (N)

Ca. 90% der Analkarzinome sind bei Erstdiagnose lokoregionär begrenzt. Das Risiko eines Lymphknotenbefalls ist abhängig von der Tumorgröße und -lokalisierung und liegt bei Analkanaltumoren bis 2 cm bei unter 10%, bei Tumoren mit über 4 cm Durchmesser und solchen mit tiefer Infiltration bei über 30%. Sekhar et al. [113] zeigten in einem systematischen Review mit einer Meta-Regressionsanalyse, dass aufgrund zunehmend sensitiver Bildgebungsdiagnostik der Anteil von lymphknotenpositiven Patienten von 15,3% (95%-KI: 10,5–20,1%) in 1980 auf 37,1% (95%-KI: 34,0–41,3%) in 2012 ($P < 0,0001$) gestiegen ist. Das Gesamtüberleben konnte sowohl bei den lymphknotennegativen als auch lymphknotenpositiven Patienten verbessert werden. Da der Anteil an T3 und T4 Tumoren in diesem Zeitraum konstant geblieben ist und die Tumore damit nicht wirklich häufiger in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wurden, vermuten die Autoren als Ursache für das bessere Überleben den sogenannten „Will Rogers effect“. Dieser beschreibt, dass Patient*innen mit „worse-than-average survival“ in der lymphknotennegativen Gruppe in die lymphknotenpositive Gruppe migrieren und hier ein besseres Überleben als der Durchschnitt der Gruppe aufweisen. Demnach kann das individuelle Überleben der Patient*innen unverändert sein, das durchschnittliche Gesamtüberleben der Gruppe sich jedoch verbessern. In simulierten Szenarien wurde die Rate lymphknotenpositiver Patient*innen als unter 30% angenommen, so dass falsch positive Lymphknotenbefunde im Sinne einer Fehlklassifizierung durch Bildgebung und dem Risiko einer Übertherapie angenommen werden müssen. Die Wertigkeit aller bildgebenden Verfahren zur Beurteilung des Lymphknotenstatus ist mit erheblicher diagnostischer Unsicherheit

behaftet. Dies ist u.a. dadurch bedingt, dass einerseits eine reaktive Lymphknotenvergrößerung auftritt, andererseits auch Lymphknoten von 5 mm und kleiner Metastasen enthalten können [114]. Eingedenk dieser Limitationen und in Anlehnung an die bestehende NCCN Leitlinie [15] sind die CT des Abdomens sowie das Becken MRT als derzeitiger Standard zur Detektion lokoregionärer Metastasen anzusehen. Die LK-Bewertung sollte dabei nicht alleine auf die Größe abzielen, sondern in der MRT – in Analogie zum Rektumkarzinom Staging – auch Form und Binnentextur/Heterogenität einbeziehen.

7.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Zur Detektion lokoregionärer Lymphknotenmetastasen soll eine MRT des Beckens durchgeführt werden. Ergänzend sollte die Durchführung einer PET/CT* erfolgen. Eine CT des Beckens kann durchgeführt werden.</p> <p>*CAVE: Die PET-Untersuchung ist im Rahmen der Diagnostik bei Analkarzinomen nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).</p>
	Starker Konsens

Nach den aktuellen NCCN-Leitlinien ist die Indikation einer PET/CT die Bestätigung des Stadiums bei T2–4, N0 und bei jedem T, N+ Analkarzinomen [15]. Die PET/CT Untersuchung mit Fluor 18 FDG kann erfolgen, um das Staging zu vervollständigen. Die PET/CT Untersuchung hat sich hierbei als nützlich erwiesen in der Beurteilung von pelvinen Lymphknoten auch bei Patient*innen mit normal großen Lymphknoten in der CT-Untersuchung [115-120]. Ein systematischer Review sowie eine Metaanalyse von 7 retrospektiven und 5 prospektiven Studien haben zur Diagnosestellung einer Lymphknotenmetastasierung bei der PET/CT gepoolte Werte für die Sensitivität und die Spezifität gezeigt von 56% (95%-KI: 45-67%) und 90% (95%-KI: 86-93%) [116]. In einer anderen Metaanalyse [121] wurde gezeigt, dass die PET zusätzliche Lymphknotenmetastasen aufzeigen kann, die das Gesamtstadium der Erkrankung zwar nicht verändern, aber wichtig für die Zielvolumenplanung der Strahlentherapie sind. Eine weitere Metaanalyse von 17 klinischen Studien zeigte Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für die Diagnostik einer Lymphknotenmetastasierung durch die PET/CT von 93% und 76% [112]. Die PET bzw. PET/CT Untersuchung führte nach dieser Studie zur einem Upstaging bei 5-38% der Patient*innen und einem Downstaging bei 8-27% der Patient*innen. Änderungen des therapeutischen Vorgehens erfolgten nach dieser Studie bei 12-59 % der Patient*innen und bezogen sich im Wesentlichen auf Änderungen der Bestrahlungsplanung hinsichtlich Dosisverteilung und Feldbegrenzung. Ein weiterer systematischer Review [121] zeigte Änderungen des Nodalstatus und des TNM-Stadiums bei 21% und 41% der Patienten. Im Vergleich zur Strahlentherapieplanung alleine mittels CT führte die PET/CT zu Änderungen der geplanten Bestrahlungsfelder [112]. Die FDG PET/CT kann nach einer aktuellen Studie [122] dazu beitragen, das Strahlenfeld bei primärer Radiochemotherapie bzgl. eines biologischen Boost-Volumens zu definieren und das so bestimmte Boost-Volumen in der Ausgangsuntersuchung führt auch im Verlauf der Behandlung zu räumlich konsistenten Ergebnissen.

Die kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung sollte durch die PET-CT Untersuchung nicht ersetzt werden, kann aber im Rahmen der PET-CT Untersuchung bei entsprechender Geräteausstattung durchgeführt werden.

Eine vergleichende Untersuchung der Strahlentherapie-Zielvolumina, definiert mit PET und mit MR, wurde bei 19 Patienten durchgeführt [123]. In dieser Studie zeigte sich eine

gute Übereinstimmung der beiden Methoden, sodass beide Methoden geeignet erscheinen für die lokale Strahlentherapieplanung herangezogen zu werden.

Eine weitere Methode zur Diagnostik bzw. zum Ausschluss der lokalen Lymphknotenmetastasierung und zur Therapieplanung ist die Sentinel-Lymphknoten Darstellung. Zwei Metaanalysen [124, 125] wurden hierzu veröffentlicht. Tehranian et al. [125] zeigt eine gepoolte Detektionsrate von 86,2%. Die Doppelmarkierung mit Tinte und Radiopharmazeutikum war mit 90,1% der Sensitivität für das Radiopharmazeutikum allein (72,4%) überlegen. In der Studie von Noorani et al. [124] variierte die Detektionsrate von 47-100%. 0-18,75% der Sentinel-Node-Biopsie(SNB)-negativen Patient*innen entwickelten im Verlauf inguinale Metastasen. Die Autor*innen berichteten außerdem, dass ein längeres Follow-up notwendig ist, um den Nutzen der SNB zum Staging und zur Strategieauswahl zu beurteilen. Im klinischen Management des Analkarzinoms hat die SN-Biopsie zurzeit keinen Stellenwert. Das Verfahren wird nicht in der Routine durchgeführt und kann im Rahmen klinischer Studien weiter evaluiert werden.

7.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei bildgebendem Verdacht auf eine lokoregionäre Lymphknotenmetastase und geplanter definitiver Radiochemotherapie soll keine histopathologische oder zytopathologische Sicherung der suspekten Lymphknoten erfolgen.
	Starker Konsens

In den aktuellen NCCN Guidelines [15] wird vom Panel weiterhin eine Feinnadelbiopsie oder Exstirpation (selektiv) empfohlen. Hier liegt allerdings keine Evidenz vor und dies entspricht nicht der Behandlungsrealität in Deutschland. Die inguinalen Lymphabflüsse gehören per Standard zum Bestrahlungsvolumen und eine Änderung des Zielvolumens durch einen positiv biopsierten Lymphknoten inguinal ist daher nahezu ausgeschlossen. Aus Sicht des Leitliniengremiums hat eine histo- oder zytopathologische Sicherung von in der Bildgebung auffälligen inguinalen Lymphknoten keine therapeutischen Konsequenzen für die Betroffenen bei zusätzlich entstehender Belastung und aus dem Eingriff resultierendem Risiko für Morbidität.

7.3. Detektion von Fernmetastasen (M)

7.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Detektion von Fernmetastasen soll eine CT des Thorax und des Abdomens durchgeführt werden. Alternativ kann die Durchführung einer PET/CT* erwogen werden . *CAVE: Die PET-Untersuchung ist im Rahmen der Diagnostik bei Analkarzinomen nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).
	Starker Konsens

7.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Detektion von Fernmetastasen kann zusätzlich die Durchführung einer Sonographie des Abdomens erwogen werden .
	Starker Konsens

Das Analkarzinom metastasiert am häufigsten in die Leber, die Lunge und die extrapelvinen Lymphknoten [126, 127]. Fernmetastasen werden initial in 5–10%, im Verlauf in bis zu 20% der Fälle nachgewiesen [72, 128, 129]. Die Abdomen-CT gilt als Standarduntersuchung für das abdominelle Staging. Da Analvenen partiell direkt in den Systemkreislauf drainieren, wird im Rahmen der Primärdiagnostik - neben der Durchführung eines Abdomen-CTs - ein ergänzendes Thorax-CT empfohlen.

Die Sensitivität der PET für Fernmetastasen ist hoch (75–100%) und in einigen Untersuchungen den Vergleichsmethoden überlegen [130, 131], in anderen Untersuchungen nicht überlegen [132–134]. Jones [121] zeigte nur in geringem Ausmaß (3% der Patienten) neu entdeckte und bisher unbekannte Fernmetastasen, die durch die PET/CT entdeckt wurden. In der aktuelleren Studie von Mahmoud [112] wurden in 2,4–4,7% der Fälle bisher unentdeckte Metastasen mit PET/CT beschrieben, was signifikanten Einfluss auf die Prognose hat. In dieser Metaanalyse wird jedoch eine Biopsie der Befunde empfohlen, sollten diese nicht eindeutig sein und einen Einfluss auf das therapeutische Vorgehen haben. Die Durchführung der PET/CT soll in Ganzkörpertechnik einschließlich diagnostischer CT-Untersuchung erfolgen.

7.4. Abklärung des Vorliegens von Sphinkterkontakt vor geplanter therapeutischer Exzision

7.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Abklärung des Vorliegens von Sphinkterkontakt vor Durchführung einer therapeutischen Exzision bei Analkanalkarzinomen im Stadium I (T1N0M0) bzw. Analrandkarzinomen im Stadium I (T1N0M0) oder IIA (T2N0M0) soll eine multiparametrische MRT anguliert auf den Analkanal <u>oder</u> eine anale Endosonographie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Der Nachweis bzw. Ausschluss einer Infiltration des Sphinkters ist für die Indikationsstellung einer primären operativen Therapie von Analkanalkarzinomen im Stadium I (T1N0M0) bzw. Analrandkarzinomen im Stadium I (T1N0M0) oder IIA (T2N0M0) wichtig.

Ein hochaufgelöstes Analkanal-MRT (anguliert auf den Analkanal) mit Becken MRT nach Gadoliniumapplikation sollte zur Frage der Sphinkterinfiltration und der lokoregionären Tumorausbreitung durchgeführt werden. Eine Standard MRT des Beckens ist zur Beurteilung des Sphinkterkomplexes in Hinblick auf Bildauflösung/Detailerkennbarkeit und wegen der unpassenden Angulierung zum anatomischen Verlauf des Analkanals unzureichend. (Bezug zur aktuellen S3-Leitlinie kolorektal nehmen)

Bei einem Analkanalkarzinom $\leq T1$ sowie einem Analrandkarzinom $\leq T2$ unterstützt die Endosonographie durch die Beurteilung der Sphinkterinfiltration bereits in der Primärdiagnostik die Indikation zur therapeutischen Exzision (Exzisionsbiopsie) mit entsprechendem Sicherheitsabstand.

7.5. Befundbericht der Diagnostik bei Analkarzinom

Im Hinblick auf das Analkarzinom liegen bislang keine konsentierten Empfehlungen zur strukturierten Befundung vor. Die allgemeinen Befundungsinhalte folgen den Qualitätsvorgaben der Bundesärztekammer. Indirekt ableiten lassen sich Kriterien lediglich aus konsentierten Empfehlungen zur MRT des Rektumkarzinoms [135]. Die Empfehlungen beziehen sich auf tiefsitzende Rektumkarzinome und deren Lagebezug zum Sphinkterkomplex. Hier wird die Infiltration von Sphinkter internus, intersphinkterem Fettgewebe sowie Sphinkter externus differenziert betrachtet ebenso wie die Infiltration des Levator ani oder T4 Situationen (Blase, Prostata, Samenbläschen, Vagina). Für die PET/CT liegen keine konsentierten, strukturierten Befundempfehlungen vor. Der Aufbau eines PET/CT Befundes sollte bezüglich des PET- und des CT-Befundes eine Beschreibung des Glukosemetabolismus beginnend am Kopf (einschließlich Gehirn), Hals, Thorax, Abdomen, Becken, Skelettsystem sowie eine gemeinsame Beurteilung hinsichtlich des Primärtumors, der lokoregionären (Lymphknoten-)Metastasierung, der Fernmetastasierung und der Nebenbefunde beinhalten.

8. Sonstige Diagnostik und supportive Maßnahmen vor und während der zielgerichteten Tumorthherapie

8.1. Prätherapeutische Diagnostik und Maßnahmen

Mahlberg, Werner

Über die in den beiden Leitlinienkapiteln „**Diagnostik bei Verdacht auf Analkarzinom**“ und „**Prätherapeutische bildgebende Diagnostik bei gesichertem Analkarzinom**“ hinausgehend, sind vor Einleitung einer zielgerichteten Tumorthherapie verschiedene diagnostische Maßnahmen erforderlich oder sinnvoll, die im Folgenden dargestellt werden.

8.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei unbekanntem HIV-Status soll Patient*innen mit Analkarzinom die Durchführung eines HIV-Tests empfohlen werden.
	Starker Konsens

Wie in der Einleitung dieser Leitlinie dargelegt, weisen Menschen, die mit HIV leben, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Analkarzinoms auf, insbesondere HIV-positive Männer, die Sex mit Männern haben [26, 41, 46]. Das Analkarzinom zählt zu den Indikatorkonditionen für HIV und in den Europäischen Leitlinien zur Implementierung von HIV-Testungen wird daher eine starke Empfehlung für die Durchführung einer HIV-Testung bei Patient*innen mit Analkarzinom ausgesprochen [136].

8.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patient*innen mit Analkarzinom soll eine vollständige klinische Untersuchung der Anogenitalregion erfolgen. Bei Frauen mit Analkarzinom soll eine gynäkologische Untersuchung einschließlich eines Zervixkarzinom-Screenings erfolgen.
	Starker Konsens

Die Inzidenz des Analkarzinoms ist mit HPV-assoziierten anogenitalen Vorerkrankungen sowie anderen sexuell übertragbaren Infektionen korreliert [39]. Frauen mit HPV-induzierten Karzinomen der Zervix, der Vulva oder der Vagina in der Anamnese ein 3- bis 23-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Analkarzinoms im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [42-45]. Auch anogenitale Warzen in der Vorgeschichte sind, als Ausdruck einer vermehrten Exposition gegenüber sexuell übertragbaren Infektionen, mit einer erhöhten Inzidenz von Analkarzinomen assoziiert [39, 40]. Daher wird Patient*innen, die ein Analkarzinom aufweisen, eine vollständige klinische Untersuchung der Anogenitalregion empfohlen, bei Frauen einschließlich eines Zervixkarzinom-Screenings.

8.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patient*innen mit Analkarzinom soll die Anamnese die Frage nach Nikotingebrauch beinhalten. Raucher*innen sollen ermutigt werden, das Rauchen zu beenden und eine entsprechende Hilfestellung angeboten bekommen.
	Starker Konsens

Nikotingebrauch konnte in verschiedenen Studien als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Analkarzinomen dargestellt werden [38, 40, 54, 55]. Rauchen kann zudem die akute Toxizität unter der Behandlung verstärken und zu einer Verschlechterung des Therapieansprechens führen [137]. Es wird daher empfohlen, Raucher*innen zu ermutigen, mit dem Rauchen aufzuhören und entsprechende Hilfestellung anzubieten.

8.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei männlichen Patienten, bei denen ein Kinderwunsch besteht, soll vor Durchführung der kombinierten Radiochemotherapie eine Asservierung von Spermien diskutiert werden. Bei prämenopausalen Patientinnen soll der mögliche Eintritt der Menopause, eine Beeinflussung der Fertilität und Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität besprochen werden.
	Starker Konsens

Behandlungen mit Zytostatika sowie radioonkologische Eingriffe mit pelvinem Bestrahlungsfeld bergen das Risiko für eine Schädigung der Fruchtbarkeit. Patient*innen sollen hierüber und über die Möglichkeiten der Prävention aufgeklärt werden.

8.2. Immunkompromittierte Patient*innen

Werner, Bösmüller, Kronberger

Wie in der klinischen Einleitung dieser Leitlinie dargelegt, stellt Immundefizienz einen relevanten Risikofaktor für die Entwicklung von Analkarzinomen dar. Insbesondere Personen, die mit HIV leben, weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Analkarzinomen auf [26, 41, 46]. In verschiedenen Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien zeigt sich auch für iatrogen immunsupprimierte Patient*innen, z.B. im Rahmen einer Organtransplantation, ein im Vergleich zu Immunkompetenten vielfach erhöhtes Risiko, HPV-assoziierte anogenitale intraepitheliale und invasive Neoplasien, einschließlich analer intraepithelialer Neoplasien (AIN) und des Analkarzinoms, zu entwickeln [46-53].

8.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei <u>HIV-positiven Patient*innen mit Analkarzinom</u> sollen hinsichtlich prätherapeutischer und therapeutischer Maßnahmen die Empfehlungen der Deutsch-Österreichischen Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik, Therapie“ [60, 61] berücksichtigt werden.
	Starker Konsens

Zum diagnostischen und therapeutischen Management HIV-positiver Patient*innen mit Analkarzinom sei auf die entsprechende Leitlinie verwiesen [60, 61]. Die Empfehlungen der genannten Leitlinie zum Umgang mit HIV-positiven Patient*innen mit Analkarzinom umfassen insbesondere die folgenden Aspekte:

- Einleitung einer antiretroviralen Therapie (ART) bei ART-naiven Patient*innen
- In der Regel ist die Durchführung einer den allgemeinen stadienadaptierten Therapieempfehlungen für das Analkarzinom entsprechenden Behandlung anzustreben
- Dosisreduktion oder Verzicht auf Mitomycin nur bei klinischer Notwendigkeit
- Beachtung von Medikamenteninteraktionen der Chemotherapie, antiretroviralen Therapie, Prophylaxen und Suppressionstherapien; insbesondere:
 - Einsatz Tenofovir-haltiger Medikamente aufgrund der potenziell nephrotoxischen Wirkung von Mitomycin nur mit größter Vorsicht und unter engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion
 - Bei Gabe von Zidovudin mögliche Verstärkung der chemotherapie-induzierten Granulozytopenie; engmaschige Kontrollen
 - Kein Einsatz von Brivudin während der Verabreichung von 5-FU aufgrund möglicher Erhöhung der Serumspiegel von 5-FU und erhöhter Toxizität
- Bei HIV-positiven Patient*innen mit schlechter Immunitätslage und/oder koinzidenten Infektionen oder Malignomen bzw. schlechtem Allgemeinzustand empfiehlt sich ein situationsadaptiertes Vorgehen (z.B. Palliation, reduzierte Strahlendosis, verlängerte Applikationsintervalle der Radiochemotherapie, Verzicht auf Mitomycin, ggf. frühzeitige Infektprophylaxen bereits vor Einleitung der Radiochemotherapie)
- Das jeweilige therapeutische Vorgehen ist insbesondere bei Patient*innen mit schlechter Immunitätslage bzw. schlechtem Allgemeinzustand in enger Absprache zwischen HIV-Behandler*in, Onkologie, Radioonkologie und Chirurgie unter Berücksichtigung der Patientenwünsche festzulegen und bei Änderung des Zustandes jeweils neu zu überdenken
- Vor Beginn der Radiochemotherapie Erhebung eines kompletten Immunstatus, einschließlich der folgenden laborchemischen Untersuchungen: Hepatitis B- und C-Serologie, Bestimmung der Leber- und Nierenfunktionsparameter sowie Differenzialblutbild und zellulärem Immunogramm
- Während und bis mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie: mindestens wöchentlich Bestimmung der Leber- und Nierenfunktionsparameter sowie ein komplettes Blutbild, mindestens vierwöchentlich ein Immunstatus mit Bestimmung der CD4-Helferzellzahl. Aufgrund der potentiell hepatotoxischen Wirkung von Mitomycin ist bei Patient*innen mit eingeschränkter Leberfunktion oder bei Vorliegen einer infektiösen Hepatitis besondere Vorsicht geboten

8.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei <u>iatrogen immunsupprimierten Patient*innen mit Analkarzinom</u> soll eine interdisziplinäre Entscheidung hinsichtlich der Fortführung oder Umstellung des immunsuppressiven Regimes in individualisierter Adaptation getroffen werden.
	Starker Konsens

8.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei organtransplantierten Patient*innen sollten dabei insbesondere die folgenden Aspekte berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Typ des transplantierten Organs - Zahl der Transplantationen - Inzidenz vorausgegangener Abstoßungen - Typ und Dosis bzw. Wirkspiegel der immunsuppressiven Medikation unter Beachtung des Metastasierungsrisikos, des myelodepressiven Nebenwirkungsprofils bei simultaner Gabe von Chemotherapeutika und des infektiologischen Risikos
	Starker Konsens

In internationalen Leitlinien zur Behandlung des Analkarzinoms liegen keine spezifischen Empfehlungen für den Umgang mit iatrogen immunsupprimierten Patient*innen mit Analkarzinom vor [16-18, 91]. In der US-amerikanischen Leitlinie zu HPV-assoziierten Erkrankungen bei organtransplantierten Patient*innen wird für die eigentliche Behandlung des Analkarzinoms in der Regel kein von nicht-immunsupprimierten Patient*innen abweichendes Radiochemotherapieregime empfohlen; reduzierte Dosen oder andere Therapieregime können jedoch erwogen werden, wenn ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen der kombinierten Radiochemotherapie erwartet wird (schwache Empfehlung, geringe Qualität der Evidenz) [138]. In einer kleinen retrospektiven Auswertung der Daten von 19 immunkompetenten und 17 immundefizienten Patient*innen mit Analkarzinom, die eine Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-FU erhielten, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit der Radiochemotherapie. Unter den immundefizienten Patient*innen waren jedoch nur drei iatrogen immunsupprimiert bei Organtransplantation [139].

Das Fehlen spezifischer Empfehlungen in bestehenden Leitlinien bezüglich prätherapeutischer Maßnahmen in Hinblick auf das immunsuppressive Therapieregime bei organtransplantierten Patient*innen mit Analkarzinom ist auch durch den Mangel an Daten aus vergleichenden Studien bedingt. In einer Auswertung des Risikos für die Entwicklung verschiedener HPV-assoziiierter Neoplasien unter organtransplantierten Patient*innen in den USA zeigten sich zum Teil für unterschiedliche Lokalisationen widersprüchliche Daten hinsichtlich der Rolle des immunsuppressiven Regimes: Für das Analkarzinom zeigten sich unter Immunsuppression mit Tacrolimus und Sirolimus im Vergleich zu den anderen immunsuppressiven Medikationen geringere Inzidenzraten; oropharyngeale Tumoren traten jedoch unter Tacrolimus im Vergleich zu anderen immunsuppressiven Medikationen häufiger auf [52]. Da es sich bei dieser Studie um Daten bezüglich der Inzidenz der genannten Tumoren handelt (im Gegensatz zu vergleichenden Daten hinsichtlich des Therapieerfolgs für die Behandlung von Analkarzinomen unter verschiedenen immunsuppressiven Regimes) lassen sich keine Schlussfolgerungen bezüglich der Sinnhaftigkeit einer Umstellung des immunsuppressiven Regimes bei organtransplantierten Patient*innen mit Analkarzinom ziehen.

Die obigen Empfehlungen basieren daher auf Expertenmeinung und -erfahrung. Bei iatrogen immunsupprimierten Patient*innen mit Analkarzinom soll eine interdisziplinäre

Entscheidung hinsichtlich der individualisierten Fortführung oder Umstellung des immunsuppressiven Regimes getroffen werden. In die Entscheidung sollten neben den betroffenen Patient*innen und den das Analkarzinom primär betreuenden ärztlichen Kolleg*innen stets auch die transplantationsmedizinischen internistischen und/oder chirurgischen, das immunsuppressive Regime betreuenden Disziplinen involviert werden. Bei dieser Entscheidung sollten primär die folgenden Faktoren diskutiert und berücksichtigt werden: der Typ des transplantierten Organs, die Zahl der Transplantation(en), die Inzidenz vorausgegangener Abstoßungen sowie Typ und Dosis bzw. Wirkspiegel der immunsuppressiven Medikation, unter Beachtung des Metastasierungsrisikos, des myelo-depressiven Nebenwirkungsprofils bei simultaner Gabe von Chemotherapeutika, und des infektiologischen Risikos.

8.3. Prätherapeutische HPV-Impfung

Wieland, Werner

8.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine HPV-Impfung <u>mit dem Ziel eines therapeutischen Nutzens im Rahmen der Behandlung des Analkarzinoms</u> soll vor, während oder nach der regulären Behandlung von Patient*innen mit Analkarzinom nicht durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Die prophylaktische HPV-Impfung mit dem bi-, quadri- oder nonavalenten HPV-Impfstoff ist sicher und verhindert bei HPV-naiven Personen sehr effektiv sowohl Infektionen mit den im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen als auch die damit assoziierten HPV-bedingten Läsionen wie Genitalwarzen oder Krebsvorstufen wie cervikale (CIN) oder anale intraepitheliale Neoplasien (AIN) [78, 140, 141]. Mit zunehmendem Lebensalter sinkt sowohl bei Frauen als auch bei Männern infolge bereits erworbener HPV-Infektionen die Effektivität der HPV-Impfung deutlich [140, 142]. Eine therapeutische Wirkung der prophylaktischen Impfstoffe bei bereits vorliegenden HPV-Infektionen bzw. bei bereits vorhandenen HPV-bedingten Läsionen wurde bisher in kontrollierten Studien nicht gezeigt [143-145]. Darüber hinaus lassen auch theoretische Überlegungen zum Wirkmechanismus der Impfung keinen Effekt der prophylaktischen HPV-Impfstoffe bei bereits vorliegenden Läsionen erwarten, da die Impfstoffe vermutlich nur die initialen Infektionsschritte verhindern [146].

In den aktuellen Fachinformationen zum bivalenten (Cervarix®) bzw. zum nonavalenten Impfstoff (Gardasil®9) wird jeweils explizit darauf hingewiesen, dass der Impfstoff nur prophylaktisch anzuwenden ist und keinen Effekt auf aktive HPV-Infektionen oder bereits bestehende Erkrankungen hat [147, 148]. Auch die STIKO (Ständige Impfkommission) weist in ihren aktuellen Impf-Empfehlungen darauf hin, dass die HPV-Impfserie vor dem ersten Sexualkontakt abgeschlossen sein sollte [79]. Dennoch wird z.B. in der EACS-Leitlinie die HPV-Impfung für alle HIV-infizierten bis zum Alter von 26 Jahren und für Männer mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten (MSM) bis 40 Jahre empfohlen. Allerdings wird in der EACS-Leitlinie auch darauf hingewiesen, dass die Effektivität der Impfung bei etablierter HPV-Infektion fraglich ist [81].

Eine von Wilkin et al. 2018 publizierte doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-3 Studie mit 575 HIV-positiven Patienten, die 27 Jahre oder älter waren, wurde vorzeitig gestoppt, da der quadrivalente Impfstoff weder neue persistierende anale Infektionen

mit den Impfstofftypen verhinderte, noch einen Einfluss auf auffällige anale zytologische Befunde oder auf histologisch bestätigte hochgradige AIN (bHSIL, high grade squamous intraepithelial lesion on histologic analysis of anal biopsies) hatte [145]. Zur Wirkung der prophylaktischen HPV-Impfstoffe bei Patienten mit invasivem Analkarzinom gibt es bisher keine Studien. Die Studie von Wilkin et al. liefert jedoch indirekte Evidenz für eine vermutlich fehlende Effektivität der HPV-Impfung bei vorliegendem Analkarzinom, da die Impfung keine Wirksamkeit bezüglich hochgradiger AIN bei über 26-jährigen HIV-Patienten gezeigt hatte (Vaccine Efficacy 0%) [145], und die hochgradige AIN die direkte Vorstufe des Analkarzinoms darstellt. Auch in der aktuellen Analkarzinom-Leitlinie der „American Society of Colon and Rectal Surgeons“ wird die HPV-Impfung aus diesem Grund bei vorliegender analer Dysplasie nicht empfohlen [91].

Personen mit Analkarzinom sind in der Regel älter als 26 Jahre, haben bereits persistierende HPV-Infektionen, am häufigsten mit HPV16, und in ca. 80% der Fälle wird von einer Integration der HPV-DNA in das Genom der Tumorzellen ausgegangen [22]. Aus diesen Gründen und aufgrund der klaren Resultate der Studie von Wilkin et al. erscheint eine Impfung mit einem der beiden prophylaktischen HPV-Impfstoffe als therapeutische Maßnahme sowohl bei HIV-positiven als auch bei HIV-negativen Patient*innen mit Analkarzinom momentan nicht sinnvoll [145].

Für ausgewählte Patient*innen mit Analkarzinom kann die HPV-Impfung jedoch erwogen werden, um dadurch einen Schutz vor zukünftigen, bisher nicht stattgehabten Infektionen mit durch die Impfung abgedeckten HPV-Typen zu bewirken (off-label). Dies bedarf eines ausführlichen Aufklärungsgesprächs mit den Betroffenen, in dem deutlich wird, dass es sich um eine Maßnahme handelt, die nach aktueller klinischer Studienlage 1.) keinen therapeutischen Nutzen bezüglich des Analkarzinoms hat, 2.) auch hinsichtlich einer Prophylaxe zukünftiger sonstiger HPV-assoziiierter anogenitaler Läsionen keinen Nutzen hat. Die Rationale besteht hier in einer Nutzen-Schaden-Abwägung für eine mit wenigen unerwünschten Wirkungen behaftete Maßnahme. Die HPV-Impfung kann insbesondere für einzelne Patient*innen nach erfolgreicher Behandlung eines Analkarzinoms eine psychosoziale Maßnahme sein, um das Sexualleben in dem Wissen, „das Möglichste getan zu haben“, wieder aufnehmen zu können.

8.4. Prätherapeutische Stomaanlage

Maurus, Siegel, Werner

In der Literatur wird unterschieden zwischen einer Kolostomaanlage vor Beginn der Radiochemotherapie und einer Kolostomaanlage, die während oder nach Abschluss der Radiochemotherapie, meist wegen einer Tumorpersistenz oder eines Tumorrezidivs, durchgeführt wird. Eine Kolostomaanlage vor Beginn der Therapie wird entsprechend der Literatur bei 10-15% der Patienten durchgeführt [149, 150], ist nach Erfahrung der Leitlinienkommission aber wesentlich seltener notwendig.

