

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

Version 1.1 - Dezember 2020
AWMF-Registernummer: 081/004OL

Evidenzbericht

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Evidenzbericht.....	4
1.1.	Autoren des Evidenzberichts	4
1.2.	Herausgeber	4
1.3.	Federführende Fachgesellschaft der Leitlinie.....	4
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	4
1.5.	Kontakt.....	5
1.6.	Zitierweise des Evidenzberichts	5
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	5
1.8.	Abkürzungsverzeichnis	6
2.	Methoden des Evidenzberichts	8
2.1.	Überblick	8
2.2.	Protokoll und Registrierung.....	9
2.3.	Orientierende Recherche	9
2.4.	Einschlusskriterien	9
2.5.	Bewertung der Relevanz der Endpunkte und Erhebung der Patientenperspektive	15
2.6.	Datenbanken und Suchstrategie	20
2.7.	Auswahl relevanter Literatur und Datenextraktion.....	20
2.8.	Berechnung von Effektschätzern.....	20
2.9.	Bewertung der Evidenz	21
2.10.	Darstellung und Interpretation der verfügbaren Evidenz.....	23
3.	Ergebnisse	26
3.1.	Anzahl Treffer und eingeschlossener Studien.....	26
3.2.	Analkarzinome der Stadien I–III	28
3.2.1.	Lokale Exzision oder Radio(chemo)therapie in frühen Stadien?.....	28
3.2.2.	Radiochemotherapie nach inkompletter Exzision?.....	35
3.2.3.	Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie?	37
3.2.4.	Radiochemotherapie mit MMC und 5–FU oder mit 5–FU alleine?.....	52

3.2.5.	Radiochemotherapie mit 5-FU und CDDP oder mit CDDP alleine?.....	57
3.2.6.	Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit CDDP und 5-FU?.....	60
3.2.7.	Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CDDP?.....	68
3.2.8.	Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CCB?.....	73
3.2.9.	Radiochemotherapie mit 5-FU und 1 Zyklus MMC oder mit 5-FU und 2 Zyklen MMC?	82
3.2.10.	Radiochemotherapie mit oder ohne Induktions-Chemotherapie?	88
3.2.11.	Radiochemotherapie mit oder ohne Erhaltungs-Chemotherapie?	92
3.2.12.	Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder mit Standarddosis-Radiotherapie?	95
3.2.13.	Radiochemotherapie mit IMRT oder konventioneller / 3D RTx	98
3.2.14.	Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie oder IMRT?	109
3.2.15.	Radiochemotherapie mit kontinuierlicher oder split-course RTx?.....	114
3.2.16.	Radiochemotherapie mit oder ohne Boost?	119
3.2.17.	Radiochemotherapie mit integriertem oder sequenziellem Boost?	122
3.2.18.	Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder Standarddosis-Boost?.....	126
3.2.19.	Radiochemotherapie mit Brachytherapie- oder externem Boost?.....	129
3.2.20.	Radiochemotherapie mit oder ohne Hyperthermie?.....	138
3.3.	Residuales oder rezidivierendes Analkarzinom nach der primären Therapie	146
3.4.	Analkarzinome im Stadium IV (Fernmetastasen).....	148
3.4.1.	Systemtherapeutische Ansätze	149
3.4.2.	Alleinige Chemotherapie +/- multimodales Management	159
3.4.3.	Chirurgische Resektion von Lebermetastasen	161
3.5.	Zeitpunkt der Response-Beurteilung.....	166
3.5.1.	Response-Beurteilung vor Applikation des Bestrahlungsboosts	166
3.5.2.	Vergleich unterschiedlicher Beurteilungszeitpunkte	170
3.5.3.	Technisch-apparative Untersuchung	177
4.	Abbildungsverzeichnis	179
5.	Tabellenverzeichnis	179
6.	Anlagen	183
6.1.	Suchstrategie (1): Medline	183
6.2.	Suchstrategie (2): Embase.....	185
6.3.	Suchstrategie (3): Cochrane CENTRAL	188
7.	Literaturverzeichnis	189

1. Informationen zum Evidenzbericht

Im vorliegenden Evidenzbericht findet sich eine detaillierte Darstellung der Methodik und Ergebnisse der systematischen Evidenzrecherche und -auswertung. Das methodische Vorgehen bei der Entwicklung der evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinie „Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analkarzinomen)“ wird im separat verfügbaren Leitlinienreport detailliert beschrieben.

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“). In Fällen geschlechterspezifischer Aussagen findet sich eine entsprechende Kennzeichnung (z.B. „männliche Patienten“).

1.1. Autoren des Evidenzberichts

Dr. med. Ricardo Niklas Werner
Matthew Gaskins, MPH
Gabriela Lizeth Avila Valle, M.Sc. Epidemiologie

Division of Evidence-Based Medicine (dEBM)
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte
Luisenstr. 2, 10117 Berlin, Deutschland

1.2. Herausgeber

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

1.3. Federführende Fachgesellschaft der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie e.V. (DGK)



1.4. Finanzierung der Leitlinie

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

1.5. Kontakt

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

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

1.6. Bisherige Änderungen an der Version 1

Dezember 2020: Version 1.1 - Korrektur von Angaben zum Vertrauen in Effektschätzer in [Tabelle 71](#).

1.7. Zitierweise des Evidenzberichts

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen), Evidenzbericht 1.1, 2020, AWMF Registernummer: 081/004OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien/analkarzinom>, (Zugriff am TT.MM.JJJJ)

1.8. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Der Leitlinienreport mit ausführlicher Darstellung des methodischen Vorgehens bei der Leitlinienerstellung ist als separates Dokument verfügbar. Außerdem gibt es eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie). Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie , <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien/analkarzinom>
- Guidelines International Network (www.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/>



1.9. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
5-FU	5-Fluorouracil
95%-KI	95% Konfidenzintervall
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 (klinische vollständige Remission)
CSM	Cancer-specific Mortality (Krankheitsspezifische Mortalität)
CSS	Cancer-specific Survival (Krankheitsspezifisches Überleben)
CTx	Chemotherapie
DCT	Docetaxel
DFS	Disease-free survival (Krankheitsfreies Überleben)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
EBRT	External beam radiotherapy (externe Strahlentherapie)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
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
HR	Hazard ratio
HT	Hyperthermie
IMRT	Intensitäts-modulierte Radiotherapie
KM	Kaplan-Meier
LC	Local control (lokale Kontrolle)
LF	Local failure (lokales Versagen)
LRC	Locoregional control (lokoregionale Kontrolle)
LRF	Locoregional failure (Lokoregionales Versagen)
M	M = Ausmaß der Fernmetastasierung im Rahmen der TNM-Klassifikation; Definitionen für das Analkarzinom nach AJCC 2017 [1]: - M0: Keine Fernmetastasen - M1: Fernmetastasen vorliegend
Mdn	Median
MMC	Mitomycin

Abkürzung	Erläuterung
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
MW	Arithmetisches Mittel
N	N = Befall regionaler Lymphknoten im Rahmen der TNM-Klassifikation; Definitionen für das Analkarzinom nach AJCC 2017 [1]: <ul style="list-style-type: none"> - NX: Regional Lymphknoten nicht beurteilt / nicht beurteilbar - N0: Keine regionalen Lymphknotenmetastasen - N1: Metastasen in den inguinalen, mesorektalen oder iliakalen Lymphknoten <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OR	Odds ratio
OS	Overall survival (Gesamt-Überleben)
Pat.	Patient*innen
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
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
ROBINS-I	Risk of Bias in non-randomised Studies - of Interventions
RR	Risk ratio
RTx	Radiotherapie
SISCCA	Superficially invasive squamous cell carcinoma of the anus (superfiziell invasives Pall-tenepithelkarzinom des Anus)
T	T = Ausmaß des Primärtumors im Rahmen der TNM-Klassifikation; Definitionen für das Analkarzinom nach AJCC 2017 [1]: <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 ≤ 2cm - T2: Tumor > 2cm aber ≤ 5cm - T3: Tumor > 5cm - T4: Tumor jeder Größe mit Invasion benachbarter Organe, z.B. Vagina, Urethra, Blase
TIn.	Teilnehmer*innen
TNM	TNM-Klassifikation, siehe jeweils unter T, N, M

2. Methoden des Evidenzberichts

2.1. Überblick

Zur Vorbereitung der Leitlinieninhalte und Orientierung hinsichtlich einer angemessenen Methodik wurde im Rahmen einer orientierenden Recherche am 22. und 23.01.2018 nach vorliegenden Leitlinien und systematischen Reviews gesucht. Die Suche erfolgte via Ovid in der Datenbank MEDLINE (22.01.2018), in der Cochrane Library (22.01.2018) sowie in der Datenbank des Guidelines International Network (23.01.2018).

Die Schlüsselfragen der Leitlinie wurden von den beteiligten Mandatsträger*innen im Rahmen der Kick-off-Konferenz am 24.09.2018 konsentiert (siehe Leitlinienreport).

Für die evidenzbasierten Abschnitte und Schlüsselfragen der Leitlinie (Fragen #19-24, siehe Leitlinienreport) erfolgte eine systematische de novo Recherche nach Primärliteratur unter Berücksichtigung der Methoden nach dem Cochrane Handbuch. [2] Ursprüngliches Suchdatum war der 25.10.2018, eine Update-Recherche wurde am 18.07.2019 durchgeführt. Die Recherche erfolgte in den elektronischen Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane. Die Auswahl der relevanten Literatur erfolgte in einem zweistufigen Verfahren (Titel-/Abstract-Screening, Volltextbewertung) durch zwei unabhängige Reviewer (Ricardo N. Werner, Matthew Gaskins, Gabriela L. Avila Valle). Die Datenextraktion und Bewertung des Risikos für systematische Verzerrungen jeder Einzelstudie wurde unter Verwendung standardisierter Extraktionstabellen ebenfalls zweifach durchgeführt.

Zur systematischen Bewertung, Analyse und Darstellung der Evidenz wurde das GRADE System [3, 4] verwendet. In diesem Rahmen erfolgte die Berechnung gepoolter Effektschätzer, sofern möglich. Eine Bewertung der einzelnen eingeschlossenen Studien erfolgte mit Hilfe des Risk of Bias-II tools von Cochrane [5] für randomisiert kontrollierte Studien bzw. ROBINS-I von Cochrane [6] für nicht-randomisierte Studien. Die Bewertung des Vertrauens in die (berechneten) Effektschätzer [7] erfolgt wie in der GRADE-Methodik vorgegeben Endpunkt-bezogen aufgrund der Bewertung verschiedener Faktoren (Risk of Bias [8], Präzision [9], Konsistenz [10], Direktheit [11], Publikationsbias [12]). Zur Beurteilung der Relevanz der berücksichtigten Endpunkte [13] wurde eine Umfrage unter den Mitgliedern der Leitlinienkommission sowie unter Patient*innen mit Analkarzinom durchgeführt; die Ergebnisse dieser Befragung wurden entsprechend berücksichtigt.

Zur Auswertung der einzelnen Fragestellungen (inklusive Unterfragestellungen) wurden Studien nach Design hierarchisch einbezogen (randomisierte kontrollierte Studien; wenn nicht verfügbar/ausreichend, Einbezug nicht-randomisierter kontrollierter Studien; wenn nicht verfügbar/ausreichend, Einbezug prospektiver Kohortenstudien, etc.). Nicht eingeschlossen wurden Fallberichte einzelner Patient*innen sowie Fallserien mit weniger als zehn Teilnehmer*innen, für die Ergebnisse des Follow-ups berichtet wurden. Die Darstellung der Evidenz erfolgte in Form von GRADE-Summary of findings-Tabellen sowie in narrativer Form. Zudem wurden modifizierte Evidence-to-Decision Frameworks [14, 15] verwendet, um eine übersichtliche Zusammenschau der Evidenz zu gewährleisten. Die Konsentierung von Empfehlungen erfolgte im Rahmen der Konsensuskonferenz, Details hierzu finden sich im Methodenreport der Leitlinie.

2.2. Protokoll und Registrierung

Die detaillierten Schlüsselfragen der Leitlinie und Einschlusskriterien für Primärliteratur wurden in der Kick-off-Konferenz von der repräsentativen Expertengruppe konsentiert. Ein Protokoll des geplanten systematischen Reviews wurde unter PROSPERO registriert (CRD42019140829, https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=140829).

2.3. Orientierende Recherche

Im Rahmen der Vorbereitung des Leitlinienprojekts erfolgte eine orientierende Recherche nach vorliegender Evidenz zu diagnostischen und therapeutischen Interventionen für Patient*innen mit analem Plattenepithelkarzinom. Zweck dieser orientierenden Recherche war die erste Einschätzung der Menge und Art der zu erwartenden Ergebnisse für die Leitlinieninhalte.

Im Rahmen der orientierenden Recherche wurde am 22. und 23.01.2018 nach vorliegenden Leitlinien und systematischen Reviews gesucht. Die Suche erfolgte via Ovid in der Datenbank MEDLINE (22.01.2018), in der Cochrane Library (22.01.2018) sowie in der Datenbank des Guidelines International Network (23.01.2018).

Die hierbei identifizierten Publikationen wurden bezüglich der methodischen Qualität bewertet. Nach Bewertung der identifizierten Leitlinien anhand des Leitlinienbewertungsinstruments AGREE-II [16] zeigt sich aufgrund unzureichender Berichterstattung über die angewandten Methoden und/oder jeweils eingeschlossenen Ergebnisse oder aufgrund methodischer Limitationen der untersuchten Leitlinien keine Möglichkeit der Adaptation. Dies ist begründet durch unzureichende Beschreibung oder unklare Systematik der zugrundeliegenden Literaturrecherche, selektive Literaturrecherche und/oder unklare Methodik der Konsensfindung. Hinsichtlich einzelner Fragestellungen liegen qualitativ hochwertige und systematische Reviews vor, in erster Linie zu Fragen der Diagnostik (Einsatz des FDG-PET für Diagnostik und Staging).

Auf Grundlage dieser orientierenden Recherche wurde entschieden, für die Leitlinienfragen #19 bis #24 (siehe Leitlinienreport) eine de novo Recherche und Auswertung der verfügbaren Evidenz durchzuführen. Die Methoden und Ergebnisse dieser de novo Recherche finden sich im vorliegenden Evidenzbericht detailliert dargestellt.

2.4. Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die evidenzbasiert zu beantwortenden Leitlinienfragen #19 bis #24 (siehe Leitlinienreport) wurden im Rahmen der Kick-off-Konferenz festgelegt. Durch die Leitliniengruppe wurde entschieden, alle verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien zu Interventionen zur Behandlung des Analkarzinoms in die Auswertung einzuschließen, sowie Beobachtungsstudien für spezifische relevante Interventionen, wenn für diese keine randomisierten Studien vorlagen. Studien wurden entsprechend nach Design hierarchisch einbezogen (randomisierte kontrollierte Studien; wenn nicht verfügbar oder ausreichend, Einbezug nicht-randomisierter kontrollierter Studien; wenn nicht verfügbar oder ausreichend, Einbezug prospektiver Kohortenstudien; etc.). Nicht eingeschlossen wurden Fallberichte einzelner Patient*innen sowie Fallserien mit weniger als zehn Teilnehmer*innen, für die Ergebnisse des Follow-ups berichtet wurden.

Die folgenden, während der Kick-off-Konferenz konsensuell festgelegten PICOS (P, Patientenpopulation; I, Intervention; C, Vergleichsintervention; O, Endpunkte; S, Studiende-

sign) dienen im Rahmen der systematischen Recherche als Einschlusskriterien zur Beantwortung der Leitlinienfragen #19 bis #24 (Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5, Tabelle 6):

Tabelle 1: PICOS, Frage #19

Frage #19: Welche Therapie soll für Patient*innen mit Analrandkarzinom in den Stadien I-III erfolgen?	
Art der Frage	Evidenz- und konsensbasierte Frage, Therapie
Zweck	Differenzielle Empfehlungen zur Behandlung von Patient*innen mit Analrandkarzinom in den Stadien I-III
PICOS	<p>P</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient*innen mit Analrandkarzinom, Stadium I (T1, N0) • Patient*innen mit Analrandkarzinom, Stadium IIA (T2, N0) • Patient*innen mit Analrandkarzinom, Stadium IIB (T3, N0) • Patient*innen mit Analrandkarzinom, Stadium IIIA (T1-2, N1) • Patient*innen mit Analrandkarzinom, Stadium IIIB (T4, N0) • Patient*innen mit Analrandkarzinom, Stadium IIIC (T3-4, N1) <p>I, C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss <u>aller Interventionen</u>, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht wurden (ab 10 Tln. pro Studienarm) • Einschluss nicht-randomisierter kontrollierter sowie unkontrollierter Studien, wenn eine der folgenden Interventionen untersucht wird und keine entsprechenden (randomisierten) kontrollierten Studien vorhanden sind (ab 10 Tln. in Studie): <ul style="list-style-type: none"> - Exzision des Lokalbefunds (SA 0,1 / 0,2 / ... / >0,5cm) - Exstirpation oder RTx lokoregionärer LK-Metastasen - Brachytherapie - kombinierte RCTx mit Hyperthermie - Fortführung einer initialen RCTx als alleinige RTx im vgl. zu Gesamtabbruch der Behandlung - adjuvante Lokalthherapie mit TCA <p>O</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Überleben / -Mortalität • Krankheitsbezogenes Überleben / Mortalität • Remission (komplette / partielle Remission) • Rezidivfreies und progressionsfreies Überleben (lokal / distant) • Stomafreies Überleben • Lebensqualität • Morbidität (Stuhlinkontinenz, Urge / Proktitis, Stomaanlage, Arbeitsunfähigkeit, Anal-/Vaginal-Stenose, Radiodermatitis, Sexualfunktion, Früh-/Spätmorbidität, Zweitkarzinome nach RCTx / RTx)

Tabelle 2: PICOS, Frage #20

Frage #20: Welche Therapie soll für Patient*innen mit Analkanalkarzinom in den Stadien I-III erfolgen?		
Art der Frage	Evidenz- und konsensbasierte Frage, Therapie	
Zweck	Differenzielle Empfehlungen zur Behandlung von Patient*innen mit Analrandkarzinom in den Stadien I-III	
PICOS	P	<ul style="list-style-type: none"> • Patient*innen mit Analkanalkarzinom, Stadium I (T1, N0) • Patient*innen mit Analkanalkarzinom, Stadium IIA (T2, N0) • Patient*innen mit Analkanalkarzinom, Stadium IIB (T3, N0) • Patient*innen mit Analkanalkarzinom, Stadium IIIA (T1-2, N1) • Patient*innen mit Analkanalkarzinom, Stadium IIB (T4, N0) • Patient*innen mit Analkanalkarzinom, Stadium IIIC (T3-4, N1)
	I, C	<ul style="list-style-type: none"> • Einschluss <u>aller Interventionen</u>, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht wurden (ab 10 Tln. pro Studienarm) • Einschluss nicht-randomisierter kontrollierter sowie unkontrollierter Studien, wenn eine der folgenden Interventionen untersucht wird und keine entsprechenden (randomisierten) kontrollierten Studien vorhanden sind (ab 10 Tln. in Studie): <ul style="list-style-type: none"> - Exzision des Lokalbefunds (SA 0,1 / 0,2 / ... / >0,5cm) - Exstirpation oder RTx lokoregionärer LK-Metastasen - Brachytherapie - kombinierte RCTx mit Hyperthermie - Fortführung einer initialen RCTx als alleinige RTx im vgl. zu Gesamtabbruch der Behandlung - adjuvante Lokaltherapie mit TCA
	O	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Überleben / -Mortalität • Krankheitsbezogenes Überleben / Mortalität • Remission (komplette / partielle Remission) • Rezidivfreies und progressionsfreies Überleben (lokal / distant) • Stomafreies Überleben • Lebensqualität • Morbidität (Stuhlinkontinenz, Urge / Proktitis, Stomaanlage, Arbeitsunfähigkeit, Anal-/Vaginal-Stenose, Radiodermatitis, Sexualfunktion, Früh-/Spätmorbidität, Zweitkarzinome nach RCTx / RTx)

Tabelle 3: PICOS, Frage #21

Frage #21: Welche Therapie soll für Patient*innen mit Analkanal- oder Analrandkarzinom im Stadium IV (Fernmetastasen) erfolgen?		
Art der Frage	Evidenz- und konsensbasierte Frage, Therapie	
Zweck	Differenzielle Empfehlungen zur Behandlung von Patient*innen mit Analkanal- oder Analrandkarzinom im Stadium IV (Fernmetastasen)	
PICOS	P	<ul style="list-style-type: none"> • Patient*innen mit Analkarzinom, Stadium IV • Wenn möglich Stratifizierung nach den Kategorien resektabel vs. nicht-resektabel sowie Oligometastasierung vs. multiple Metastasierung
	I, C	<ul style="list-style-type: none"> • Einschluss <u>aller Interventionen</u>, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht wurden (ab 10 TIn. pro Studienarm) • Einschluss nicht-randomisierter sowie unkontrollierter Studien, wenn eine der folgenden Interventionen untersucht wird und keine entsprechenden kontrollierten Studien vorhanden sind (ab 10 TIn. pro Studie) <ul style="list-style-type: none"> - Radiochemotherapie des Primärtumors - Lokale Resektion, Metastasenresektion - Lokal ablative Verfahren - Systemtherapie (Chemo-/Immuntherapie)
	O	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Überleben / -Mortalität • Krankheitsbezogenes Überleben / Mortalität • Remission (komplette / partielle Remission) • Rezidivfreies und progressionsfreies Überleben (lokal / distant) • Stomafreies Überleben • Lebensqualität • Morbidität (Stuhlinkontinenz, Urge / Proktitis, Stomaanlage, Arbeitsunfähigkeit, Anal-/Vaginal-Stenose, Radiodermatitis, Sexualfunktion, Früh-/Spätmorbidität, Zweitkarzinome nach RCTx / RTx)

Tabelle 4: PICOS, Frage #22

Frage #22: Welche Therapie soll für Patient*innen mit Analkanal- oder Analrandkarzinom der Stadien I-III erfolgen, wenn die primäre Therapie nicht zur vollständigen Remission führt?	
Art der Frage	Evidenz- und konsensbasierte Frage, Therapie
Zweck	Empfehlung zur Durchführung einer spezifischen Behandlung bei Patient*innen, bei denen die primäre Therapie des Analkanal- oder Analrandkarzinoms Stadium I-III nicht zur Remission führte
PICOS	<p>P</p> <p>A) Patient*innen mit Analrand- oder Analkanalkarzinom, mit Versagen einer zuvor durchgeführten Radiochemotherapie (Residualtumor, residuelle lokoregionäre Metastasen)</p> <p>B) Patient*innen, bei denen eine lokale Resektion durchgeführt wurde (z.B. "akzidentelle" Diagnose eines Analkarzinom bei Exzision eines anderen analen Befundes) mit Residualtumor (lokale R1-Situation) oder mit residuellen LK-Metastasen</p> <p>I, C</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Einschluss aller Interventionen</u>, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht wurden (ab 10 Tln. pro Studienarm) A) Einschluss nicht-randomisierter sowie unkontrollierter Studien, wenn eine der folgenden Interventionen untersucht wird und keine entsprechenden kontrollierten Studien vorhanden (ab 10 Tln. pro Studie): <ul style="list-style-type: none"> - Exzision des Lokalbefund-Residuums - Exstirpation lokoregionaler LK-Residuen - Abdomino-perineale Resektion B) Einschluss nicht-randomisierter sowie unkontrollierter Studien, wenn eine der folgenden Interventionen untersucht wird und keine entsprechenden kontrollierten Studien vorhanden (ab 10 Tln. pro Studie): <ul style="list-style-type: none"> - Primäre RCTx - Exzision des Lokalbefund-Residuums - Exstirpation lokoregionaler LK-Residuen <p>O</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Überleben / -Mortalität • Krankheitsbezogenes Überleben / Mortalität • Remission (komplette / partielle Remission) • Rezidivfreies und progressionsfreies Überleben (lokal / distant) • Stomafreies Überleben • Lebensqualität • Morbidität (Stuhlinkontinenz, Urge / Proktitis, Stomaanlage, Arbeitsunfähigkeit, Anal-/Vaginal-Stenose, Radiodermatitis, Sexualfunktion, Früh-/Spätmorbidität, Zweitkarzinome nach RCTx / RTx)

Tabelle 5: PICOS, Frage #23

Frage #23: Welche Therapie soll für Patient*innen mit Analkanal- oder Analrandkarzinom der Stadien I-III erfolgen, wenn es nach initial erfolgreicher primärer Therapie zu einem Rezidiv kommt?		
Art der Frage	Evidenz- und konsensbasierte Frage, Therapie	
Zweck	Empfehlungen zur Behandlung von Patient*innen, bei denen die primäre Behandlung des Analkanal- oder Analrandkarzinoms initial zur Tumorfreiheit geführt hat, bei denen es jedoch im Verlauf zu einem Rezidiv gekommen ist.	
PICOS	P	<p>A) Patient*innen mit Analrand- oder Analkanalkarzinom, mit Rezidiv nach initialer chirurgischer Sanierung (Lokal- / Lymphknoten-Rezidiv)</p> <p>B) Patient*innen mit Analrand- oder Analkanalkarzinom, mit Rezidiv nach initialer RCTx (Lokal- / Lymphknoten-Rezidiv)</p>
	I, C	<ul style="list-style-type: none"> • Einschluss <u>aller Interventionen</u>, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht wurden (ab 10 TIn. pro Studienarm) A) Einschluss nicht-randomisierter sowie unkontrollierter Studien, wenn eine der folgenden Interventionen untersucht wird und keine entsprechenden kontrollierten Studien vorhanden sind (ab 10 TIn. pro Studie): <ul style="list-style-type: none"> - Exzision des Lokalbefund-Residuums - Exstirpation lokoregionaler LK-Residuen - Abdomino-perineale Resektion B) Einschluss nicht-randomisierter und unkontrollierter Studien, wenn eine der folgenden Interventionen untersucht wird und keine entsprechenden kontrollierten Studien vorhanden sind (ab 10 TIn. pro Studie): <ul style="list-style-type: none"> - Primäre RCTx - Exzision des Lokalbefund-Residuums - Exstirpation lokoregionaler LK-Residuen
	O	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Überleben / -Mortalität • Krankheitsbezogenes Überleben / Mortalität • Remission (komplette / partielle Remission) • Rezidivfreies und progressionsfreies Überleben (lokal / distant) • Stomafreies Überleben • Lebensqualität • Morbidität (Stuhlinkontinenz, Urge / Proktitis, Stomaanlage, Arbeitsunfähigkeit, Anal-/Vaginal-Stenose, Radiodermatitis, Sexualfunktion, Früh-/Spätmorbidität, Zweitkarzinome nach RCTx / RTx)

Tabelle 6: PICOS, Frage #24

Frage #24: Wann soll eine Evaluation des Therapieansprechens bei Patient*innen mit kurativ behandeltem Analkarzinom nach Radiochemotherapie erfolgen?		
Art der Frage	Evidenz- und konsensbasierte Frage, Therapie	
Zweck	Empfehlungen zum Zeitpunkt der weiterführenden Diagnostik bzw. Einleitung therapeutischer Maßnahmen bei klinischem V.a. unvollständige Remission, stabilen oder progredienten Lokalbefund	
PICOS	P	<ul style="list-style-type: none"> • Patient*innen bei Z.n. Radiochemotherapie eines Analrand- oder Analkanalkarzinom in kurativer Intention (mit klinischen Ansprechen vs. keinem bzw. geringem Ansprechen)
	I, C	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Evaluation der Radiochemotherapie hinsichtlich kompletter klinischer Remission (Responsebeurteilung) zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Abschluss der Radiochemotherapie
	O	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität und Spezifität (Goldstandard: Erhebung nach 6 Monaten) • Gesamt-Mortalität, Krankheitsbezogene Mortalität • Progressionsfreies Überleben • Rezidivfreies Überleben
	S	<ul style="list-style-type: none"> • Kohortenstudien, Diagnostic accuracy studies

Für alle genannten evidenzbasierten Leitlinienfragen gilt, dass sich diese ausschließlich auf immunkompetente, HIV-negative Patientenpopulationen beziehen. Studien, deren Einschlusskriterium eine HIV-Infektion war, wurden nicht in die systematische Auswertung eingeschlossen. Dies ist bedingt durch die aktuell bestehende Gültigkeit und geplante Aktualisierung der deutsch-österreichischen Leitlinie zu analen Dysplasien und zum Analkarzinom bei Menschen mit HIV. [17]

Sprachliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen.