Die Wahrscheinlichkeit für eine Kolostomaanlage ist abhängig von der Tumorgroße. Bei einer Tumorgroße von >5 cm, also einem Tumorstadium $\geq T3$, verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit für eine Kolostomaanlage, und zwar unabhängig vom Befall der Lymphknoten [150]. Männliche Patienten hatten ein doppelt so hohes Risiko für eine Stomaanlage wie Patientinnen [151].

8.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Indikation zur Stomaanlage vor einer Radiochemotherapie in kurativer Intention soll zurückhaltend gestellt werden.
	Starker Konsens

8.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen, bei denen eine Stomaanlage vor Therapiebeginn notwendig ist, sollen im interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.
	Konsens

Die Entscheidung zur prätherapeutischen protektiven Stomaanlage soll im Tumorboard interdisziplinär getroffen werden. Es soll damit einer zu unidirektionalen voreiligen und eventuell nicht notwendigen Stomaanlage vorgebeugt werden.

Mögliche Gründe für eine Kolostomaanlage vor Therapiebeginn sind unter anderem die maligne intestinale bzw. anale Obstruktion [16, 152], eine symptomatische ano-/rektovaginale Fistel [149, 152], ausgeprägte Stuhlinkontinenz mit entsprechendem Leidensdruck [16, 151, 152] sowie eine ausgedehnte Abszedierung [151, 152]. Die maligne Obstruktion mit kompletten Verschluss ohne Stuhlpassage sowie eine symptomatische ano-/rektovaginale Fistel sind im Regelfall absolute Indikationen zur Anlage eines Kolostoma. Ob bei einer symptomatischen Stuhlinkontinenz, einer ausgedehnten perianalen Abszedierung oder auch bei einer fortgeschrittenen Tumorausbreitung mit z.B. vaginaler Infiltration prätherapeutisch eine Stomaanlage durchgeführt werden sollte, muss gemeinsam mit der betroffenen Person sowie interdisziplinär zwischen Strahlentherapie und Chirurgie besprochen werden. Sollten im Rahmen der geplanten Radiochemotherapie mit hoher Wahrscheinlichkeit Komplikationen erwartet werden, die eine Unterbrechung der Behandlung mit dann notwendiger Stomaanlage erfordern, ist die prätherapeutische Stomaanlage gerechtfertigt. Ausgedehnte perianale Abszedierungen können

meist durch entsprechende Entdeckung oder Drainage noch vor Therapieeinleitung ausreichend gut behandelt werden, so dass eine Stomaanlage nicht notwendig wird.

Alle vorliegenden Studien beschreiben eine Kolostoma-Anlage. Eine Ileostoma-Anlage ist im Regelfall nicht indiziert. Eine endständige versus doppelläufige Kolostomaanlage wurde in keiner Studie direkt verglichen, und in den meisten Untersuchungen wird dies nicht genau unterschieden. In der Untersuchung von Poynter et al. [152], angelehnt an den ACT II-Trial, wurden hauptsächlich doppelläufige Kolostomata durchgeführt. Aufgrund einer laut Literatur geringen Rate der posttherapeutischen Wiederherstellung der Darmkontinuität nach Anlage eines doppelläufigen Stoma empfiehlt die britische Leitlinie [16] allerdings die Anlage eines endständigen Kolostoma. Entsprechend der Literatur beträgt die Rückverlagerungsrate nach Abschluss der Therapie, bei Anlage des Kolostomas vor Therapieeinleitung, lediglich zwischen 5% und 50% [149-151]. In einer Studie wurden zwei Drittel (61/98 Patient*innen) der prätherapeutisch angelegten Kolostomata in den folgenden 12 Monaten nicht zurückverlegt bzw. wiederangeschlossen [150]. Basierend auf diesen Daten sollten betroffene Patient*innen entsprechend ausführlich über die hohe Wahrscheinlichkeit eines längerfristigen oder dauerhaften Lebens mit einem Stoma aufgeklärt werden.

8.11.	Konsensbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom]
EK	Die Stomaposition soll präoperativ angezeichnet werden.
	Starker Konsens

Ausführliche Informationen zur Stomaanlage und zum Leben mit einem Stoma sollen den betroffenen Patient*innen vor Operation vom behandelnden ärztlichen Personal und einer entsprechend ausgebildeten Pflegekraft (Stomatherapeut*in) gegeben werden. Zusätzlich sollte ein Gespräch mit einer betroffenen Person aus einer Selbsthilfegruppe oder zumindest Informationen über die Selbsthilfe angeboten werden. Die präoperative Markierung des Stomas kann durch eine geschulte Pflegekraft (Stomatherapeut*in) erfolgen, die Verantwortung für die korrekte Markierung und damit auch korrekte Anlage des Stomas liegt aber beim ärztlichen, die Operation durchführenden Personal. Für eine optimale Lage ist es erforderlich, dass die Stomaposition im Liegen, Sitzen und Stehen angezeichnet wird [153]. Studien weisen darauf hin, dass die präoperative Markierung der Stomaposition und der Einsatz von Stomatherapeut*innen die postoperative Stoma-Komplikationsrate senken könnte [154-156].

8.5. Diagnostik und Maßnahmen während der zielgerichteten Tumorthherapie

Mahlberg, Werner

8.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Unter kombinierter Radiochemotherapie soll bei allen Patient*innen eine regelmäßige Erfassung krankheits- und therapieinduzierter unerwünschter Wirkungen sowie eine gezielte Symptombehandlung durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Patient*innen, die eine kombinierte Radiochemotherapie eines Analkarzinoms erhalten, sollen während der Therapie systematisch auf das Auftreten von Toxizitäten und deren Behandlungsnotwendigkeit hin untersucht werden. Unter einer Therapie mit Mitomycin C sollten wöchentliche Blutbildkontrollen durchgeführt werden, da ein hohes Risiko einer höhergradigen Hämatotoxizität besteht. Die Patient*innen sollten auf das Auftreten sowohl akuter als auch später Toxizitäten hingewiesen werden. Diese beinhalten u.a. Blutungen, Diarrhoe sowie unterschiedliche Formen der Dermatitis. In einem systematischen Review, in dessen Rahmen Studien zur Radiochemotherapie bei Analkarzinom hinsichtlich gastrointestinaler Toxizität ausgewertet wurden, zeigte sich eine spät auftretende gastrointestinale Toxizität (Grad 3 oder höher) bei 0-33,3% der Studienteilnehmer. Unabhängig von der Schwere der unerwünschten Ereignisse (Grad 1 oder höher) umfasste die späte gastrointestinale Toxizität insbesondere das Auftreten einer Stuhlinkontinenz (bis zu 44%), Diarrhoe (bis zu 26,7%) sowie Ulzerationen (bis zu 22,6%) [157]. Für die Interpretation dieser Daten ist relevant, dass Studien unabhängig von der Art der Applikation der Strahlentherapie (konventionelle, 3D-Radiotherapie, intensitätsmodulierte Radiotherapie) eingeschlossen wurden und ein substanzieller Anteil der Daten Studien vor Einführung der mit weniger unerwünschten Wirkungen behafteten intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) entstammt. Unter alleiniger Berücksichtigung von IMRT-Studien lag etwa das Auftreten einer Stuhlinkontinenz bei 0-4,6% im Vergleich zu 3,7-12% in Studien, in denen eine 3D-Radiotherapie angewandt wurde. Laut Angaben des systematischen Reviews berichteten Studien, in denen IMRT angewandt wurde keine oder sehr seltene spät auftretende gastrointestinale Toxizität (Grad 3 oder höher). Das Auftreten gastrointestinaler Toxizität ist moderat bis stark mit einer Einschränkung der Lebensqualität korreliert [157].

8.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Es sollen Aspekte der Sexualität und ihrer Beeinträchtigung thematisiert werden.
	Konsens

Aufgrund der besonderen Häufung von analen Tumoren sowie der HPV-Infektion bei Männern, die Sex mit Männern haben, insbesondere bei bestehender HIV-Infektion [82], ist diese Gruppe vermehrt von Analkarzinomen betroffen. Durch die Behandlung des Tumors erfolgt zugleich ein Eingriff in eines der Sexualorgane der Betroffenen. Daher soll das peritherapeutische Assessment und Monitoring Aspekte der Sexualität bzw. ihrer Beeinträchtigung berücksichtigen. Auch für Patientinnen mit Analkarzinom gilt, dass durch Infiltration des Primärtumors in die Genitalorgane, durch Wunden oder Fistelung mit Beteiligung des Genitalbereichs sowie in Folge der kurativen Radiochemotherapie (Strahlenfibrose mit resultierender Stenose und Fibrose der Vagina und / oder fehlender Elastizität) Beschwerden wie Dyspareunie oder die Unfähigkeit zum vaginalen Geschlechtsverkehr resultieren können. Auch hier sollen Aspekte der Sexualität bzw. ihrer Beeinträchtigung mit den Betroffenen gezielt thematisiert werden.

8.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die gezielte Symptombehandlung bei unerwünschten Wirkungen der zielgerichteten Tumorthherapie soll den Empfehlungen der S3-Leitlinien „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [158] sowie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung“ [159] folgen.
	Starker Konsens

Die Durchführbarkeit der Behandlung kann verbessert werden durch den Einsatz von Antibiotika, antifungalen Substanzen, Antiemetika, Analgesie, Hautpflege, Ernährungsberatung und psychologische Unterstützung. Hierzu stehen die S3-Leitlinien „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [158] sowie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung“ [159] zur Verfügung.

8.6. Psychoonkologische Betreuung

Senf

8.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die psychoonkologische Versorgung von Patient*innen mit Analkarzinom und deren Angehörigen soll ambulant wie stationär den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [160] folgen.
	Starker Konsens

Als Grundlage psychoonkologischer Versorgung dient der internationale Qualitätsstandard der Onkologie, der eine umfassende Integration des psychosozialen Bereiches in die onkologische Therapie intendiert [161]. Zur Umsetzung dieses Standards in der psychoonkologischen Versorgung dient die evidenzbasierte S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [160]. Die psychoonkologische Versorgung erfolgt anhand psychoonkologischer Behandlungspfade [162].

Die psychoonkologische Versorgung soll im ambulanten und stationären Bereich unter Bezugnahme auf die S3-Leitlinie Psychoonkologie [160] sowie allgemeinen Versorgungsstandards angepasst werden. Die Durchführung von Interventionen obliegt psychosozial und psychotherapeutisch tätigem Fachpersonal einer Klinik (z.B. Psycholog*innen/Ärzt*innen mit spezifischer, von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierter psychoonkologischer Fortbildung, Sozialarbeiter*innen). Auch Kooperationsmodelle zwischen niedergelassenen primärbehandelnden Ärzt*innen und psychosozialen Krebsberatungsstellen sowie Psychotherapeut*innen in freier Praxis mit entsprechender psychoonkologischer Fachweiterbildung sind möglich. Im Rahmen einer sektorenübergreifenden Versorgung ist die Gründung eines psychoonkologischen Versorgungsnetzwerkes bestehend aus einem klinisch-stationären sowie ambulanten Angebot empfehlenswert.

lenswert. Die Versorgungskoordination an den Schnittstellen der ambulanten und stationären Versorgung sowie zwischen den beteiligten Berufsgruppen sollte mittels psychoonkologischen Behandlungspfaden und Verfahrensanweisungen geregelt werden.

8.16.	Konsensbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Psychoonkologie]
EK	Psychoonkologische Interventionen sollten entsprechend dem individuellen Bedarf in allen Sektoren der Versorgung sowie in allen Phasen der Erkrankung angeboten werden.
	Konsens

8.17.	Konsensbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Psychoonkologie]
EK	Die Erfassung der psychosozialen Belastung und der individuellen psychoonkologischen Behandlungsbedürftigkeit sollte so früh wie möglich und dann wiederholt im Krankheitsverlauf erfolgen.
	Konsens

8.18.	Konsensbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Psychoonkologie]
EK	Alle Patienten sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderungen des Erkrankungsstatus eines Patienten (z.B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.
	Konsens

Grundsätzlich sollte allen Patient*innen mit Analkarzinom und deren Angehörigen eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden. Der Wunsch nach psychoonkologischer Betreuung sollte erfasst und dokumentiert werden. Die Inanspruchnahme psychoonkologischer Unterstützung soll für jeden verfügbar sein [160]. Insbesondere auch aufgrund der Besonderheiten, die die Diagnose Analkarzinom für eine Partnerschaft mit sich bringen kann, sollten die Angehörigen von Beginn an mit in die psychoonkologische Beratung einbezogen werden.

8.19.	Konsensbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Psychoonkologie]
EK	Zur Erfassung der psychosozialen Belastung sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden. Als Screeninginstrumente werden zum Beispiel das Distress-Thermometer oder die HADS-D empfohlen.

8.19.	Konsensbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Psychoonkologie]
	Zusätzlich soll der individuelle psychosoziale Unterstützungswunsch erfragt werden.
	Konsens

8.20.	Konsensbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Psychoonkologie]
EK	Bei positivem Screening und/oder Patientenwunsch soll ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen und psychischer Komorbidität erfolgen.
	Konsens

8.21.	Konsensbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Psychoonkologie]
EK	Eine weiterführende diagnostische Abklärung sollte entsprechend der im Gespräch festgestellten individuellen Probleme im psychischen/sozialen/somatischen Bereich erfolgen.
	Konsens

Verfahren des psychoonkologischen Screenings sollen in Anlehnung an die S3-Leitlinie Psychoonkologie [160] mit validen Instrumenten erfolgen. Da psychische und psychosoziale Belastungen – und damit auch der psychoonkologische Betreuungsbedarf – im Krankheitsverlauf stark variieren können, sollte das Screening auch im stationären Verlauf wiederholt werden, spätestens jedoch im Rahmen von Nachsorgeterminen. Bei einem Screeningwert über dem Cut-Off-Wert soll eine weitere Abklärung durch die Psychoonkologie erfolgen.

Neben den Screeningergebnissen soll auch der klinische Eindruck durch Fachpersonal (Fremdeinschätzung) berücksichtigt werden und der subjektive Bedarf der Patient*innen unabhängig vom Screeningergebnis erfasst und erfüllt werden.

Nach derzeitigem Stand der Forschung sollte insbesondere bei Patient*innen mit Analkarzinom eine Einschätzung der Lebensqualität erfolgen [163, 164]. Die Patient*innen leiden häufig unter sexuellen Dysfunktionen, welche sowohl für die Betroffenen selbst als auch für die Partner*innen eine große Belastung darstellen können [163, 164]. Je nach Art der Belastung sollten den Patient*innen unterstützende Angebote (z.B. sexualmedizinische Beratung, Hilfen bei der partnerschaftlichen Kommunikation) gemacht werden.

8.22.	Konsensbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Psychoonkologie]
EK	Die Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen soll entsprechend dem nach den Empfehlungen 8.18 bis 8.22 festgestellten individuellen Bedarf, dem Setting sowie der Krankheitsphase des Patienten (Erstdiagnose, Operation, adjuvante

8.22.	Konsensbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Psychoonkologie]
	Therapie, rezidivfreie Phase, Rezidivphase, palliative Phase) erfolgen und den Wunsch des Patienten berücksichtigen.
	Konsens

Die Indikation für eine psychoonkologische Versorgung erfolgt auf Basis des ermittelten klinischen Schweregrades und/oder auf Wunsch der Patient*innen. Neben dem Screeningergebnis soll zusätzlich der subjektive Patientenwunsch hinsichtlich einer psychoonkologischen Mitbehandlung erfragt werden.

9. Therapie des Analkarzinoms im Stadium I-III

Werner, Aigner, Koswig, Budach, Gaskins, Mosthaf, Raab, Rödel, Siegel

In der vorliegenden Langfassung findet sich keine ausführliche Darstellung der systematischen Evidenzaufarbeitung und ihrer Ergebnisse im Detail.

Die ausführliche Darstellung der Methoden und Ergebnisse, einschließlich der Evidenz- und GRADE Summary of Findings-Tabellen, findet sich im separat publizierten Evidenzbericht.

9.1. Lokale Exzision oder Radio(chemo)therapie in frühen Stadien (SISCCA, Stadium I)

9.1.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Analrandkarzinome mit einem Durchmesser <2 cm ohne regionale oder Fernmetastasen (<u>Stadium I</u>) sollen unter Berücksichtigung eines adäquaten Sicherheitsabstands (0,5 cm) lokal exzidiert werden.
GRADE Sehr gering (⊕○○○)	Vergleich von lokaler Exzision vs. Radiochemotherapie, indirekte Evidenz aus retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien, überwiegend zum Analkanalkarzinom: Chai et al. 2018 [106]; Chakrabarti et al. 2019 [165]; Jelinek et al. 2015 [166]; Deshmukh et al. 2018 [107] – detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht Kapitel 3.2.1</u>
Sehr gering (⊕○○○)	OS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 1,07 (95%-KI: 0,80–1,44)
Sehr gering (⊕○○○)	PFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,94 (95%-KI: 0,09–9,44)
Sehr gering (⊕○○○)	Rezidiv: keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 1,26 (95%-KI: 0,03–45,83)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	QoL, CFS, Stuhlinkontinenz, CR, CSS/CSM, EFS, LC/LRC, Spätmorbidität, LF
Weitere Ergebnisse:	Keine stat. sign. Unterschiede bzgl. behandlungsassoziierte Todesfälle (GRADE: sehr gering). In einer retrospektiven, nicht-vergleichenden Kohortenstudie (Kynaston et al. 2018 [108]) wurden bei lokaler Exzision von Tumoren des Analkanals R1-Resektionen häufiger (86%) beobachtet als bei Tumoren des Analrands (48%).
	Starker Konsens

9.2.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Analkanalkarzinome mit einem Durchmesser <2 cm ohne regionale oder Fernmetastasen (<u>Stadium I</u>) sollten mittels primärer kombinierter Radiochemotherapie behandelt werden.
GRADE Sehr gering (⊕○○○)	Vergleich von lokaler Exzision vs. Radiochemotherapie, Evidenz aus retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien: Chai et al. 2018 [106]; Chakrabarti et al. 2019 [165]; Jelinek et al. 2015 [166]; Deshmukh et al. 2018 [107] – detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe Evidenzbericht Kapitel 3.2.1
Sehr gering (⊕○○○)	OS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 1,07 (95%-KI: 0,80–1,44)
Sehr gering (⊕○○○)	PFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,94 (95%-KI: 0,09–9,44)
Sehr gering (⊕○○○)	Rezidiv: keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 1,26 (95%-KI: 0,03–45,83)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	QoL, CFS, Stuhlinkontinenz, CR, CSS/CSM, EFS, LC/LRC, Spätmorbidität, LF, Vaginalstenose
Weitere Ergebnisse:	Keine stat. sign. Unterschiede bzgl. behandlungsassoziierte Todesfälle (GRADE: Sehr gering (⊕○○○)). In einer retrospektiven, nicht-vergleichenden Kohortenstudie (Kynaston et al. 2018 [108]) wurden bei lokaler Exzision von Tumoren des Analkanals R1-Resektionen häufiger (86%) beobachtet als bei Tumoren des Analrands (48%).
	Starker Konsens

9.3.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Alternativ kann bei Analkanalkarzinomen mit einem Durchmesser <2 cm ohne regionale oder Fernmetastasen (<u>Stadium I</u>) eine alleinige R0-Exzision erwogen werden .
GRADE Sehr gering (⊕○○○)	Vergleich von lokaler Exzision vs. Radiochemotherapie, Evidenz aus retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien: Chai et al. 2018 [106]; Chakrabarti et al. 2019 [165]; Jelinek et al. 2015 [166]; Deshmukh et al. 2018 [107] – detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe Evidenzbericht Kapitel 3.2.1
Sehr gering (⊕○○○)	OS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 1,07 (95%-KI: 0,80–1,44)
Sehr gering (⊕○○○)	PFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,94 (95%-KI: 0,09–9,44)
Sehr gering (⊕○○○)	Rezidiv: keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 1,26 (95%-KI: 0,03–45,83)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	QoL, CFS, Stuhlinkontinenz, CR, CSS/CSM, EFS, LC/LRC, Spätmorbidität, LF, Vaginalstenose
Weitere Ergebnisse:	Keine stat. sign. Unterschiede bzgl. behandlungsassoziierte Todesfälle (GRADE: Sehr gering (⊕○○○)). In einer retrospektiven, nicht-vergleichenden Kohortenstudie (Kynaston et al. 2018 [108]) wurden bei lokaler Exzision von Tumoren des Analkanals R1-Resektionen häufiger (86%) beobachtet als bei Tumoren des Analrands (48%).
	Starker Konsens

Für den Vergleich einer alleinigen lokalen Exzision mit der Durchführung einer Radiochemotherapie bei Patient*innen mit frühem Analkarzinom (SISCCA, Stadium I) wurden drei vergleichende Beobachtungsstudien [106, 165, 166] eingeschlossen. Für den Vergleich einer alleinigen lokalen Exzision mit einer Radiotherapie wurde eine vergleichende Beobachtungsstudie [107] eingeschlossen. Darüber hinaus schlossen wir zwei nicht-vergleichende Kohortenstudien [108, 167] ein (ausschließlich narrative Darstellung).

Chai et al. [106] werteten Daten von Patient*innen mit Stadium I Analkanalkarzinom aus der US National Cancer Database aus. Chakrabarti et al. [165] werteten im Rahmen eines retrospektiven Chart-Reviews Daten von Patient*innen mit Stadium I Analkanalkarzinom der Mayo Klinik aus. Jelinek et al. [166] werteten retrospektiv Patientendaten (SISCCA oder Stadium I Analkarzinom) eines Zentrums aus. Deshmukh et al. [107] werteten unter Verwendung einer Propensity-score-Analyse Daten von älteren (>65 Jahre) Patient*innen mit Analkanalkarzinom aus der US SEER Datenbank und Medicare Claims aus. Aufgrund möglicher substanzieller Überschneidungen der Stichprobe mit den Daten aus der US National Cancer Database, die von Chai et al. [106] ausgewertet wurde, wurden aus der Publikation von Deshmukh et al. [107] ausschließlich die Daten für den Vergleich von lokaler Exzision mit alleiniger Radiotherapie ausgewertet. Im Rahmen einer Propensity-score Analyse ist es möglich, für bekannte und gemessene konfundierende Faktoren zu adjustieren. [168] Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe **Evidenzbericht Kapitel 3.2.1**) dargestellt.

Greenall et al. [167] werteten Daten von 31 Patient*innen mit Analrandkarzinom verschiedener Stadien retrospektiv aus, die eine alleinige lokale Exzision erhielten. Es zeigte sich nach 5 Jahren ein Gesamtüberleben von 67,7% (Kaplan Meier-Schätzer für die 5-Jahres-Überlebensrate: 88%), eine krankheits-spezifische Mortalität von 9,7%, eine Lokalrezidivrate von 41,9% und ein Rezidiv-freies Überleben von 35,5% der Teilnehmer*innen nach 5 Jahren. Bei Interpretation dieser Daten sind der Erhebungszeitraum (1950-1978) und somit die nicht den heutigen Anforderungen entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Standards und Umstände zu berücksichtigen. In der Studie wurden die Baselinedaten der 31 Patient*innen, die eine alleinige lokale Exzision erhielten, nicht separat berichtet. Die Rationale für differenzielle therapeutische Entscheidungen für die behandelten Patient*innen wurde nicht berichtet.

Kynaston et al. [108] werteten in einer retrospektiven Auswertung der Patientendaten eines Zentrums die Daten von 42 Patienten mit Stadium I-II (T1 oder frühes T2) Analkarzinom, die primär mit alleiniger Exzision behandelt wurden, aus. Nach 5 Jahren lag das Gesamtüberleben bei 95% der eingeschlossenen Patienten. Bei Teilnehmern mit Beteiligung des Analkanals waren R1-Resektionen häufiger (86%) als bei Teilnehmer mit Analrandkarzinom (48%). Teilnehmer mit R1-Resektion erhielten zusätzlich zur lokalen Exzision eine Radiochemotherapie.

Fazit: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen eine alleinige lokale Exzision alternativ zur Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie für Patient*innen mit frühen Stadien des Analkarzinoms formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patientendaten. Die „best-verfügbare“ Evidenz stammt aus register-basierten retrospektiven Auswertungen [106, 107] von Endpunkten für Patient*innen mit Stadium I Analkanalkarzinom. Sowohl für Patient*innen mit Primärtumor <1 cm als auch >1 cm Durchmesser zeigt sich kein Unterschied zwischen alleiniger Exzision und Radiochemotherapie bezüglich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens [106] (GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer). Für ältere (>65 Jahre) Patient*innen mit Analkanalkarzinom zeigt sich zudem kein Unterschied zwischen alleiniger Exzision und alleiniger Radiotherapie [107] (GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer). Wichtigste Einschränkungen dieser Studien sind die fehlenden Informationen zur Rationale für die jeweilige Therapieentscheidung. Für alle weiteren untersuchten Endpunkte ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der alleinigen lokalen Exzision oder einer Radiochemotherapie. Die Empfehlungen beruhen neben den verfügbaren Daten vorwiegend auf Konsens der Leitliniengruppe, gängiger Praxis sowie internationalen Leitlinienempfehlungen [16-18, 91].

Wird eine therapeutische R0-Exzision angestrebt, ist die Dokumentation der Schnitttrandfreiheit durch die Pathologie allseits (auch zur Tiefe) erforderlich und das Präparat soll zur Beurteilbarkeit entsprechend vorbereitet sein, d.h. eine eindeutige Präparatemarkierung enthalten (siehe Empfehlung 6.10.).

9.2. Radiochemotherapie nach inkompletter Exzision in frühen Stadien

9.4.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Behandlung lokalisierter Analkanalkarzinome (<u>Stadium I</u>) <u>nach inkompletter Exzision</u> soll eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt werden.
GRADE : keine Daten aus vergleichenden Studien vorliegend	Keine vergleichenden Studien vorliegend, siehe <u>Evidenzbericht, Kapitel 3.2.2</u>
	Starker Konsens

9.5.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Alternativ kann zur Behandlung lokalisierter Analkanalkarzinome (<u>Stadium I</u>) <u>nach inkompletter Exzision</u> eine Nachexzision erwogen werden.
GRADE : keine Daten aus vergleichenden Studien vorliegend	Keine vergleichenden Studien vorliegend, siehe <u>Evidenzbericht, Kapitel 3.2.2</u>
	Starker Konsens

Eine inkomplette Exzision eines Analkarzinoms kann sich vor allem aus zwei möglichen Situationen ergeben: 1.) eine alleinige lokale Exzision des Analkarzinoms war geplant, die R0-Resektion jedoch nicht ohne erwartete resultierende funktionelle Defizite möglich; 2.) es handelt sich bei dem Analkarzinom um einen Zufallsbefund bei histopathologischer Aufarbeitung eines sonstigen Exzidats aus dem Bereich des Analkanals oder -randes.

Kontrollierte Studien mit der dezidierten Frage nach dem Vorgehen in der spezifischen Situation einer inkompletten Exzision eines Analkarzinoms in frühen Stadien liegen nicht vor. Eine retrospektive Studie berichtet unkontrollierte Daten einer Kohorte von 21 Patient*innen mit lokalisertem Analkarzinom (Stadium I und II), die nach inkompletter Exzision eine kombinierte Radiochemotherapie mit reduzierter Strahlendosis (30 Gy in 15 Fraktionen über 3 Wochen) erhielten [169]. Das Gesamtüberleben nach einem medianen Follow-up von 42 Monaten (Range 5-67) lag bei 100%, mit einem Lokalrezidiv bei einem Patienten (4,7%), einem 5-Jahres Rezidiv-freien Überleben von 92% (extrahiert aus Kaplan-Meier-Kurve) und keinen aufgetretenen Fernmetastasen. Es traten die folgenden Grad 3-4 akuten Toxizitäten auf: Haut, 0/21 (0,0%); febrile Neutropenie, 0/21 (0,0%);

Leukopenie, 1/21 (4,8%); Neutropenie, 1/21 (4,8%); Thrombocytopenie, 1/21 (4,8%); Diarrhoe, 1/21 (4,8%); Nausea, 1/21 (4,8%); Erbrechen, 0/21 (0,0%). Das Auftreten später kutaner Radionekrosen (Grad 3-4) wurde nicht beobachtet.

Fazit: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen eine Radiochemotherapie mit verringerter Strahlendosis für Patient*innen mit lokalisierten Stadien des Analkarzinoms nach inkompletter Exzision formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich ausschließlich auf die retrospektive und nicht-kontrollierte Auswertung der Daten von Patienten eines Zentrums. [169]

9.3. Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie

Für den Vergleich einer kombinierten Radiochemotherapie mit alleiniger Radiotherapie bei Patient*innen mit Analkarzinom wurden zwei RCTs (Analkarzinome der Stadien II-III) [72, 128, 170, 171] und drei retrospektive vergleichende Beobachtungsstudien (Analkarzinome der Stadien I-II; darunter eine register-basierte vergleichende Kohortenstudie mit Propensity-score-Analyse von Outcomes bei älteren Patient*innen mit Stadium I Analkarzinom) [172-174] eingeschlossen. Aufgrund der abweichenden Studienpopulationen und Studiendesigns werden diese im Folgenden separat berichtet.

9.3.1. Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie in Stadium I

9.6.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei <u>älteren oder multimorbiden</u> Patient*innen mit Analkarzinom mit einem Durchmesser <2 cm ohne regionale oder Fernmetastasen (<u>Stadium I</u>) kann anstatt einer kombinierten Radiochemotherapie die Durchführung einer alleinigen Radiotherapie erwogen werden .
GRADE: Sehr gering (⊕○○○)	Vergleich von Radiochemotherapie vs. Radiotherapie (Stadien I–II), Evidenz aus drei retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien: Buckstein et al. 2018 [172]; De Bari et al. 2015 [173]; Zilli et al. 2012 [174] – detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe Evidenzbericht Kapitel 3.2.3.1
Sehr gering (⊕○○○)	OS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,70 (95%-KI: 0,48–1,00)
Sehr gering (⊕○○○)	CSS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,57 (95%-KI: 0,29–1,12)
Sehr gering (⊕○○○)	LRC: keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 1,12 (95%-KI: 0,96–1,29)
Sehr gering (⊕○○○)	RFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,70 (95%-KI: 0,37–1,34)
Sehr gering (⊕○○○)	CFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 1,10 (95%-KI: 0,49–2,46)
Sehr gering (⊕○○○)	Spätmorbidität (Grad 3/4): keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 1,51 (95%-KI: 0,74–3,11)
‚Kritische Endpunkte‘, zu denen keine Daten vorlagen:	QoL, Stuhlinkontinenz, CR, EFS, LF, PFS, Vaginalstenose
Weitere Ergebnisse:	Statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Schmerzen (GRADE: gering), Erbrechen (GRADE: moderat), Proktitis (GRADE: gering) und Neutropenie (GRADE: moderat) unter Radiochemotherapie im Vergleich zu Radiotherapie. Keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. akuter und später kutaner Toxizität (Grad 3/4), akuter und später anorektaler Toxizität (Grad 3/4) sowie akuter und später Toxizität der Blase und Vulva (Grad 3/4) [GRADE: sehr gering].
	Konsens

Für den Vergleich von alleiniger Radiotherapie mit Radiochemotherapie bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-II wurden drei retrospektive vergleichende Beobachtungsstudien [172-174] eingeschlossen. Buckstein et al. [172] werteten im Rahmen einer register-basierten Propensity-score-Analyse die Effektivität und unerwünschten Wirkungen von alleiniger Radiotherapie im Vergleich zur Radiochemotherapie bei älteren Patient*innen mit Stadium I Analkarzinom (Alter 55-85 Jahre, Medicare USA) aus. Für die Radiochemotherapie war ein 5-FU-basiertes Regime Einschlussbedingung, hinsichtlich der Radiotherapie wurden keine Einschlussbedingungen spezifiziert. Zwei weitere retrospektiv vergleichende Studien werteten Daten von Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-II aus jeweils einem [174] bzw. zwei [173] Zentren aus. In beiden Studien erhielten die Teilnehmer*innen mehrheitlich ein 5-FU-basiertes Chemotherapie-Regime. Für die Interpretation der Ergebnisse aus den beiden letztgenannten Studien gilt einschränkend, dass Patient*innen, die ausschließlich eine Radiotherapie erhielten, älter waren, mehr T1-Tumoren hatten, und teils einen schlechteren Performance Status hatten.