2.5. Bewertung der Relevanz der Endpunkte und Erhebung der Patientenperspektive

Im Rahmen des GRADE-Verfahrens ist die Bewertung der Relevanz der für den Evidenzbericht berücksichtigten Endpunkte von großer Bedeutung [13]. Zur Beurteilung der Relevanz der berücksichtigten Endpunkte wurde eine Online-Umfrage unter den Mitgliedern der Leitlinienkommission sowie unter Patient*innen mit Analkarzinom durchgeführt; die Ergebnisse dieser Befragung wurden bei der Entwicklung der Leitlinienempfehlungen entsprechend berücksichtigt. Eine detaillierte Beschreibung der Methoden und Ergebnisse der Bewertung der Relevanz der Endpunkte werden separat publiziert (Publikation aktuell noch ausstehend).

Alle an der Leitlinienentwicklung beteiligten Mandatsträger*innen wurden gebeten, an der Online-Umfrage teilzunehmen. Um die Perspektive der Patient*innen im Rahmen der Leitlinienentwicklung ausreichend zu berücksichtigen, wurden – neben der Beteiligung

von Patientenvertretern wie im Leitlinienreport beschrieben – Patient*innen mit Analkarzinom eingeladen, an der Umfrage zur Bewertung der Relevanz von Endpunkten teilzunehmen. Hierzu wurde in Kooperation mit Corinna Schaefer, M.A. (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin) eine separate Umfrage in Patienten-verständlicher Sprache entwickelt. In beiden Versionen der Umfrage wurde eine Einführung in die Bedeutung der Erhebung für die Leitlinienentwicklung gegeben.

Zur Rekrutierung von Patient*innen mit Analkarzinom wurden die an der Leitlinienentwicklung beteiligten Mandatsträger*innen gebeten, einen Link zur Teilnahme an alle von Ihnen zu diesem Zeitpunkt betreuten Patient*innen weiterzuleiten. Zudem wurde der Patientenvertreter, Herr Grohmann, gebeten, an der Umfrage teilzunehmen und die Teilnahme auf den Internetseiten der Deutschen ILCO e.V. zu bewerben. Darüber hinaus wurden von Herrn Grohmann Patient*innen mit Analkarzinom, die in der ILCO e.V. organisiert sind, direkt angeschrieben und gebeten, sich an der Umfrage zu beteiligen. Zusätzlich wurde die proktologische Praxis Dr. Loch in Berlin gebeten, Patient*innen mit Analkarzinom für die Teilnahme zu rekrutieren.

Zur Bewertung der Relevanz der Endpunkte wurde die von GRADE vorgegebene Ratingskala [13] verwendet (Punktwerte von 1 bis 9, Gruppierung als „kritisch“, „wichtig, aber nicht entscheidend“ und „geringe oder begrenzte Bedeutung“ für die Entscheidungsfindung, siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Ratingskala zur Bewertung der Relevanz von Endpunkten, modifiziert nach Schünemann et al. und Guyatt et al. [4, 13]

Bewertung	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bedeutung	Kriterien von geringster Bedeutung			Kriterien von größter Bedeutung					
Interpretation	Kriterien, die Sie mit Werten von 1 bis 3 bewerten, sind von <u>geringer oder begrenzter Bedeutung</u> ...			Kriterien, die Sie mit Werten von 4 bis 6 bewerten, sind <u>wichtig, aber nicht entscheidend</u> ...			Kriterien, die Sie mit Werten von 7 bis 9 bewerten, sind <u>kritisch</u> ...		
... wenn Sie sich für oder gegen eine Behandlungsmöglichkeit entscheiden.									

Alle während der Kick-off-Konferenz ausgewählten Endpunkte konnten einzeln bewertet werden. Während die Mandatsträger*innen gebeten wurden, die Outcomes für verschiedene Patientenpopulationen zu bewerten [(1.) Analrandkarzinom, Stadien I-II, (2.) Analkanalkarzinom, Stadien I-II, (3.) Analkarzinom, Stadium III, (4.) Analkarzinom, Stadium IV, (5.) Analkarzinom mit unvollständiger Remission oder Rezidiv nach primärer Therapie), wurden die an der Erhebung teilnehmenden Patient*innen jeweils nur gebeten, ihre persönliche Bewertung für ihre spezifische Situation anzugeben. Darüber hinaus wurden sowohl Expert*innen als auch Patient*innen gebeten, aus der Liste der Endpunkte maximal sieben auszuwählen, über die sie in der jeweiligen Situation für die Entscheidungsfindung im Arzt-Patienten-Gespräch Informationen austauschen wollten. Die Patient*innen hatten zusätzlich die Möglichkeit, über Freitextfelder Angaben zu spezifischen, in ihrer persönlichen Versorgung aufgetretenen Problemen und Defiziten zu machen.

Es beteiligten sich insgesamt 25 Mandatsträger*innen und 36 Patient*innen an der Umfrage. Die detaillierten Ergebnisse dieser Befragung werden separat publiziert (aktuell noch ausstehend). In der folgenden Tabelle findet sich eine vereinfachte Darstellung und Interpretation der Ergebnisse.

Tabelle 7: Bewertung der Relevanz der ausgewählten Endpunkte

Endpunkt	Analkarzinom, Stadium I-II (N=32)	Analkarzinom, Stadium I-II (N=42)	Analkarzinom, Stadium III (N=29)	Rezidiv. oder residuelles Analkarzinom (N=27)	Analkarzinom, Stadium IV (N=24)
Domäne: Überleben					
Gesamtüberleben (OS)	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Kritisch
Krankheitsspez. Überleben (CSS) / Mortalität (CSM)	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Kritisch
Domäne: Krankheitsaktivität					
Ereignisfreies Überleben (EFS)	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Wichtig
Krankheitsfreies Überleben (DFS)	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Wichtig	Wichtig
Lokale / lokoregionale Kontrolle (LC, LRC)	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Wichtig	Wichtig
Lokales / lokoregionales Versagen (LF, LRF)	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Wichtig
Partielle Remission (PR)	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Wichtig
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Kritisch
Vollständige Remission (CR)	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Wichtig	Wichtig
Domäne: Auswirkung auf das Leben					
Arbeitsunfähigkeit	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Wichtig
Lebensqualität (QoL)	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Kritisch
Sexualfunktion	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Wichtig
Domäne: unerwünschte Ereignisse					
Analstenose	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Wichtig
Enddarmenzündung (Proctitis), Stuhldrang (urges)	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Wichtig
Frühmorbidity	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Wichtig
Radiodermatitis	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Wichtig
Spät morbidity	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Wichtig	Wichtig
Stomafreies Überleben (CFS)	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Wichtig	Wichtig
Stuhlinkontinenz	Kritisch	Kritisch	Kritisch	Wichtig	Wichtig
Vaginalstenose	Wichtig	Wichtig	Kritisch	Wichtig	Wichtig
Zweitmalignome	Wichtig	Wichtig	Wichtig	Geringe Bedeutung	Geringe Bedeutung

In der semisystematischen Auswertung der Antworten in Freitextfeldern zu den von Patient*innen wahrgenommenen Problemen und Defiziten zeigten sich die folgenden Aspekte, die (von einzelnen) Patient*innen als relevant dargestellt wurden. **Wichtig bei der Interpretation ist, dass die dargestellten Beispiele eine Selektion von Negativerlebnissen und -darstellungen widerspiegeln und unter den Antworten vielfach positive Rückmeldungen waren** (z.B. „Ich hatte keinerlei Probleme oder Defizite erfahren. Ich fühlte mich sehr gut aufgehoben und gut informiert“, „Ich bin sehr zufrieden mit Beratung, Therapie und Versorgung!“, „Nach der ersten Krebserkrankung / Behandlung (Chemo und Bestrahlung) habe ich 1 Jahr später ein Stoma bekommen. Dadurch habe ich eine sehr gute Lebensqualität“).

Tabelle 8: Problematisierte Aspekte der Versorgung (Freitextantworten der Patient*innen-Befragung)

Aspekt	Beispiele (wörtliche Zitation)
Aufklärung über Komplikationen der kombinierten Radiochemotherapie und mögliche Alternativen	„Zu keiner Zeit wurde ich auf die Möglichkeit einer Vaginalstenose hingewiesen, bzw. es wurden keine Schritte während der Radiotherapie unternommen, die zu verhindern.“
	„Stomaanlage ohne Vorbereitung erlebt (wegen Gefahr eines Darmverschlusses), (...) Gefühl von „man hat keine Wahl“ und macht mit, was einem vorgeschlagen wird.“
	„Bessere Beratung von eventuellen Strahlenschäden und Vorbeugung“
	„Alle Info muß man sich selbst erfragen.“
	“In my case, I was forced to have chemotherapy and radiation. This was the only therapy offered. I wanted to have an operation and have a ostomy put in straight away. (...) I do not know what else I could have done. I requested an operation with an ostomy multiple times and of doctors in multiple disciplines and was always turned down. (...) Doctors should be more honest with their patients about the possible side effects of the treatment that they are prescribing. I was never told that my chemotherapy regime could cause neuropathy. (...) If I had known, I would never have agreed to it. If I had known what radiation does to the skin, vagina and prospects of healing after an operation, I would never have agreed.”
	„Heute habe ich nur noch (unlösbar?) Probleme aufgrund der Bestrahlung. Alle behandelten Ärzte, den Gynäkologen und seinen Chirurgen ausgenommen, hatten scheinbar den totalen Tunnelblick und haben meine Bedenken nicht ernstgenommen.“
	„Mein Eindruck ist, dass die meisten Ärzte total unter Stress stehen und die Behandlungspläne nur noch abspulen.“
	„Offenlegen der Risiken und Heilungschancen. Bessere Aufklärung über den Bestrahlungsvorgang, insbesondere letztes Drittel -> Verbrennungen.“
	„Ich habe immer noch extrem kalte Füße nachts, da wohl Nervenbahnen angegriffen wurden. Auch über diese Auswirkung wurde ich nicht informiert.“
	„Eine genaue Aufklärung. Ich konnte z.B. monatelang nach der OP nicht sitzen ohne Schmerzen. Erst bei einem MRT wurde festgestellt, dass Vernarbungen dafür verantwortlich sind. Es hätte mich nicht so beunruhigt, wenn ich darüber informiert worden wäre.“
	„Immer offen alles besprechen – und auch über die Vorteile eines künstlichen Darmausgang sprechen.“
„Eine Beratung hinsichtlich anderer Lösungen, wie z.B. ein künstlicher Ausgang sollte auch stattfinden. eider ist dieses Thema tabuisiert. Ich würde mir wünschen, dass hier mehr Aufklärung und mehr Öffentlichkeit stattfinden würde.“	
„Jeder Arzt schaut nur sein Teilgebiet an“	

Aspekt	Beispiele (wörtliche Zitation)
Integration und Intersektionalität der Diagnostik, Versorgung und Nachsorge	„Bessere Schunlung der HÄ, um Analkarzinome von Hämorrhoiden zu unterscheiden“
	„Ich hätte meine vermeintlichen 'Hämorrhoiden', die sich als Karzinom herausstellten ernster nehmen sollen. Aber irgendwie empfindet man so was als peinlich.“
	„Feilschen der Kliniken um den Patient.“
	„Ich würde mir eine bessere Nachbetreuung wünschen z. B. für die Radiodermatitis, Vaginalstenose und Stuhlinkontinenz“
	„Die wenigsten Ärzte kennen sich mit einem Stoma aus. Nach der Anlage hat sich außer dem Stoma –Therapeuten kein Arzt (auch kein Gastroenterologe) das Stoma angeschaut.“
	„Hinweis auf die ILCO Selbsthilfe, Informationen der deutschen Krebshilfe anbieten.“
Psychoonkologische Betreuung	„Bei mir gab es keine gute psychologische Betreuung direkt nach der OP bzw. anlegen des künstlichen Darmausganges. Aufzuwachen mit einem Beutel (nach Komplikationen) ist eine Schocksituation. Die Reha nach OP und Chemotherapie 1 Jahr später benötigt man dann auch nicht mehr. Es muss ein Psychologe in der Schocksituation für einen da sein. Die Familie kann das oft nicht auffangen und ist selber hilflos.“
	„(...) Psychotherapie kommt erst ins Kh und nach der Op. Vorher wäre besser.“
	„Nicht fragen, ob Psychologische Beratung notwendig ist, sondern so früh wie möglich damit beginnen“
Rehabilitation	„(...) Der Tumor wurde dabei völlig eliminiert, doch meine körperlichen Kräfte haben nach Therapie stark nachgelassen. Erst mit einem vierwöchigen Reha-Aufenthalt konnte meine Mothorik zu etwa 75% wieder hergestellt werden.“

Die Antworten der Patient*innen verweisen auf wahrgenommene Defizite der Versorgung im Bereich der primären Diagnostik (und damit ggf. Verzögerung der Diagnosestellung), der Aufklärung über therapeutische Möglichkeiten und insbesondere die unerwünschten Wirkungen der Radiochemotherapie und die Nachsorge. Darüber hinaus verweisen die Antworten einzelner Patient*innen auf die große Relevanz der frühzeitigen Einbindung einer psychoonkologischen Betreuung.