Fazit: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für eine alleinige Radiotherapie oder für eine kombinierte Radiochemotherapie bei Patienten mit lokalisierten Stadien des Analkarzinoms (Stadium I-II) formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich ausschließlich auf die retrospektive Auswertung der Daten von Patienten aus einem US-amerikanischen Register (propensity-score adjustiert) [172] sowie dreier Zentren [173, 174]. Insbesondere für ältere Patient*innen (56-85 Jahre) mit Stadium I Analkarzinomen zeigen sich keine signifikanten Vorteile der Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie hinsichtlich der Effektivität (GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer), bei zugleich hinsichtlich einiger unerwünschter Outcomes (Schmerzen, Erbrechen, Proktitis, Neutropenie) signifikant häufigerem Auftreten unter kombinierter Radiochemotherapie (GRADE: geringes bis moderates Vertrauen in den Effektschätzer, absolute Risikodifferenz gering). In den beiden Studien, deren Teilnehmer mehrheitlich Stadium II Analkarzinome aufwiesen [173, 174], zeigen sich teilweise signifikante Vorteile der kombinierten Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie hinsichtlich der Effektivität; jedoch sei bezüglich dieser Patientenpopulation auf die beiden im folgenden Abschnitt dargestellten RCTs verwiesen.

9.3.2. Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie in Stadium II-III

9.7.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Analkarzinome der <u>Stadien II-III</u> sollen mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt werden.
GRADE Gering (⊕⊕○○) bis Moderat (⊕⊕⊕○)	Vergleich von Radiochemotherapie vs. Radiotherapie (Stadien II-III): Evidenz aus zwei multizentrischen RCTs: ACT I (Arnott et al. 1996 [128], Northover et al. 2010 [171]) und Bartelink et al. 1997 [72] – detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe Evidenzbericht Kapitel 3.2.3.2
Gering (⊕⊕○○)	OS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,85 (95%-KI: 0,70–1,02)
Moderat (⊕⊕⊕○)	CSM: signifikanter Vorteil unter Radiochemotherapie, HR 0,67 (95%-KI: 0,51–0,88)
Gering (⊕⊕○○)	CR: signifikanter Vorteil unter Radiochemotherapie, RR 1,49 (95%-KI: 1,12–1,99)
Moderat (⊕⊕⊕○)	Rezidiv, Residuum, Interventionsbedarf: signifikanter Vorteil unter Radiochemotherapie, RR 0,58 (95%-KI: 0,48–0,70)
Moderat (⊕⊕⊕○)	RFS: signifikanter Vorteil unter Radiochemotherapie, HR 0,70 (95%-KI: 0,58–0,84)
Gering (⊕⊕○○)	EFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,80 (95%-KI: 0,49–1,29)
Gering (⊕⊕○○)	CFS: signifikanter Vorteil unter Radiochemotherapie, HR 0,71 (95%-KI: 0,53–0,95)
Moderat (⊕⊕⊕○)	Spätmorbidität (Grad 3/4): keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 1,10 (95%-KI: 0,90–1,35)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	QoL, Stuhlinkontinenz, PFS, LF, (Vaginalstenose)
Weitere Ergebnisse:	<p>Statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Frühmorbidität (GRADE: moderat), Diarrhoe (Grad 3/4) bzw. schwerer gastrointestinaler Toxizität (GRADE: hoch), analer Ulzeration (GRADE: moderat), Leukopenie (GRADE: hoch) und Thrombozytopenie (GRADE: hoch) unter Radiochemotherapie im Vergleich zu Radiotherapie.</p> <p>Keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Therapie-assoziiierter Todesfälle (GRADE: gering), kutaner Toxizität (GRADE: moderat), Dermatitis (Grad 3/4, bzw. „schwer“) (GRADE: gering), Radionekrose, Ulzeration (GRADE: moderat), schwerer Fibrose (GRADE: gering), später kutaner Toxizität (GRADE: moderat), gastrointestinaler Toxizität (GRADE: moderat), später gastrointestinaler Toxizität (GRADE: moderat), rektaler Stenose (GRADE: gering), urogenitaler Toxizität, schweren urogenitalen unerwünschten Wirkungen, und späten urogenitalen unerwünschten Wirkungen (jeweils GRADE: moderat).</p>
	Starker Konsens

Für den Vergleich von alleiniger Radiotherapie mit Radiochemotherapie bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien II-III wurden zwei multizentrische RCTs [72, 128, 171] eingeschlossen, in beiden Studien wurden Teilnehmer*innen mit Analkanal- und Analrandkarzinomen eingeschlossen, insgesamt 585 bzw. 110 Tln. In beiden Studien bestand die Radiotherapie aus 45 Gy in 4-5 Wochen sowie einem Boost von 15 bis 25 Gy, der jedoch in unterschiedlicher Dosierung nur bei lokalem Ansprechen eingesetzt wurde. Als Chemotherapie wurde in beiden Studien ein Regime mit 5-FU und Mitomycin eingesetzt (Nigro-Protokoll).

Fazit: Es liegen zwei RCTs [72, 128, 171] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für eine alleinige Radiotherapie oder für eine kombinierte Radiochemotherapie bei Patienten mit lokoregionalen Stadien des Analkarzinoms (Stadium II-III) erstellt

werden kann. Für die Interpretation der Ergebnisse gilt einschränkend, dass keine separate Darstellung hinsichtlich verschiedener Lokalisationen (Analkanal- vs. Analrandkarzinom), Stadien, Geschlechter oder Komorbiditäten vorliegt. Zusammenfassend zeigen sich hinsichtlich verschiedener Effektivitätsendpunkte (krankheits-spezifische Mortalität, vollständiges Ansprechen, Rezidiv- und Stoma-freies Überleben) signifikante Vorteile für die Durchführung der kombinierten Radiochemotherapie (GRADE: geringes bis moderates Vertrauen in die Effektschätzer), bei zugleich bestehenden Nachteilen hinsichtlich einzelner früher und später unerwünschter Ereignisse (Frühmorbidity, Diarrhoe, gastrointestinale Toxizität, anale Ulzeration, Hämatoxizität).

9.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alternativ kann bei Analrandkarzinomen im <u>Stadium IIA</u> (T2N0M0) die Durchführung einer alleinigen Exzision mit adäquatem Sicherheitsabstand (0,5 cm) erwogen werden .
	Konsens

Wie in Abschnitt 9.1.1 dargestellt, liegen keine Studien vor, die für das Analrandkarzinom eine chirurgische mit einer radioonkologischen Behandlung vergleichen. Es entspricht einem Konsens in der Leitliniengruppe, dass bei Analrandkarzinomen im Stadium IIA (T2N0M0) die alleinige Exzision anstatt der Durchführung einer kombinierten Radiochemotherapie erwogen werden kann.

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Kontraindikationen gegen die Durchführung einer Radiochemotherapie oder Radiotherapie soll die primäre operative Therapie des Analrand- oder Analkanalkarzinoms erfolgen.
	Starker Konsens

Liegt eine Kontraindikation gegen die Durchführung einer primären Radiochemotherapie vor (z.B. ausgedehnte anogenitale Fistelung bis hin zur Kloakenbildung bei einschmelzenden Tumoren, komplexe Abszedierung ohne Möglichkeit der perkutanen oder transanal Drainage, Vorbestrahlung ohne entsprechende Strahlenreserve), soll auch für Analkarzinome im Stadium II-III die primäre operative Therapie erfolgen. Das Ausmaß dieses Eingriffs hängt von der Ausdehnung des Befundes ab.

9.4. Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit 5-FU alleine

9.10.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie sollen Analkarzinome der <u>Stadien II-III</u> mit einem Chemotherapie-Regime aus Mitomycin und 5-FU behandelt werden.
GRADE Moderat (⊕⊕⊕○) bis Hoch (⊕⊕⊕⊕)	Vergleich von Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-FU vs. Radiochemotherapie mit 5-FU alleine, Evidenz aus einer multizentrischen RCT: Flam et al. 1996 [175] – detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht Kapitel 3.2.4</u>
Moderat (⊕⊕⊕○)	OS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,76 (95%-KI: 0,47–1,21)
Hoch (⊕⊕⊕⊕)	CR: Gleichwertigkeit der Interventionen, RR 1,03 (95%-KI: 0,92–1,15)
Hoch (⊕⊕⊕⊕)	RFS: signifikanter Vorteil unter Radiochemotherapie mit MMC+5-FU, HR 0,50 (95%-KI: 0,33–0,76)
Moderat (⊕⊕⊕○)	CFS: signifikanter Vorteil unter Radiochemotherapie mit MMC+5-FU, HR 0,59 (95%-KI: 0,39–0,90)
Moderat (⊕⊕⊕○)	Spätmorbidität: keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 6,95 (95%-KI: 0,87–55,80)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	QoL, Stuhlinkontinenz, CSS/CSM, PFS, EFS, LC/LRC, LF, (Vaginalstenose)
Weitere Ergebnisse:	Statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Frühmorbidität (GRADE: hoch) und Toxizität (Grad 4, früh und spät) (GRADE: hoch) unter Radiochemotherapie mit MMC+5-FU im Vergleich zu Radiochemotherapie mit 5-FU alleine. Keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Therapie-assoziiierter Todesfälle (GRADE: moderat).
	Starker Konsens

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin mit einer Radiochemotherapie ausschließlich mit 5-FU bei Patient*innen mit Analkanalkarzinom der Stadien I-III wurde eine multizentrische RCT [175] eingeschlossen, in der Ergebnisse von 291 Teilnehmer*innen berichtet wurden. In beiden Gruppen wurde 5-FU in einer Dosis von 1000 mg/m² an den Tagen d1–4 und d29–32 verabreicht; Teilnehmer*innen der Interventionsgruppe erhielten zudem Mitomycin 10 mg/m², an den Tagen d1 und d29 (im Fall von Hämatoxizität in verringerter Dosierung während des zweiten Zyklus). Beide Gruppen erhielten eine Radiotherapie mit 45-50,4 Gy in 25 Fraktionen.

Fazit: Es liegt eine RCT [175] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für eine Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin oder für eine Radiochemotherapie nur mit 5-FU bei Patienten mit lokoregionalen Stadien des Analkarzinoms (Stadium I-III) erstellt werden kann. Zusammenfassend zeigen sich – bei gleichzeitig bestehender Äquivalenz der beiden Regime hinsichtlich der kompletten Remission – signifikante Vorteile bezüglich des Rezidiv- und Stoma-freien Überlebens für das kombinierte Chemotherapie-Regime (GRADE: moderates bis hohes Vertrauen in die Effektschätzer). Die nach T-Stadien stratifizierte Analyse zeigt, dass sich der signifikante Vorteil bezgl. des Stoma-freien Überlebens für das kombinierte Chemotherapie-Regime auf T3- und T4-Tumore beschränkt, nicht jedoch T1- und T2-Tumore betrifft. [175] Zugleich bestehen Nachteile

des kombinierten Therapie-Regimes hinsichtlich einer häufiger auftretenden Frühmorbidität sowie der frühen und späten kutanen Toxizität (GRADE: hohes Vertrauen in die Effektschätzer).

9.5. Radiochemotherapie mit 5-FU und CDDP oder mit CDDP alleine

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit 5-FU und Cisplatin zu Radiochemotherapie ausschließlich mit Cisplatin bei Patient*innen mit Anal~~kanal~~karzinom der Stadien I-III wurde eine monozentrische RCT [176] eingeschlossen, in der Ergebnisse von 26 Teilnehmern berichtet wurden. Zu dieser Studie liegt jedoch ausschließlich eine Publikation als Konferenzabstract vor, eine entsprechende Publikation der Daten in einer begutachteten Fachzeitschrift wurde nicht identifiziert. Die Studienteilnehmer erhielten in den Gruppen Cisplatin in unterschiedlichen Verabreichungsmodi (80mg/m² an d2 vs. 30mg/m² an d1-3), so dass in der Studie nicht ausschließlich die Ergänzung von 5-FU zu einem Cisplatin-basierten Regime untersucht wird. 5-FU wurde in einer verhältnismäßig hohen Dosis von 1800 mg/m² an den Tagen d1–4 verabreicht. Beide Gruppen erhielten eine Radiotherapie mit 30 Gy in 10 Fraktionen sowie einen Brachytherapie-Boost (15-25 Gy).

Ergebnisse (Zusammenfassung): Unter Radiochemotherapie mit 5-FU und CDDP Gleichwertigkeit bzgl. OS (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING); kein statistisch signifikanter Vorteil bzgl. CR (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING); keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Grad 3 Morbidität (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING); keine statistisch signifikanten Unterschiede für die in der Studie untersuchten Endpunkte. Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Lebensqualität, Stuhlinkontinenz, Störungen der Sexualfunktion, PFS, EFS) liegen keine Daten vor; detaillierte Ergebnisse finden sich im Evidenzbericht, Kapitel 3.2.5.

Fazit: Es liegt eine RCT [176] vor, deren Ergebnisse jedoch aufgrund der geringen Studiengröße und des Fehlens einer Publikation der Daten in einer begutachteten Fachzeitschrift nur von limitierter Aussagekraft sind. In der Studie zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des vollständigen Ansprechens (GRADE: sehr geringes Vertrauen in die Effektschätzer). Unerwünschte Ereignisse im Sinne einer drittgradigen Morbidität traten in der Gruppe, die die kombinierte Chemotherapie erhielt, häufiger auf, aber diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (GRADE: sehr geringes Vertrauen in die Effektschätzer).

Aufgrund der hier dargestellten Ergebnisse ergibt sich keine Ergänzung oder Änderung der sonstigen, in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen. Die Forschungsfrage dieser Studie wird als nicht prioritär gesehen.

9.6. Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit CDDP und 5-FU

9.11.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie zur Behandlung von Analkarzinomen der <u>Stadien II-III</u> kann alternativ zu einem Chemotherapie-Regime aus Mitomycin und 5-FU ein Chemotherapie-Regime aus Cisplatin und 5-FU erwogen werden .
GRADE Moderat (⊕⊕⊕○) bis Hoch (⊕⊕⊕⊕)	Vergleich von Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-FU vs. Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-FU: Ergebnisse aus zwei multizentrischen randomisierten Studien: RTOG 98-11 (Ajani et al. 2008 [177], Gunderson et al. 2012 [178]) und ACT II (James et al. 2013 [179], Glynne-Jones et al. 2014 [150]) – detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe Evidenzbericht Kapitel 3.2.6
Moderat (⊕⊕⊕○)	OS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,84 (95%-KI: 0,65–1,08)
Moderat (⊕⊕⊕○)	CSM: keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 0,71 (95%-KI: 0,39–1,31)
Hoch (⊕⊕⊕⊕)	CR: Gleichwertigkeit der Interventionen, RR 1,01 (95%-KI: 0,97–1,06)
Moderat (⊕⊕⊕○)	LF (Residuum/lokaler Progress): keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 0,91 (95%-KI: 0,61–1,36)
Moderat (⊕⊕⊕○)	DFS: stat. signifikanter Vorteil unter Radiochemotherapie mit MMC+5-FU, HR 0,72 (95%-KI: 0,57–0,91)
Moderat (⊕⊕⊕○)	PFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 1,05 (95%-KI: 0,84–1,33)
Moderat (⊕⊕⊕○)	CFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,87 (95%-KI: 0,71–1,07)
Moderat (⊕⊕⊕○)	Spätmorbidität: keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 1,25 (95%-KI: 0,78–2,00)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	QoL, Stuhlinkontinenz, EFS, LC/LRC, (Vaginalstenose)
Weitere Ergebnisse:	Gleichwertigkeit der Interventionen bzgl. Frühmorbidität (Grad 3/4) und kutaner Toxizität (Grad 3/4) (GRADE: hoch). Statistisch signifikant häufigeres Auftreten von hämatologischen unerwünschten Wirkungen (GRADE: hoch) unter Radiochemotherapie mit MMC + 5-FU im Vergleich zu Radiochemotherapie mit Cisplatin + 5-FU. Keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Fernmetastasen (GRADE: moderat), therapie-assoziierten Todesfällen (GRADE: moderat), Schmerzen (Grad 3/4) (GRADE: moderat), früher und später kutaner Toxizität (Grad 3/4) (GRADE: moderat), sowie Zweitneoplasien nach Therapie (GRADE: gering).
	Starker Konsens

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin zu Radiochemotherapie mit 5-FU und Cisplatin bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III wurden zwei multizentrische RCTs [150, 177-179] eingeschlossen. Bei der Studie ACT II [150, 179] handelt es sich um eine 2x2-faktorielle RCT, in der eine Radiochemotherapie mit 5-FU und Cisplatin im Vergleich zu 5-FU und Mitomycin, jeweils mit und ohne Erhaltungstherapie mit 5-FU und Cisplatin, hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit zur Behandlung der Stadien I-III des Analkarzinoms untersucht wurde. Für den hier dargestellten Vergleich wurden jeweils Daten aus den Studienarmen mit und ohne Erhaltungstherapie gepoolt. In der zweiten RCT [177, 178], die für den hier dargestellten Vergleich herangezogen werden konnte, wurde eine Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin mit einer Radiochemotherapie mit 5-FU und Cisplatin in Kombination mit einer Cisplatin-basierten Induktionschemotherapie zur Behandlung des Analkarzinoms der Stadien II-III verglichen.

Fazit: Es liegen zwei RCTs [150, 177-179] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für eine Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-FU oder für eine Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-FU bei Patient*innen mit lokoregionalen Stadien des Analkarzinoms (Stadium I-III) erstellt werden kann. Einschränkend gilt zu beachten, dass in den beiden Studien abweichende Chemotherapieprotokolle verwendet wurden – in der einen RCT [177, 178] wurde im Cisplatin-basierten Studienarm zusätzlich eine Induktionstherapie durchgeführt, die die Teilnehmer im Mitomycin-basierten Studienarm nicht erhielten, und in der zweiten RCT [150, 179] wurden die Daten der jeweiligen Subgruppen mit und ohne Erhaltungstherapie gepoolt. Zusammenfassend zeigen sich – bei gleichzeitig bestehender Äquivalenz der beiden Regime hinsichtlich des lokalen Ansprechens nach 26 Wochen, der Frühmortalität und kutanen Toxizität (GRADE: hohes Vertrauen in den Effektschätzer) – signifikante Vorteile bezüglich des krankheitsfreien Überlebens für das Mitomycin-basierte Chemotherapie-Regime (GRADE: moderates Vertrauen in den Effektschätzer). Der gepoolte Effektschätzer für das Gesamtüberleben weist keine statistisch signifikanten Unterschiede auf; hier ist zu beachten, dass jedoch eine der Studien [177, 178] einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der krankheitsspezifischen Mortalität für das Mitomycin-basierte Regime nachweisen konnte. Nachteile des Mitomycin-basierten Regimes zeigen sich hinsichtlich häufiger auftretender hämatologischer unerwünschter Wirkungen (GRADE: hohes Vertrauen in den Effektschätzer).

9.7. Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CDDP

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-FU zu Mitomycin und Cisplatin bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien II-III wurde eine multizentrische RCT [180] eingeschlossen, in der Ergebnisse von 76 Teilnehmer*innen berichtet wurden. In beiden Gruppen wurde Mitomycin in einer Dosis von 10 mg/m² an den Tagen d1 des ersten und zweiten Zyklus verabreicht. Teilnehmer der 5-FU-basierten Chemotherapie-Gruppe erhielten zudem 5-FU 200 mg/m², als kontinuierliche Infusion an den Tagen d1-26 bzw. d1-17 im Rahmen des ersten und zweiten Zyklus; Teilnehmer der Cisplatin-basierten Chemotherapiegruppe erhielten 25 mg/m² wöchentlich während beider Zyklen. Beide Gruppen erhielten eine Radiotherapie mit 36 Gy in 20 Fraktionen während des ersten Zyklus und einen zweiten Zyklus nach einer Pause von 2 bis 5 Wochen.

Ergebnisse (Zusammenfassung): Unter Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU Gleichwertigkeit bzgl. OS (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERAT); kein statistisch signifikanter Vorteil bzgl. CR, Residuum oder lokaler Progress, PFS und EFS (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERAT). Unter Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU statistisch signifikant selteneres Auftreten von Grad 3 Leukopenie (GRADE: ⊕⊕⊕⊕ HOCH), kein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Stomaanlagen bei rektalen Komplikationen, Grad 3 Proktitis, rektalen Blutungen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Grad 4 Mucositis, Grad 3 Dermatitis (genital und perineal) und Grad 3 Thrombozytopenie (GRADE: ⊕⊕○○ GERING bis ⊕⊕⊕○ MODERAT). Detaillierte Ergebnisse finden sich im Evidenzbericht, Kapitel 3.2.7.

Fazit: Es liegt eine RCT [180] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für eine Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-FU oder für eine Radiochemotherapie mit Mitomycin und Cisplatin bei Patient*innen mit lokoregionalen Stadien des Analkarzinoms (Stadium II-III) erstellt werden kann. Zusammenfassend zeigt sich eine Äquivalenz der beiden Regime hinsichtlich des Gesamtüberlebens nach einem medianen

Follow-up von 2 Jahren (GRADE: moderates Vertrauen in den Effektschätzer). Desweiteren bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Effektivitätsendpunkte. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich nur hinsichtlich der unter dem Cisplatin-basierten Regime häufiger auftretenden Grad 3 Leukopenie (GRADE: hohes Vertrauen in den Effektschätzer).

Die für diesen Vergleich identifizierten Studienergebnisse führten nicht zu Ergänzungen oder Veränderungen der Leitlinien-Empfehlungen.

9.8. Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CCB

9.12.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie mit einem Chemotherapie-Regime aus Mitomycin und 5-FU kann 5-FU durch Capecitabin ersetzt werden.
GRADE Sehr gering (⊕○○○)	Vergleich von Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-FU vs. Radiochemotherapie mit Mitomycin und Capecitabin: Ergebnisse aus vier vergleichenden Kohortenstudien: Goodman et al. 2017 [181], Jones et al. 2018 [182], Meulendijks et al. 2014 [183] und Peixoto et al. 2016 [184] – detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe Evidenzbericht Kapitel 3.2.8.
Sehr gering (⊕○○○)	OS: Gleichwertigkeit der Interventionen, RR 0,98 (95%-KI: 0,89–1,08)
Sehr gering (⊕○○○)	CR: Gleichwertigkeit der Interventionen, RR 1,01 (95%-KI: 0,91–1,11)
Sehr gering (⊕○○○)	DFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 1,13 (95%-KI: 0,65–1,95)
Sehr gering (⊕○○○)	CFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,66 (95%-KI: 0,28–1,54)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	QoL, Stuhlinkontinenz, CSS/CSM, PFS, EFS, LC/LRC, Spätmorbidität, LF, (Vaginalstenose)
Weitere Ergebnisse:	Statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Leukopenie (Grad 3/4) (GRADE: sehr gering) und Neutropenie (Grad 3/4) (GRADE: moderat) unter Radiochemotherapie mit MMC+5-FU im Vergleich zu Radiochemotherapie mit MMC+CCB. Keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Therapie-assoziiierter Mortalität, früher Toxizität (Grad 4), Toxizität (allgemein, Grad 3/4), Fatigue (Grad 2/3), gastrointestinale unerwünschte Wirkungen (Grad 3/4), Rate an Stomaanlagen während oder nach der Radiochemotherapie, Proktitis (Grad 2), Schmerzen anal, Diarrhoe, oraler Mukositis, Erbrechen, hämatologischer unerwünschter Wirkungen (Grad 3/4), Thrombozytopenie (Grad 3/4), Anämie (Grad 3/4), Dermatitis Grad 3/4, urogenitalen unerwünschten Wirkungen (Grad 3/4), und Zystitis Grad 2/3 [Bewertung für alle hier genannten Endpunkte GRADE: sehr gering].
	Starker Konsens

Es handelt sich bei Capecitabin um eine als orale Medikation verfügbare Prodrug von 5-FU. Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-FU zu einer Radiochemotherapie mit Mitomycin und Capecitabin bei Patientinnen und Patienten mit Analkarzinom der Stadien I-III wurden vier vergleichende Kohortenstudien [181-184] eingeschlossen, darunter eine multizentrische Kohortenstudie [182], im Rahmen derer Daten prospektiv erhoben wurden. Mitomycin wurde als Einfachdosis von 10-12 mg/m² an Tag d1 oder in zwei Zyklen (Tag d1 und d29) verabreicht. Im 5-FU-basierten Regime erhielten

die Patienten i.d.R. 1000 mg 5-FU / m² an den Tagen d1-4 und d29-32; im Capecitabin-basierten Regime i.d.R. 825 mg Capecitabin / m² 2x/d p.o. an den Radiotherapie-Tagen. Beide Gruppen erhielten eine Radiotherapie mit 45 bis 59 Gy, i.d.R. mit integriertem Boost.

Fazit: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für eine Radiochemotherapie mit Mitomycin in Kombination mit Capecitabin anstelle von 5-FU bei Patienten mit lokoregionalen Stadien des Analkarzinoms (Stadium II-III) erstellt werden kann. Bei Capecitabin handelt es sich um eine als orale Medikation verfügbare Prodrug von 5-FU. Einschränkung für die Interpretation der Daten ist der unvollständige Rücklauf an Daten bezüglich der Effektivitätseindpunkte in der prospektiven Beobachtungsstudie [182] und grundsätzlich die retrospektive Datenerhebung in den anderen Beobachtungsstudien [181, 183, 184]. Zusammenfassend zeigt sich eine Äquivalenz der beiden Regime hinsichtlich des Gesamtüberlebens und vollständigen Remission (GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer). Signifikante Unterschiede ergeben sich aus den vorliegenden Daten nur hinsichtlich der unter dem 5-FU-basierten Regime häufiger auftretenden Grad 3/4 Leukopenie und Neutropenie (GRADE: sehr geringes bzw. moderates Vertrauen in den Effektschätzer).

9.9. Radiochemotherapie mit 5-FU und 1 Zyklus MMC oder mit 5-FU und 2 Zyklen MMC

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit 5-FU und einem bzw. zwei Zyklen Mitomycin bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III wurden zwei retrospektiv vergleichende Kohortenstudien [185, 186] eingeschlossen. In beiden Studien wurde jeweils in beiden Gruppen 5-FU in einer Dosis von 1000 mg/m² an den Tagen d1-4 und d29-32 und Mitomycin in einer Dosis von 10 bzw. 10-15 mg/m² an den Tagen d1 und d29 bzw. nur an d1 verabreicht. Beide Gruppen erhielten eine Radiotherapie mit mindestens 45 Gy [186] bzw. mit 30 Gy plus Boost oder 54 Gy mit integriertem Boost [185].

Ergebnisse (Zusammenfassung): Unter Radiochemotherapie mit 5-FU und zwei Zyklen MMC im Vergleich zu einem Zyklus MMC keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile bzgl. OS, DSS, DFS, PFS und CFS (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING). Unter Radiochemotherapie mit 5-FU und zwei Zyklen MMC im Vergleich zu einem Zyklus MMC statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Toxizität (gesamt), hämatologischer Toxizität (Grad 2-4) und Leukopenie (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING; für alle genannten Endpunkte fragliche klinische Signifikanz); keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Therapieassoziierter Mortalität, Hospitalisierung, akuter und später Grad 3-4 Toxizität, Stomaanlage, gastrointestinaler, kutaner und urogenitaler Toxizität, Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING). Für die einzigen untersuchten Endpunkte, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen (Toxizität (gesamt), hämatologische Toxizität (Grad 2-4) und Leukopenie) liegt keine Bewertung der Relevanz der Endpunkte vor. Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Lebensqualität, Stuhlinkontinenz, Störungen der Sexualfunktion) liegen keine Daten vor. Detaillierte Ergebnisse finden sich im Evidenzbericht, Kapitel 3.2.9.

Fazit: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für eine Radiochemotherapie mit nur einem anstelle von zwei Zyklen Mitomycin in Kombination mit 5-FU bei Patienten mit lokoregionalen Stadien des Analkarzinoms (Stadium I-III) erstellt werden kann. In den eingeschlossenen Studien zeigen sich bezüglich der Effektivitätsparameter keine statistisch signifikanten Unterschiede

(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer). Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen zeigt sich in einer Studie für den Endpunkt ‚Toxizität gesamt‘ (overall toxicities) und in beiden Studien für Hämatotoxizität bzw. Leukopenie jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für die zweimalige Verabreichung von Mitomycin (GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer).

Die für diesen Vergleich identifizierten Studienergebnisse führten nicht zu Ergänzungen oder Veränderungen der Leitlinien-Empfehlungen. Die Durchführung der Radiochemotherapie mit zwei Zyklen Mitomycin stellt den Standard der Behandlung dar, von dem aber bei Auftreten relevanter Toxizität (insbesondere Hämatotoxizität) abzuweichen ist.

9.10. Radiochemotherapie mit oder ohne Induktions-Chemotherapie

9.13.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie soll keine Induktionschemotherapie durchgeführt werden.
GRADE Moderat (⊕⊕⊕○)	Vergleich von Radiochemotherapie mit Induktionschemotherapie vs. Radiochemotherapie ohne Induktionschemotherapie: Ergebnisse aus einer multizentrischen 2x2 faktoriellen randomisierten Studie: Peiffert et al. 2012 [187] (für den hier dargestellten Vergleich wurden jeweils Daten aus den Studienarmen mit Standard- und Hochdosis-Boost gepoolt berichtet) – detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe Evidenzbericht Kapitel 3.2.10.
Moderat (⊕⊕⊕○)	CFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,93 (95%-KI: 0,58–1,51)
‚Kritische Endpunkte‘, zu denen keine Daten vorlagen:	QoL, OS, Stuhlinkontinenz, RFS/DFS, CR, CSS/CSM, PFS, EFS, LC/LRC, Spätmorbidität, LF, (Vaginalstenose)
Weitere Ergebnisse:	<p>Statistisch signifikant häufigeres Auftreten von hämatologischen unerwünschten Wirkungen (Grad 3/4) unter Radiochemotherapie mit Induktionschemotherapie (GRADE: hoch).</p> <p>Keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Diarrhoe, Mukositis, Infektion und kardialen unerwünschten Wirkungen (jeweils Grad 3/4) (jeweilige Bewertung GRADE: moderat).</p> <p>In der Studie berichtete Ergebnisse ohne ausreichende Daten zur Durchführung eigener Auswertungen/Metaanalysen und GRADE-Bewertungen: keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. des 5-Jahres-Gesamtüberlebens, des 5-Jahres-Krankheitsspezifischen Überlebens, der 5-Jahres Lokalen Kontrolle und des 5-Jahres-Tumorfreen Überlebens zwischen den Gruppen.</p>
	Starker Konsens

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit Induktionschemotherapie zu einer Radiochemotherapie ohne Induktionschemotherapie bei Patient*innen mit Analkanalkarzinom der Stadien II-III wurde eine multizentrische RCT [187] eingeschlossen. Bei der Studie handelt es sich um eine 2x2-faktorielle RCT, in der eine Radiochemotherapie mit 5-FU und Cisplatin mit oder ohne Induktionschemotherapie, jeweils mit Standard- oder Hoch-Dosis-Boost zur Behandlung der Stadien II-III des Analkanalkarzinoms untersucht wurde. Für den hier dargestellten Vergleich wurden jeweils Daten aus den Studienarmen mit Standard- und Hochdosis-Boost gepoolt.