2.6. Datenbanken und Suchstrategie

Die systematische de novo Literaturrecherche erfolgte am 25.10.2018 und eine Update-Recherche am 18.07.2019. Die Recherche wurde in den elektronischen Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane CENTRAL durchgeführt. Hierbei wurde eine gemeinsame, umfassende Suche für alle evidenzbasiert zu beantwortenden Schlüsselfragen durchgeführt.

Entsprechend den in der Kick-off-Konferenz getroffenen Entscheidungen für die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien wurde die systematische Suche nach Studien in zwei Blöcken durchgeführt: 1.) Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), ohne Einschränkung der zu berücksichtigenden Interventionen und 2.) Suche nach nicht-randomisierten kontrollierten Studien und anderen Beobachtungsstudien für spezifische Interventionen bei Analkarzinom.

Die detaillierten Suchstrategien für die verschiedenen Datenbanken finden sich im Anhang.

2.7. Auswahl relevanter Literatur und Datenextraktion

Die Auswahl der relevanten Literatur erfolgte in einem zweistufigen Verfahren (Titel-/Abstract-Screening, Volltextbewertung). Die Datenextraktion und Bewertung des Risikos für systematische Verzerrungen jeder Einzelstudie wurde unter Verwendung standardisierter Extraktionstabellen durch zwei unabhängige Reviewer durchgeführt (Ricardo N. Werner, Matthew Gaskins, Gabriela L. Avila Valle). Unstimmigkeiten der jeweiligen Datenextraktionen bzw. -bewertungen wurden per Reevaluation und Diskussion gelöst.

2.8. Berechnung von Effektschätzern

Die Ergebnisse der Einzelstudien für verschiedene Endpunkte wurden zunächst in die Datenextraktionstabelle übernommen. Im weiteren Verlauf wurden die Daten in Abhängigkeit von der Datenqualität mit der Software Review Manager 5.3 (Version 5.3.5, The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) weiterverarbeitet und wenn sinnvoll und möglich zusammen mit verfügbaren Daten aus anderen Studien metaanalysiert.

Für „Time-to-Event“-Endpunkte (z.B. Stomafreies Überleben) erfolgte die Eingabe der Daten in Review Manager über die „Inverse Variance“-Methode. [18] Hierbei erfolgte die Berechnung der erforderlichen Angaben mit Hilfe der von Tierney et al. [18] bereitgestellten Excel-Tabelle. Diese ermöglicht die Umrechnung von in Publikationen berichteten Hazard Ratios (HR) sowie auch die Berechnung von HR aus graphisch extrahierten Daten aus Überlebenskurven, wenn die „number at risk“ gegeben ist. Eine Verwendung graphisch vorliegender Informationen erfolgte nur, wenn die erforderlichen Daten zur Berechnung von HR nicht bereits in der jeweiligen Publikation berichtet waren. Bei Umrechnung der in den Publikationen berichteten HR mit Hilfe der Methode nach Tierney et al. [18] ist in Einzelfällen eine geringfügige Abweichung der 95%-Konfidenzintervalle von den in den Publikationen berichteten Daten möglich. Die Berechnung absoluter Risiken für die GRADE-Summary of Findings-Tabellen erfolgte mit Hilfe der von Skoetz et al. publizierten Formel. [19]

Für sonstige dichotome Endpunkte (z.B. vollständige Remission) erfolgte in der Regel die Berechnung von Risk Ratios (RR). Für kontinuierliche Endpunkte wurden „Mean Differences“ oder „Standardized Mean Differences“ berechnet.

Für die diagnostische Fragestellung (Frage #24) wurden, basierend auf den jeweiligen beobachteten absoluten Häufigkeiten die Sensitivität, Spezifität, Falsch-positiv-Rate, Falsch-negativ-Rate, sowie der positive und negative prädiktive Wert berechnet. Zur Berechnung von Konfidenzintervallen wurde der Wilson-Score herangezogen (OpenEpi, Version 3, Open Source Calculator – Proportion).

Zur Berechnung gepoolter Effektschätzer wurde ein Random-effects-Modell (DerSimonian-Laird) zugrunde gelegt, wenn die Daten nicht aus hinsichtlich der Studienpopulation, Interventionen und Endpunktmessung hochgradig übereinstimmenden Studien stammten.

2.9. Bewertung der Evidenz

Zur systematischen Bewertung, Analyse und Darstellung der Evidenz wurde das GRADE System [2, 3] verwendet.

Eine Bewertung des Risikos für Verzerrung der einzelnen eingeschlossenen Studien erfolgte zunächst mit Hilfe des Risk of Bias-II tools von Cochrane [5] für randomisiert kontrollierte Studien bzw. ROBINS-I von Cochrane [6] für nicht-randomisierte Studien. Für diagnostische Fragestellungen (Frage #24) erfolgte die Beurteilung der Studienqualität mittels QUADAS-2 [20].

Die Bewertung des Vertrauens in die Effektschätzer [3, 7] erfolgt wie in der GRADE-Methodik vorgegeben Endpunkt-bezogen aufgrund des Studiendesigns und der Bewertung verschiedener Faktoren (Risiko für systematische Verzerrung [8], Präzision [9], Konsistenz [10], Direktheit [11], Publikationsbias [12]), siehe Tabelle 9.

Tabelle 9: Vertrauen in die Effektschätzer nach GRADE (modifiziert nach Balshem et al. [7] und Meerpohl et al. [21])

Studiendesign	Niedrigeres Vertrauen, wenn...	Höheres Vertrauen, wenn...	Vertrauen in den Effektschätzer	Interpretation / Implikationen
Randomisierte Studien → Start mit hoher Qualität (⊕⊕⊕⊕)	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko für systematische Verzerrung • Inkonsistenz • Indirektheit 	<ul style="list-style-type: none"> • Großer Effekt • Dosis-Wirkungs-Beziehung • Konfundierende Faktoren würden den Effekt verringern 	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.
Beobachtungsstudien → Start mit geringer Qualität (⊕⊕○○)	<ul style="list-style-type: none"> • Mangelnde Präzision • Publikationsbias 	<ul style="list-style-type: none"> • Konfundierende Faktoren würden den Effekt verringern 	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.

Für die genannten Bewertungen wurden die in Tabelle 10 dargestellten Kriterien zugrunde gelegt.

Tabelle 10: Kriterien zur Herauf- oder Herabstufung des Vertrauens in die Effektschätzer

Domäne	Kriterien	Effekt auf die GRADE-Bewertung
Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse (Gesamtwertung der jeweils beitragenden Studien; Risk of Bias-II tool [5] für randomisiert kontrollierte Studien / ROBINS-I [6] für nicht-randomisierte Studien)	Gering bis moderat	Keine Herabstufung
	Serious / Hoch	Herabstufung -1
	Kritisch (ROBINS-I)	Herabstufung -2
	Bei mehreren beitragenden Studien wurde jeweils das höchst bewertete Risiko zugrunde gelegt	Herabstufung um bis zu -2
Inkonsistenz	Nur eine beitragende Studie	Keine Herabstufung
	Beurteilung anhand visueller Inspektion der Effektschätzer und Überlappung der Konfidenzintervalle sowie anhand der statistischen Heterogenität (I^2)	Herabstufung um bis zu -1
Indirektheit	Studienteilnehmer*innen mit Analkarzinom ohne sonstige relevante Komorbiditäten	Keine Herabstufung
	z.B. Mehrheit der Studienteilnehmer*innen HIV-positiv	Herabstufung um bis zu -1
Mangelnde Präzision	Konfidenzintervall umfasst <u>nicht</u> die minimal bedeutsamen Unterschiede (für dichotome Outcomes definiert als 0,80 und 1,25; für kontinuierliche Outcomes definiert als $>0,5 \cdot SD$ in der Kontrollgruppe), z.B. RR = 1,05 (0,88-1,20) oder RR = 0,55 (0,38-0,75)	Keine Herabstufung
	Konfidenzintervall umfasst mindestens einen der minimal bedeutsamen Unterschiede (Definition wie oben) (z.B. RR = 1,05 (0,70-2,43) oder RR = 0,55 (0,21-0,99))	Herabstufung -1
	Sehr breites Konfidenzintervall; RR umfasst die Gleichwertigkeitslinie (1,00) und 0,01 oder 100	Herabstufung -2
Publikationsbias	Nicht detektiert	Keine Herabstufung
	Detektiert (z.B. mittels Funnel plot, durchgeführt ab 10 beitragenden Studien)	Herabstufung -1
Großer Effekt	Effektschätzer für dichotome Outcomes <2 bzw. $>0,5$ und/oder kein statistisch signifikanter Unterschied	Keine Heraufstufung
	Effektschätzer für dichotome Outcomes >2 bzw. $<0,5$ <u>und</u> statistisch signifikanter Unterschied	Heraufstufung +1
	Effektschätzer für dichotome Outcomes >5 bzw. $<0,2$ <u>und</u> statistisch signifikanter Unterschied	Heraufstufung +2
Dosis-Wirkungs-Beziehung	Wenn vorliegend	Heraufstufung +1
Plausible konfundierende Faktoren würden den Effekt vergrößern	Wenn vorliegend	Heraufstufung +1

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 das Vertrauen in verschiedene für diesen Vergleich verfügbare Daten zu einzelnen Endpunkten unterschiedlich bewertet wird.

2.10. Darstellung und Interpretation der verfügbaren Evidenz

Sofern für die jeweiligen Vergleiche von Interventionen auswertbare Daten identifiziert wurden, wurden diese in GRADE-Summary of Findings-Tabellen dargestellt. [3] Diese bieten eine übersichtliche und komprimierte Darstellung und beinhalten die wesentlichen Informationen zur Interpretation der Ergebnisse. Wenn Daten in Studien verfügbar waren, die jedoch aufgrund der Berichterstattung in den Studien keine sinnvolle oder standardisierte Kalkulation eines Effektschätzers ermöglichten, wurden diese narrativ wiedergegeben.

Die folgende beispielhafte Darstellung einer GRADE-Summary of Findings-Tabelle (siehe Abbildung 2) und nachfolgende Erläuterungen bieten einen orientierenden Überblick über die Interpretation.

Abbildung 2: Interpretation der Summary of Findings Tabellen, Beispiel

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit XXX	Risikodifferenz mit YYY	
Gesamtüberleben	462 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 RCTs [Ref.]	⊕⊕○○ GERING ^{a,b}	HR 0,76 (0,47 bis 1,21)	670 pro 1.000 (4-Jahres-OS)	68 mehr pro 1.000 (54 weniger bis 158 mehr)	Kritisch
Vollständiges Ansprechen (Negative Biopsie nach 6 Wochen)	291 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [Ref.]	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 1,03 (0,92 bis 1,15)**	793 pro 1.000	24 mehr pro 1.000 (63 weniger bis 119 mehr)	Kritisch
Rezidivfreies Überleben	291 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [Ref.]	⊕⊕⊕⊕ HOCH	HR 0,50 (0,33 bis 0,76)*	510 pro 1.000 (4-Jahres-RFS)	204 mehr pro 1.000 (93 bis 291 mehr)	Kritisch
Frühmorbidity	462 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 RCTs [Ref.]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 2,88 (1,46 bis 5,69)*	69 pro 1.000	130 mehr pro 1.000 (32 bis 323 mehr)	Wichtig
Spätmorbidity	291 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [Ref.]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 6,95 (0,87 bis 55,80)	7 pro 1.000	41 mehr pro 1.000 (1 weniger bis 378 mehr)	Kritisch

a. Mangelnde Präzision: Konfidenzintervall überschreitet sowohl den minimal bedeutsamen Unterschied als auch die Indifferenzlinie.

b. Hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse.

* statistisch signifikanter Unterschied

** enges Konfidenzintervall um die Gleichwertigkeitslinie

Endpunkte: Für jeden Endpunkt, für den im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und -auswertung Daten für den entsprechenden Vergleich von Interventionen identifiziert werden konnten, ist jeweils eine Zeile vorgesehen. Hier finden sich jedoch nur Daten aus Studien, die so berichtet wurden, dass hieraus einen entsprechenden Effektschätzer berechnet werden konnte. Wenn Daten in Studien verfügbar waren, die aufgrund der Berichterstattung keine sinnvolle oder standardisierte Kalkulation eines Effektschätzers ermöglichten und dementsprechend nicht in die Metaanalysen einbezogen werden konnten, wurden diese in einer darunterliegenden Zeile narrativ wiedergegeben.

Teilnehmer*innen (Studien): Hier ist dargestellt, wie viele Studien diesen Endpunkt berichteten und wie viele Studienteilnehmer*innen¹ für das (gepoolte) Ergebnis berücksichtigt wurden. Es finden sich hier auch Angaben zu spezifischen Charakteristika der Teilnehmer*innen, z.B. ob es sich um Teilnehmer*innen mit Analkanal- oder Analrandkarzinom handelt. Wenn die Lokalisation nicht spezifiziert wurde („Analkarzinom“), handelt es sich um eine gemischte Population sowohl mit Analrand- als auch Analkanalkarzinomen. Weitere Details zu den Charakteristika der jeweiligen eingeschlossenen Stichproben finden sich in den separaten Übersichtstabellen.

Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE): Das Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE) spiegelt die Sicherheit, dass die berechneten Effektschätzer adäquat sind, wider. In dieser Bewertung sind verschiedene relevante Aspekte berücksichtigt (Studiendesign, Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse, Direktheit bzgl. der Studienpopulation, Heterogenität der Studienergebnisse, Präzision des Effektschätzers, Detektion von Publikationsbias). Begründungen für die Bewertung werden in Form von Fußnoten transparent dargestellt. Eine detaillierte Darstellung der Interpretation der verschiedenen GRADE-Bewertungen sowie der zugrundeliegenden Bewertungskriterien findet sich oben (Tabelle 9, Tabelle 10).

Relativer Effekt (95%-KI): Der relative Effekt für den Vergleich zweier Interventionen wird für **dichotome Endpunkte** (z.B. Gesamtüberleben, vollständiges Ansprechen, Stomafreies Überleben) jeweils in Form geeigneter Effektmaße (Hazard ratio, HR; Risk ratio, RR; Odds ratio, OR) dargestellt. Ein Wert von 1 bedeutet für diese Effektmaße, dass kein Unterschied hinsichtlich dieses Endpunktes zwischen den Interventionen vorliegt. Werte, die von der 1 abweichen, bedeuten entsprechend, dass ein Unterschied zu erwarten ist. Für **kontinuierliche Endpunkte** (z.B. Schmerzen gemessen mit VAS, Lebensqualität) wird dagegen die mittlere Differenz (MD, mean difference) oder die standardisierte mittlere Differenz (SMD, standardized mean difference) angegeben. Für diese Effektmaße gilt abweichend, dass ein Wert von 0 bedeutet, dass kein Unterschied hinsichtlich dieses Endpunktes zwischen den Interventionen vorliegt. Werte, die von der 0 abweichen, bedeuten entsprechend, dass ein Unterschied zu erwarten ist. Alle Effektschätzer werden mit 95% Konfidenzintervallen (95%-KI) berichtet. Zur übersichtlicheren und intuitiveren Darstellung wurden Ergebnisse, die auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Interventionen hindeuten, mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet. Zeigten die Effektmaße keine statistisch signifikanten Unterschiede und umfassten nicht den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80 bzw. 1,25), so wurden diese als Anhalt für die Gleichwertigkeit der verglichenen Interventionen bezüglich des entsprechenden Endpunkts mit zwei Sternchen (***) markiert.

Erwartete absolute Effekte: Die Darstellung relativer Effekte ermöglicht alleine noch keine finale Bewertung der Relevanz der dargestellten Effekte einer Intervention, da das absolute Risiko des Eintritts eines Ereignisses in der Kontrollgruppe entscheidend ist, um zu beurteilen, wie stark sich eine Intervention auf das Auftreten des Ereignisses in der Interventionsgruppe auswirkt. Ist beispielsweise das relative Risiko $RR = 2$, so bedeutet dies, dass das Ereignis in der Interventionsgruppe mit doppelt so hoher Wahrscheinlichkeit auftritt wie in der Kontrollgruppe. Wenn das Ereignis in der Kontrollgruppe bei 300 von 1000 Studienteilnehmern auftrat, wären entsprechend in der Interventions-

¹ Im Rahmen der GRADE-Summary of Findings-Tabellen wird zur Verbesserung der Lesbarkeit überwiegend die männliche Form verwendet, die jedoch alle Geschlechter einschließt, wenn dies nicht explizit anders dargestellt ist.

gruppe 600 von 1000 Teilnehmer*innen betroffen, also 300 mehr. Tritt ein Ereignis jedoch nur in 1 von 1000 Teilnehmer*innen in der Kontrollgruppe auf, wären entsprechend in der Interventionsgruppe 2 von 1000 Teilnehmer*innen betroffen, also nur 1 mehr. **Die Relevanz eines relativen Effektschätzers hängt von der absoluten Häufigkeit des Auftretens von Ereignissen ab**, daher werden diese Angaben in den GRADE-Summary of Findings-Tabellen transparent dargestellt. Für die Berechnung des absoluten Risikos in der Interventionsgruppe (und des entsprechenden 95% Konfidenzintervalls) wurde jeweils das absolute Risiko in der Kontrollgruppe und der berichtete relative Effekt zugrunde gelegt. Wenn für den relativen Effektschätzer mehrere Studien metaanalysiert wurden und das absolute Risiko manuell berechnet wurde (für Hazard ratios), ist jeweils referenziert, aus welcher Studie das absolute Risiko in der Kontrollgruppe stammt.

Relevanz des Endpunkts: Die Angaben zur Relevanz des jeweiligen Endpunkts entstammen der zu Beginn der Leitlinienentwicklung durchgeführten und oben dargestellten Befragung der Leitliniengruppe und von Patient*innen mit Analkarzinom. Bei Abweichungen zwischen der Bewertung der Relevanz durch die Patient*innen und die Leitliniengruppe ist dies dargestellt. Im Fall der Übereinstimmung der Bewertungen findet sich hier nur eine Angabe. Der GRADE-Methodik folgend werden hier drei verschiedene Kategorien unterschieden (1. **Kritische** Bedeutung, 2. **Wichtige** aber nicht entscheidende Bedeutung, 3. **Geringe** oder begrenzte Bedeutung), siehe auch obenstehendes Kapitel und Abbildung 1.

3. Ergebnisse

3.1. Anzahl Treffer und eingeschlossener Studien

Die systematische Literaturrecherche erfolgte am 25.10.2018. Es wurden 10325 Treffer identifiziert, nach Ausschluss der Dubletten 6963. Im Titel- und Abstract-Screening wurden 6577 Treffer ausgeschlossen. Die verbleibenden 386 Studien wurden im Volltext bewertet. Im Rahmen der Update-Recherche mit Suchdatum vom 18.07.2019 wurden nach Ausschluss von Dubletten 660 zusätzliche Treffer identifiziert, hiervon 57 im Titel- und Abstract-Screening eingeschlossen. Darüber hinaus wurden in der orientierenden Recherche identifizierte systematische Reviews und Leitlinien nach zusätzlichen Referenzen durchsucht, hierbei wurden insgesamt 33 Publikationen in das Titel- und Abstract-Screening einbezogen.

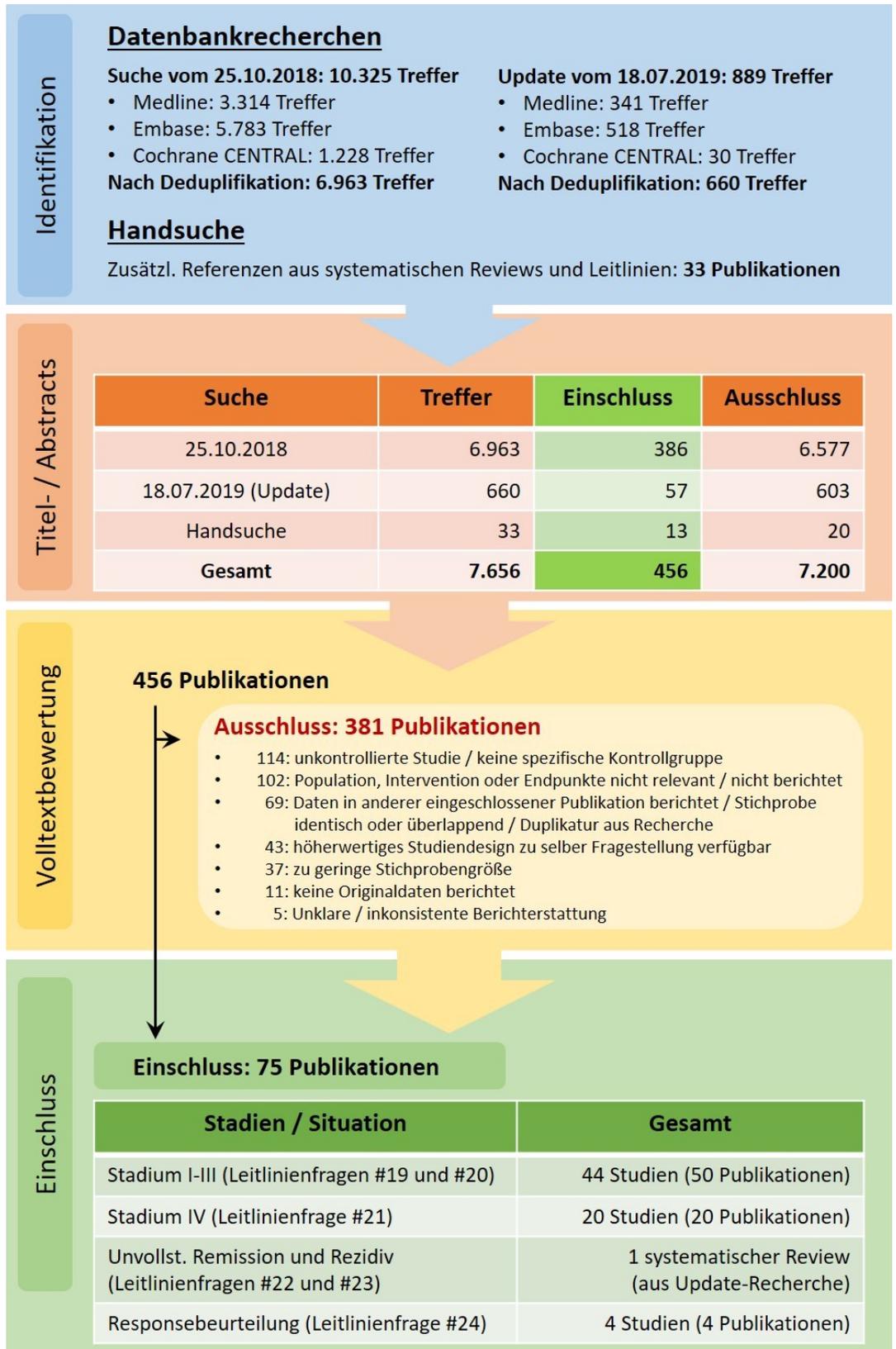
Während der ursprünglichen Literaturrecherche und -bewertung (vom 25.10.2018) wurden insgesamt 99 Publikationen zu 95 Studien eingeschlossen [Analkarzinom Stadium I-III: 36 Studien (40 Publikationen), metastasiertes Analkarzinom: 15 Studien, Residualtumor / Rezidiv nach primärer Behandlung: 44 Studien]. Im Rahmen der Update-Recherche wurde ein aktueller systematischer Review zum Thema Residualtumor/Rezidiv nach primärer Behandlung identifiziert [22], so dass die ursprünglich eingeschlossenen 44 Studien zu dieser Fragestellung nicht weiter berücksichtigt wurden und anstelle dessen der systematische Review verwendet wurde.

Insgesamt wurden letztlich 75 Publikationen eingeschlossen:

- **Stadium I-III** (Leitlinienfragen #19 und #20): 44 Studien (50 Publikationen)
- **Stadium IV** (Leitlinienfrage #21): 20 Studien (20 Publikationen)
- **Unvollständige Remission und Rezidiv** (Leitlinienfragen #22 und #23): 1 systematischer Review
- **Zeitpunkt der Responsebeurteilung** (Leitlinienfrage #24): 4 Studien (4 Publikationen)

Das PRISMA-Flowchart gibt den Prozess der Identifikation und Auswahl von Studien wider (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: PRISMA Flowchart, Identifikation und Auswahl von Studien



3.2. Analkarzinome der Stadien I-III

3.2.1. Lokale Exzision oder Radio(chemo)therapie in frühen Stadien?

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 [23-25] eingeschlossen. Für den Vergleich einer alleinigen lokalen Exzision mit einer Radiotherapie wurde eine vergleichende Beobachtungsstudie [26] eingeschlossen. Darüber hinaus schlossen wir zwei nicht-vergleichende Kohortenstudien [27, 28] ein (ausschließlich narrative Darstellung). Die wichtigsten Studiencharakteristika werden in der folgenden Tabelle (Tabelle 11) dargestellt.