Fazit: Es liegt Evidenz aus einer RCT [187] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen die Durchführung einer Induktionschemotherapie vor der kombinierten Radiochemotherapie bei Patienten mit lokoregionalen Stadien des Analkarzinoms (Stadium II-III) erstellt werden kann. Zusammenfassend zeigen sich bezüglich des stomafreien Überlebens keine statistisch signifikanten Unterschiede (GRADE: moderates Vertrauen in den Effektschätzer). Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen zeigt sich jedoch für den Endpunkt Grad 3/4 hämatologische unerwünschte Wirkungen ein statistisch signifikanter Nachteil für die Induktionschemotherapie (GRADE: hohes Vertrauen in den Effektschätzer).

9.11. Radiochemotherapie mit oder ohne Erhaltungs-Chemotherapie

9.14.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie soll keine Erhaltungschemotherapie durchgeführt werden.
GRADE Moderat (⊕⊕⊕○)	Vergleich von Radiochemotherapie mit Erhaltungschemotherapie vs. Radiochemotherapie ohne Erhaltungschemotherapie: Ergebnisse aus einer multizentrischen 2x2 faktoriellen randomisierten Studie: ACT II (James et al. 2013 [179], Glynne-Jones et al. 2014 [150]) (für den hier dargestellten Vergleich wurden jeweils Daten aus den Cisplatin- und Mitomycin-basierten Studienarmen gepoolt berichtet) – detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe Evidenzbericht Kapitel 3.2.11.
Moderat (⊕⊕⊕○)	OS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 1,07 (95%-KI: 0,81–1,41)
Moderat (⊕⊕⊕○)	CSS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 1,11 (95%-KI: 0,80–1,54)
Moderat (⊕⊕⊕○)	PFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,95 (95%-KI: 0,75–1,21)
Moderat (⊕⊕⊕○)	CFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,87 (95%-KI: 0,69–1,10)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	QoL, Stuhlinkontinenz, RFS/DFS, CR, EFS, LC/LRC, Spätmorbidität, LF, (Vaginalstenose)
Weitere Ergebnisse:	Keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Therapie-assoziierten Todesfällen (GRADE: moderat).
	Starker Konsens

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit Erhaltungschemotherapie zu einer Radiochemotherapie ohne Erhaltungschemotherapie bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III wurde eine multizentrische RCT [150, 179] eingeschlossen. Bei der Studie handelt es sich um eine 2x2-faktorielle RCT, in der eine Radiochemotherapie mit 5-FU und Cisplatin im Vergleich zu 5-FU und Mitomycin, jeweils mit und ohne Erhaltungschemotherapie mit 5-FU und Cisplatin, hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit zur Behandlung der Stadien I-III des Analkarzinoms untersucht wurde. Für den hier dargestellten Vergleich wurden jeweils Daten aus den Cisplatin- und Mitomycin-basierten Chemotherapie-Studienarmen gepoolt.

Fazit: Es liegt Evidenz aus einer RCT [150, 179] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen die Durchführung einer Erhaltungschemotherapie nach der kombinierten Radiochemotherapie bei Patienten mit lokoregionalen Stadien

des Analkanalkarzinoms (Stadium I-III) erstellt werden kann. Hinsichtlich aller in der Studie untersuchten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (GRADE: moderates Vertrauen in den Effektschätzer).

9.12. Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder mit Standarddosis-Radiotherapie

9.15.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie soll die Dosis der Radiotherapie nicht mehr als 59,4 Gy betragen.
GRADE Sehr gering (⊕○○○)	Vergleich von Radiochemotherapie mit Hochdosisradiotherapie ($\geq 59,4$ Gy) vs. Radiochemotherapie mit Standarddosisradiotherapie ($< 59,4$ Gy), Evidenz aus einer registerbasierten vergleichenden Kohortenstudie: Prasad et al. 2018 [188] – detaillierte Studiencharakteristika und Ergebnisse siehe Evidenzbericht, Kapitel 3.2.12.
Sehr gering (⊕○○○)	OS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,95 (95%-KI: 0,76–1,19)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	QoL, CFS, Stuhlinkontinenz, RFS/DFS, CR, CSS/CSM, PFS, EFS, LC/LRC, Spätmorbidität, LF, (Vaginalstenose)
Weitere Ergebnisse:	–
	Starker Konsens

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit einer Standarddosis ($< 59,4$ Gy) und einer Hochdosis ($\geq 59,4$ Gy)-Radiotherapie bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III wurde eine registerbasierte vergleichende Kohortenstudie eingeschlossen [188]. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war der Erhalt einer konkomittierenden Chemotherapie, die jedoch nicht weiter spezifiziert wurde.

Fazit: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen eine Radiochemotherapie mit Hochdosis- anstelle einer Standarddosis-Radiotherapie bei Patient*innen mit lokoregionalen Stadien des Analkanalkarzinoms (Stadium II-III) erstellt werden kann. In der eingeschlossenen Register-basierten vergleichenden Kohortenstudie [188] zeigt sich bezüglich des Gesamtüberlebens kein statistisch signifikanter Unterschied (GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer). Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen liegen keine Daten vor.

9.13. Radiochemotherapie mit IMRT oder konventioneller / 3D-Radiotherapie

9.16.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie soll die Bestrahlung mittels Intensitäts-modulierter Radiotherapie (IMRT) erfolgen.
GRADE Sehr gering (⊕○○○) bis Moderat (⊕⊕⊕○)	Vergleich von Radiochemotherapie mit intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) vs. Radiochemotherapie mit konventioneller / 3D-Radiotherapie (3D-RTx), Evidenz aus insgesamt acht Studien, darunter eine kleine (N=20) monozentrische RCT (Rattan et al. 2016 [189]), drei Register-basierte Studien (Bryant et al. 2018 [190], Elson et al. 2018 [191], Pollom et al. 2017 [192]) und vier monozentrische retrospektiv vergleichende Kohortenstudien (Chuong et al. 2013 [193], Koerber et al. 2014 [194] und Koerber et al. 2019 [195], Spencer et al. 2014 [196], Weber et al. 2015 [197]) – detaillierte Studiencharakteristika und Ergebnisse <u>siehe Evidenzbericht, Kapitel 3.2.13</u> .
Sehr gering (⊕○○○)	„Erhebliche Verschlechterung der Lebensqualität“: keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 0,71 (95%-KI: 0,32–1,57)
Sehr gering (⊕○○○)	OS: stat. signifikanter Vorteil unter Radiochemotherapie mit IMRT, HR 0,86 (95%-KI: 0,76–0,98)
Sehr gering (⊕○○○)	CSS: stat. signifikanter Vorteil unter Radiochemotherapie mit IMRT, HR 0,74 (95%-KI: 0,55–0,99)
Moderat (⊕⊕⊕○)	CR: keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 1,00 (95%-KI: 0,49–2,05)
Sehr gering (⊕○○○)	LF: keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 0,56 (95%-KI: 0,20–1,60)
Sehr gering (⊕○○○)	LRC: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,46 (95%-KI: 0,15–1,39)
Sehr gering (⊕○○○)	DFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,31 (95%-KI: 0,09–1,05)
Sehr gering (⊕○○○)	CFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede, HR 0,75 (95%-KI: 0,07–8,18)
Sehr gering (⊕○○○)	Stuhlinkontinenz (Grad 2/3): keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 0,11 (95%-KI: 0,01–2,24)
Sehr gering (⊕○○○)	Vaginalstenose: keine statistisch signifikanten Unterschiede, RR 1,50 (95%-KI: 0,74–3,06)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorliegen:	(QoL), PFS, EFS, Spätmorbidität
Weitere Ergebnisse:	Statistisch signifikante Vorteile unter Radiochemotherapie mit IMRT bzgl. Hospitalisierung (GRADE: sehr gering), akuter nicht-hämatologischer Toxizität (Grad 3/4) (GRADE: sehr gering), akuten gastrointestinalen unerwünschten Wirkungen (Grad 2–4) (GRADE: moderat) und späten gastrointestinalen unerwünschten Wirkungen (Grad 3/4) (GRADE: gering) im Vergleich zu Radiochemotherapie mit konventioneller/3D Radiotherapie. Keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. metastasenfrees Überlebens (GRADE: sehr gering), Erforderlichkeit von parenteraler Flüssigkeitssubstitution (GRADE: moderat) und von Schmerzmedikation der Stufe II (GRADE: moderat), Proktitis (Grad 3), Enteritis (Grad 3), hämatologischen unerwünschten Wirkungen (Grad 2–4) (GRADE: moderat), Leukopenie (Grad 3/4), Thrombozytopenie (Grad 3/4), Anämie (Grad 3/4), Dermatitis (Grad 3/4), urogenitalen unerwünschten Wirkungen (Grad 3/4), Zystitis (Grad 3), und Vaginalstenosen (Grad 3) [für alle Endpunkte ohne andere Angabe: GRADE: sehr gering].
	Starker Konsens

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit Intensitäts-modulierter Radiotherapie (IMRT) und konventioneller bzw. 3D Radiotherapie bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III wurden insgesamt acht Studien eingeschlossen, darunter eine kleine monozentrische RCT [189] (N=20), drei Register-basierte Studien aus den USA [190-192]

und vier monozentrische retrospektiv vergleichende Kohortenstudien [193-197]. Teilnehmer in den Studien erhielten teils eine auf dem Nigro-Protokoll basierende Chemotherapie, teils aber auch gemischte oder abweichende Regime. Die Radiotherapie bestand aus Dosen von 45 bis 60 Gy, teils mit integriertem, teils mit seriellem Boost.

Fazit: Es liegt Evidenz aus einer RCT [189] und sieben Beobachtungsstudien [190-197] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen die Verabreichung der Bestrahlungsdosis im Rahmen der Radiochemotherapie mittels IMRT oder 3D Radiotherapie bei Patienten mit lokoregionalen Stadien des Analkanalkarzinoms (Stadium I-III) erstellt werden kann. Bezüglich des Gesamt- und des krankheitsspezifischen Überlebens zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Durchführung der IMRT im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie (GRADE: sehr geringes Vertrauen in die Effektschätzer). Hinsichtlich aller sonstigen in den Studien untersuchten Effektivitäts-Endpunkte (vollständiges Ansprechen, krankheitsfreies Überleben, stomafreies Überleben, etc.) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Applikationsformen für die Bestrahlung (GRADE: sehr geringes bis moderates Vertrauen in die Effektschätzer). Für das Auftreten einzelner unerwünschter Wirkungen (Hospitalisierung, akute und späte Grad 3/4 gastrointestinale unerwünschte Wirkungen, akute Grad 3/4 nicht-hämatologische Toxizität) zeigt sich jedoch eine signifikante Überlegenheit der IMRT (GRADE: sehr geringes bis moderates Vertrauen in die Effektschätzer).

9.14. Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie oder IMRT

In einer vergleichenden retrospektiven Kohortenstudie [198] mit 35 eingeschlossenen Teilnehmer*innen wurde die Applikation der Bestrahlung im Rahmen der Radiochemotherapie bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III mittels helikaler Tomotherapie mit IMRT verglichen. In beiden Gruppen wurden jeweils 45 bis 55,4 Gy verabreicht und beide Gruppen erhielten jeweils eine Chemotherapie mit 5-FU und ein oder zwei Zyklen Mitomycin oder 5-FU und Cisplatin. Die Vergleichbarkeit der Gruppen wird durch die unterschiedliche Praxis der verglichenen Zentren hinsichtlich der Chemotherapieprotokolle (IMRT-Gruppe überwiegend ein Zyklus MMC; helikale Tomotherapie-Gruppe überwiegend zwei Zyklen MMC) erheblich eingeschränkt. Grundsätzlich findet sich in der genannten Publikation keine klare definitorische Abgrenzung der helikalen Tomotherapie von der „konventionellen“ IMRT, die im Verständnis der Leitliniengruppe eine Sonderform der IMRT und somit keine klar abzugrenzende Form der Applikation der RTx darstellt.

Ergebnisse (Zusammenfassung): Unter Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie im Vergleich zu IMRT keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. OS, DFS, CFS (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING). Unter Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie im Vergleich zu IMRT keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Hospitalisierung bei febriler Neutropenie, Grad 2-4 oberen und unteren gastrointestinalen unerwünschten Wirkungen, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Dermatitis und urogenitalen unerwünschten Wirkungen (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING). Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. ereignisfreies Überleben, Stuhlinkontinenz, Störungen der Sexualfunktion) liegen keine Daten vor. Detaillierte Ergebnisse finden sich im Evidenzbericht, Kapitel 3.2.14.

Fazit: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für die Verabreichung der Bestrahlungsdosis im Rahmen der Radiochemotherapie mittels helikaler Tomotherapie oder IMRT bei Patient*innen mit lokoregionalen Stadien des Analkanalkarzinoms (Stadium I-III) erstellt werden kann. In einer retrospektiv vergleichenden Studie [198] wurden 35 Teilnehmer untersucht und es zeigten sich hinsichtlich aller in der Studie untersuchten Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Applikationsformen für die Bestrahlung (GRADE: sehr geringes Vertrauen in die Effektschätzer). Die strukturellen Unterschiede der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der parallel verabreichten Chemotherapie schränken die Vergleichbarkeit der Gruppen erheblich ein.

Die für diesen Vergleich identifizierten Studienergebnisse führten nicht zu Ergänzungen oder Veränderungen der Leitlinien-Empfehlungen. Grundsätzlich findet sich in der zitierten Publikation keine klare definitorische Abgrenzung der helikalen Tomotherapie von der „konventionellen“ IMRT, die im Verständnis der Leitliniengruppe eine Sonderform der IMRT und somit keine klar abzugrenzende Form der Applikation der Radiotherapie darstellt.

9.15. Radiochemotherapie mit kontinuierlicher oder split-course Radiotherapie

9.17.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Radiotherapie soll im Rahmen der Radiochemotherapie in kontinuierlicher Form, ohne geplante Therapiepausen, erfolgen.
GRADE Sehr gering (⊕○○○), keine Daten zu ‚kritischen Endpunkten‘ vorliegend	Vergleich von Radiochemotherapie mit kontinuierlicher Applikation der Radiotherapie vs. Radiochemotherapie mit unterbrochener (split-course) Radiotherapie, Evidenz aus einer prospektiven, zeitversetzten Kohortenstudie: Konski et al. 2008 [199]. Die einarmige Kohortenstudie (split-course RTx) wurde vorzeitig beendet und später in Form eines zweiten Abschnitts (kontinuierliche RTx) fortgeführt. Der hier vorliegende Vergleich der zwei zeitversetzten Studienabschnitte ist aufgrund der geringen Fallzahl pro Studienarm nur sehr eingeschränkt interpretierbar – detaillierte Studiencharakteristika und Ergebnisse siehe Evidenzbericht, Kapitel 3.2.15 .
‚Kritische Endpunkte‘, zu denen keine Daten vorlagen:	QoL, (OS), (CFS), Stuhlinkontinenz, (RFS/DFS), CR, CSS/CSM, PFS, EFS, LC/LRC, Spätmorbidität, (LF), (Vaginalstenose)
Weitere Ergebnisse:	Keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Stomaanlage, späten unerwünschten Wirkungen (Grad 1/2), kutaner Toxizität (Grad 1/2), gastrointestinaler Toxizität (Grad 1/2), später urogenitaler Toxizität (Grad 1/2), und später sonstiger Toxizität (Grad 1/2) [für alle Endpunkte: GRADE: sehr gering]. In der Studie berichtete Ergebnisse ohne ausreichende Daten zur Durchführung eigener Auswertungen/Metaanalysen und GRADE-Bewertungen: In der Therapiegruppe mit unterbrochener RTx geringeres Gesamtüberleben als in der Therapiegruppe, die eine kontinuierliche RTx erhielt (5-Jahres-OS: 67% vs. 85%, keine formelle Testung auf statistische Signifikanz vorliegend), sowie geringeres krankheitsfreies Überleben (5-Jahres-DFS: 53% vs. 80%, keine formelle Testung auf statistische Signifikanz vorliegend), sowie häufigeres lokoregionales Versagen (5-Jahres-LRF: 29% vs. 15%, keine formelle Testung auf statistische Signifikanz vorliegend), sowie geringeres stomafreies Überleben (5-Jahres-CFS: 58% vs. 75%, keine formelle Testung auf statistische Signifikanz vorliegend).
	Starker Konsens

In einer prospektiven Kohortenstudie [199] wurden in versetzten Zeiträumen zwei verschiedene Schemata für die Verabreichung einer mit 59,6 Gy relativ hohen Dosis der Bestrahlung untersucht. Der erste Abschnitt der Studie wurde aufgrund einer vergleichsweise hohen Rate an Kolostomien (24%) vorzeitig beendet und später dann in Form des zweiten Abschnitts fortgeführt. Im ersten Abschnitt der Studie wurde eine zweiwöchige Pause der Bestrahlung eingeführt, im zweiten Abschnitt der Studie wurde die Bestrahlung (außer im Falle kutaner Toxizität) kontinuierlich durchgeführt. Der hier vorliegende Vergleich ist aufgrund der geringen Fallzahl pro Studienarm nur sehr eingeschränkt interpretierbar.

Fazit: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für die kontinuierliche oder unterbrochene Verabreichung der Bestrahlungsdosis im Rahmen der Radiochemotherapie bei Patienten mit lokoregionalen Stadien des Analkanalkarzinoms (Stadium I-III) erstellt werden kann. Die vorliegende Studie [199] ist aufgrund der geringen Fallzahlen und der zugrundeliegenden Methodik nur eingeschränkt interpretierbar. Es zeigten sich hinsichtlich aller in der Studie untersuchten Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Applikationsformen für die Bestrahlung (GRADE: sehr geringes Vertrauen in die Effektschätzer). Für einige der Effektivitätsparameter (OS, DFS, CFS und LRF) zeigen sich Vorteile für die Durchführung der kontinuierlichen Bestrahlung, eine formelle Prüfung auf statistische Signifikanz liegt für diese Endpunkte jedoch nicht vor. Der erste Abschnitt der Studie (mit Bestrahlungspause) wurde aufgrund der hohen Rate von Stomaanlagen vorzeitig beendet.

9.16. Radiochemotherapie mit oder ohne Boost

9.18.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Im Rahmen der Radiochemotherapie soll ein stadienabhängiger Bestrahlungsboost erfolgen.
GRADE Sehr gering (⊕○○○), keine Daten zu ‚kritischen Endpunkten‘ vorliegend „Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen: Weitere Ergebnisse:	Vergleich von Radiochemotherapie mit Bestrahlungsboost vs. Radiochemotherapie ohne Bestrahlungsboost, Evidenz aus einer Register-basierten retrospektiv vergleichenden Studie: Geltzeiler et al. 2014 [200], Budde et al. 2014 [201] – detaillierte Studiencharakteristika und Ergebnisse siehe Evidenzbericht, Kapitel 3.2.16 . QoL, OS, CFS, Stuhlinkontinenz, RFS/DFS, CR, CSS/CSM, PFS, EFS, LC/LRC, Spätmorbidität, LF, (Vaginalstenose) Statistisch signifikanter Vorteil unter Radiochemotherapie mit Boost bzgl. der Rate abdominoperinealer Resektionen (GRADE: sehr gering) im Vergleich zu Radiochemotherapie ohne Boost.
	Starker Konsens

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit oder ohne Boost bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III wurde eine Register-basierte retrospektiv vergleichende Studie [200, 201] eingeschlossen. Patient*innen wurden in die Studie eingeschlossen,

wenn sie eine „Standard-Radiochemotherapie“ erhalten hatten, jeweils mit oder ohne zusätzlichen Boost (5-20 Gy). Outcome der Studie war die Häufigkeit der Durchführung einer abdominoperinealen Resektion, dies wird als Proxy für lokoregionales Therapieversagen interpretiert. Wie im Fall anderer retrospektiver Datenauswertungen auch ist die Interpretation der Ergebnisse durch mögliche strukturelle Unterschiede zwischen den Patienten, die einen Boost erhielten und solchen die den Boost nicht erhielten, limitiert.

Fazit: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen die Verabreichung eines radiotherapeutischen Boosts im Rahmen der Radiochemotherapie bei Patienten mit lokoregionalen Stadien des Analkanalkarzinoms (Stadium I-III) erstellt werden kann. Die vorliegende Studie ist aufgrund der zugrundeliegenden Methodik nur eingeschränkt interpretierbar. Es zeigt sich hinsichtlich der Erforderlichkeit der abdominoperinealen Resektion als chirurgische „Salvage“-Maßnahme ein Vorteil für die Durchführung eines strahlentherapeutischen Boosts (GRADE: sehr geringes Vertrauen in die Effektschätzer).

9.17. Radiochemotherapie mit integriertem oder sequenziellem Boost

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit integriertem oder sequenziellem Boost bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III wurde eine retrospektiv vergleichende Studie [202] eingeschlossen. Patient*innen der sequenziellen Boost-Gruppe erhielten eine Gesamtdosis von 59,4 Gy (zunächst 36 Gy in 20 Fraktionen, dann nach einer 16-tägigen Pause 23,4 Gy in 13 Fraktionen); Patient*innen der integrierten Boost-Gruppe erhielten eine Gesamtdosis von 50,4-54 Gy in 28 bis 30 Fraktionen. In beiden Gruppen wurde eine Chemotherapie, überwiegend mit zwei Zyklen MMC und 5-FU, durchgeführt.

Ergebnisse (Zusammenfassung): Unter Radiochemotherapie mit integriertem Boost keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zum sequenziellen Boost in Bezug auf OS und CFS (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING). Unter Radiochemotherapie mit integriertem Boost statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Fernmetastasen (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING, fragliche klinische Signifikanz). Keine statistisch signifikanten Unterschiede in Hinblick auf lokales und regionales Versagen sowie Grad 3-4 hämatologische Toxizität (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING). Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Krankheitsfreies Überleben, ereignisfreies Überleben, Stuhlinkontinenz, Störungen der Sexualfunktion) liegen keine Daten vor. Detaillierte Ergebnisse finden sich im Evidenzbericht, Kapitel 3.2.17.

Fazit: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen die Verabreichung eines sequenziellen oder integrierten radiotherapeutischen Boosts im Rahmen der Radiochemotherapie bei Patient*innen mit lokoregionalen Stadien des Analkanalkarzinoms (Stadium I-III) erstellt werden kann. Die vorliegende Studie ist aufgrund der zugrundeliegenden Methodik nur eingeschränkt interpretierbar. Es zeigt sich hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen ein fraglicher Vorteil für die Durchführung des sequenziellen Boosts (GRADE: sehr geringes Vertrauen in die Effektschätzer, fragliche klinische Signifikanz).

Die für diesen Vergleich identifizierten Studienergebnisse führten nicht zu Ergänzungen oder Veränderungen der Leitlinien-Empfehlungen.

9.18. Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder Standarddosis-Boost

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit Hoch-Dosis- und Standard-Dosis-Boost bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien II-III wurde eine multizentrische RCT [187] eingeschlossen. Bei der Studie handelt es sich um eine 2x2-faktorielle RCT, in der eine Radiochemotherapie mit 5-FU und Cisplatin mit oder ohne Induktionschemotherapie, jeweils mit Standard- (15 Gy) oder Hoch-Dosis- (20-25 Gy) Boost zur Behandlung der Stadien II-III des Analkarzinoms untersucht wurde. Für den hier dargestellten Vergleich wurden jeweils Daten aus den Studienarmen mit und ohne Induktionschemotherapie gepoolt.

Ergebnisse (Zusammenfassung): Unter Radiochemotherapie mit Hochdosis-Boost keine statistisch signifikanten Vorteile im Vergleich zum Standarddosis-Boost hinsichtlich des Stomafreien Überlebens (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERAT) sowie OS, DSS, DFS und LRC. Keine Daten zu unerwünschten Effekten vorliegend. Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. ereignisfreies Überleben, Stuhlinkontinenz) liegen keine Daten vor. Detaillierte Ergebnisse finden sich im Evidenzbericht, Kapitel 3.2.18.

Fazit: Es liegt Evidenz aus einer RCT [187] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen die Durchführung eines Hoch-Dosis- oder Standard-Dosis-Boosts im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie bei Patienten mit lokoregionalen Stadien des Analkarzinoms (Stadium II-III) erstellt werden kann. Bezüglich des Stomafreien Überlebens zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (GRADE: moderates Vertrauen in den Effektschätzer). Ebenso zeigen sich keine Vorteile in Hinblick auf das Gesamtüberleben, krankheitsfreie Überleben, krankheitsspezifische Überleben und die lokoregionale Kontrolle. Weitere Endpunkte (insbesondere unerwünschte Wirkungen) wurden für diesen Vergleich in der Studie nicht separat berichtet.

Die für diesen Vergleich identifizierten Studienergebnisse führten nicht zu Ergänzungen oder Veränderungen der Leitlinien-Empfehlungen.

9.19. Radiochemotherapie mit Brachytherapie- oder externem Boost

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit Brachytherapie-Boost und Boost mittels externer Bestrahlung bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III wurden insgesamt vier retrospektiv vergleichende mono- oder multizentrische Studien [203-206] eingeschlossen. Eine weitere Studie [207] wurde nicht in die Auswertung einbezogen, da eine erhebliche Überlappung der Studienpopulationen mit einer der eingeschlossenen Studien [204] wahrscheinlich erscheint. In einer der eingeschlossenen Studien [205] wurden im Rahmen des Boosts 14,4 Gy verabreicht; in einer anderen Studie [206] erhielt die EBRT-Gruppe den Boost als unmittelbar an den Hauptzyklus der Radiotherapie anschließenden Boost mit 16 Gy, während die Brachytherapie-Gruppe den Boost erst 2-3 Wochen nach Abschluss des Hauptzyklus der Radiotherapie mit Dosierungen von ≤16 Gy bzw. ≥20 Gy in Abhängigkeit vom Ansprechen des Primärtumors erhielt. In den anderen eingeschlossenen Studien fanden sich wenig detaillierte Angaben zur Dosierung und sonstigen konkomittierenden Behandlungen.

Ergebnisse (Zusammenfassung): Unter Radiochemotherapie mit Brachytherapie-Boost zeigen sich im Vergleich zur Radiochemotherapie mit externem Bestrahlungsboost statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des lokoregionalen Versagens (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING, fragliche klinische Signifikanz, heterogene Studienlage) und des metastasenfreien Überlebens. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich bzgl. E-ORTC-QLQ C30 overall Quality of Life, OS, DSS, krankheitsspezifischer Mortalität, CFS und LC. In Hinblick auf unerwünschte Ereignisse zeigen sich unter Radiochemotherapie mit Brachytherapie im Vergleich zur Radiochemotherapie mit externem Bestrahlungsboost statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich Grad 3-4 akuter Toxizität (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich bzgl. chronischer Toxizität, Grad 1-2 Stuhlinkontinenz, Grad 2-4 chronischer Proktitis, schwerer kutaner und hämatologischer Toxizität, sowie EORTC-QLQ C38 sexual functioning und dysfunction.

Fazit: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen die Verabreichung des radiotherapeutischen Boosts mittels Brachytherapie oder externer Bestrahlung erstellt werden kann. Die vorliegenden retrospektiven Studien sind aufgrund der zugrundeliegenden Methodik nur eingeschränkt interpretierbar. Es zeigt sich hinsichtlich der Rate lokoregionalen Versagens sowie des Auftretens akuter Grad 3/4 Toxizität ein Vorteil für die Durchführung des Boosts mittels Brachytherapie (GRADE: sehr geringes Vertrauen in die Effektschätzer).

Die für diesen Vergleich identifizierten Studienergebnisse führten nicht zu Ergänzungen oder Veränderungen der Leitlinien-Empfehlungen. Die erforderliche Technik zur Durchführung der Brachytherapie ist nicht in allen radioonkologischen Zentren verfügbar.

9.20. Radiochemotherapie mit oder ohne Hyperthermie

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit oder ohne Hyperthermie bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III wurden insgesamt zwei Studien eingeschlossen, darunter eine monozentrische RCT [208] (N=49) und eine monozentrische retrospektiv vergleichende Kohortenstudie [209]. Teilnehmer in beiden Studien erhielten eine auf dem Nigro-Protokoll basierende Chemotherapie, entweder mit einem oder mit zwei Zyklen Mitomycin. Die Radiotherapie bestand aus Dosen von 55 bis 60 Gy, teils zusätzlich mit Boost. Im Rahmen der Hyperthermie-Behandlung wurden Temperaturen von 42,9 bis 45,6°C [208] bzw. max. 41,0°C (Median) [209] erreicht.

Ergebnisse (Zusammenfassung): Unter Radiochemotherapie mit Hyperthermie zeigen sich im Vergleich zur Radiochemotherapie ohne Hyperthermie statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich OS, LRF und Stomaanlage (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING bis ⊕⊕⊕○ MODERAT) sowie CFS. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich bzgl. DSS und DFS. In Hinblick auf unerwünschte Ereignisse zeigen sich unter Radiochemotherapie mit Hyperthermie im Vergleich zur Radiochemotherapie ohne Hyperthermie statistisch signifikante Nachteile hinsichtlich Grad 2-4 Hämatotoxizität (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich bzgl. Chirurgie bei adhaesivem Ileus, Stuhlinkontinenz, früher und später Grad 2-3 unterer gastrointestinaler sowie Grad 2-4 kutaner Toxizität, Grad 3-4 Diarrhoe, Stomatitis, Nausea / Emesis sowie febriler Neutropenie, Grad 2-3 Toxizität an der Blase und der symptomatischen Vaginalstenose.

Fazit: Es liegt Evidenz aus einer RCT [208] und einer retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudie [209] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für

oder gegen die Durchführung einer Hyperthermie-Behandlung im Rahmen der Radiochemotherapie bei Patienten mit lokoregionalen Stadien des Analkanalkarzinoms (Stadium I-III) erstellt werden kann. Aus den Daten ergibt sich ein Vorteil der Hyperthermie-Behandlung hinsichtlich des Gesamtüberlebens (GRADE: sehr geringes Vertrauen in die Effektschätzer), des lokoregionalen Versagens (GRADE: moderates Vertrauen in die Effektschätzer) und der Rate an Stoma-Anlagen (GRADE: moderates Vertrauen in den Effektschätzer). Zugleich zeigt sich eine höhere Rate an Hämatotoxizität im Hyperthermie-Studienarm (GRADE: sehr geringes Vertrauen in die Effektschätzer).

Auf Grundlage der vorliegenden Daten und den insgesamt sehr limitierten Erfahrungen mit der Anwendung von Hyperthermie ist die Aussprache einer Empfehlung nicht möglich. Die Methode zeigt jedoch in den verfügbaren Studiendaten Vorteile in Hinblick auf verschiedene relevante Endpunkte und sollte im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien weiter untersucht werden. Die Anwendung der regionalen Tiefen-Hyperthermie stellt aktuell keine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung dar. Wird eine regionale Tiefenhyperthermie durchgeführt, sind hierbei die Empfehlungen der „Leitlinie für die klinische Applikation, die Dokumentation und die Analyse klinischer Studien bei der regionalen Tiefenhyperthermie“ [210] zu berücksichtigen. Dies schließt sowohl die Indikationsstellung, die Vorbereitung und die Durchführung der Hyperthermiebehandlung ein. Dabei ist insbesondere auf eine adäquate technische Ausstattung, eine definierte Qualitätssicherung und regelmäßige Temperaturkontrollen (intraluminal/intratumoral) während der Hyperthermiebehandlung und deren Dokumentation zu achten.

10. Responsebeurteilung nach primärer Radiochemotherapie

Werner, Siegel, Fürst, Dresel, Mosthaf, Weßling

10.1. Zeitpunkt der Response-Beurteilung

Eine ausführliche Darstellung der Evidenz findet sich im separat verfügbaren Evidenzbericht zu dieser Leitlinie.

10.1.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Response-Evaluation nach kombinierter Radiochemotherapie soll eine klinische Untersuchung (digital-rektale Untersuchung, Proktoskopie) 11 Wochen, 18 Wochen und 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie erfolgen.
GRADE Moderat (⊕⊕⊕○) bis Hoch (⊕⊕⊕⊕)	In einer post-hoc Analyse von Daten aus einer multizentrischen 2x2 faktoriellen RCT (ACT II) (Glynne-Jones et al. 2017 [103]) wurde die klinische Responsebeurteilung des Lokalbefundes (vollständige klinische Remission (cCR) vs. keine cCR oder inkonklusiver Befund) zu verschiedenen Zeitpunkten (11 Wochen, 18 Wochen und 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie) in Hinblick auf verschiedene Endpunkte ausgewertet – detaillierte Studiencharakteristika und Ergebnisse siehe Evidenzbericht, Kapitel 3.5 .
	Konsens

10.2.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Indikation zur Durchführung weiterführender Diagnostik (Gewebeprobe mit histopathologischer Untersuchung, weiterführende Bildgebung) soll bei V.a. residuellen lokalen Tumorbefund (stabiler Befund, reduzierter aber persistierender Lokalbefund) frühestens 26 Wochen nach Beginn der kombinierten Radiochemotherapie gestellt werden.
GRADE Moderat (⊕⊕⊕○) bis Hoch (⊕⊕⊕⊕)	In einer post-hoc Analyse von Daten aus einer multizentrischen 2x2 faktoriellen RCT (ACT II) (Glynne-Jones et al. 2017 [103]) wurde die klinische Responsebeurteilung des Lokalbefundes (vollständige klinische Remission (cCR) vs. keine cCR oder inkonklusiver Befund) zu verschiedenen Zeitpunkten (11 Wochen, 18 Wochen und 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie) in Hinblick auf verschiedene Endpunkte ausgewertet – detaillierte Studiencharakteristika und Ergebnisse siehe Evidenzbericht, Kapitel 3.5 .
	<u>Assessment 1 (11 Wochen) in Bezug auf Assessment 3 (26 Wochen, „Goldstandard“):</u>
Moderat (⊕⊕⊕○)	Richtig-positiv-Rate: 10,3% (95%-KI: 8,2–12,8%)
Moderat (⊕⊕⊕○)	Falsch-positiv-Rate: 25,9% (95%-KI: 22,8–29,3%)
Moderat (⊕⊕⊕○)	Richtig-negativ-Rate: 59,5% (95%-KI: 55,8–63,1%)
Moderat (⊕⊕⊕○)	Falsch-negativ-Rate: 4,3% (95%-KI: 3,1–6,1%)
	<u>Assessment 1 (11 Wochen) und 3 (26 Wochen) in Bezug auf das 3-Jahres-Gesamtüberleben („Goldstandard“):</u>
Moderat (⊕⊕⊕○)	Richtig-positiv-Rate: Ass. 1: 7,9% (95%-KI: 6,3–9,4%), Ass 2: 8,2% (95%-KI: 6,7–9,8%)
Hoch (⊕⊕⊕⊕)	Falsch-positiv-Rate: 25,0% (95%-KI: 22,1–28,1%), Ass 2: 7,3% (95%-KI: 5,8–9,2%)
Hoch (⊕⊕⊕⊕)	Richtig-negativ-Rate: 58,8% (95%-KI: 55,7–61,7%), Ass 2: 76,5% (95%-KI: 74,6–78,0%)
Moderat (⊕⊕⊕○)	Falsch-negativ-Rate: 8,3% (95%-KI: 6,8–9,9%), Ass 2: 8,0% (95%-KI: 6,4–9,5%)
	Starker Konsens

10.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei vollständiger klinischer Response soll keine Biopsie zur histopathologischen Bestätigung des Ansprechens erfolgen.
	Starker Konsens

10.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinisch nachgewiesenem Progress (z.B. Größenprogredienz) des lokalen Tumorbefundes soll die weiterführende Diagnostik bereits vor Ablauf der genannten 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie erfolgen und ggf. weiterführende therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.
	Starker Konsens

In die Kohortenstudie von Chapet et al. [211] wurden 252 Patient*innen mit Analkanalkarzinom eingeschlossen, die in der Mehrheit eine kombinierte Radiochemotherapie mit 5-FU und Cisplatin erhielten. Vor Verabreichung des Bestrahlungsboosts wurde bei 221 Patient*innen eine erste Response-Beurteilung des primären Tumoreals durchgeführt. In der Studie zeigte sich ein relevanter prognostischer Wert einer klinischen Evaluation des Tumorsprechens noch vor Durchführung des Bestrahlungsboosts. Patient*innen mit einer Reduktion der initialen Tumormasse zu diesem Zeitpunkt von >80% wiesen signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten in Hinblick auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und stomafreie Überleben auf. Es liegt kein Vergleich der klinischen Untersuchung vor Applikation des Bestrahlungsboosts mit anderen Erhebungszeitpunkten oder mit anderen Erhebungsverfahren vor. Zugleich zeigt sich jedoch, dass ein substanzieller Anteil der Patienten zu diesem Evaluationszeitpunkt mit dem zugrundeliegenden Cut-off von 80% Reduktion der initialen Tumormasse einen falsch-positiven Befund hätten. Daher eignet sich dieser Zeitpunkt nicht, um eine therapeutische Entscheidung für das weitere, möglicherweise chirurgische, Vorgehen auf dem klinischen Befund zu diesem Zeitpunkt zu basieren.

Zwei Studien [103, 212] berichteten Daten zur Erhebung eines Befundes zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten nach Beginn der kombinierten Radiochemotherapie.

Bei der Studie von Glynne-Jones et al. [103] handelt es sich um die post-hoc Analyse von Daten aus einer multizentrischen 2x2 faktoriellen RCT (ACT II), im Rahmen derer zwei verschiedene Chemotherapie-Regime (Mitomycin + 5-FU vs. Cisplatin + 5-FU), jeweils mit und ohne Erhaltungstherapie, in Hinblick auf verschiedene klinische Endpunkte untersucht wurden. Im Rahmen der hier dargestellten post-hoc Analyse wurden die Daten der Evaluation des Therapieansprechens aller Patient*innen mittels digital-rektaler Untersuchung zu unterschiedlichen Zeitpunkten ausgewertet, hierbei wurden jedoch hinsichtlich des Endpunkts „vollständige klinische Remission“ (cCR) Patient*innen mit progredientem Befund zu einem der Bewertungszeitpunkte von der Auswertung ausgeschlossen. Assessment 1 erfolgte 11 Wochen, Assessment 2 18 Wochen und Assessment 3 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie. Im Rahmen aller Assessments er-

folgte eine digital-rektale Untersuchung, bei Assessment 3 zusätzlich ein CT Abdomen/Becken und ein Röntgen-Thorax bzw. CT-Thorax. Biopsien wurden nur bei V.a. persistierenden Tumor oder im Fall uneindeutiger weiterer Befunde (CT) vor einer weiterführenden Therapie durchgeführt.

Aus den in der Studie berichteten Daten lässt sich die **Sensitivität** und **Spezifität** sowie der **positive** und **negative prädiktive Wert** der Befunde von Assessment 1 in Bezug zu den Befunden von Assessment 3 („Goldstandard“) bestimmen:

Parameter	Berechnung	Wert	Interpretation
Sensitivität	71/101	70,3% (95%-KI: 60,8-78,3%)	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit einem positiven Befund (keine cCR oder inkonklusiv) in Assessment 3 einen ebensolchen Befund auch bei Assessment 1 hatte.
Spezifität	411/590	69,7% (95%-KI: 65,8-73,2%)	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit einem negativen Befund (cCR) in Assessment 3 einen ebensolchen Befund auch bei Assessment 1 hatte.
Positiver prädiktiver Wert	71 / 250	28,4% (95%-KI: 23,2-34,3%)	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit einem positiven Befund (keine cCR oder inkonklusiv) in Assessment 1 einen ebensolchen Befund auch bei Assessment 3 haben wird.
Negativer prädiktiver Wert	411 / 441	93,2% (95%-KI: 90,5-95,2%)	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit einem negativen Befund (cCR) in Assessment 1 einen ebensolchen Befund auch bei Assessment 3 haben wird.

Aus den in der Studie berichteten Daten lässt sich außerdem für jeden Messzeitpunkt (Assessment 1-3) die **Sensitivität** und **Spezifität**, die **Falsch-positiv-** und **Falsch-negativ-Rate** sowie der **positive** und **negative prädiktive Wert** der Befunde in Hinblick auf das Überleben nach 3 Jahren bestimmen:

	Sensitivität	Spezifität	Falsch-positiv-Rate	Falsch-negativ-Rate	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert
Assessment 1	47/97 48,5% (95%-KI: 38,8–58,3%)	442/630 70,2% (95%-KI: 66,5–73,6%)	188/630 29,8% (95%-KI: 26,4–33,5%)	50/97 51,5% (95%-KI: 41,7–61,2%)	47/235 20,0% (95%-KI: 15,4–25,6%)	442/492 89,8% (95%-KI: 86,9–92,2%)
Assessment 2	50/111 45,0% (95%-KI: 36,1–54,3%)	604/691 87,4% (95%-KI: 84,7–89,7%)	87/691 12,6% (95%-KI: 10,3–15,3%)	61/111 55,0% (95%-KI: 45,7–63,9%)	50/137 36,5% (95%-KI: 28,9–44,8%)	604/665 90,8% (95%-KI: 88,4–92,8%)
Assessment 3	54/106 50,9% (95%-KI: 41,6–60,3%)	678/743 91,3% (95%-KI: 89,0–93,1%)	65/743 8,7% (95%-KI: 6,9–11,0%)	52/106 49,1% (95%-KI: 39,7–58,4%)	54/119 45,4% (95%-KI: 36,7–54,3%)	678/730 92,9% (95%-KI: 90,8–94,5%)
Interpretation	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die die nächsten drei Jahre nicht überlebt, einen positiven Befund (keine cCR oder inkonklusiv) erhält	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die die nächsten drei Jahre überlebt, einen negativen Befund (cCR) erhält	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die die nächsten drei Jahre überlebt, einen positiven Befund (keine cCR oder inkonklusiv) erhält	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die die nächsten drei Jahre nicht überlebt, einen negativen Befund (cCR) erhält	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die einen positiven Befund (keine cCR oder inkonklusiv) erhält, die nächsten drei Jahre nicht überlebt	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die einen negativen Befund (cCR) erhält, die nächsten drei Jahre überlebt

Bei der Studie von Scricciolo et al. [212] handelt es sich um die retrospektive Auswertung der Daten von 24 Patient*innen mit Analkanalkarzinom, die eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten. Da es sich bei dem Bericht zu dieser Studie um ein Konferenz-Abstract handelt, sind die Daten nur unvollständig berichtet. Eine Kalkulation von Testoutcomes war nicht oder nur partiell möglich, so dass die Ergebnisse dieser Studie nicht im Rahmen der GRADE-Bewertung eingeschlossen wurden, sondern separat narrativ zusammengefasst wurden. Im Rahmen dieser Studie wurden regelmäßige digital-rektale Untersuchungen sowie endoluminale Ultraschall-Untersuchungen und ein MRT des Beckens und Abdomens durchgeführt. Ein vollständiges Ansprechen wurde als klinische Freiheit von Tumormasse bzw. reduzierte stabile hyperechogene Masse im Endoultraschall definiert. 21 der 24 Patient*innen wiesen im Verlauf eine vollständige Remission auf. Von diesen zeigte sich die vollständige Remission in der Untersuchung nach vier Monaten nur bei 6/21 (28,6%) und nach sechs Monaten nur bei 11/21 (52,4%) der Patient*innen. Erst nach 14 Monaten zeigte sich die vollständige Remission der Befunde bei allen 21 Patient*innen. Die Autor*innen schlussfolgern, dass eine Response-Beurteilung und die Entscheidung für weiterführende therapeutische Maßnahmen bei persistierendem Befund (abdominoperineale Resektion) sechs Monate nach Abschluss der Radiochemotherapie noch zu früh sein könnte.

Darüber hinaus wurde eine weitere Studie [213] eingeschlossen, in der unabhängig von den Untersuchungsergebnissen der Responsebeurteilung Ergebnisse der abdominoperinealen Resektion in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zur Radiochemotherapie untersucht wurden. Im Rahmen einer Krebsregister-Studie (National Cancer Database, 2004-2015) werteten Lee et al. [213] die Ergebnisse der abdominoperinealen Resektion hinsichtlich der Schnittrandfreiheit der Resektate in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen Abschluss der primären Radiochemotherapie und dem chirurgischen Eingriff aus. Auch zu dieser Studie liegt lediglich ein Konferenzabstract vor. In der multivariablen Analyse zeigte sich für eine Zeitspanne von mehr als 3 Monaten im Vergleich zu einer Zeitspanne unter 3 Monaten zwischen Abschluss der primären Radiochemotherapie und der Durchführung einer chirurgischen Intervention bei Rezidiv oder fehlendem Ansprechen ein signifikant höheres Auftreten von R1-Resektionen (OR: 2,56, 95%-KI: 1,46-4,47). Diese Daten zeigen, dass eine frühe radikale Resektion im Fall von Rezidiven oder unvollständiger Remission von Vorteil sein könnte. Aufgrund des Studiendesigns sind jedoch keine Daten zu den jeweiligen Zeitpunkten und Ergebnissen der Responsebeurteilung sowie zu den weiteren Entscheidungskriterien genannt.

Fazit: Es zeigt sich in Bezug auf alle von Glynne-Jones et al. [103] untersuchten Endpunkte, dass die Evaluation des Therapieerfolgs zum Zeitpunkt 26 Wochen nach Beginn der kombinierten Radiochemotherapie von höherem prognostischen Wert ist als die Evaluation 11 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie. In Bezug auf Assessment 3 (26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie) zeigt sich, dass der positive prädiktive Wert von Assessment 1 bei nur 28,4% liegt, die Falsch-positiv-Rate bei 30,3%. Einzig die Befunde von Assessment 1 als Entscheidungskriterien zugrunde zu legen, um weitere diagnostisch-therapeutische Entscheidungen zu treffen, würde somit für einen substantiellen Anteil an Patient*innen bedeuten, dass eine Biopsie oder gar abdominoperineale Resektion durchgeführt würde, obwohl dies nicht erforderlich wäre. Darüber hinaus zeigt das Assessment 1 in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit, die nächsten 3 Jahre zu überleben, einen substantiell höheren Anteil an Falsch-positiven Befunden als Assessment 3, so dass auch die Auswirkungen der Kommunikation des Befundes von Assessment 1 an die Patient*innen berücksichtigt werden muss. Die genannten Daten werden durch eine kleine retrospektive Kohortenstudie [212] unterstützt, die möglicherweise sogar einen späteren Zeitpunkt als sechs Monaten nach Radiochemotherapie für die abschließende Response-Evaluation nahelegt. Andererseits zeigte sich in einer Auswertung

eines Krebsregisters [213], dass bei Nachweis eines Rezidivs oder bei fehlendem Ansprechen auf die Radiochemotherapie ein später Zeitpunkt der radikalen Resektion (unabhängig von den Ergebnissen der Responsebeurteilung) mit schlechteren Outcomes hinsichtlich der Schnittrandfreiheit nach radikaler Resektion assoziiert ist.

10.2. Technisch-apparative Untersuchungen im Rahmen der Response-Beurteilung

10.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<u>Bei klinisch kompletter Remission 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie sollte eine MRT des Beckens zur Befundbestätigung und als Ausgangsbefund für die Nachsorge durchgeführt werden.</u>
	Starker Konsens

10.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<u>Bei Verdacht auf Progress sowie bei auffälligen Befunden 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie soll zur Abklärung und Sicherung eine histopathologische Untersuchung erfolgen, und die weiterführende Bildgebung sollte mittels PET/CT* erfolgen. Zur Beurteilung des auffälligen Lokalbefundes soll, insbesondere in Bezug auf eine mögliche Salvage-Operation, eine MRT des Beckens durchgeführt werden.</u> *CAVE: Die PET-Untersuchung ist im Rahmen der Diagnostik bei Analkarzinomen nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).
	Starker Konsens

In zwei Studien [214, 215] wurde die Rolle des PET/CT und in einer Studie [216] die Rolle des MRT in der weiterführenden Diagnostik klinisch auffälliger Befunde bzw. in der routinemäßigen Nachsorge des Analkarzinoms untersucht.

In der multizentrischen Studie von Houard et al. [214] wurden retrospektiv Patientinnen und Patienten mit Analkarzinom eingeschlossen, die in der Nachsorge mindestens ein PET/CT erhalten hatten. Hierbei wurden jedoch diejenigen Patient*innen, die das PET/CT zur Abklärung des V.a. Rezidiv erhielten, von der Auswertung ausgeschlossen. 87 Patient*innen (davon 11 HIV-positiv) erhielten nach einer kombinierten Radiochemotherapie (überwiegend Cisplatin- oder Mitomycin-basiert) neben der Routine-Nachsorge ein PET/CT, wobei die Rationale hierfür in der Studie nicht dargestellt wird. Auffällige Befunde wurden mittels histopathologischer Untersuchung abgeklärt. Das mediane Follow-up lag bei 25 Monaten, das Gesamtüberleben bei 71%. Unter den 55 Teilnehmer*innen mit unauffälligen Befunden bzgl. der primären Tumorlokalisation im PET/CT hatten zwei im weiteren Verlauf ein Rezidiv (Falsch-negativ-Rate $2/55 = 3,6\%$ (95%-KI: 1,0-12,3%). Unter den 32 Tln. mit positivem Befund im PET/CT hatten 9 einen falsch-positiven Befund (Falsch-positiv-Rate $9/32 = 28,1\%$ (95%-KI: 15,6-45,4%). In der Studie werden die folgenden Testoutcomes berichtet: Sensitivität 92% (95%-KI: 75-97%), Spezifität 85% (95%-KI: 75-92%), positiver prädiktiver Wert 72% (95%-KI: 61-90%), negativer prädiktiver Wert 96,4% (95%-KI: 90-98,7%). Sowohl hinsichtlich des progressionsfreien als auch des

krankheitsspezifischen Überlebens zeigten sich zwischen den Gruppen mit bzw. ohne auffälligem PET/CT-Befund in der Nachsorge in der multivariaten Analyse statistisch signifikante Unterschiede mit Hazard ratios von 67,7 (95%-KI: 16,4-47,1) bzw. 45 (95%-KI: 10,1-31,1). Unklar ist hierbei, wieso der Effektschätzer der Hazard ratios außerhalb des 95% Konfidenzintervalls liegt. Bei der Interpretation der Daten ist von größter Bedeutung, dass es sich hierbei nicht um Patient*innen handelt, bei denen das PET/CT zur Abklärung auffälliger Befunde oder des V.a. Rezidiv eingesetzt wurde.

In der monozentrischen Studie von Teagle et al. [215] wurden retrospektiv Patient*innen mit Analkarzinom eingeschlossen, die mindestens ein PET/CT erhalten hatten. 35 Patient*innen erhielten das PET/CT in der Nachsorge aufgrund des klinischen oder radiologischen V.a. Rezidiv. Das mediane Follow-up nach Durchführung des Nachsorge-PET/CTs lag bei 32 Monaten. Im Rahmen der PET/CT-Untersuchung zeigten sich bei insgesamt 51 durchgeführten Untersuchungen 28 positive Befunde und 23 unauffällige Befunde. Unter den 28 auffälligen Befunden wurde in 20 Fällen der Befund im weiteren Verlauf bestätigt (klinisch, radiologisch oder histopathologisch), dies entspricht einem positiven prädiktiven Wert in der Stichprobe von $20/28 = 71,4\%$ (95%-KI: 52,9-84,8%) und einer Falsch-positiv-Rate von $8/28 = 28,6\%$ (95%-KI: 15,3-47,1%). Unter den 23 unauffälligen Befunden zeigte sich in keinem der Fälle im Verlauf ein Rezidiv (negativer prädiktiver Wert = 100%, 95%-KI: 85,7-100%; Falsch-negativ-Rate = 0%, 95%-KI: 0,0-14,3%), die Sensitivität und Spezifität werden mit 100% und 74% angegeben.

In der retrospektiven Studie von Kochhar et al. [216] wurden MRTs zur Response-Beurteilung 3 und 6 Monate nach Abschluss der Radiochemotherapie radiologisch reevaluiert und mit einem Tumor-Regressions-Grading-System (1, complete response bis 5, no response) bewertet. Beurteilungen im Rahmen dieses Grading-Systems mit Werten von 1-2 zeigten zu den Zeitpunkten 3 und 6 Monate 100% negative prädiktive Werte für ein Rezidiv, während Werte von 4-5 zum Zeitpunkt von 6 Monaten einen 100% positiven prädiktiven Wert aufwiesen. Es zeigte sich eine Interrater-Reliabilität mit kappa-Werten von 0,61 bis 0,76.

11. Nachsorge

Kronberger, Saeed, Prott

11.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Allen Patient*innen mit Analkarzinom soll nach einer Behandlung in kurativer Intention eine protokollgesteuerte Nachsorge angeboten werden, nach Radiochemotherapie in Teams aus der klinischen Onkologie/Radiotherapie und der koloproktologischen Chirurgie/Proktologie.
	Starker Konsens

11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die regelmäßige Nachsorge soll nach erfolgreichem Therapieabschluss beginnen. Der erfolgreiche Therapieabschluss wird für verschiedene Patientengruppen wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> • Histopathologisch gesicherte R0-Resektion in kurativer Intention • Feststellung einer vollständigen Remission 26 Wochen nach Beginn einer Radiochemotherapie (siehe Kapitel Response-Beurteilung nach primärer Radiochemotherapie)
	Starker Konsens

Die Nachsorge von Patient*innen mit Analkarzinom stellt einen integralen Bestandteil der Versorgung dar und dient der frühzeitigen Identifikation eines Rezidivs oder Progresses. **Die Nachsorge beginnt unabhängig vom Krankheitsstadium mit erfolgreichem Abschluss einer Behandlung in kurativer Intention** und beinhaltet die regelmäßige anamnestische, klinische-instrumentelle und bildgebende Untersuchung in definierten zeitlichen Abständen. Nach einer primären Radiochemotherapie beginnt die Nachsorge nach der Feststellung einer vollständigen lokoregionalen Remission und somit 26 Wochen nach Beginn der Behandlung. Wichtig ist, nach einer primären Radiochemotherapie bis zur abschließenden Response-Beurteilung des lokoregionalen Ansprechens die im Kapitel „Response-Beurteilung nach primärer Radiochemotherapie“ ausgesprochenen Empfehlungen zu berücksichtigen. Nach histopathologisch gesicherter primärer R0-Exzision (Analrandkarzinom Stadium I, sowie ggf. auch Stadium II und Analkanalkarzinom Stadium I) oder nach histopathologisch gesicherter R0-Exzision im Rahmen einer abdominoperinealen Rektumexstirpation in kurativer Intention (Residual- oder Rezidivtumor nach primärer Therapie) schließt sich die Nachsorge unmittelbar an.

11.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Nachsorge sollte über einen Zeitraum von fünf Jahren erfolgen.
	Konsens

Alle Stadien zusammengefasst zeigt eine 8-12 Wochen nach Therapieende einsetzende Nachsorge, dass ein etwa bei 20-30% liegendes Rezidivrisiko vorliegt. Die Überlebensraten von Patient*innen sind nach Diagnose eines Analkarzinoms in der vorliegenden Literatur unterschiedlich und liegen zwischen 60% und 80% nach 3 bis 5 Jahren [177, 179, 217]. Das 5-Jahres-Überleben nach abdominoperinealer Resektion bei persistierendem bzw. rezidivierendem Analkarzinom liegt zwischen 23% und 69% [218-223]; in einem systematischen Review ergab sich hinsichtlich des 5-Jahres-Überlebens nach abdominoperinealer Resektion ein gewichtetes Median von 45% bei persistierendem Analkarzinom und von 51% bei rezidivierendem Analkarzinom [224]. Rezidivtumore können ab 0,3 cm mittels rektal-digitaler Untersuchung und/oder Bildgebung mit einer Sensitivität von 80-90% diagnostiziert werden. Die Heilungsraten liegen für Patient*innen mit lokalisierter Erkrankung bei über 80% [217].

Mit einer Validierung der Subklassifizierung von Stadium IIA und IIB der aktuellen 8. Ausgabe des TNM Staging Systems der ‚American Joint Committee on Cancer‘ (AJCC) mithilfe der Daten aus der ‚National Cancer Database‘ (NCDB) und dem ‚Surveillance, Epidemiology and End Results Programm‘ (SEER) zeigten sich die 5 Jahres Überlebensdaten bei Patienten mit Tumoren unter 5 cm (IIA) bei 69% bzw. 72% vs. 57% und 50% im Stadium IIB [66]. Darüber hinaus sind das Vorhandensein von palpablen lokoregionalen Lymphknoten und das männliche Geschlecht als prognostische Faktoren bezüglich der lokoregionären Kontrolle und des Gesamtüberlebens errechnet worden. Hautulzerationen, verringertes Hämoglobin und eine nachgewiesene HPV-Infektion sind ebenfalls mit dem Gesamtüberleben bzw. Krankheits-spezifischem Überleben assoziiert worden [70, 72].

Die Nachsorgeempfehlungen gelten ebenso für HIV-positive und anderweitig immun-kompromittierte Patienten. Für HIV-positive Patienten hat sich gezeigt, dass bei CD4-Zellzählungen von mehr als 200 Zellen/ μ l eine hervorragende lokale Kontrolle besteht, die sich nicht von der in der Literatur beschriebenen Kontrolle für immunkompetente Patient*innen unterscheidet. Hier können bei intensiver lokoregionaler Kontrolle in dreimonatigem Abstand innerhalb der ersten zwei Jahre Gesamtüberlebensraten zwischen 72% und 87% für die Stadien I-III erreicht werden [225].

11.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Nachsorgeuntersuchungen sollen die Anamnese, klinisch-instrumentelle und bildgebende Untersuchungen umfassen; dabei kann das im Hintergrundtext dargestellte, risikoadaptierte Nachsorgeschema (siehe Tabelle 9) angewandt werden.
	Starker Konsens

Das Nachsorge-Programm soll die Möglichkeiten zur Detektion von Fernmetastasen, Lokalrezidiven und langfristigen behandlungsbedingten Nebenwirkungen einschließen.

Von besonderer Bedeutung ist die digital-rektale Untersuchung. Es handelt sich hierbei um eine universell einsetzbare Methode, die selbst Laienuntersuchern nach einer entsprechenden Einführung die Möglichkeit gibt, Analkarzinom-Rezidive ab einem Durchmesser von 0,3 cm zu dedizieren [226]. Die initiale Beschreibung der Lokalisation und der Größe des Tumors (bei Diagnose und nach Bestrahlung) ist für die vergleichende Verlaufskontrolle hier von besonderer Bedeutung.

Die Proktoskopie sowie die starre Rektoskopie sind geeignet, um im Tastbefund festgestellte Lokalrezidive näher zu beurteilen und sind wichtige Verfahren der Früherkennung. Empfohlen wird die erste Untersuchung 3 Monate nach Therapieende, da jene Patient*innen, die ein frühes Rezidiv aufweisen, zumeist innerhalb der ersten 3-6 Monate durch eine regelmäßige Kontrolle auffallen [177, 179].

Der Einsatz der Bildgebung bei Patient*innen nach einer Radiochemotherapie ist nach wie vor umstritten, und es gibt nur begrenzte Daten in der Literatur zur Beurteilung der Tumorreaktion mit Hilfe von Bildgebungsverfahren. Überwachungsprotokolle scheinen angesichts der invasiven Erkrankung und damit auch potentiellen Metastasierung gerechtfertigt, die optionalen Frequenzen allerdings sind nach wie vor unklar.

Nachsorgeuntersuchungen können durch kernspintomographische Untersuchung ergänzt werden. Aufgrund des sehr guten Weichteilkontrastes und Diffusionsgewichtung kann mittels Magnetresonanztomographie (MRT) der Ersttumor mit zunehmender Größe gut detektiert werden. Moderne MR-Scanner mit verbessertem Gradienten und aktualisierter Software und Sequenzen sorgen für die beste Bildqualität. Die Auswahl des Hochfeldstärke-Magneten, ob 1,5T oder 3T, sollte für eine adäquate Bildgebung sorgen. Magnete mit geringer Feldstärke <1,5T und Magnete, die älter als 20 Jahre sind, sind nicht für hochauflösende analoge Bildgebung geeignet. Der endoanale Ultraschall ist in der Regel für kleine oberflächliche Läsionen (T1-Stadium) reserviert, da das kleinere Sichtfeld die Beurteilung von regionalen Strukturen und Lymphknoten einschränkt.

Die FDG-PET/CT wird in einigen Zentren sowohl für das Staging als auch für die Strahlentherapieplanung bei analen Karzinomen verwendet. Die derzeitigen Erkenntnisse zur Unterstützung dieser Praxis beschränken sich fast ausschließlich auf retrospektive Studien mit PET-Analysen von Scans, die zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurden. Die Rolle der FDG-PET/CT-Bildgebung in der Nachsorge ist umstritten, vor allem die Fragen nach dem Zeitpunkt der Durchführung und dessen Interpretation sind erst in zwei neueren prospektiven Studien mit kleinen Fallzahlen näher beleuchtet worden [121, 227, 228]. Kommt es zu einer Anreicherung von mehr als 25% im Bereich der Analregion nach der Therapie ist nach Ansicht der Autoren einer Studie ein Resttumor bzw. ein Rezidivtumor wahrscheinlich [227]. Vor allem bei Vorliegen von diagnostischen Vergleichsbildern kann eine FDG-PET/CT Fernmetastasen im Verlauf potentiell aufzeigen. Weitere Studien zur Evaluierung der Wertigkeit von metabolischen Tumoreigenschaften sowie die Klärung des optimalen Zeitpunkts der PET-Nachbehandlung werden hier allerdings noch benötigt.

Die Computertomographie (CT Körperstamm mit Kontrastmittel) ist analog der Nachsorge des tiefen Rektumkarzinoms geeignet, um Fernmetastasen (in etwa 10% der Fälle bei Analkarzinom) zu erkennen. Die Datenlage spricht gegen einen routinemäßigen Einsatz der Computertomographie, erscheint aber angesichts der Abflachung der Gesamtüberlebenskurven als auch lokoregionalen und Fernmetastasen-freien Überlebenskurven

nach den ersten zwei Jahren bei Risikogruppen in den ersten beiden Jahren der Nachsorge sinnvoll. Als Risikogruppen können (aufgrund der im Vergleich zu Stadium I und IIa schlechteren Überlebenskurven) alle Patient*innen ab Stadium IIB und alle HIV-positiven sowie anderweitig immunkompromittierten Patient*innen (z.B. nach Organtransplantation) gesehen werden [66, 178].

Die Suche nach prognostischen Markern beim Analkarzinom befindet sich in einem frühen Stadium und lässt derzeit keine Empfehlung für einen bestimmten Marker in der Nachsorge zu [229].