Tabelle 11: Lokale Exzision oder Radio(chemo)therapie (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Chai et al. 2018 [23]</p> <p>Register-basierte vergleichende Kohortenstudie (US National Cancer Database, 2004-2012)</p>	<p>(A) Lokale Exzision alleine</p> <p>(B) Radiochemotherapie (nicht spezifiziert)</p>	<p>Stadium I Analkarzinome</p> <p>N=2243</p> <p>(A) MW Alter: 54,5 Jahre, 52,3% weiblich (B) MW Alter: 57,0 Jahre, 67,7% weiblich</p> <p>Tumgröße: ≤1 cm: 583/2243 (26,0%); >1 cm bis ≤2cm: 1115/2243 (49,7%); Unbekannt: 545/2243 (24,3%)</p>	<p>Keine Stratifizierung nach histologischem Grading, obwohl dieses zwischen den Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich war.</p> <p>Keine Angaben zum Einschluss bzw. zur Anzahl immun-kompromittierter Patient*innen.</p> <p>ROBINS-I: serious risk of bias</p>
<p>Chakrabarti et al. 2019 [24]</p> <p>Retrospektive vergleichende Kohortenstudie (chart review, basierend auf dem Krebsregister der Mayo Klinik, 1990-2016)</p>	<p>(A) Lokale Exzision alleine</p> <p>(B) Radiochemotherapie (2 Zyklen MMC+5-FU; 45-50,4 Gy in 25-28 F)</p>	<p>Stadium I Analkarzinome</p> <p>N=57</p> <p>(A) Mdn Alter: 64 Jahre, 92,3% weiblich (B) Mdn Alter: 87 Jahre, 84,1% weiblich</p> <p>Tumgröße: (A) Mdn 0,6cm (B) Mdn 1,5cm</p>	<p>Patient*innen in Gruppe (A) hatten kleinere Läsionen als diejenigen in Gruppe (B); die multivariaten Analysen berücksichtigen Tumgröße als Variable.</p> <p>Keine Angaben zum Einschluss bzw. zur Anzahl immun-kompromittierter Patient*innen.</p> <p>ROBINS-I: serious risk of bias</p>
<p>Jelinek et al. 2015 [25] (nur Konferenzabstract)</p> <p>Retrospektive vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 2004-2014)</p>	<p>(A) Lokale Exzision alleine</p> <p>(B) Radiochemotherapie (nicht spezifiziert)</p>	<p>Superfiziell invasives Plattenepithelkarzinom des Anus (SISCCA) und Stadium I Analkarzinom (max. 5mm Invasion und 10mm Durchmesser)</p> <p>N=25</p> <p>Mdn Alter: 57 Jahre, Geschlecht nicht berichtet (mindestens 19/25 männlich)</p> <p>19/25 HIV-positiv.</p>	<p>Nur als Konferenzabstract publiziert, wenige relevante Daten verfügbar.</p> <p>Überwiegender Anteil der Stichprobe HIV-positiv.</p> <p>ROBINS-I: serious risk of bias</p>
<p>Deshmukh et al. 2018 [26]</p> <p>Register-basierte vergleichende Kohortenstudie mit Propensity-Score Auswertung (US SEER und Medicaid Daten, 1992-2009)</p>	<p>(A) Lokale Exzision oder Ablation alleine</p> <p>(B) Radiotherapie (nicht spezifiziert)</p>	<p>Stadium I Analkarzinome, Pat > 65 Jahre</p> <p>N=94</p> <p>(A) Mdn Alter: 76 Jahre (B) Mdn Alter: 77 Jahre</p>	<p>Daten zum Vergleich von lokaler Exzision mit RCTx nicht eingeschlossen, da mögliche substanzielle Überschneidung der Datenbanken US SEER und US National Cancer Database, deren Ergebnisse von Chai et al. [23] berichtet wurden.</p> <p>Keine Daten zu Geschlecht, Tumgröße und histologischem Grading.</p> <p>ROBINS-I: moderate risk of bias</p>
<p>Greenall et al. 1985 [27]</p> <p>Retrospektive nicht-vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 1950-1978)</p>	<p>Lokale Exzision alleine</p>	<p>Analrandkarzinome verschiedener Stadien</p> <p>N=48, davon 31, die mit lokaler Exzision alleine behandelt wurden</p> <p>Mdn Alter: 56 Jahre, 56,3% weiblich</p> <p>Tumgröße: 0-2cm: 14/48 (29,2%);</p>	<p>Nicht-vergleichende Kohortenstudie; hier wurden die Daten aus der Gruppe eingeschlossen, die eine alleinige lokale Exzision erhielten. Keine Daten zu nodalen oder distanten Metastasen. Berücksichtigung verschiedener Stadien (nicht ausschließlich Stadium I-II). Baselinedaten beziehen sich auf die gesamte Kohorte (einschließlich derer die eine RCTx erhielten).</p> <p>Aufgrund des Erhebungszeitraums keine Vergleichbarkeit des Staging mit aktuellen Stagingverfahren.</p>

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
		2-5cm: 21/48 (43,8%); >5cm: 11/48 (22,9%); Nicht klassifiziert: 2/48 (4,2%)	Rationale für die Differenzierung von lokaler Behandlung und weitergehender Behandlung nicht berichtet. ROBINS-I: critical risk of bias
Kynaston et al. 2018 [28] (nur Konferenzabstract) Retrospektive nicht-vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 2007-2017)	Lokale Exzision alleine, in R1-Situation mit adjuvanter Radiochemotherapie	Stadium I und frühe Stadium II (Durchmesser bis 3cm) Analkarzinome N=42 Analkanal: 14/42 (33,3%), Analrand: 28/42 (66,7%) Mdn Alter: 63 Jahre, 69,0% weiblich	Nicht-vergleichende Kohortenstudie. Nur als Konferenzabstract publiziert, wenige relevante Daten verfügbar. ROBINS-I: critical risk of bias

Chai et al. [23] werteten Daten von Patient*innen mit Stadium I Analkanalkarzinom aus der US National Cancer Database aus. Chakrabarti et al. [24] werteten im Rahmen eines retrospektiven Chart-Reviews Daten von Patient*innen mit Stadium I Analkanalkarzinom der Mayo Klinik aus. Jelinek et al. [25] werteten retrospektiv Patientendaten (SISCCA oder Stadium I Analkarzinom) eines Zentrums aus. Deshmukh et al. [26] 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. [23] ausgewertet wurde, wurden aus der Publikation von Deshmukh et al. [26] 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. [29] Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den folgenden Summary of Findings-Tabellen (Tabelle 12, Tabelle 13) dargestellt.

Tabelle 12: Summary of Findings: Lokale Exzision oder Radiochemotherapie in frühen Stadien

Population: Patient*innen mit Analkarzinom in frühem Stadium (SISCCA, Stadium I)

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Lokale Exzision alleine

Vergleich: Radiochemotherapie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit Radiochemotherapie	Risikodifferenz mit lokaler Exzision alleine	
Gesamtüberleben	2300 Tln. mit Analkarzinom Stadium I aus 2 vergl. Kohortenstudien [23, 24]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	HR 1,07 (0,80 bis 1,44)	868 pro 1.000 (5-Jahres-OS)	9 weniger pro 1.000 (52 weniger bis 25 mehr)	Kritisch
Progressionsfreies Überleben	57 Tln. mit Analkarzinom Stadium I aus einer vergleichenden Kohortenstudie [24]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	HR 0,94 (0,09 bis 9,44)	830 pro 1.000 (5-Jahres-PFS)	9 mehr pro 1.000 (658 weniger bis 153 mehr)	Kritisch
Rezidiv	82 Tln. mit Analkarzinom (SISCCA oder Stadium I) aus 2 vergl. Kohortenstudien [24, 25]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b,c,d}	RR 1,26 (0,03 bis 45,83)	54 pro 1.000	14 mehr pro 1.000 (52 weniger bis 2402 mehr)	Kritisch (Krankheitsfreies Überleben)
Behandlungsassoziierte Todesfälle	57 Tln. mit Analkarzinom Stadium I aus einer vergl. Kohortenstudie [24]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	RR 0,46 (0,03 bis 8,36)	68 pro 1.000	37 weniger pro 1.000 (66 weniger bis 502 mehr)	Nicht bewertet

a. Hohes Risiko für systematische Verzerrung der Studienergebnisse.

b. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

c. I²=73%, gegenläufige Punktschätzer.

d. Studienteilnehmer teils HIV-positiv.

Tabelle 13: Summary of Findings: Lokale Exzision oder Radiotherapie in frühen Stadien

Population: Patient*innen mit Analkarzinom in frühem Stadium (Stadium I)**Setting:** Primäre Therapieentscheidung**Intervention:** Lokale Exzision alleine**Vergleich:** Radiotherapie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit Radiotherapie	Risikodifferenz mit lokaler Exzision alleine	
Gesamtüberleben	94 Tln. >65 Jahre mit Analkarzinom Stadium I aus einer vergl. Register-basier-ten Kohortenstudie [26]	⊕○○○ SEHR GERING ^a	HR 0,46 (0,20 bis 1,08)	610 pro 1.000 (5-Jahres-OS) [30]	187 mehr pro 1.000 (24 weniger bis 296 mehr)	Kritisch

a. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80).

Greenall et al. [27] 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 Baseline-daten 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. [28] werteten in einer retrospektiven Auswertung der Patientendaten eines Zentrums die Daten von 42 Patient*innen 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 Patient*innen. Bei Teilnehmer*innen mit Beteiligung des Analkanals waren R1-Resektionen häufiger (86%) als bei Teilnehmer*innen mit Analrandkarzinom (48%). Teilnehmer*innen mit R1-Resektion erhielten zusätzlich zur lokalen Exzision eine Radiochemotherapie.

Tabelle 14: Evidence-to-decision-Framework, Lokale Exzision oder Radio(chemo)therapie in frühen Stadien?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Aus Perspektive der Betroffenen ist die Frage von Relevanz, da eine alleinige Exzision von Analkarzinomen in frühen Stadien im Vergleich zu einer Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie für die Betroffenen mitunter einen weniger belastenden und in der Regel schneller abgeschlossenen Eingriff darstellt. Aus Public Health Perspektive ist die Frage ebenfalls relevant, da eine allein chirurgische Versorgung von Patient*innen mit Analkarzinom möglicherweise kosteneffektiver ist als die Durchführung einer Radiochemotherapie.	Expertenbewertung, Patientenbefragung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	<u>Lokale Exzision vs. Radiochemotherapie:</u> Keine statistisch signifikanten Unterschiede bezgl. OS und PFS (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING) <u>Lokale Exzision vs. Radiotherapie:</u> Keine statistisch signifikanten Unterschiede bezgl. OS (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING)	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	<u>Lokale Exzision vs. Radiochemotherapie:</u> Keine statistisch signifikanten Unterschiede bezgl. Rezidiv und Behandlungs-assoziierte Todesfälle (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING) <u>Lokale Exzision vs. Radiotherapie:</u> Keine Daten.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Es bestehen keine widersprüchlichen Ergebnisse hinsichtlich erwünschter und unerwünschter Effekte. Zu verschiedenen, als kritisch bewerteten Endpunkten (z.B. Lebensqualität, CFS, Stuhlinkontinenz, RFS, CR, EFS) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Keine statistisch signifikanten Unterschiede sowohl hinsichtlich erwünschter wie auch hinsichtlich unerwünschter Ereignisse; sehr geringes Vertrauen in die verfügbaren Daten.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend. Aus Expertensicht ist eine alleinige lokale Exzision in Hinblick auf die direkten Kosten möglicherweise dann kosteneffektiv, wenn daraus eine R0-Situation resultiert und eine adjuvante Radiochemotherapie nicht erforderlich ist.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	<p>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 [23, 26] 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 [23] (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 [26] (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. In der retrospektiven Auswertung von Kynaston et al. [28] zeigte sich, dass bei alleiniger Exzision im Analkanal häufiger eine R1 Situation resultiert als im Bereich des Analrands und somit eine adjuvante Radiochemotherapie bei initial geplanter alleiniger Exzision im Bereich des Analkanals häufiger erforderlich ist als im Bereich des Analrands.</p>	

3.2.2. Radiochemotherapie nach inkompletter Exzision?

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 lokalisiertem Analkarzinom (Stadium I und II), die nach inkompletter Exzision eine kombinierte Radiochemotherapie mit reduzierter Strahlendosis (30 Gy in 15 Fraktionen über 3 Wochen) erhielten. [31] Die Studiencharakteristika sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 15: Radiochemotherapie mit niedriger Strahlendosis nach inkompletter Exzision in frühen Stadien (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	methodische Bemerkungen
<p>Hatfield et al. 2008 [31]</p> <p>Retrospektive nicht-vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 2000-2006)</p>	<p>Radiochemotherapie mit 5-FU (1 000 mg/m², d1-4) + MMC (12 mg/m², d1); 30 Gy, 15 F; adjuvant nach einer inkompletten Exzision</p>	<p>Stadium I-II Analkarzinome nach inkompletter Exzision</p> <p>N=21</p> <p>Mdn Alter: 50 Jahre, 61,9% weiblich</p> <p>Analkanal: 10/21 (47,6%); Analrand: 8/21 (38,1%); Kanal + Rand: 3/21 (14,3%)</p> <p>1/21 HIV-positiv</p>	<p>Nicht-vergleichende Kohortenstudie.</p> <p>ROBINS-I: critical risk of bias</p>

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 Rezidivfreien 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.

Tabelle 16: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit niedriger Strahlendosis nach inkompletter Exzision in frühen Stadien?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	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.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	Vergleichende Daten liegen nicht vor. Aufgrund der Stichprobengröße der eingeschlossenen Studie lassen sich keine belastbaren Rückschlüsse treffen.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Vergleichende Daten liegen nicht vor. Aufgrund der Stichprobengröße der eingeschlossenen Studie lassen sich keine belastbaren Rückschlüsse treffen.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Vergleichende Daten liegen nicht vor. Aufgrund der Stichprobengröße der eingeschlossenen Studie lassen sich keine belastbaren Rückschlüsse treffen.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Vergleichende Daten liegen nicht vor. Aufgrund der Stichprobengröße der eingeschlossenen Studie lassen sich keine belastbaren Rückschlüsse treffen.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend. Aus Expertensicht hat eine Reduktion der Strahlendosis keine erheblichen Auswirkungen auf die entstehenden direkten Kosten.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	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 Patient*innen eines Zentrums. [31]	

3.2.3. 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) [32-34] 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 Analkanalkarzinom) [30, 35, 36] eingeschlossen. Die wichtigsten Studiencharakteristika sind in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 17).