Patient*innen mit einem HPV-assoziierten Karzinom in der Krankengeschichte konnten rezent in einem systemischen Review (32 Studien mit über 3,7 Mio Patient*innen) mit einem erhöhten Risiko für nachfolgende HPV-assoziierte Tumore beschrieben werden. Daher können regelmäßige gynäkologische Besuche mit zervikaler Zytologie und oropharyngeale Untersuchungen empfohlen werden, auch wenn anzumerken ist, dass es keinen Konsens über die Häufigkeit und Rolle von HPV-Tests in dieser Zielgruppe gibt [230].

Tabelle 9: Nachsorgeuntersuchungen bei Patient*innen mit Analkarzinom nach erfolgreichem Therapieabschluss einer Behandlung in kurativer Intention

Untersuchung	Monate nach erfolgreichem Therapieabschluss													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X
Klinische Untersuchung inkl. inguinaler Palpation und digital-rektaler Untersuchung	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X
Proktoskopie und ggf. Rektoskopie	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X
MRT-Becken		(X)		X				X		(X)		(X)		
CT-Thorax und -Abdomen mit Kontrastmittel ⁽¹⁾		X				(X)			(X)					
Optional PET/CT*		(X)				(X)			(X)					

Legende: Untersuchungen in Klammern sind für Patient*innen mit erhöhtem Risiko empfohlen. Dies umfasst alle Patient*innen mit Analkarzinom ab Stadium IIB sowie stadienunabhängig alle HIV-positiven und anderweitig immunkompromittierten Patient*innen. (1) gilt ab Stadium IIA, für Analrandkarzinome nach Radiochemotherapie und für Analkanalkarzinome unabhängig von der primären Therapie. *CAVE: Die PET-Untersuchung ist im Rahmen der Diagnostik bei Analkarzinomen nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).

12. Therapie des residualen oder rezidivierenden Analkarzinoms

Gaskins, Aigner, Koswig, Budach, Mosthaf, Raab, Rödel, Siegel, Werner

In der vorliegenden Langfassung findet sich keine ausführliche Darstellung der systematischen Evidenzaufarbeitung und ihrer Ergebnisse im Detail.

Die ausführliche Darstellung der Methoden und Ergebnisse, einschließlich der Evidenztabellen, findet sich im separat publizierten Evidenzbericht.

Da bis zu 30% der Patient*innen mit Analkarzinom keine vollständige Remission oder ein lokoregionales Rezidiv erfahren [222], ist die Identifikation eines effektiven Ansatzes, der mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht, von großer Relevanz.

Zur Beantwortung der Fragestellung, welche Therapie für Patient*innen mit Analkanal- oder Analrandkarzinom erfolgen sollte, wenn entweder die primäre Therapie nicht zur vollständigen Remission führt oder es nach initial erfolgreicher primärer Therapie zu einem (lokoregionalen) Rezidiv kommt, wurde ein systematisches Review eingeschlossen [224], das die Langzeitergebnisse nach einer klassischen abdominoperinealen Rektumexstirpation (APR) (ggf. im Rahmen weitergehender chirurgischer Eingriffe bzw. einer multidisziplinären Managementstrategie) aus 28 retrospektiven, nichtvergleichen- den Fallserien zusammenfasst. Daten aus vergleichenden Studien zu verschiedenen therapeutischen Ansätzen wurden nicht identifiziert.

Eingeschlossen wurden Studien, die (a) zwischen 1980 und 2018 publiziert wurden, (b) als Intervention die APR bei Patient*innen mit residualem oder rezidivierendem Analkarzinom angaben, und (c) mindestens einen der folgenden primären Endpunkte berichteten: Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, lokoregionale Rezidivraten und Rate der Fernmetastasierung.

Alle Studien waren beobachtender bzw. nicht experimenteller Natur und werteten retrospektiv Daten aus Patientenakten (Fallserien) aus. Die mediane Anzahl der in den Studien eingeschlossenen Patient*innen betrug 31,5 und rangierte zwischen 9 und 111. Nur eine Studie wertete Daten aus, die aus mehreren Behandlungszentren kamen (51 Patient*innen aus sechs Zentren). Das mediane Alter der Patient*innen betrug 58,0 Jahre (IQR: 55,5–60,0), der Anteil von männlichen Patienten war 28,0% (IQR: 19,0–41,0%). In 14 der Studien wurde der HIV-Status von Patient*innen berichtet, worunter eine Studie ausschließlich HIV-positive Patient*innen einschloss. Die angewandten Radiochemotherapie-Protokolle wurden in 24 Studien beschrieben und waren sehr heterogen. Die mediane Bestrahlungsdosis betrug 50,4 Gy (IQR: 45,6–56,0 Gy; 25 Studien).

Die mediane Dauer bis zur APR betrug 2,6 Monate (IQR: 2,6–5,0; Daten aus 6 Studien) bei residualer Erkrankung und 27,6 Monate (IQR: 15,0–32,7; 5 Studien) beim rezidivierenden Analkarzinom. Die mediane 5-Jahres-Überlebensrate nach der APR betrug 45,0% (IQR: 32,0–52,3%; 10 Studien) bei residualer Erkrankung und 51,0% (IQR: 36,0–60,9%; 11 Studien) beim Rezidiv. Das mediane 5-Jahres-krankheitsfreie-Überleben nach der APR betrug wiederum 44,0% (IQR: 29,5–53,0%; 10 Studien) unter allen Patient*innen. Nach der APR zeigte sich eine mediane lokoregionale Rezidivrate von 23,5% (IQR: 15,8–46,9%; 19 Studien) und eine Fernmetastasierungsrate von 9,0% (IQR: 6,4–13,3%; 16 Studien). Daten zu unerwünschten Ereignissen, zur Defektdeckung und zur Lebensqualität nach

der APR aus den eingeschlossenen Studien wurden im systematischen Review nicht berichtet.

Es liegen keine vergleichenden Studien vor, anhand derer eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen ein bestimmtes Vorgehen ausgesprochen werden kann. Für den Einsatz der klassischen APR ergeben sich aus verschiedenen Kohortenstudien Daten, die eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse ermöglichen. Die APR stellt aktuell das Standardvorgehen in der Situation eines lokalen Rezidivs bzw. Residuums von Analkarzinomen nach der primären Radiochemotherapie dar und wird in internationalen Leitlinien empfohlen [16-18, 91].

12.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Residual- oder Rezidivtumor nach primärer Therapie soll die weitere Behandlungsplanung im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards erfolgen.
	Starker Konsens

12.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Residual- oder Rezidivtumor <u>im Bereich des Primarius (anal/perianal) nach primärer Radiochemotherapie</u> ohne Nachweis einer Fernmetastasierung soll in kurativer Intention die chirurgische Resektion durchgeführt werden.
	Starker Konsens

12.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei <u>residuellen oder rezidivierenden oder de novo entstandenen lokoregionären Lymphknotenmetastasen (inguinal/iliakal) nach primärer Radiochemotherapie</u> ohne Nachweis einer Fernmetastasierung soll in kurativer Intention die Resektion der betroffenen Lymphknoten evaluiert und nach Möglichkeit durchgeführt werden.
	Konsens

12.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei <u>Residual- oder Rezidivtumor im Bereich des Primarius und simultanen lokoregionären Lymphknotenmetastasen nach primärer Radiochemotherapie</u> ohne Nachweis einer Fernmetastasierung soll in kurativer Intention die abdominoperineale Rektumexstirpation, ggf. mit erweiterter multiviszeraler Resektion und entsprechender Defektdeckung und die Resektion der betroffenen Lymphknoten evaluiert und nach Möglichkeit durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Das Ausmaß der chirurgischen Resektion bei Residual- oder Rezidivtumor im Bereich des Primarius (anal/perianal) nach primärer Radiochemotherapie ohne Nachweis einer Fernmetastasierung hängt neben der lokalen Ausdehnung insbesondere auch von der anatomischen Region des Residuums bzw. Rezidivs ab: Während bei Residuum / Rezidiv im Analkanal in der Regel die abdominoperineale Rektumexstirpation (APR), ggf. mit erweiterter multiviszeraler Resektion und entsprechender Defektdeckung, durchzuführen ist, erfordert ein Residuum / Rezidiv perianal möglicherweise nur die lokale chirurgische Exzision unter Berücksichtigung eines adäquaten Sicherheitsabstands (0,5 cm).

12.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit nicht R0-resektablem Residual- oder Rezidivtumor <u>nach primärer Radiochemotherapie</u> soll ein individuelles palliatives Therapiekonzept angeboten werden.
	Starker Konsens

12.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit lokoregionärem Rezidivtumor <u>nach primärer chirurgischer Resektion</u> sollen wie therapie-naive Patient*innen mit Analkarzinom behandelt werden.
	Starker Konsens

13. Therapie des metastasierten Analkarzinoms (Stadium IV)

Gaskins, Aigner, Koswig, Budach, Mosthaf, Raab, Rödel, Siegel, Werner

In der vorliegenden Langfassung findet sich keine ausführliche Darstellung der systematischen Evidenzaufarbeitung und ihrer Ergebnisse im Detail.

Die ausführliche Darstellung der Methoden und Ergebnisse, einschließlich der Evidenztabellen, findet sich im separat publizierten Evidenzbericht.

13.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei metastasiertem Analkarzinom im Stadium IV (Fernmetastasen) soll die weitere Behandlungsplanung im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards erfolgen.
	Starker Konsens

Zur Beantwortung der Fragestellung, welche Therapie(n) für Patient*innen mit Analkanal- oder Analrandkarzinom im Stadium IV erfolgen sollte(n), wurden insgesamt **20 Studien** eingeschlossen, allesamt Beobachtungsstudien. Die meisten hiervon waren nicht-vergleichende Kohortenstudien oder Fallserien (13 der 20 Studien) und hatten ein retrospektives Design (16 der 20 Studien). Die Studien können wie folgt kategorisiert werden und werden auf den folgenden Seiten in dieser Reihenfolge narrativ umrissen und tabellarisch dargestellt:

- In 14 der Studien [231-244] wurde ein **systemtherapeutischer Ansatz mit diversen Chemotherapie-Regimes**, teils im Rahmen einer multidisziplinären Managementstrategie, untersucht:
 - **5-FU- und CDDP-basierte Chemotherapien**
6 Studien: alle retrospektiv, 5 nicht-vergleichend [231-235, 244]
 - **Carboplatin + Paclitaxel/Docetaxel als Chemotherapie im Rahmen eines multidisziplinären Ansatzes**
3 Studien: 2 retrospektiv, 1 nicht-vergleichend [236, 242, 243]
 - **Checkpoint-Inhibitoren als (alleinige) Systemtherapie**
3 Studien, alle prospektiv und nicht-vergleichend [237-239]
 - **EGFR-Inhibitoren plus Chemotherapie**
2 Studien, beide retrospektiv und nicht-vergleichend [240, 241]
- In vier weiteren Studien [245-248] wurde entweder eine alleinige Chemotherapie mit **Radiochemotherapie** [245-247] oder eine alleinige Chemotherapie mit einer **Chemotherapie mit multimodalem Management** [248] verglichen. Alle wiesen ein retrospektives Studiendesign auf. In keiner der vier Studien wurde nach Chemotherapie- bzw. Radiochemotherapie-Regime unterschieden.

- In zwei weiteren Studien [129, 249], die ebenfalls ein unkontrolliertes retrospektives Design aufwiesen, wurde die **chirurgische Resektion von Lebermetastasen** ggf. zusammen mit Chemotherapie bzw. Radiofrequenzablation untersucht.

Insgesamt liegt keine hochwertige Evidenz vor, um spezifische Empfehlungen in der Situation eines metastasierten Analkarzinoms auszusprechen. Die Behandlungsplanung soll stets im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards erfolgen.

13.1. Systemtherapeutische Ansätze

13.2.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei metastasiertem Analkarzinom im Stadium IV (Fernmetastasen) kann eine Platinbasierte Chemotherapie erwogen werden .
GRADE : keine ausreichenden Daten aus vergleichenden Studien vorliegend	Es liegen überwiegend nicht-vergleichende Fallserien und Kohortenstudien und nur wenige vergleichende Beobachtungsstudien zum therapeutischen Vorgehen bei metastasiertem Analkarzinom vor – detaillierte Studiencharakteristika und -ergebnisse siehe Evidenzbericht, Kapitel 3.4.
	Starker Konsens

5-FU- und CDDP-basierte Chemotherapien

In insgesamt 6 Studien wurden diverse 5FU- oder CDDP-basierte Chemotherapien untersucht [231-235, 244] (s. Evidenzbericht, Kapitel 3.4.1.).

Bei 5 dieser Studien [231-235] handelt es sich um retrospektive, nichtvergleichende Kohortenstudien. Die Kohorten waren meist klein (zwischen 11 und 64 Patient*innen, Median: 19). Die Patientenmerkmale dieser Kohorten waren sehr heterogen (u.a. mit synchronen und metachronen Fernmetastasen, diversen Therapien und Vortherapien und verschiedenen Lokalisationen der Metastasen). Dementsprechend heterogen sind die Ergebnisse. Bei der Interpretation der Daten sind die Erhebungszeiträume zu berücksichtigen. Drei Studien liegen bereits länger zurück und entsprechen nicht den heutigen diagnostischen und therapeutischen Standards [231, 234, 235].

Bei der anderen Studie [244] handelt es sich um eine retrospektive vergleichende Studie, in der u.a. eine Kohorte einem gängigen Chemotherapieregime (meist 5-FU + CDDP oder FOLFOX) unterzogen wurde und eine andere Kohorte eine FOLFOX-Therapie, bei der allerdings Oxaliplatin durch CDDP ersetzt wurde, erhielt (FOLFCIS-Regime). In dieser Studie werteten Mondaca et al. [244] Daten von 87 Patient*innen mit Analkarzinom, die entweder Fernmetastasen (90,8% der Patient*innen) oder nichtresektable Lokalrezidive (9,2%) aufwiesen, retrospektiv aus [244]. Sowohl das mediane Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Überleben waren länger in der Gruppe, die das FOLFCIS-Regime erhielt: 22,1 vs. 17,2 Monate sowie 7,1 vs. 6,4 Monate. Die Ansprechrate in der FOLFCIS-Gruppe war außerdem höher als in der Gruppe, in denen Patient*innen einer gängigen Chemotherapie unterzogen wurden, nämlich 47,8% vs. 23,0%. Allerdings wurden bei keiner dieser Vergleiche die beobachteten Unterschiede auf statistische Signifikanz getestet. Toxizitäten des Grades 4 wurden in der FOLFCIS-Gruppe relativ selten beobachtet, es wurde aber kein Vergleich mit Toxizitätsraten in der anderen Gruppe angestellt.

Carboplatin + Paclitaxel oder Docetaxel als Chemo- bzw. Systemtherapie ggf. im Rahmen einer multidisziplinären Managementstrategie

Drei weitere Studien [236, 242, 243] fokussierten sich auf Carboplatin + Paclitaxel oder Carboplatin + Docetaxel als Chemotherapie im Rahmen eines multidisziplinären Ansatzes (siehe Evidenzbericht, Kapitel 3.4.1.).

In einer vergleichenden retrospektiven Beobachtungsstudie werteten Eng et al. [243] Daten von 77 Patient*innen mit Analkanalkarzinom im Stadium IV aus, die an einem Zentrum als Erstbehandlung der Fernmetastasen eine Chemotherapie mit (A) 5-FU + CDDP, (B) Carboplatin + Paclitaxel oder (C) eine alternative Chemotherapie erhielten, ggf. gefolgt von (D) einer multidisziplinären Managementstrategie, die aus heterogenen chirurgischen, chemotherapeutischen bzw. radiotherapeutischen Ansätzen bestand und mit der Durchführung einer (E) alleinigen palliativen, systemischen Chemotherapie verglichen wurde, wobei Wirkstoffe und Protokoll dieser Chemotherapie nicht spezifiziert wurden. Nach einer medianen Anzahl von 4 Chemotherapiezyklen zeigte sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 8 Monaten in der Gruppe, die 5-FU + CDDP erhielt, und von 4 Monaten in der Gruppe, die Carboplatin + Paclitaxel erhielt, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Für die Gruppe, die alternative Chemotherapien erhielt, wurde dieser Endpunkt nicht separat berichtet. Für alle Gruppen zusammen betrug das mediane progressionsfreie Überleben 7 Monate. Das mediane Gesamtüberleben lag in der Gesamtkohorte (n=77) bei 22 Monaten. Bei dem Vergleich von Patient*innen, bei denen nach der Erstbehandlung der Fernmetastasen ein multidisziplinärer Ansatz verfolgt wurde, mit Patient*innen, die nach der Erstbehandlung der Fernmetastasen eine palliative, systemische Chemotherapie erhielten, betrug das mediane Gesamtüberleben 53 Monate in ersterer und 17 Monate in letzterer Gruppe ($p < 0,001$). Auch das mediane progressionsfreie Überleben in der Multidisziplinäres-Management-Gruppe war erheblich länger als in der palliativen Chemotherapie-Gruppe, nämlich 16 vs. 5 Monate ($p < 0,001$). Über die starke Heterogenität des multidisziplinären Managements hinaus gilt für die Interpretation der Ergebnisse einschränkend, dass zwischen Patient*innen mit synchronen und metachronen Fernmetastasen nicht unterschieden wurde. Toxizitätsdaten wurden nicht berichtet. Unklar war auch, welche Chemotherapien in der palliativen Gruppe angewendet wurden.

Eine retrospektive nichtvergleichende Beobachtungsstudie von Kim et al. [236] berichtete unkontrollierte Daten einer gemischten Kohorte von 18 Patient*innen mit lokalrezidivierendem Anal(kanal)karzinom oder mit synchronen oder metachronen Fernmetastasen, die an einem Zentrum eine Chemotherapie mit Carboplatin + Paclitaxel entweder als Erstlinien- oder als Zweitlinientherapie erhielten. Die Primärtherapien in der Gruppe waren insgesamt sehr heterogen. Informationen zum ggf. begleitenden oder darauffolgenden multidisziplinären Management wurden nicht für alle Patient*innen berichtet. Nach einer medianen Anzahl von 5,5 Chemotherapiezyklen zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben für alle Patient*innen von 12,2 Monaten. Unterschiede hinsichtlich dieses Endpunktes zwischen den Patient*innen, die Carboplatin + Paclitaxel als Erstlinientherapie oder als Zweitlinientherapie erhielten, waren nicht erheblich und wurden nicht auf Signifikanz getestet. Toxizitäten (Grad 3/4) wurden bei 5 Patient*innen beobachtet.

In einer prospektiven vergleichenden Kohortenstudie werteten Kim et al. [242] Daten von 66 Analkarzinompatientinnen aus, die entweder Fernmetastasen oder nicht-resektable Lokalrezidive nach einer Radiochemotherapie aufwiesen. Diese erhielten – je nach klinischem Zustand aber auch nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes bzw. der behandelnden Ärztin – entweder ein sog. Standard-DCT-Regime (alle 3 Wochen,

insgesamt 6 Zyklen: Tag 1: 75 mg/m² Docetaxel + 75 mg/m² CDDP und täglich für 5 Tage: 750 mg/m² 5-FU) oder ein sog. modifiziertes DCT-Regime (alle 2 Wochen, insgesamt 8 Zyklen: Tag 1: 40 mg/m² Docetaxel + 40 mg/m² CDDP und täglich für 2 Tage: 1200 mg/m² 5-FU). Nach 12 Monaten betrug das mediane Überleben 83,3% in ersterer Gruppe und 82,7% in letzterer. Das progressionsfreie Überleben war in beiden Gruppen auch fast identisch: 10,7 Monate vs. 11,0 Monate. Dagegen unterschied sich nach 12 Monaten die Lebensqualität nach dem Global Health Status in den beiden Gruppen: lag dieser in der Gruppe, die das Standard-Regime enthielt, bei 36,9% (95%-KI: 18,7-55,2%), betrug der Score in der Gruppe, die das modifizierte Regime erhielt, 49,5% (95%-KI: 25,1-70,0%). Dabei war der Anteil älterer Patient*innen und von Patient*innen mit einem schlechteren ECOG-Status in der Gruppe, die das modifizierte Regime erhielt, erheblich höher als in der Gruppe mit dem Standard-Regime. Der Anteil von Patient*innen, die mindestens eine Toxizität des Grades 3 oder 4 erfuhr, war in der Gruppe mit dem Standard-Regime entsprechend höher als in der Gruppe mit dem modifizierten Regime, nämlich 83,3% vs. 53,3%.

Checkpoint-Inhibitoren als (alleinige) Systemtherapie

3 weitere Studien [237-239] werteten Daten von Patient*innen mit Analkanalkarzinom im Stadium IV aus, die eine Monotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder Checkpoint-Kinase-Inhibitor erhielten. Alle waren nichtvergleichende prospektive Beobachtungs- bzw. Kohortenstudien (siehe Evidenzbericht, Kapitel 3.4.1.).

Morris et al. [238] werteten Daten von 37 Patient*innen mit Analkanalkarzinom im Stadium IV aus, die an einem Zentrum den Checkpoint-Inhibitor Nivolumab in einer Dosis von 3 mg/kg KG alle zwei Wochen erhielten. Die Autoren merken in ihrer Publikation an, dass diese Dosis von der Empfehlung der US FDA von 240 mg alle zwei Wochen abweicht. Auch in dieser Studie hatten alle Patienten einen guten Performance-Status (ECOG 0 oder 1; Einschlusskriterium) und wurden bereits mit einer Systemtherapie für nicht resektable Tumore oder Fernmetastasen behandelt. In der Kohorte zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 11,5 Monaten sowie ein progressionsfreies Überleben von 4,1 Monaten. Unerwünschte Wirkungen (Grad 3) waren Anämie (n=4), Müdigkeit (n=1), Hautausschlag (n=1) und Hypothyreose (n = 1). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet.

Ott et al. [239] schlossen in ihrer Studie 25 Patient*innen ein, die an einem Zentrum den Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab in einer Dosis von 10 mg/kg KG alle 2 Wochen erhielten.¹ Wie in den anderen beiden Studien hatten alle Patient*innen einen guten Performance Status (ECOG 0 oder 1; Einschlusskriterium) und fast alle wurden bereits mit einer Systemtherapie für fortgeschrittenes Analkanalkarzinom bzw. Fernmetastasen behandelt. Der Tumor musste PD-L1-positiv sein. In der Kohorte zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 9,3 Monaten sowie ein progressionsfreies Überleben von 3,0 Monaten. Unerwünschte Wirkungen (Grad 3) waren Kolitis (n=1), Durchfall (n=1), erhöhte TSH-Werte (n=1) und generelles Unwohlsein (n = 1). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet.

¹ Anmerkung: Die Dosierung von 10 mg/m² alle 2 Wochen liegt weit über der in anderen Indikationen zugelassenen Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht oder 200 mg absolut jeweils alle 3 Wochen und kommt daher nicht mehr zur Anwendung.

Hong et al. [237] schlossen in Ihrer Studie 101 Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom verschiedener Lokalisationen ein, die in mehreren Studienzentren den Checkpoint-Kinase-Inhibitor Prexasertib als einstündige Infusion in einer Dosis von 105 mg/m² am ersten Tag und danach alle zwei Wochen erhielten (mediane Anzahl der Zyklen: 3, Range: 1-44). Darunter waren 26 Patient*innen mit einem Plattenepithelkarzinom des Anus. Alle 26 hatten einen guten Performance-Status (ECOG 0 oder 1; Einschlusskriterium) und waren bereits mit mindestens einer Systemtherapie behandelt worden. Bei 46% der Patient*innen wurden zudem vor Studieneinschluss chirurgische Verfahren angewandt. Es zeigte sich in der Kohorte ein medianes progressionsfreies Überleben von 2,8 Monaten sowie vollständige und partielle Ansprechrate von 3,8% und 11,5%. Das häufigste unerwünschte Ereignis war die Neutropenie (Grad 4), die in 96,2% der Patienten (25/26) auftrat. Für den Checkpoint-Kinase-Inhibitor Prexasertib liegt zum aktuellen Zeitpunkt (auch für andere Indikationen) keine Zulassung vor.

EGFR-Inhibitoren plus Chemotherapie

2 weitere Studien [240, 241] werteten Daten von Patienten aus, die einen EGFR-Inhibitor meist als Komponente einer Zweitlinien- oder Drittliniensystem- bzw. -chemotherapie bei Anal(kanal)karzinom im Stadium IV (fortgeschritten bzw. Fernmetastasen) erhielten. Beide waren nichtvergleichende retrospektive Beobachtungsstudien (siehe Evidenzbericht, Kapitel 3.4.1.).

Im Rahmen einer Fallserie werteten Kim et al. [240] Daten von 13 Patienten aus, die an einem Zentrum einen EGFR-Inhibitor (Cetuximab oder Panitumumab) als alleinige Systemtherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie mit Irinotecan oder FOLFIRI für die Behandlung des Analkarzinoms im Stadium IV erhielten. Fast Dreiviertel der Patienten hatten einen guten Performance-Status. 5 Patienten hatten bereits 2 oder mehr Systemtherapien, 5 weitere hatten bereits 1 Systemtherapie und 3 weitere hatten bisher keine Systemtherapie erhalten. Die Vortherapien waren heterogen. Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten betrug 11,4 Monate, das mediane progressionsfreie Überleben 4,4 Monate. Toxizitäten des Grades 3 wurden bei mehr als der Hälfte der Patienten beobachtet, Toxizitäten des Grades 4 kamen nicht vor.

Ebenfalls im Rahmen einer Fallserie werteten Rogers et al. [241] Daten von 17 Patienten aus, die an einem Zentrum einen EGFR-Inhibitor (Cetuximab oder Panitumumab) in Kombination mit einer Chemotherapie (heterogen) für die Behandlung des Analkarzinoms im Stadium IV erhielten. Auch in dieser Studie waren die Vortherapien sehr unterschiedlich. 76,5% der Patienten erhielten der EGFR-Inhibitor als Teil einer Zweitlinienbehandlung für das fortgeschrittene Analkarzinom, 23,5% als Teil einer Drittlinienbehandlung. Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten belief sich auf 24,7 Monate, das mediane progressionsfreie Überleben auf 7,3 Monate. Toxizitäten und unerwünschte Wirkungen wurden nicht berichtet.

Fazit Systemtherapien

Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen die Verwendung der in diesem Abschnitt behandelten systemtherapeutischen Ansätze (ggf. im Rahmen einer multidisziplinären Management-Strategie) formulierbar ist. Für den Einsatz einer Platin-basierten Chemotherapie allerdings ergeben sich aus verschiedenen Kohortenstudien Daten, die eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse ermöglichen. Platin-basierte Chemotherapien stellen zur Zeit

das Standardvorgehen bei Analkarzinomen im Stadium IV sowie bei nichtresektablen Lokalrezidiven nach einer Radiochemotherapie dar.

Es gibt Hinweise, dass modifizierte Protokolle von Standardregimes zu vergleichbaren oder besseren Ergebnissen führen könnten. Zu nennen sind hier das von Kim S. et al. [242] berichtete, modifizierte DCT-Regime, das mit einem Standard-DCT-Protokoll verglichen wurde sowie das von Mondaca et al. [244] berichtete FOLFCIS-Regime. Das Vertrauen in diese Daten ist aufgrund der jeweiligen Studiendesigns und der heterogenen Datenlage allerdings sehr gering.

Bei der Interpretation der Daten für Checkpoint-Inhibitoren und EGFR-Inhibitoren ist über das Fehlen einer Vergleichsintervention hinaus einschränkend zu berücksichtigen, dass alle Patient*innen, die in den betreffenden Studien eingeschlossen wurden, einen guten Performance-Status aufweisen mussten. Es gibt daher keine Hinweise darauf, wie effektiv und insbesondere sicher diese Therapien in Patient*innen mit niedrigem Performance-Status sind.

13.2. Alleinige Chemotherapie +/- multimodales Management

13.3.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei <u>synchron</u> metastasiertem Analkarzinom im Stadium IV (Fernmetastasen) kann in Abhängigkeit von der Tumorlast und Symptomatik eine additive lokale Therapie für den Primärtumor erwogen werden .
GRADE : keine ausreichenden Daten aus vergleichenden Studien vorliegend	Es liegen überwiegend nicht-vergleichende Fallserien und Kohortenstudien und nur wenige vergleichende Beobachtungsstudien zum therapeutischen Vorgehen bei metastasiertem Analkarzinom vor – detaillierte Studiencharakteristika und -ergebnisse siehe Evidenzbericht, Kapitel 3.4.
	Starker Konsens

Alleinige Chemotherapie vs. Radiochemotherapie des Beckens

Für den Vergleich von Radiochemotherapie des Beckens vs. alleinige Chemotherapie bei Patient*innen mit Analkarzinom und einem ausschließlich synchronen Auftreten von Fernmetastasen wurden 3 retrospektive, registerbasierte vergleichende Kohortenstudien eingeschlossen [245-247], die alle auf Daten aus der National Cancer Database in den USA zurückgreifen. Zwischen verschiedenen CRTx- bzw. CTx-Regimes wurde nicht unterschieden. Informationen zu vorangehenden Therapien, zu begleitenden multimodalen Ansätzen sowie zu unerwünschten Wirkungen wurden nicht berichtet. Das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe, die eine Radiochemotherapie erhielt, rangierte in den drei Studien von 20 bis 21,6 Monaten und war damit immer länger als das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe, in der eine alleinige Chemotherapie angewendet wurde, das von 12,5 bis 16 Monaten reichte. Der Unterschied war in einer Studie statistisch signifikant [246]; in den beiden anderen Studien wurde nicht auf statistische Signifikanz geprüft [245, 247].

13.4.	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei oligometastasiertem Analkarzinom kann die lokale Behandlung von Metastasen im Rahmen eines multimodalen Vorgehens erwogen werden .
GRADE : keine ausreichenden Daten aus vergleichenden Studien vorliegend	Es liegen überwiegend nicht-vergleichende Fallserien und Kohortenstudien und nur wenige vergleichende Beobachtungsstudien zum therapeutischen Vorgehen bei metastasiertem Analkarzinom vor – detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe Evidenzbericht, Kapitel 3.4.
	Starker Konsens

Alleinige Chemotherapie vs. Chemotherapie plus multimodales Management

Für den Vergleich einer alleinigen Chemotherapie mit einer Chemotherapie plus multimodalem Management bei Patienten mit Analkarzinom im Stadium IV wurde eine vergleichende retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen [248]. Es wurden Daten von 50 Patienten aus einem Zentrum ausgewertet, wovon 22 eine alleinige Chemotherapie und 23 eine Chemotherapie zusammen mit einem multimodalen Ansatz (chirurgisch, radiotherapeutisch und/oder andere) erhielten [248]. Chemotherapien waren entweder 5-FU + MMC, 5-FU allein oder LV5FU2 + CDDP. 5 weitere Patienten wurden ausschließlich palliativ behandelt und aus der Überlebenszeitanalyse ausgeschlossen. Es zeigte sich ein Gesamtüberleben von 22 Monaten für Patienten, die eine Chemotherapie im Rahmen eines multimodalen Ansatzes erhielten, versus 13 Monaten bei Patienten, bei denen die Chemotherapie der alleinige Ansatz war. Der Unterschied war statistisch signifikant. Unerwünschte Effekte für die multimodale Gruppe wurden allerdings nicht berichtet.