Tabelle 17: Radiochemotherapie oder alleinige Radiochemotherapie (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Arnott et al. 1996 [32]; Northover et al. 2010 [34] [ACT I]</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studie (multi-centre, open-label)</p>	<p>(A) Radiotherapie alleine: 45 Gy in 20-25 Fraktionen + ggf. EBRT- oder BT-Boost mit 15-25 Gy</p> <p>(B) Radiochemotherapie: MMC (12 mg/m², d1 oder 8-10 mg/m², d1) + 5-FU (1000 mg/m², d1-4 und d29-32 oder 750 mg/m², d1-5 und d29-33); RTx wie in Gruppe (A)</p> <p>Pat. mit <50% Ansprechen nach 6 Wochen wurden radikal operiert.</p>	<p>Stadium II-III Analkarzinome</p> <p>N=585 randomisiert, 577 analysiert</p> <p>(A) Mdn Alter: 65 Jahre, 53% weiblich (B) Mdn Alter: 63 Jahre, 57% weiblich</p> <p>Analkanal: 431/ 577 (74,7%) Analrand: 134/577 (23,2%)</p> <p>T1: 71/577 (12,3%); T2: 191/577 (33,1%); T3: 220/577 (38,1%); T4: 73/577 (12,7%);</p> <p>N palpabel: 115/577 (19,9%);</p> <p>M1: 15/577 (2,6%)</p>	<p>Daten zum Analkanal und -rand nicht separat berichtet. Keine Daten zu den Stadien. Geschlechter nicht separat berichtet. Keine Daten zum Einschluss von HIV-positiven Patient*innen.</p> <p>RoB-II: some concerns</p>
<p>Bartelink et al. 1997 [33]</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studie (multi-centre, open-label)</p>	<p>(A) Radiotherapie alleine: 45 Gy in 25 Fraktionen + EBRT-Boost mit 15-20 Gy</p> <p>(B) Radiochemotherapie: MMC (15 mg/m², d1) + 5-FU (750 mg/m², d1-5 and d29-33); RTx wie in Gruppe (A)</p> <p>Pat. mit Progress oder ohne Ansprechen nach 6 Wochen wurden radikal operiert.</p>	<p>Stadium IIb-IIIc Analkarzinome</p> <p>N=110 randomisiert, 103 analysiert</p> <p>Alter < 60y: 56/103 (54,4%); Alter > 60y: 47/103 (45,6%); weiblich: 73/103 (70,9%)</p> <p>T1-2N1-3: 16/103 (15,5%); T3-4N0: 48/103 (46,6%); T3-4 N1-3: 37/103 (35,9%); TxNx: 2/103 (1,9%)</p>	<p>Daten zum Analkanal und -rand nicht separat berichtet. Keine Daten zu den Stadien. Keine Daten zum Einschluss von HIV-positiven Patient*innen.</p> <p>Besseres Überleben und lokoregionale Kontrolle bei Frauen im Vgl. zu Männern.</p> <p>RoB-II: high risk</p>
<p>Buckstein et al. 2018 [30]</p> <p>Register-basierte vergleichende Kohortenstudie mit Propensity-Score Auswertung (US SEER und Medicaid Daten, 1996-2011)</p>	<p>(A) Radiotherapie alleine (nicht spezifiziert)</p> <p>(B) Radiochemotherapie (5-FU-basiert, nicht weiter spezifiziert)</p>	<p>Stadium I Analkanalkarzinome, Pat > 55 und < 85 Jahre</p> <p>N=299</p> <p>(A) Mdn Alter: 72 Jahre, 74,7% weiblich (B) Mdn Alter: 72 Jahre, 72,5% weiblich</p> <p>Tumorgröße: ≤1cm: (A) 21/99 (21,2%); (B) 40/200 (20,0%); >1cm: (A) 46/99 (46,5%); (B) 82/200 (41,0%); Unbekannt: (A) 32/99 (32,3%); (B) 80/200 (40,0%)</p>	<p>Unklarer Anteil von Menschen mit HIV in Gruppe A; Gruppe B: 6%. Pat., die eine alleinige RTx erhielten waren älter, hatten mehr Komorbiditäten und terminales Nierenversagen.</p> <p>Keine Daten zu histologischem Grading.</p> <p>ROBINS-I: moderate risk of bias</p>
<p>De Bari et al. 2015 [35]</p> <p>Retrospektive vergleichende Kohortenstudie (two-centre chart review, 1992-2010)</p>	<p>(A) Radiotherapie alleine (nicht spezifiziert)</p> <p>(B) Radiochemotherapie (meist 5-FU-basiert, nicht weiter spezifiziert)</p>	<p>Stadium I-II Analkanalkarzinome mit oder ohne Randbeteiligung</p> <p>N=122</p> <p>(A) Mdn Alter: 75 Jahre, 82,7% weiblich (B) Mdn Alter: 65 Jahre, 84,3% weiblich</p> <p>T1 N0 M0: (A) 28,8%; (B) 12,9%; T2 N0 M0: (A) 71,2%; (B) 87,1%</p> <p>3/122 (2,5%) HIV-positiv</p>	<p>Keine randomisierte Zuteilung der Behandlungsgruppen, ggf. strukturelle Unterschiede zu berücksichtigen.</p> <p>Patient*innen in Gruppe (A) waren älter, hatten mehr T1-Tumore und einen schlechteren Performance-Status als diejenigen in Gruppe (B).</p> <p>ROBINS-I: serious risk of bias</p>

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Zilli et al. 2012 [36]</p> <p>Retrospektive vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 1976-2008)</p>	<p>(A) Radiotherapie alleine (nicht spezifiziert)</p> <p>(B) Radiochemotherapie: 5-FU (1 000 mg/m², d1-4) + MMC (10 mg/m², d1), zweiter Zyklus bei 51% der Pat.; RTx nicht weiter spezifiziert</p>	<p>Stadium I-II Analkarzinome</p> <p>N=146</p> <p>(A) MW Alter: 67,8 Jahre, 74,6% weiblich (B) MW Alter: 63,7 Jahre, 69,3% weiblich</p> <p>T1 N0 M0: (A) 31,0%; (B) 9,3%; T2 N0 M0: (A) 69,0%; (B) 90,7%</p> <p>Tumorgröße (A) MW: 2,9cm; (B) MW: 3,2cm</p>	<p>Keine randomisierte Zuteilung der Behandlungsgruppen, ggf. strukturelle Unterschiede zu berücksichtigen.</p> <p>Patient*innen in Gruppe (A) waren älter, hatten mehr T1-Tumore und häufiger eine Beteiligung des Analrands als diejenigen in Gruppe (B).</p> <p>ROBINS-I: serious risk of bias</p>

Aufgrund der abweichenden Studienpopulationen und Studiendesigns werden diese im Folgenden separat berichtet.

3.2.3.1. Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie in Stadium I-II?

Für den Vergleich von alleiniger Radiotherapie mit Radiochemotherapie bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-II wurden drei retrospektive vergleichende Beobachtungsstudien [30, 35, 36] eingeschlossen. Buckstein et al. [30] 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 [36] bzw. zwei [35] 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.

Tabelle 18: Summary of Findings: Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie (Stadium I-II)

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit Radiotherapie	Risikodifferenz mit Radiochemotherapie	
Gesamtüberleben	299 ältere Tln. mit Analkarzinom Stadium I aus 1 Register-basierten vergleichenden Kohortenstudie [30] (propensity-score Analyse)	⊕○○○ SEHR GERING ^a	HR 0,70 (0,48 bis 1,00)	610 pro 1.000 (5-Jahres-OS)	98 mehr pro 1.000 (0 bis 179 mehr)	Kritisch
	De Bari et al. [35] zeigten in einer Population von 122 Pat. mit Analkarzinomen der Stadien I-II (80,3% Stadium II) einen statistisch signifikanten Vorteil für Patient*innen, die eine Radiochemotherapie erhielten (88,1% vs. 69,6%, unklarer Zeitpunkt, p = 0,03).					
Krankheitsspezifisches Überleben	445 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-II aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [30, 36]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	HR 0,57 (0,29 bis 1,12)	840 pro 1.000 (5-Jahres-CSS)	65 mehr pro 1.000 (17 weniger bis 111 mehr)	Kritisch
	De Bari et al. [35] zeigten in einer Population von 122 Tln. mit Analkarzinomen der Stadien I-II (80,3% Stadium II) keinen statistisch signifikanten Vorteil für Patient*innen, die eine Radiochemotherapie erhielten (90,8% vs. 84,0%, unklarer Zeitpunkt, p = 0,22).					
Lokoregionale Kontrolle	146 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-II aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [36]	⊕○○○ SEHR GERING ^{d,e}	RR 1,12 (0,96 bis 1,29)	789 pro 1.000	95 mehr pro 1.000 (32 weniger bis 229 mehr)	Kritisch
	De Bari et al. [35] zeigten in einer Population von 122 Tln. mit Analkarzinomen der Stadien I-II (80,3% Stadium II) einen statistisch signifikanten Vorteil für Patient*innen, die eine Radiochemotherapie erhielten (83,1% vs. 73,3%, unklarer Zeitpunkt, p = 0,03).					

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-II

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Kombinierte Radiochemotherapie

Vergleich: Alleinige Radiotherapie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit Radiotherapie	Risikodifferenz mit Radiochemotherapie	
Rezidivfreies Überleben	445 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-II aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [30, 36]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,c}	HR 0,70 (0,37 bis 1,34)	820 pro 1.000	50 mehr pro 1.000 (54 weniger bis 109 mehr)	Kritisch
	De Bari et al. [35] zeigten in einer Population von 122 Tln. mit Analkarzinomen der Stadien I-II (80,3% Stadium II) einen signifikanten Vorteil bzgl. des Endpunkts „Krankheitsfreies Überleben“ für Patient*innen, die eine alleinige Radiotherapie erhielten (78,5% vs. 60,0%, unklarer Zeitpunkt, p = 0,004).					
Stomafreies Überleben	299 ältere Tln. mit Analkarzinom Stadium I aus 1 Register-basierten vergleichenden Kohortenstudie [30] (propensity-score Analyse)	⊕○○○ SEHR GERING ^c	HR 1,10 (0,49 bis 2,46)	799 pro 1.000 (5-Jahres-CFS) [36]	19 weniger pro 1.000 (224 weniger bis 97 mehr)	Kritisch
	De Bari et al. [35] zeigten in einer Population von 122 Tln. mit Analkarzinomen der Stadien I-II (80,3% Stadium II) einen signifikanten Vorteil für Patient*innen, die eine Radiochemotherapie erhielten (91,6% vs. 70,4%, unklarer Zeitpunkt, p = 0,001), während Zilli et al. [36] keinen signifikanten Unterschied fanden (5-Jahres-CFS: 84,6% vs. 79,9%, p = 0,567).					
Schmerzen	299 ältere Tln. mit Analkarzinom Stadium I aus 1 Register-basierten vergleichenden Kohortenstudie [30] (propensity-score Analyse)	⊕⊕○○ GERING ^{f,h}	OR 2,50 (1,10 bis 5,68)*	1 pro 1.000	1 mehr pro 1.000 (0 weniger bis 2 mehr)	Nicht bewertet

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-II

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Kombinierte Radiochemotherapie

Vergleich: Alleinige Radiotherapie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit Radiotherapie	Risikodifferenz mit Radiochemotherapie	
Grad 3/4 Spät-morbidität	146 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-II aus 1 vergleichenden Kohortenstudie[36]	⊕○○○ SEHR GERING ^{c,d}	RR 1,51 (0,74 bis 3,11)	141 pro 1.000	72 mehr pro 1.000 (37 weniger bis 297 mehr)	Kritisch
Akute kutane Toxizität (Grad 3/4)	122 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-II aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [35]	⊕○○○ SEHR GERING ^{c,d}	RR 0,46 (0,16 bis 1,34)	154 pro 1.000	83 weniger pro 1.000 (129 weniger bis 52 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Radiodermatitis]
Späte kutane Toxizität (Grad 3/4)	122 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-II aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [35]	⊕○○○ SEHR GERING ^{c,d,g}	RR 0,25 (0,01 bis 5,99)	19 pro 1.000	14 weniger pro 1.000 (19 weniger bis 96 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Radiodermatitis]
Erbrechen	299 ältere Tln. mit Analkanal-karzinom Stadium I aus 1 Register-basierten vergleichenden Kohortenstudie [30] (propensity-score Analyse)	⊕⊕⊕○ MODERAT ^h	OR 3,40 (1,80 bis 6,42)*	1 pro 1.000	1 mehr pro 1.000 (0 weniger bis 3 mehr)	Nicht bewertet
Akute anorektale Toxizität (Grad 3/4)	122 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-II aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [35]	⊕○○○ SEHR GERING ^{c,d}	RR 0,74 (0,16 bis 3,53)	58 pro 1.000	15 weniger pro 1.000 (48 weniger bis 146 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Proktitis, Analtensose]
Späte anorektale Toxizität (Grad 3/4)	122 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-II aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [35]	⊕○○○ SEHR GERING ^{c,d}	RR 0,62 (0,20 bis 1,92)	115 pro 1.000	44 weniger pro 1.000 (92 weniger bis 106 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Proktitis, Analtensose]

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-II

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Kombinierte Radiochemotherapie

Vergleich: Alleinige Radiotherapie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit Radiotherapie	Risikodifferenz mit Radiochemotherapie	
Proktitis (Spät-morbidität)	299 ältere TIn. mit Analkanal-karzinom Stadium I aus 1 Register-basierten vergleichenden Kohortenstudie [30] (propensity-score Analyse)	⊕⊕○○ GERING ^{f,h}	OR 2,10 (1,20 bis 3,67)*	1 pro 1.000	1 mehr pro 1.000 (0 weniger bis 1 mehr)	Wichtig
Akute Toxizität Blase / Vulva (Grad 3/4)	122 TIn. mit Analkarzinom Stadium I-II aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [35]	⊕○○○ SEHR GERING ^{c,d}	RR 3,73 (0,18 bis 76,13)	1 pro 1.000	3 mehr pro 1.000 (1 weniger bis 72 mehr)	Nicht bewertet
Späte Toxizität Blase / Vulva (Grad 3/4)	122 TIn. mit Analkarzinom Stadium I-II aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [35]	Relatives Risiko nicht ermittelbar bei 0 Ereignissen in jeder Gruppe		0 pro 1.000	-	Nicht bewertet
Neutropenie	299 ältere TIn. mit Analkanal-karzinom Stadium I aus 1 Register-basierten vergleichenden Kohortenstudie [30] (propensity-score Analyse)	⊕⊕⊕○ ^h MODERAT	OR 4,0 (1,6 bis 10,0)*	1 pro 1.000	2 mehr pro 1.000 (0 weniger bis 5 mehr)	Nicht bewertet

a. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,8).

b. Moderates bis hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse.

c. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80; 1,25).

d. Hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse.

e. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).

f. Konfidenzintervall umfasst den minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).

g. Sehr breites Konfidenzintervall; umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80; 1,25).

h. Großer, statistisch signifikanter Effekt.