Chirurgische Resektion von Lebermetastasen

Zur Fragestellung der Wirksamkeit und Sicherheit der chirurgischen Resektion von Lebermetastasen liegen keine vergleichenden Daten vor. In zwei Studien [129, 249] wurde die chirurgische Resektion von synchron und metachron auftretenden Lebermetastasen in Kohorten mit verschiedenen Primärtumortypen, u.a. mit Analkanal- oder Analrandkarzinom untersucht (siehe Evidenzbericht, Kapitel 3.4.3.). Bei beiden Studien handelte es sich um nicht-vergleichende Beobachtungsstudien mit langen Erhebungszeiträumen, die in den späten 1980er bzw. 1990er Jahren begannen. Somit sind bei der Interpretation der sich in der Übersichtstabelle befindlichen Daten die nicht den heutigen Anforderungen entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Standards und Umstände zu berücksichtigen.

In der älteren der beiden Studien wurden 27 Personen mit Analkarzinom eingeschlossen, in der neueren insgesamt 19 Personen. Die genaue Lokalisation des Primärtumors (Kanal vs. Rand) wurde in keiner der beiden Studien berichtet. Vortherapien waren heterogen und wurden nur in einer Studie für Personen mit Analkarzinom getrennt dargestellt. Chirurgische Verfahren (Keilresektion, Segmentektomie, Hemihepatektomie etc.) sowie begleitende chemo- und radiotherapeutische Ansätze waren ebenfalls heterogen und wurden ebenfalls in nur einer Studie einzeln mit Patientenzahlen aufgeschlüsselt. [129] In dieser einen Studie betrug das mediane krankheitsfreie Überleben nach chirurgischer Resektion der Lebermetastasen bei Personen mit Analkarzinom 9,6 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate 22,9%. Die andere Studie berichtete dagegen keine Ergebnisse getrennt

für die Gruppe von Patienten mit Analkarzinom. [249] Daten zu unerwünschten Wirkungen wurden in keiner der beiden Studien berichtet.

Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen den Einsatz einer chirurgischen Resektion von Lebermetastasen ggf. zusammen mit Chemotherapie bzw. Radiofrequenzablation formulierbar ist.

Fazit Chemotherapie +/- multimodales Management

Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen eine alleinige Chemotherapie im Vergleich zu einer Radiochemotherapie für Patienten mit Analkarzinom im Stadium IV formulierbar ist. Zwar war in allen drei zu dieser Fragestellung verfügbaren Studien das mediane Gesamtüberleben länger in der Gruppe, die eine Radiochemotherapie erhielt. Doch über das retrospektive Design und das Fehlen der randomisierten Zuteilung der Behandlungsgruppen hinaus gilt als einschränkend bei der Interpretation der Daten die Tatsache, dass die Autoren (a) nicht zwischen verschiedenen CRTx- bzw. CTx-Regimes unterschieden und (b) keine Informationen über Toxizitäten und unerwünschte Wirkungen berichten.

Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen den zusätzlichen Einsatz einer multidisziplinären Behandlung bei Patient*innen mit Analkarzinom im Stadium IV formulierbar ist. Zwar deutet die „best-verfügbare“ Evidenz [248] darauf hin, dass eine Chemotherapie zusammen mit einem solchen Ansatz das Gesamtüberleben in dieser Patientenkohorte steigern kann, doch wird die Aussagekraft der betreffenden Studie durch die Heterogenität der erhaltenen multidisziplinären Therapien sowie die fehlenden Informationen zu den (erwartbar erheblichen) unerwünschten Effekten limitiert. Letzteres ist insbesondere hinsichtlich der Lebensqualität der Patient*innen von Bedeutung. Aus einer der wenigen vergleichenden Kohortenstudien zu den Systemtherapien [243] (siehe oben) gibt es ebenfalls Hinweise, dass ein zusätzlicher multidisziplinärer Ansatz eine positive Wirkung auf das progressionsfreie Überleben haben kann. Auch hier gilt bei der Interpretation der Ergebnisse einschränkend die Tatsache, dass unerwünschte Wirkungen der multidisziplinären Behandlung nicht berichtet wurden.

14. Palliativversorgung

Simon, Oette, Mahlberg, Siegel

Unabhängig von der zugrundeliegenden Diagnose, wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen (aktuelle Fassung mit letzter Aktualisierung 2019: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>) [159]. Diese umfasst neben einem Glossar mit Begriffsdefinitionen und einem Kapitel zu Grundsätzen der Palliativversorgung², Empfehlungen zu 15 relevanten Themengebieten:

- Versorgungsstrukturen
- Kommunikation
- Therapiezielfindung und Kriterien der Entscheidungsfindung
- Atemnot
- Tumorschmerz
- Fatigue
- Schlafbezogene Erkrankungen / Nächtliche Unruhe
- Übelkeit und Erbrechen (nicht Tumorthapie-induziert)
- Obstipation
- Maligne intestinale Obstruktion (MIO)
- Maligne Wunden
- Angst
- Depression
- Todeswünsche
- Sterbephase

14.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die allgemeine und spezialisierte Palliativversorgung von Patient*innen mit Analkarzinom soll nach den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ [159] erfolgen.
	Starker Konsens

Einzelne zentrale Themen bzw. für das Analkarzinom spezifische Themen werden jedoch ergänzend in der vorliegenden Leitlinie kurz und zusammenfassend beschrieben. Bzgl. der ausführlicheren Empfehlungen und Beschreibungen (inkl. Evidenzdarstellung) wird auf die o.g. S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ im Leitlinienprogramm verwiesen. Wörtliche Zitationen sind durch Anführungszeichen kenntlich gemacht.

14.1. Begriffsdefinitionen

14.1.1. Nicht-Heilbarkeit

Der Begriff der „Nicht-Heilbarkeit“ ist nicht einheitlich definiert, und es gibt keine standardisierte Abgrenzung eines heilbaren versus nicht-heilbaren Analkarzinoms. Analog

² Wenn im Folgenden von „Palliativversorgung“ gesprochen wird, sind immer beide Formen, d.h. die allgemeine und spezialisierte Palliativversorgung gemeint. Sollte nur eine der Formen gemeint sein, wird dies explizit benannt.

zur S3-Leitlinie Palliativmedizin wird der Begriff der „Nicht-Heilbarkeit“ für Erkrankungssituationen verwendet, „in denen eine relevante Wahrscheinlichkeit, die onkologische Erkrankung mit tumorspezifischer Therapie ausheilen und überwinden zu können, nicht besteht.“ [S3-Leitlinie Palliativmedizin, Langversion 2.0, August 2019, S. 37] Die folgenden Kriterien können zur Definition der Nicht-Heilbarkeit herangezogen werden [159]:

- „die Progressionstendenz des natürlichen, nicht behandelten Krankheitsverlaufes
- das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit der Beeinflussbarkeit dieses Krankheitsverlaufes durch Behandlung
- die Verfügbarkeit in Frage kommender Behandlungsmöglichkeiten und
- die individuelle Bereitschaft Betroffener, entsprechende Behandlungsangebote anzunehmen.“

14.2.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Die Nicht-Heilbarkeit bleibt eine prognostische Einschätzung, die individuell festzustellen ist. Beim Analkarzinom machen die folgenden Situationen das Vorliegen von Nicht-Heilbarkeit wahrscheinlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stadium IV (ggf. mit Ausnahme von synchron oligometastasiertem, primär kurativ zu behandelndem Analkarzinom) • Progress oder Rezidiv <u>nach</u> Salvage-Rektumexstirpation • Progress oder Rezidiv <u>nach</u> inguinaler Lymphknotenresektion oder -dissektion
	Starker Konsens

Für das Analkarzinom können die oben aufgeführten Situationen (siehe Konsensbasiertes Statement 12.2.) benannt werden, in denen nach konsensueller Einschätzung des Leitliniengremiums der vorliegenden Leitlinie eine relevante Wahrscheinlichkeit, die onkologische Erkrankung mit tumorspezifischer Therapie ausheilen und überwinden zu können, nicht besteht, und die somit die Nicht-Heilbarkeit des Analkarzinoms wahrscheinlich machen.

14.1.2. Palliativmedizin / Palliativversorgung

„Palliativmedizin / Palliativversorgung verfolgt das Ziel, die Lebensqualität von Patienten mit einer lebensbedrohenden Erkrankung und ihren Angehörigen zu verbessern oder zu erhalten. Dies erfolgt mittels Prävention und Linderung von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen und Behandeln von Problemen im physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bereich [250]. Palliativmedizin/Palliativversorgung bejaht das Leben und sieht das Sterben als natürlichen Prozess; weder beschleunigt noch zögert sie den Tod hinaus [251].“ [S3-Leitlinie Palliativmedizin, Langversion 2.0, August 2019, S. 37]

Palliativmedizin kann von allen Versorgern, die an der Behandlung von Patient*innen mit einem Analkarzinom beteiligt sind, angeboten werden. Sie umfasst also die Allgemeine Palliativversorgung (APV; z.B. die primärbehandelnden Onkologen, Chirurgen, Strahlentherapeuten) und die Spezialisierte Palliativversorgung (SPV; z.B. Palliativdienste im Krankenhaus, SAPV).

14.1.3. Palliative Tumorthherapie

„Palliative (Tumor-)Therapien sind gegen die Grunderkrankung gerichtete, medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Erkrankung mit dem primären Ziel der Lebensverlängerung und/oder Symptomkontrolle (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien). Sie beziehen sich auf die Tumorbilogie und sind somit tumorspezifisch. Palliative Tumorthherapie oder palliative Therapie ist somit kein Synonym für Palliativmedizin oder Palliativversorgung. Die Durchführung palliativer Tumortherapien ist kein Ausschlusskriterium für eine gleichzeitig indizierte Palliativversorgung, sondern ergänzt diese.“ [S3-Leitlinie Palliativmedizin, Langversion 2.0, August 2019, S. 37]

14.2. Zeitpunkt der Integration von Palliativversorgung

Insgesamt wird für dieses Kapitel auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin, Kapitel Versorgungsstrukturen, verwiesen [159]. Im Rahmen einer Literaturrecherche (03.06.2019) der Arbeitsgruppe zu diesem Kapitel wurden keine Studien zu spezifischen Fragestellungen der Palliativversorgung von Patient*innen mit Analkarzinom identifiziert, die Übertragbarkeit der Empfehlungen wird jedoch als gegeben (indirekte Evidenz und klinische Erfahrung) beurteilt.

14.3.	Konsensbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Palliativmedizin]
EK	Alle Patienten mit einem Analkarzinom sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z.B. durch Auslage von Flyern) haben.
	Starker Konsens

Informationen über Palliativversorgung sollen Patient*innen mit einem Analkarzinom zugänglich sein. Dies können z.B. Flyer sein, die an den Orten der (strahlentherapeutischen und chirurgischen) Versorgung ausgelegt werden. Von Seiten der Professionellen bedeutet der Zugang der Patient*innen zu Information auch die Bereitschaft, auf Fragen über die Palliativversorgung in einem offenen und empathischen Gespräch einzugehen und ggf. an bestehende Versorgungsangebote zu verweisen.

14.4.	Evidenzbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Palliativmedizin]
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten soll nach der Diagnose eines nicht-heilbaren Analkarzinoms Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie Palliativmedizin, Langversion 2.1, Januar 2020, Kapitel 5.3.1, Evidenzbasierte Empfehlung 5.2; https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/
	Starker Konsens

Wenn das Analkarzinom als nicht heilbar eingestuft wird, ist der Zeitpunkt für die Integration von Palliativversorgung gegeben, wobei die Durchführung der Palliativversorgung in der Praxis überwiegend durch die primärbehandelnden Ärzt*innen der Fachrichtungen Onkologie, Chirurgie, Strahlentherapie oder Allgemeinmedizin als allgemeine Palliativversorgung (APV) erfolgt.

14.5.	Konsensbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Palliativmedizin]
EK	<p>Die allgemeine Palliativversorgung eines Patienten mit einem nicht-heilbaren Analkarzinom soll folgende Aufgabenfelder beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von Symptomen und Begleitung bei Problemen niedriger bis mittlerer Komplexität in allen vier Dimensionen (physisch, psychisch, sozial und spirituell), • Kommunikation, • Therapiezielfindung, • Koordination der Versorgung, • Einbeziehung von spezialisierter Palliativversorgung (SPV), wenn indiziert.
	Starker Konsens

Zentraler Bestandteil palliativmedizinischen Handelns ist die Kontrolle und Linderung von für den Patienten belastenden Symptomen. In der Regel leiden die Patient*innen unter einer Vielzahl von Symptomen, die deshalb wiederholt und möglichst standardisiert im Rahmen einer mehrere Symptome einschließenden Erfassung (z.B. Schmerzen, Atemnot, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Angst, Unruhe etc.) erhoben werden. Zur erfolgreichen Behandlung der Symptome gehören zunächst eine symptombezogene Anamnese und gemeinsame Priorisierung, welche Symptome am stärksten belasten und im Vordergrund der Behandlung stehen sollten. Mit den Symptomen werden weitere Probleme, aber auch Ressourcen und Bedürfnisse abgefragt, ergänzt durch die Bedürfnisse der Angehörigen. Die Lebenswelt der Betroffenen wird ganzheitlich in den vier Dimensionen – physisch, psychisch, sozial und spirituell – wahrgenommen. Die kompetente und umfassende Ersterhebung hat weichenstellende Bedeutung, um die palliative Situation der Betroffenen und deren individuelle Bedürfnisse korrekt zu erkennen, adäquat zu vermitteln und eine entsprechende Palliativbehandlung im Sinne des informierten Patientenwillens einzuleiten. Eine Möglichkeit, dabei strukturiert und vorausschauend vorzugehen und auch Veränderungen der Bedürfnisse und Wünsche der Betroffenen rechtzeitig zu erkennen und darauf zu reagieren, bietet das Konzept der vorausschauenden Versorgungsplanung (auf Englisch: Advance Care Planning) (siehe S3-Leitlinie Palliativmedizin, Langversion 2.0, August 2019, Kapitel 6.6). [159]

<http://www.leitliniennprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>Über die Kommunikation und Therapiezielfindung hinaus beinhaltet die allgemeine Palliativversorgung die Symptomkontrolle sowie die Koordination der Behandlung und ggf. die Einbeziehung von spezialisierter Palliativversorgung in das Behandlungskonzept. Für Patient*innen mit komplexen Begleitungssituationen stehen sowohl für den stationären Bereich in Form von Palliativstationen oder Palliativdiensten (oft „Konsildienst“ genannt) als auch im ambulanten Bereich im Rahmen der ambulanten spezialisierten Palliativversorgung Angebote zur Verfügung, die die ärztliche und pflegerische Primärversorgung ergänzen, ohne sie zu ersetzen [252].

14.6.	Evidenzbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Palliativmedizin]
Empfehlungsgrad A	Patienten soll nach der Diagnose eines nicht-heilbaren Analkarzinoms ein Bedarfsassessment durch ein spezialisiertes Palliativversorgungsteam (SPV-Team) angeboten werden.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie Palliativmedizin, Langversion 2.1, Januar 2020, Kapitel 5.4, Evidenzbasierte Empfehlung 5.8; https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/
	Starker Konsens

Bzgl. Einbeziehung von SPV (ambulant oder stationär) liegt immer mehr Evidenz zur Effektivität der Frühintegration von spezialisierter Palliativversorgung vor [253-260]. Diese Evidenz ist Entitätsübergreifend, jedoch liegen speziell bei Patient*innen mit einem Analkarzinom keine Studien vor.

Eine optimale Palliativversorgung setzt eine umfassende Erhebung der Belastungen, Ressourcen und Bedürfnisse der Patient*innen und deren Angehörigen voraus. „Studien, die die Sinnhaftigkeit einer palliativmedizinischen Intervention unabhängig vom offensichtlichen Symptombdruck im Fokus haben, zeigen, dass der Schlüssel zur Indikationsstellung für eine spezialisierte palliativmedizinische Intervention zum Zeitpunkt nach Diagnosestellung bei Menschen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung in einer konsequenten Bedarfserhebung für Palliativbedürfnisse liegt [257-259, 261]. Diese geforderte multidimensionale Bedarfserhebung setzt eine spezialisierte Kenntnis der palliativmedizinischen Diagnose- und Erhebungskriterien voraus. Die Durchführung des Bedarfsassessments wurde in den Studien durch ein SPV-Team geleistet. Im SPV-Team kann die notwendige Methodenkompetenz vorausgesetzt werden. Im klinischen Kontext wird deshalb die Bedarfserhebung durch ein SPV-Team gefordert.“ [S3-Leitlinie Palliativmedizin, Langversion 2.0, August 2019, S. 55]

14.7.	Evidenzbasierte Empfehlung [Adaptation S3-Leitlinie Palliativmedizin]
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem nicht-heilbaren Analkarzinom und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation: S3-Leitlinie Palliativmedizin, Langversion 2.1, Januar 2020, Kapitel 5.4, Evidenzbasierte Empfehlung 5.9; https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/
	Starker Konsens

Nach Erfassung der Bedürfnisse der Patient*innen sowie der Belastungen der Angehörigen wird die Komplexität der Patientensituation in zwei Kategorien – niedrig/mittel und hoch – ermittelt. Die Entscheidung, ob eine allgemeine oder spezialisierte Palliativversorgung durchgeführt wird, ist stets in Abhängigkeit von der spezifischen Situation der Betroffenen individuell zu treffen. Detaillierte Informationen zur Bedarfserhebung und Einschätzung der Komplexität finden sich in der S3-Leitlinie Palliativmedizin [159].

14.3. Strukturen der Palliativversorgung und deren Integration

Abbildung 1), wobei die Integration ab dem Moment der Diagnose eines nicht-heilbaren Analkarzinoms beginnt und bis zur Begleitung der Angehörigen nach dem Tod der betroffenen Person reicht.

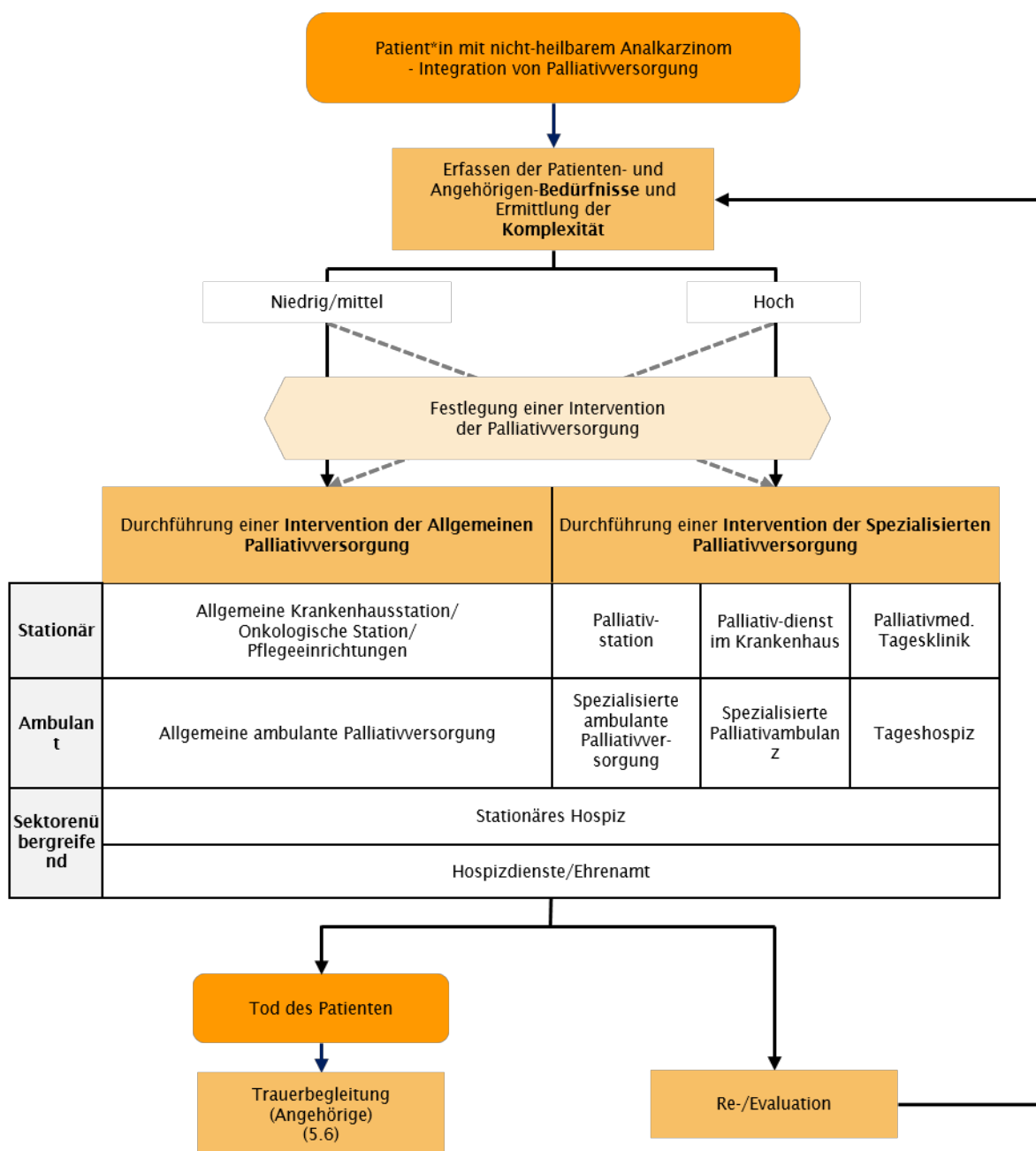


Abbildung 1: Behandlungspfad für Patient*innen und Angehörige

Im Folgenden werden einzelne Strukturen der Palliativversorgung kurz vorgestellt. Für eine genauere Beschreibung dieser Angebote verweisen wir auf die S3-LL Palliativmedizin, Kapitel Versorgungsstrukturen Palliativmedizin [159].

14.3.1. Stationäre Angebote

Palliativstation: Es werden als Indikationen für eine stationäre Aufnahme auf eine Palliativstation die stationäre Behandlungsbedürftigkeit zusammen mit einer komplexen Symptom- oder Problembelastung, der Unsicherheiten bezüglich des Therapieziels, der aufwändigen medizinischen oder pflegerischen Versorgung und/oder der Überforderung oder Unsicherheit der häuslichen Versorgung [159].

Palliativdienst im Krankenhaus („Konsildienst“): Patient*innen mit einem nicht heilbaren Analkarzinom soll während eines stationären Aufenthaltes Kontakt mit einem multiprofessionellen Palliativdienst angeboten werden. Die Beratung und Mitbehandlung durch den Palliativdienst geschieht in enger Abstimmung mit dem primär behandelnden Team [159].

14.3.2. Ambulante Angebote

Ambulante spezialisierte Palliativversorgung und SAPV gemäß §§ 37b, 132d SGB V: Indiziert ist sie als Ergänzung vorhandener Versorgungsstrukturen, wenn diese keine ausreichende Behandlung des Patienten an dem Ort seines Wunsches in der häuslichen Umgebung (inkl. Pflegeheim) gewährleisten können, d.h. bei einer hohen Komplexität der Patientensituation [159].

Spezialisierte Palliativambulanz: Sie ist eine Einrichtung für ambulante Patienten mit dem Angebot einer spezialisierten Palliativversorgung ohne eine häusliche Versorgung. In diesem Sinne ist sie vergleichbar mit einer onkologischen oder Schmerzambulanz. Sie stellt eine Ergänzung zu ambulanten Strukturen dar [159].

Palliativmedizinische Tagesklinik und Tageshospiz: Sie sind Einrichtungen, die für ambulante Patienten mit einer begrenzten Lebenszeit zur Verfügung stehen. Sie sind in Deutschland noch selten und meist an einer Palliativstation oder an einem Hospiz angegliedert [159].

14.3.3. Sektorenübergreifende Angebote

Stationäres Hospiz: Diese Einrichtung mit einem qualifizierten multiprofessionellen Team mit spezialisierter Palliativpflege wird auf der Basis der gesetzlichen Rahmenbedingungen nach § 39a, Abs. 1 SGB V zur Behandlung und Betreuung von Patient*innen mit einer auf Tage, Wochen oder Monate begrenzten Lebenserwartung angeboten, wenn „eine Begleitung weder zu Hause noch durch anderweitige stationäre Pflegeeinrichtungen gewährleistet werden kann oder angemessen ist“ [159].

Hospizdienst / Ehrenamt: Ehrenamtliche Hospizhelfer sind fester Bestandteil der gesamten Hospizbewegung. Die angebotene Unterstützung kann in allen Sektoren und Ebenen der Palliativversorgung stattfinden.

14.4. Symptome, Probleme und Ressourcen

Patient*innen mit Analkarzinom, die sich in einer palliativen Situation befinden, können mit unterschiedlichen Herausforderungen konfrontiert sein. Zunächst sind die allgemeinen klinischen Probleme wie Ernährung, Schwierigkeiten der Darmentleerung und Umgang mit einem Stoma zu nennen. Desweiteren beklagen einige Patient*innen Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Angst und Depression oder es kann auch eine maligne intestinale Obstruktion des Darms oder eine maligne Wunde vorliegen. Hierzu wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin [159] verwiesen und die o.g. Symptome im Folgenden kurz zusammenfassend beschrieben.

Obstipation

Osmotisch wirksame und/oder stimulierende Laxantien finden zunächst Anwendung. Bei Patienten unter Opioidtherapie sind Laxantien prophylaktisch und therapeutisch einzusetzen, bei Therapieresistenz sollen peripher wirksame Opioidantagonisten (PAMORA) in Betracht gezogen werden. Auch werden rektale Entleerungshilfen bei Stuhlentleerungsstörungen empfohlen.

Tumorschmerz

Die pharmakologische Behandlung von Tumorschmerzen erfolgt leitlinienkonform und orientiert sich vorwiegend an der Schmerzintensität. Bei leichten bis mittleren Schmerzen stehen Nicht-Opioiden-Analgetika, schwache Opiode oder niedrig dosierten starken Opioiden zur Verfügung. Bei starken Schmerzen werden als starke Opiode der ersten Wahl Morphin, Oxycodon oder Hydromorphon empfohlen.

Übelkeit und Erbrechen

Für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen sind neben nicht-medikamentösen Verfahren (z. B. Mundpflege, Vermeidung von Auslösern, Entspannungstechniken, etc.) pharmakologische Therapien einzusetzen. Dazu gehören in erster Linie Medikamente mit antidopaminergen (z. B. Haloperidol) bzw. antidopaminergen und weiteren Wirkungsmechanismen (z. B. Metoclopramid).

Maligne intestinale Obstruktion (MIO)

Patient*innen mit Analkarzinom und assoziierter Peritonealkarzinose können das klinische Bild einer MIO entwickeln. Neben einer Stentanlage oder operativen Verfahren, die in ausgewählten Situationen zur Beseitigung oder Umgehung der Obstruktion indiziert sind, werden bei Patient*innen mit MIO die Hauptsymptome Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen konservativ (medikamentös und nicht-medikamentös) gelindert.

Maligne Wunde

Dabei sollen sowohl die psychosoziale Belastung als auch häufige Symptome wie Schmerzen, Geruchs- und Exsudatbildung, Blutung und Juckreiz besondere Beachtung finden.

Angst und Depression

Angst und Depression sind häufige Symptome bei Patient*innen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und sollen deshalb regelmäßig erfasst und ggf. behandelt werden. Ängste in der Palliativsituation sind häufig subsyndromale und spezifische Ängste. Unter

subsyndromalen Ängsten versteht man Ängste, die die ICD-Kriterien zu Angststörungen (Panikstörungen, Phobien, Generalisierten Angststörungen, Anpassungsstörungen und Posttraumatischen Belastungsstörungen) nicht ganz erfüllen. Spezifische Ängste sind solche, die durch die Erkrankungssituation ausgelöst werden – z. B. in Bezug auf vorhandenen oder befürchteten Symptomen, auf speziellen Behandlungen, auf die Sterbephase oder auf Belastungen für die Angehörigen. Angst in der Palliativsituation kann bei Beeinträchtigung oder Belastung mit einer Vielfalt an Maßnahmen behandelt werden, wobei nicht-medikamentöse Verfahren in erster Linie eingesetzt werden.

Die Behandlung von Depression richtet sich nach dem Schweregrad der depressiven Symptomatik, wie leitliniengemäß empfohlen [262]. Auch Patient*innen in der Palliativsituation mit einer kurzen Lebenszeitprognose von wenigen Wochen sollen behandelt werden.

Spezielle Aspekte beim Analkarzinom

Spezielle Aspekte des Analkarzinoms lassen sich aus der Literatur in Form von Einzelfallberichten für die palliative (Chemo-)Radiotherapie oder der Versorgung von Fisteln identifizieren. Auch partielle bzw. lokale Resektionen mit palliativem Ansatz werden in kleinen Serien von Einzelfällen beschrieben [263, 264]. Während die Leitlinien von Großbritannien und Irland der Palliativmedizin einen allgemeinen Anteil widmen [16], finden sich in den europäischen ESMO-Guidelines [17] und der deutsch-österreichischen Leitlinie zu Analkarzinomen bei HIV-Infizierten [61] keine palliativmedizinischen Inhalte, die über die palliative Chemotherapie hinausgehen. Daher kann die Beschreibung von speziellen palliativmedizinischen Problemen nur auf dem Boden von Expertenwissen vorgenommen werden.

Lokal fortgeschrittenes sowie metastasiertes Analkarzinom

In der Situation eines lokal fortgeschrittenen Analkarzinoms, für das aufgrund der bestehenden Inoperabilität und/oder der gleichzeitig bestehenden Metastasierung und evtl. bereits ausgeschöpfter Dosis der Radiotherapie keine lokale Kontrolle möglich ist, können verschiedene Probleme auftreten: Sowohl das Einwachsen in benachbarte Organe mit den dortigen Komplikationen (Prostata, Genitale, Perineum, etc.) als auch Abszesse und Fistelungen sowie die Komplikationen, die von befallenen inguinalen Lymphknoten ausgehen, sind zu nennen. Weiterhin besteht in dieser Situation häufig ein erhebliches Problem der Darmentleerung, sofern zuvor kein Stoma angelegt wurde. Es treten auch rezidivierende Blutungen auf, die mit lokalen Maßnahmen schwer kontrollierbar sind. Aufgrund der Größenausdehnung treten teils ausgeprägte psychische Belastungssituationen auf.

Den genannten Problemen ist gemeinsam, dass außer singulären Fallberichten keine Publikationen identifizierbar sind, aus denen sich eine „best practice“ ableiten ließe. Daher müssen diese klinischen Herausforderungen auf individueller Basis, vorzugsweise in einem interdisziplinären Team, gelöst werden.

Patient*innen in der Sterbephase

Patient*innen in ihrer Sterbephase werden analog der in der S3-Leitlinie Palliativmedizin beschriebenen Gesichtspunkte im Kapitel 19 versorgt und begleitet [159]. Dies beinhaltet zunächst das Diagnostizieren der Sterbephase, die in der Leitlinie als die letzten drei bis sieben Lebenstage definiert wurde. Obwohl kein valides Instrument zur Feststellung der Sterbephase vorliegt, können bestimmte Kriterien als Hinweis auf den Beginn der Sterbephase herangezogen werden, wie Veränderung der Atmung, der Emotionen, des

Bewusstseins, der Haut, eine zunehmende Schwäche, die Reduktion der Urinausscheidung und nicht zuletzt die Intuition des Behandlungsteams. Zu den konkreten Maßnahmen in der Sterbephase zählt eine bewusste Absprache und Einigung über den Verzicht auf lebensverlängernde Maßnahmen und ggf. eine Wiederbelebung [16].

15. Rehabilitation

Faber, Schmielau, Grohmann, Lugger

15.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Allen Patient*innen mit einem Analkarzinom soll noch vor Abschluss der operativen und / oder strahlentherapeutischen Maßnahmen eine onkologische Rehabilitation als Anschlussrehabilitation (AHB) angeboten werden. Eine Chemotherapie muss zum Beginn der AHB nicht abgeschlossen sein, sondern kann während der Rehabilitation fortgesetzt werden. Eine Ausnahme hierzu stellen Patient*innen mit Analkarzinom dar, welche mittels lokaler Exzision im Gesunden kurativ behandelt wurden, diesen kann eine onkologische Rehabilitation als Anschlussrehabilitation angeboten werden.
	Starker Konsens

Alle Patient*innen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussrehabilitation (AHB), Heilbehandlung und ambulanten Rehabilitationsangeboten eingehend zu informieren und zu beraten. Hierzu sollen die jeweiligen primärbehandelnden Ärzt*innen und Sozialarbeiter*innen zusammenarbeiten. Die onkologische Rehabilitation ist bei Patient*innen mit Analkarzinom nach Abschluss der Primärtherapie der nächste Therapieschritt, um in die alltägliche familiäre, soziale und berufliche Normalität zurückzufinden.

Globales Gesamtziel der onkologischen Rehabilitation ist die Wiedererlangung eines körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens. Bei bleibenden Krankheitsfolgen soll durch Begleitung und Betreuung Hilfestellung gegeben werden, unvermeidliche Behinderungen und Beschwerden zu akzeptieren oder zu kompensieren und das Leben wieder zur eigenen Zufriedenheit eigengestalterisch zu führen. Die onkologische Rehabilitation hat das Ziel, eine erheblich gefährdete oder bereits geminderte Erwerbsfähigkeit wesentlich zu bessern oder wiederherzustellen, zumindest aber eine Verschlechterung abzuwenden. Durch die onkologische Rehabilitation soll die Wiedereingliederung in den Alltag und / oder das berufliche Leben ermöglicht oder erleichtert werden.

Die **Rehabilitationsfähigkeit** ergibt sich aus einer positiven Motivation der Patient*innen und der körperlichen und psychischen Fähigkeit, die angebotenen Reha-Programme zielorientiert zu nutzen. Die Patient*innen sollten ausreichend motiviert sein, die Rehabilitation in Anspruch zu nehmen und zielorientiert zu nutzen und sowohl physisch wie auch psychisch in der Lage sein, an den in Rahmen der Reha-Programme angebotenen physikalischen und edukativen Maßnahmen teilnehmen zu können. Hierfür sollte eine ausreichende Selbstständigkeit bestehen und der Barthel-Index bei mindestens 50 liegen. Darüber hinaus müssen die somatischen und psychischen Auswirkungen der Erkrankung und / oder der medizinischen Maßnahmen rehabilitativ beeinflussbar und durch die Rehabilitation beseitigt oder gelindert werden können. Eine drohende Pflegebedürftigkeit oder längere Arbeitsunfähigkeit sollte durch die onkologische Rehabilitation vermieden werden können.

Der **Rehabilitationsbedarf** im somatischen und psychosozialen Bereich ergibt sich aus der Feststellung der Krankheits- und Behandlungsfolgestörungen in Orientierung an Ein-

teilungsprinzipien der ICF-Klassifikation der WHO (2001). Diese lassen sich in Funktionsstörungen, Fähigkeitsstörungen, Beeinträchtigungen sowie Kontext- und Risikofaktoren detaillierter unterscheiden und auch kodiert erfassen.

Entsprechend erfordert die Beurteilung von Rehabilitationsbedürftigkeit (z. B. im Rahmen des Antragsverfahrens) neben Betrachtung der bio-medizinischen Gesundheitsprobleme die Berücksichtigung bio-psycho-sozialer Beeinträchtigungen.

15.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>In der onkologischen Rehabilitation von Patient*innen mit Analkarzinom sollen die folgenden Inhalte erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung aller wichtigen Daten zur Erkrankung und Begleiterkrankungen sowie zu den durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen • Diagnostik der Funktionsstörungen (nach ICF) • Fortführung und Optimierung der medikamentösen Therapie der Grund- und Begleiterkrankungen, ggf. Fortsetzung auch der medikamentösen Tumorthherapie • Training von Restfunktionen, Ausbildung von Kompensationsfähigkeiten • Information über die Erkrankung sowie die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen • Hilfe bei der Krankheitsverarbeitung • Beratung und auf Wunsch Kontaktaufnahme zu bestehenden ambulanten Netzwerken (Sozialsprengel, Selbsthilfegruppen, Pflegeinstitutionen, etc.) • Verhaltensmodifikation hin zur gesunden Lebensweise • Sozialmedizinische Beurteilung • Beratung in Hinblick auf berufliche Tätigkeit • Planung der Nachsorge
	Starker Konsens

In der onkologischen Rehabilitation erfolgen in einem multidisziplinären Setting basierend auf ICF und bio-psycho-sozialem Model:

- Diagnostik der Folgestörungen von Krebserkrankung und -therapie
- Erstellung eines individuellen Rehabilitationsplanes
- Multidisziplinäre Behandlung der spezifischen Folgestörungen
- Sport- und Physiotherapeutisches Trainingsprogramm zur Steigerung von Kraft und Kondition sowie zur Überwindung oder Kompensation spezifischer Folgestörungen, Linderung der Fatigue [265]
- Physikalische Therapie, Hilfsmittelversorgung einschließlich Stomaversorgung und -betreuung sowie Stimulationstherapien
- Sensomotorisches Training zur Reduktion polyneuropathischer Beschwerden [266]
- Ergotherapie
- Psychoonkologisches Angebot mit Einzel- und Gruppenangeboten, Entspannungsverfahren, Kreativtherapien
- Soziale Beratung zur beruflichen, häuslichen, familiären oder sozialen Situation einschließlich einer Rechtsberatung nach geltender Sozialgesetzgebung / Arbeitsrecht

- Sexualmedizinische Beratung und Beratung über Sexualprobleme im Zusammenhang mit der Erkrankung
- Informationsvermittlung zur Erkrankung und zu gesunder Lebensführung einschließlich einer ernährungsmedizinischen Unterweisung
- Motivation und Schulung zu gesunder Lebensführung sowie zum eigenverantwortlichen Umgang mit Erkrankung und Gesundheit
- Information über komplementärmedizinische Verfahren

Folgestörungen von Analkanal- und Analrandkarzinomen sowie der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen können eine Beeinträchtigung der beruflichen Leistungsfähigkeit mit sich bringen. Insbesondere eine Radiochemotherapie kann die Ausbildung einer Fatigue fördern. Neben Elementen der kognitiven Verhaltenstherapie, zu der es einzelne Interventionsstudien gibt, hat sich Sport bzw. körperliche Aktivität in Meta-Analysen als effektive Maßnahme zur Reduktion der Fatigue bei soliden Tumoren erwiesen [265]. Wird ein Trainingsprogramm bereits parallel zur Chemotherapie durchgeführt, kann diese die Ausbildung einer Fatigue lindern. Chemotherapeutika wie Cisplatin, welche in der Behandlung des Analkarzinoms Anwendung finden, können eine sensorische, periphere Polyneuropathie auslösen. Neben Missempfindungen können Beeinträchtigungen der Tiefensensibilität auftreten, die zu Gleichgewichtsstörungen und damit zu Gangstörungen führen können. Für neurotoxische Chemotherapeutika konnte ein positiver Effekt eines präventiven sensomotorischen Trainings zeitgleich mit einer Chemotherapie gezeigt werden [266]. Auch nach Abschluss einer Chemotherapie verbessert sich durch derartige Interventionen, die z. B. während einer Rehabilitation wahrgenommen werden können, die Lebensqualität der Patient*innen.

Nach einer Krebserkrankung besteht ein erhöhtes Risiko für Arbeitslosigkeit, Arbeitsplatzwechsel, Reduzierung der Stundenzahl und geringere Entlohnung. Eine wichtige Aufgabe der onkologischen Rehabilitation ist es zu helfen, diese Nachteile und Risiken auszugleichen:

- Reicht die Leistungsfähigkeit mittelfristig für die Anforderungen am Arbeitsplatz aus?
- Kann die Tätigkeit weiterhin im bisherigen zeitlichen Umfang ausgeübt werden?
- Wird eine leidensgerechte Ausstattung des Arbeitsplatzes benötigt?
- Ist ein innerbetrieblicher Arbeitsplatzwechsel erforderlich?
- Werden Leistungen zur Teilhabe benötigt (z.B. berufliche Weiterbildungsmaßnahmen)?
- Ist die Leistungsfähigkeit im Erwerbsleben aufgehoben?

Die onkologische Rehabilitation ist geeignet, Patient*innen auf ihrem Weg zurück ins Erwerbsleben kompetent zu unterstützen. Dabei wird sie dem Auftrag aus dem Grundgesetz „Niemand darf wegen seiner Behinderung benachteiligt werden“ (Art. 3 Abs. 3 Satz 2 GG) und dem Sozialgesetzbuch IX „Recht auf Teilhabe“ (Art. 1 SGB IX) gerecht.

Im ärztlichen Entlassbericht der Rehabilitationsklinik wird für die Patient*innen, die sich im erwerbsfähigen Alter befinden, eine sozialmedizinische Leistungsbeurteilung erstellt, die sich neben der Beurteilung des bisherigen Tätigkeitsprofils auch auf die Leistungsfähigkeit für den allgemeinen Arbeitsmarkt bezieht.

Zum Ende der Rehabilitation sollen die Nachsorge (ärztlich, pflegerisch, psychologisch, sozialmedizinisch) und Maßnahmen der medizinischen und beruflichen Rehabilitation geregelt sein.

16. Qualitätsindikatoren

Johannes Rückher, Simone Wesselmann

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [267]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der starken Empfehlungen („soll“) der neu erarbeiteten Leitlinie sowie den Ergebnissen der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurde das finale Set von 13 Qualitätsindikatoren angenommen.

Darüber hinaus wird die Leitliniengruppe einen Antrag zur Aufnahme eines ICD-10-GM Codes „C21.2 Analrand“ an das DIMDI/BfArM stellen, damit eine Differenzierung zwischen Analrand- und Analkanalkarzinom möglich wird.

Tabelle 10: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 1: Prätherapeutische MRT-Untersuchung - Becken

Zähler: Patienten des Nenners, bei denen prätherapeutisch eine MRT-Untersuchung des Beckens durchgeführt wurde Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Analkarzinom und Therapie	7.2. Zur Bestimmung der Tumorkategorie soll eine MRT-Untersuchung des Beckens erfolgen. [Diese sollte eine multiparametrische MRT, anguliert auf den Analkanal, umfassen.] 7.4. Zur Detektion lokoregionärer Lymphknotenmetastasen soll eine MRT des Beckens durchgeführt werden. [Ergänzend sollte die Durchführung einer PET/CT erfolgen. Eine CT des Beckens kann durchgeführt werden.]	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig prätherapeutische Durchführung einer MRT-Untersuchung des Beckens bei Erstdiagnose Analkarzinom mit Therapie
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 2: Pathologische Sicherung von Lymphknoten

Zähler: Patienten des Nenners mit pathologischer Sicherung der Lymphknoten Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Analkarzinom, cN+ und definitiver Radiochemotherapie	7.5. Bei bildgebendem Verdacht auf eine lokoregionäre Lymphknotenmetastase und geplanter definitiver Radiochemotherapie soll keine histopathologische oder zytopathologische Sicherung der suspekten Lymphknoten erfolgen.	EK Qualitätsziel: Keine pathologische Sicherung der Lymphknoten bei bildgebendem Verdacht auf eine lokoregionäre Lymphknotenmetastase bei Erstdiagnose Analkarzinom und definitiver Radiochemotherapie
Qualitätsziel: 0%		

QI 3: Präoperative Untersuchung - Analkanal

Zähler: Patienten des Nenners, bei denen präoperativ eine multiparametrische MRT anguliert auf den Analkanal oder eine anale Endosonographie durchgeführt wurde Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Analkarzinom im Stadium I und Resektion	7.8. Zur Abklärung des Vorliegens von Sphinkterkontakt vor Durchführung einer therapeutischen Exzision bei Analkanalkarzinomen im Stadium I (T1N0M0) bzw. Analrandkarzinomen im Stadium I (T1N0M0) oder IIA (T2N0M0) soll eine multiparametrische MRT anguliert auf den Analkanal <u>oder</u> eine anale Endosonographie durchgeführt werden.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig präoperative, auf den Analkanal angulierte multiparametrische MRT-Untersuchung oder anale Endosonographie bei Erstdiagnose Analkarzinom im Stadium I mit Resektion
--	--	--

QI 4: Prätherapeutisches Tumorboard - Stomaanlage

Zähler: Patienten des Nenners, die im prätherapeutischen Tumorboard besprochen wurden Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Analkarzinom und prätherapeutischer Anlage eines Stomas	8.10. Patient*innen, bei denen eine Stomaanlage vor Therapiebeginn notwendig ist, sollen im interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig Vorstellung von PatientInnen mit Erstdiagnose Analkarzinom und geplanter Stomaanlage im prätherapeutischen Tumorboard
--	--	---

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 5: Kombinierte Radiochemotherapie Stadium II oder III

Zähler: Patienten des Nenners mit kombinierter Radiochemotherapie Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Analkarzinom Stadium II oder III	9.7. Analkarzinome der <u>Stadien II-III</u> sollen mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt werden.	A GRADE Gering (⊕⊕○○) bis Moderat (⊕⊕⊕○) Qualitätsziel: Möglichst häufig kombinierte Radiochemotherapie bei Erstdiagnose Analkarzinom Stadium II oder III
---	--	--

QI 6: Kombinierte Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-FU

Zähler: Patienten des Nenners, die ein Chemotherapie-Regime aus Mitomycin und 5-FU erhalten Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Analkarzinom Stadium II oder III und kombinierter Radiochemotherapie	9.10. Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie sollen Analkarzinome der <u>Stadien II-III</u> mit einem Chemotherapie-Regime aus Mitomycin und 5-FU behandelt werden.	A GRADE Moderat (⊕⊕⊕○) bis Hoch (⊕⊕⊕⊕) Qualitätsziel: Möglichst häufig Mitomycin und 5-FU-Regime bei Erstdiagnose Analkarzinom Stadium II oder III mit kombinierter Radiochemotherapie
---	--	---

QI 7: Kombinierte Radiochemotherapie mit IMRT

Zähler: Patienten des Nenners, die eine Bestrahlung mittels Intensitäts-modulierter Radiotherapie (IMRT) erhalten haben Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Analkarzinom Stadium II oder III und kombinierter Radiochemotherapie	9.16. Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie soll die Bestrahlung mittels Intensitäts-modulierter Radiotherapie (IMRT) erfolgen.	A GRADE Sehr gering (⊕○○○) bis Moderat (⊕⊕⊕○) Qualitätsziel: Möglichst häufig Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT) bei Erstdiagnose Analkarzinom Stadium II oder III mit kombinierter Radiochemotherapie
---	--	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 8: Radiochemotherapie und Biopsie

Zähler: Alle Patienten des Nenners mit Biopsie nach Ende Radiochemotherapie Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Analkarzinom und Radiochemotherapie und vollständiger klinischer Response	10.3. Bei vollständiger klinischer Response soll keine Biopsie zur histopathologischen Bestätigung des Ansprechens erfolgen.	EK Qualitätsziel: Keine Biopsie nach Ende Radiochemotherapie bei Patienten mit Erstdiagnose Analkarzinom und vollständiger klinischer Response
Qualitätsziel: 0% Anmerkung: Vollständige klinische Response = Kein Resttumor in der klinischen Untersuchung und MRT 26 Wochen nach Beginn der RCT		

QI 9: Tumorboard bei Residual- oder Rezidivtumor

Zähler: Patienten des Nenners mit Vorstellung in der Tumorboard (postoperativ bzw. prätherapeutisch) Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Analkarzinom und R1/R2-Resektion oder Residualtumor nach primärer Radiochemotherapie oder Patienten mit Rezidivtumor eines Analkarzinoms	12.1. Bei Residual- oder Rezidivtumor nach primärer Therapie soll die weitere Behandlungsplanung im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards erfolgen.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig Vorstellung im Tumorboard (postoperativ bzw. prätherapeutisch) bei Residual- oder Rezidivtumor nach primärer Therapie bei Erstdiagnose Analkarzinom
--	--	---

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 10: Resektion bei Lokalrezidiv

Zähler: Patienten des Nenners mit kurativ intendierter Resektion Nenner: Alle Patienten mit Lokalrezidiv eines Analkarzinoms, M0 und Z. n. primärer Radiochemotherapie	12.2. Bei Residual- oder Rezidivtumor im Bereich des Primarius (anal/perianal) nach primärer Radiochemotherapie ohne Nachweis einer Fernmetastasierung soll in kurativer Intention die chirurgische Resektion durchgeführt werden.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig kurativ intendierte Resektion bei Lokalrezidiv eines Analkarzinoms, M0 und Z. n. primärer Radiochemotherapie
---	--	--

QI 11: Resektion bei Residualtumor

Zähler: Patienten des Nenners mit kurativ intendierter Resektion Nenner: Alle Patienten mit Residualtumor eines Analkarzinoms, M0 und Z.n. primärer Radiochemotherapie	12.2. Bei Residual- oder Rezidivtumor im Bereich des Primarius (anal/perianal) nach primärer Radiochemotherapie ohne Nachweis einer Fernmetastasierung soll in kurativer Intention die chirurgische Resektion durchgeführt werden.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig kurativ intendierte Resektion bei Residualtumor eines Analkarzinoms, M0 und Z. n. primärer Radiochemotherapie
---	--	---

QI 12: Anzeichnung Stomaposition

Zähler: Anzahl der Pat. mit präoperativer Anzeichnung der Stomaposition Nenner: Alle Patienten mit Analkarzinom, bei denen eine Operation mit Stomaanlage durchgeführt wurde	8.11. Die Stomaposition soll präoperativ angezeichnet werden.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig präoperative Anzeichnung der Stomaposition bei Patienten mit Analkarzinom, bei denen eine Operation mit Stomaanlage durchgeführt wurde
---	--	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 13: Tumorboard bei Stadium IV, M1		
Zähler: Patienten des Nenners mit prätherapeutischer Vorstellung in der Tumorboard Nenner: Alle Patienten mit Analkarzinom Stadium IV, M1 (primär oder sekundär)	13.1. Bei metastasiertem Analkarzinom im Stadium IV (Fernmetastasen) soll die weitere Behandlungsplanung im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards erfolgen.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung von Patienten mit Analkarzinom Stadium IV, M1 im Tumorboard
Anmerkung: Teilnehmer Tumorboard: Viszeralchirurgie, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie, Radiologie		

17. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Behandlungspfad für Patient*innen und Angehörige	113
---	-----

18. **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Methodische Koordination und Redaktion	10
Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger*innen.....	11
Tabelle 3: Arbeitsgruppen	15
Tabelle 4: Vertrauen in die Effektschätzer nach GRADE (modifiziert nach Balshem et al. [2] und Meerpohl et al. [8]).....	22
Tabelle 5: Verwendete Empfehlungsgrade und ihre Interpretation, modifiziert nach Kaminski- Hartenthaler et al. [10] und AWMF-Regelwerk Leitlinien [11].....	23
Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke nach AWMF-Regelwerk Leitlinien [11].....	25
Tabelle 7: TNM-Klassifikation des Analkarzinoms nach AJCC 2017 [1], 8. Edition	32
Tabelle 8: Stadieneinteilung des Analkarzinoms nach AJCC 2017 [1], 8. Edition	33
Tabelle 9: Nachsorgeuntersuchungen bei Patient*innen mit Analkarzinom nach erfolgreichem Therapieabschluss einer Behandlung in kurativer Intention.....	96
Tabelle 10: Qualitätsindikatoren	121

19. Anlage: Schemata und Handlungsempfehlungen für die primäre Radiochemotherapie

Koswig, Aigner, Siegel, Budach, Fokas, Mosthaf, Raab, Rödel

1. Vorbereitung Strahlentherapie

- Planungs-CT (1-3 mm Schichtdicke)
- Evtl. intravenöses Kontrastmittel zur genaueren Darstellung der Beckengefäße
- Evtl. orales Kontrastmittel zur Darstellung des Dünndarms
- Standardlagerung: Rückenlage mit Knie und Fußfixierung
- Markierung der distalen Tumorgrenze bzw. Analrand
- Konturierung GTV auf Grundlage klinischer Befunde, Planungs-CT, MRT und ggf. PET-CT
- Evtl. Fusion des Planungs-CT mit MRT und PET-CT
- IMRT (+/- SIB) als Standardtechnik

2. Zielvolumendefinition

- Die lokoregionalen Lymphabflussgebiete sollten grundsätzlich mittherapiert werden. Sie umfassen das mesorektale Lymphabflussgebiet (kaudale 50 mm des Mesorektums ohne LK-Befall, gesamtes Mesorektum bei LK-Befall), die iliakal internen, die iliakal externen, obturatorischen, präsakralen und inguinalen Lymphknoten beidseits.
- Auf die Bestrahlung des Lymphabflusses kann ggf. bei T1-Tumoren ohne suspekten Lymphknoten (N0) und mit günstigen Prognosefaktoren (z.B. G1-2, p16+, weibliches Geschlecht) verzichtet werden.
- Als Referenz und Grundlage dienen die britischen Leitlinien zur Konturierung der Zielvolumina [268]. Cave: beruhend auf veralteter TNM-Klassifikation, AJCC, 7. Edition.
- T1N0 Tumore ohne Lymphabfluss
 - GTV-A: schließt den kompletten makroskopischen Analtumor ein
 - CTV-A: GTV + 10 mm, manuelle Nachbearbeitung mit Erfassen des gesamten Analkanals vom Analrand bis zum anorektalen Übergang, einschließlich des inneren und äußeren Analsphinkters. Berücksichtigung anatomischer Grenzen von Knochen und Muskulatur
 - PTV-A: CTV A + 10 mm
- Frühes Tumorstadium: T1N0, T2N0, T1/2N1*
 - GTV-A: schließt den kompletten makroskopischen Analtumor ein
 - GTV-N: schließt die befallenen Lymphknoten ein

- CTV-A: GTV A + 10 mm, manuelle Nachbearbeitung mit Erfassen des gesamten Analkanals vom Analrand bis zum anorektalen Übergang, einschließlich des inneren und äußeren Analsphinkters. Berücksichtigen anatomischer Grenzen von Knochen und Muskulatur
- CTV-N: GTV-N + 5 mm, Berücksichtigung anatomischer Grenzen von Knochenstrukturen
- CTV-E: elektive, nicht befallene Lymphabflussgebiete (s.o.)

- PTV-A: CTV-A + 10 mm
- PTV-N: CTV-N + 5 mm
- PTV-E: CTV-E + 5 mm

Frühes Tumorstadium: T1N0, T2N0, T1/2N1*		
GTV-A = Primärtumor	GTV-N = befallene LK	
CTV-A = GTV-A + 10 mm	CTV-N = GTV + 5 mm	CTV-E = elektiver Lymphabfluss
PTV-A = CTVA + 10 mm [#]	PTV-N = CTV-N + 5 mm [#]	PTV-E = CTV-E + 5 mm

[#] diese Abstände sind bei täglichen Verifikationskontrollen adäquat.

* Die Behandlung eines T1/2N1-Tumors als frühen oder fortgeschrittenen Tumor obliegt dem behandelnden Radioonkologen unter Berücksichtigung weiterer Prognosefaktoren (z.B. G1-2, p16+, weibliches Geschlecht).

- Fortgeschrittenes Tumorstadium T3/4 jedes N, jedes T N2/3, T1/2N1*
 - GTV-A: schließt den kompletten makroskopischen Analtumor ein
 - GTV-N: schließt die befallenen Lymphknoten ein

 - CTV-A: GTV A + 15 mm, manuelle Nachbearbeitung mit Erfassen des gesamten Analkanals vom Analrand bis zum anorektalen Übergang, einschließlich des inneren und äußeren Analsphinkters. Berücksichtigen anatomischer Grenzen von Knochen und Muskulatur
 - CTV-N: GTV-N + 5 mm, Berücksichtigung anatomischer Grenzen von Knochenstrukturen
 - CTV-E: elektive nicht befallene Lymphabflussgebiete (s.o.)

 - PTV-A: CTV-A + 10 mm
 - PTV-N: CTV-N + 5 mm
 - PTV-E: CTV-E + 5 mm

Fortgeschrittene Tumorstadium: T3/4 jedes N, jedes T N2/3, T2N1*		
<ul style="list-style-type: none"> • GTV-A • = Primärtumor 	<ul style="list-style-type: none"> • GTV-N • = befallene LK 	<ul style="list-style-type: none"> •
<ul style="list-style-type: none"> • CTV-A • = GTV-A + 15 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • CTV-N • = GTV + 5 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • CTV-E • = elektiver Lymphabfluss
<ul style="list-style-type: none"> • PTV-A • = CTV + 10 mm[#] 	<ul style="list-style-type: none"> • PTV-N • = CTV-N + 5 mm[#] 	<ul style="list-style-type: none"> • PTV-E • = CTV-E + 5 mm[#]

[#] diese Abstände sind bei täglichen Verifikationskontrollen adäquat.

* Die Behandlung eines T1/2N1-Tumors als frühen oder fortgeschrittenen Tumor obliegt dem behandelnden Radioonkologen unter Berücksichtigung weiterer Prognosefaktoren (z.B. G1-2, p16+, weibliches Geschlecht).

- Risikoorgane

Folgende Risikoorgane sollten konturiert werden:

- Dünndarm: alle Dünndarmschlingen die bis zu 20 mm oberhalb der oberen Grenze der PTVs liegen
- Äußere Geschlechtsorgane:
 - Frauen: Klitoris, große und kleine Labien
 - Männer: Penis und Skrotum
- Harnblase
- Hüftköpfe bds.

- Toxizitätsbeurteilung

Mindestens einmal wöchentlich sollte eine ausführliche Toxizitätserfassung durch den behandelnden Arzt erfolgen. Dabei sollten folgende Parameter im Vordergrund stehen Blutbild, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Hautreaktionen, Diarrhoe, Zystitis, Infektionszeichen, Analschmerz.

3. Dosis-Verschreibung

Es gibt derzeit keinen internationalen Konsens über die Dosisverschreibung für die Strahlentherapie bei Analkarzinom [15-17].

Nach den **ESMO-ESSO-ESTRO Leitlinien** [17] sollte die applizierte Gesamtdosis bei T1-2N0-Tumoren 50-50,4 Gy (Einzeldosis: 1,8-2 Gy) betragen. Bei T3-4N0 wird eine Gesamtdosis von 50-50,4 Gy plus sequentielltem Boost empfohlen, jedoch wird keine spezifische Dosis bezüglich der Boost-Bestrahlung angegeben. Ebenso wird in den ESMO-ESSO-ESTRO Leitlinien keine spezifische Strahlentherapie-Dosis für die befallenen Lymphknoten angegeben.

Die **NCCN Leitlinien** [15] empfehlen das Konzept der „shrinking field technique“, bei der elektive „Niedrigrisiko“-Lymphknoten bis 30,6 Gy (Einzeldosis 1,8 Gy) bestrahlt werden. Die elektiven „Hochrisiko“-Lymphknoten erhalten weitere 14,4 Gy (Einzeldosis 1,8 Gy).

bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy. Schließlich werden für T1/2-Tumoren mit Resttumor nach 45 Gy, für T3-4-Tumoren sowie für befallene Lymphknoten weitere 5,4-14,4 Gy sequentiell bis zu einer Gesamtdosis von 50,4-59,4 Gy empfohlen.

Die **britischen Leitlinien zur Applikation der IMRT bei Analkarzinomen** [268] empfehlen folgende, abgestufte Dosisverschreibung mit SIB-Technik (Cave: beruhend auf veralteter TNM-Klassifikation, AJCC, 7. Edition)

- T1/2 N0, T1/2N1 (geringes Risiko nach Ermessen des Arztes)
 - PTV-A 50,4 Gy (fraktionierte Dosis 1,8 Gy)
 - PTV-N 50,4 Gy (fraktionierte Dosis 1,8 Gy)
 - PTV-E 40,0 Gy (fraktionierte Dosis 1,43 Gy)

- T3/4 N0, jedes T N2/3, T1/2N1 (hohes Risiko nach Ermessen des Arztes)
 - PTV-A 53,2 Gy (fraktionierte Dosis 1,9 Gy)
 - PTV-N 50,4 Gy (fraktionierte Dosis 1,8 Gy)
 - PTV-E 40,0 Gy (fraktionierte Dosis 1,43 Gy)

Die laufende, britische Studie PLATO (Personalising Anal cancer RadioTherapy dose; ISRCTN88455282) prüft derzeit Toxizität und Effektivität einer risikoadaptierten Strahlentherapie mit einer deeskalierten Gesamtdosis von 41,4 Gy in 23 Fraktionen für intermediäre Tumore (T1/2<4cm, N0/Nx) und einer eskalierten Gesamtdosis von 58,8 Gy und 61,6 Gy (jeweils in 28 Fraktionen) für Hochrisiko-Tumore (T3/4Nany, T2N1-3).

Nach Expertenmeinung der deutschen S3-Leitlinie ist bei T3/4-Tumoren und/oder ausgedehntem Lymphknotenbefall eine Gesamtdosis von 59,4 Gy bei Normofraktionierung anzustreben, allerdings in der Regel keine höhere Gesamtdosis als 59,4 Gy.

4. Therapiemodalitäten:

- Eine IMRT-Bestrahlung sollte Standard sein
- Prescription point – 100% mediane Dosis im PTV (ICRU 83)

Folgende Dosisconstraints werden nach den britischen Leitlinien zur Applikation der IMRT bei Analkarzinomen [268] empfohlen:

Organ	OAR/Tar-get	Optimale Constraints	Verpflichtende Constraints
PTV	D99%	• >90%	• >90%
	D95%	• >95%	• >95%
	D50%	• 99%-100%	• 99%-100%
	D5%	• <105%	• <105%
	D2%	• <107%	• <107%
Niedrige Dosis Level-PTV	D99%	• >90% der verschriebenen Dosis	• >90% der verschriebenen Dosis
	D95%	• >95% der verschriebenen Dosis	• >95% der verschriebenen Dosis
Dünndarm	D200cc	• <30Gy	• <35Gy
	D150cc	• <35Gy	• <40Gy
	D20cc	• <45Gy	• <50Gy
	Dmax	• <50Gy	• <55Gy
Femurköpfe	D50%	• <30Gy	• <45Gy
	D35%	• <40Gy	• <50Gy
	D5%	• <50Gy	• <55Gy
Genitalien	D50%	• <20Gy	• <35Gy
	D35%	• <30Gy	• <50Gy
	D5%	• <40Gy	• <55Gy
Harnblase	D50%	• <35Gy	• <45Gy
	D15%	• <40Gy	• <50Gy
	D5%	• <50Gy	• <58Gy

Folgende Prioritäten werden empfohlen:

1. PTV
2. Dünndarm
3. Hüftköpfe
4. Äußere Genitalien
5. Harnblase

5. Simultane Chemotherapie

Vorgeschlagene Regime:

1. Mitomycin 10mg/m² Tag 1 und 29; 5-FU 1000mg/m² Tag 1-4 und Tag 29-32
2. Mitomycin 12mg/m² (max. 20 mg) Tag 1; 5-FU 1000mg/m² Tag 1-4 und Tag 29-32
3. Mitomycin 10mg/m² Tag 1 und 29, Capecitabine 825mg/m² 2mal tgl, an den Bestrahlungstagen
4. 5-FU 1000 mg/m² Tag 1-4 und Tag 29-32, Cisplatin 75mg/m² Tag 1 und 29

Eine Dosisreduktion von 5-FU sollte bei älteren Patienten und bei eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.