* statistisch signifikanter Unterschied.

3.2.3.2. Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie in Stadium II-III?

Für den Vergleich von alleiniger Radiotherapie mit Radiochemotherapie bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien II-III wurden zwei multizentrische RCTs [32-34] 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).

Tabelle 19: Summary of Findings: Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie (Stadium II-III)

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien II-III
Setting: Primäre Therapieentscheidung
Intervention: Kombinierte Radiochemotherapie
Vergleich: Alleinige Radiotherapie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effekt-schätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit Radiotherapie	Risikodifferenz mit Radiochemotherapie	
Gesamtüberleben	680 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 2 RCTs [32, 33]	⊕⊕○○ GERING ^{a,b}	HR 0,85 (0,70 bis 1,02)	530 pro 1.000 (5-Jahres-OS)	53 mehr pro 1.000 (7 weniger bis 111 mehr)	Kritisch
Krankheitsspezifische Mortalität	577 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [34]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^c	HR 0,67 (0,51 bis 0,88)*	418 pro 1.000 (5-Jahres-CSM)	139 weniger pro 1.000 (46 bis 223 weniger)	Kritisch
Vollständiges Ansprechen (6 Wo nach Behandlung)	103 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [33]	⊕⊕○○ GERING ^{d,e}	RR 1,49 (1,12 bis 1,99)*	540 pro 1.000	264 mehr pro 1.000 (65 bis 533 mehr)	Kritisch
Rezidiv, Residuum, Interventionsbedarf	680 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 2 RCTs [32, 33]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,58 (0,48 bis 0,70)*	474 pro 1.000	199 weniger pro 1.000 (142 bis 246 weniger)	Kritisch [Bewertung für Lokales Versagen]
Rezidivfreies Überleben	577 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [34]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^c	HR 0,70 (0,58 bis 0,84)*	337 pro 1.000	130 mehr pro 1.000 (64 bis 195 mehr)	Kritisch
Ereignisfreies Überleben	103 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [33]	⊕⊕○○ GERING ^{d,f}	HR 0,80 (0,49 bis 1,29)	170 pro 1.000 (5-Jahres-EFS)	76 mehr pro 1.000 (64 weniger bis 242 mehr)	Kritisch

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien II-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Kombinierte Radiochemotherapie

Vergleich: Alleinige Radiotherapie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit Radiotherapie	Risikodifferenz mit Radiochemotherapie	
Stomafreies Überleben	680 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 2 RCTs [33, 34]	⊕⊕○○ GERING ^{a,c}	HR 0,71 (0,53 bis 0,95)*	368 pro 1.000 (5-Jahres-CFS)	124 mehr pro 1.000 (19 bis 221 mehr)	Kritisch
Therapieassoziierte Todesfälle	680 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 2 RCTs [32, 33]	⊕⊕○○ GERING ^{a,f}	RR 1,84 (0,59 bis 5,74)	12 pro 1.000	10 mehr pro 1.000 (5 weniger bis 56 mehr)	Nicht bewertet
Frühmorbidity	577 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [32]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^e	RR 1,24 (1,03 bis 1,50)*	386 pro 1.000	93 mehr pro 1.000 (12 mehr bis 193 mehr)	Wichtig
Spätmorbidity	577 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [32]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^g	RR 1,10 (0,90 bis 1,35)	379 pro 1.000	38 mehr pro 1.000 (38 weniger bis 133 mehr)	Kritisch
Kutane Toxizität (Gesamt)	577 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [32]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^g	RR 1,19 (0,93 bis 1,54)	267 pro 1.000	51 mehr pro 1.000 (19 weniger bis 144 mehr)	Wichtig
Grad 3/4 bzw. schwere Dermatitis	680 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 2 RCTs [32, 33]	⊕⊕○○ GERING ^{a,g}	RR 1,19 (0,91 bis 1,55)	193 pro 1.000	37 mehr pro 1.000 (17 weniger bis 106 mehr)	[Bewertungen für Radiodermatitis]

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien II-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Kombinierte Radiochemotherapie

Vergleich: Alleinige Radiotherapie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit Radiotherapie	Risikodifferenz mit Radiochemotherapie	
Radionekrose, Ulzeration	577 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [32]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^f	RR 1,25 (0,69 bis 2,26)	63 pro 1.000	16 mehr pro 1.000 (20 weniger bis 80 mehr)	
Schwere Fibrose	103 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [33]	⊕⊕○○ GERING ^{d,f}	RR 0,76 (0,18 bis 3,25)	77 pro 1.000	18 weniger pro 1.000 (63 weniger bis 173 mehr)	
Späte kutane Toxizität	577 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [32]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^f	RR 1,23 (0,87 bis 1,73)	165 pro 1.000	38 mehr pro 1.000 (21 weniger bis 120 mehr)	
Gastrointestinale Toxizität	577 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [32]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^f	RR 1,15 (0,78 bis 1,71)	137 pro 1.000	21 mehr pro 1.000 (30 weniger bis 97 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 Diarrhoe bzw. schwere GI Toxizität	680 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 2 RCTs [32, 33]	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^{a,i}	RR 2,65 (1,26 bis 5,55)*	27 pro 1.000	44 mehr pro 1.000 (7 mehr bis 122 mehr)	Nicht bewertet
Rektale Stenose	103 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [33]	⊕⊕○○ GERING ^{d,f}	RR 1,53 (0,27 bis 8,77)	38 pro 1.000	20 mehr pro 1.000 (28 weniger bis 299 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Analstenose]

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien II-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Kombinierte Radiochemotherapie

Vergleich: Alleinige Radiotherapie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effekt-schätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit Radiotherapie	Risikodifferenz mit Radiochemotherapie	
Anale Ulzeration	103 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [33]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{d,e,i}	RR 4,59 (1,04 bis 20,21)*	38 pro 1.000	138 mehr pro 1.000 (2 mehr bis 739 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Radiodermatitis]
Späte gastrointestinale Toxizität	577 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [32]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^g	RR 1,06 (0,82 bis 1,38)	270 pro 1.000	16 mehr pro 1.000 (49 weniger bis 103 mehr)	Nicht bewertet
Urogenitale Toxizität (Gesamt)	577 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [32]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^f	RR 1,50 (0,76 bis 2,96)	46 pro 1.000	23 mehr pro 1.000 (11 weniger bis 89 mehr)	Nicht bewertet
Schwere urogenitale unerwünschte Wirkungen	577 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [32]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^f	RR 2,93 (0,31 bis 27,98)	4 pro 1.000	7 mehr pro 1.000 (2 weniger bis 95 mehr)	Nicht bewertet
Späte urogenitale unerwünschte Wirkungen	577 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [32]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^f	RR 0,92 (0,50 bis 1,73)	67 pro 1.000	5 weniger pro 1.000 (33 weniger bis 49 mehr)	Nicht bewertet
Leukopenie	577 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [32]	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^{h,i}	RR 38,07 (2,31 bis 627,52)*	1 pro 1.000	37 mehr pro 1.000 (1 bis 627 mehr)	Nicht bewertet

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien II-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Kombinierte Radiochemotherapie

Vergleich: Alleinige Radiotherapie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effekt- schätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit Radiothera- pie	Risikodifferenz mit Radioche- motherapie	
Thrombozytopenie	577 Tln. mit Analkarzi- nom Stadium II-III aus 1 RCT [32]	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^{h, i}	RR 28,31 (1,70 bis 472,29)*	1 pro 1.000	27 mehr pro 1.000 (1 bis 471 mehr)	Nicht be- wertet

a. Moderates bis hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse.

b. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,8).

c. Konfidenzintervall umfasst den minimal bedeutsamen Unterschied (0,8).

d. Hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse.

e. Konfidenzintervall umfasst den minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).

f. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80; 1,25).

g. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).

h. Sehr breites Konfidenzintervall.

i. Großer, statistisch signifikanter Effekt.

* statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 20: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Aus Perspektive der Betroffenen ist die Frage von Relevanz, da eine alleinige Radiotherapie von Analkarzinomen im Vergleich zu einer kombinierten Radiochemotherapie für die Betroffenen mitunter einen weniger belastenden Eingriff darstellt.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	<p><u>Stadium I-II</u> Keine statistisch signifikanten Unterschiede bezgl. OS, CSM, LRC, RFS, CFS (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING). Teils unklare und heterogene Datenlage mit widersprüchlichen Ergebnissen.</p> <p><u>Stadium II-III</u> Unter kombinierter Radiochemotherapie statistisch signifikante Vorteile bzgl. CSM, CR, RFS, CFS (GRADE: ⊕⊕○○ GERING bis ⊕⊕⊕○ MODERAT), kein statistisch signifikanter Vorteil bzgl. OS (GRADE: ⊕⊕○○ GERING).</p>	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	<p><u>Stadium I-II</u> Unter kombinierter Radiochemotherapie signifikant häufigeres Auftreten von Schmerzen, Erbrechen, Proktitis und Neutropenie (GRADE: ⊕⊕○○ GERING bis ⊕⊕⊕○ MODERAT, jeweils geringe absolute Differenzen). Keine stat. sign. Unterschiede hinsichtlich Grad 3-4 Spät-morbidität, früher und später kutaner sowie akuter anorektaler Toxizität (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING).</p> <p><u>Stadium II-III</u> Unter kombinierter Radiochemotherapie signifikant häufigeres Auftreten von Frühmorbidität, später kutaner Toxizität, Diarrhoe / schwerer GI-Toxizität, analer Ulzeration, Leukopenie und Thrombozytopenie (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERAT bis ⊕⊕⊕⊕ HOCH).</p>	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Die erwünschten Effekte wurden hinsichtlich der Relevanz der jeweiligen Endpunkte überwiegend als „kritisch“ bewertet, die auftretenden unerwünschten Effekte überwiegend als „wichtig, aber nicht kritisch“. Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Lebensqualität, Stuhlinkontinenz, PFS) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	<p><u>Stadium I-II</u>: Keine statistisch signifikanten Vorteile der kombinierten Radiochemotherapie bei zugleich bestehenden unerwünschten Effekten. Geringes Vertrauen in die Datenlage.</p> <p><u>Stadium II-III</u>: Statistisch signifikante Vorteile bezüglich verschiedener kritischer Endpunkte bei zugleich bestehenden unerwünschten Effekten bzgl. verschiedener „wichtiger aber nicht kritischer“ Endpunkte.</p>	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend. Aus Expertensicht wäre eine alleinige Radiotherapie in Hinblick auf die direkten Kosten nur dann kosteneffektiv, wenn daraus keine häufigere Interventionsbedürftigkeit entstünde. Hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven, Residuen oder sonstigem Interventionsbedarf zeigt sich jedoch in beiden eingeschlossenen RCTs ein signifikant selteneres Auftreten unter kombinierter Radiochemotherapie.	Expertenbewertung

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	<p><u>Stadium I</u> Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für eine alleinige Radiotherapie oder für eine kombinierte Radiochemotherapie bei Patient*innen mit lokalisierten Stadien des Analkarzinoms (<u>Stadium I-II</u>) formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich ausschließlich auf die retrospektive Auswertung der Daten von Patient*innen aus einem US-amerikanischen Register (propensity-score adjustiert) [30] sowie dreier Zentren [35, 36]. Insbesondere <u>für ältere Patient*innen</u> (56-85 Jahre) mit <u>Stadium I</u> 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*innen mehrheitlich Stadium II Analkarzinome aufwiesen [35, 36], 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.</p> <p><u>Stadium II-III</u> Es liegen zwei RCTs [32-34] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für eine alleinige Radiotherapie oder für eine kombinierte Radiochemotherapie bei Patient*innen mit lokoregionalen Stadien des Analkarzinoms (<u>Stadium II-III</u>) 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 Effektivitätspunkte (krankheits-spezifische Mortalität, lokales 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 (Frühmortalität, Diarrhoe, späte kutane Toxizität, anale Ulzeration, Hämatotoxizität).</p>	

3.2.4. Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit 5-FU alleine?

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin mit einer Radiochemotherapie ausschließlich mit 5-FU bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III wurde eine multizentrische RCT [37] 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.

Tabelle 21: Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit 5-FU alleine (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
Flam et al. 1996 [37] Randomisierte kontrollierte Studie (multi-centre, open-label)	(A) 5-FU (1 000 mg/m ² , d1-4 und d29-32) (B) MMC (10 mg/m ² , d1 + d29) + 5-FU (1 000 mg/m ² , d1-4 und d29-32) [zweiter MMC Zyklus reduziert auf 7,5mg/m ² bei reduzierter Zellzahl] In beiden Armen: 45-50,4 Gy / 25 Fraktionen über 5 Wochen ohne Pause (bis 10d Pause bei schweren Hautreaktionen)	Stadium I-III Analkarzinome N=310 randomisiert, 291 analysiert (A) Mdn Alter: 59 Jahre, 60,7% weiblich (B) Mdn Alter: 62,5 Jahre, 69,9% weiblich T1: 44/291 (15,1%); T2: 111/291 (38,1%); T3: 109/291 (37,5%); T4: 27/291 (9,3%); N0: 240/291 (82,5%); N1: 50/291 (17,2%); Nx: 1/291 (0,3%);	Keine Daten zum Einschluss von HIV-positiven oder anderweitig immunkompromittierten Patient*innen. RoB-II: some concerns

Tabelle 22: Summary of Findings: Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit 5-FU alleine

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit 5-FU	Risikodifferenz mit 5-FU + MMC	
Gesamtüberleben	291 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [37]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	HR 0,76 (0,47 bis 1,21)	670 pro 1.000 (4-Jahres-OS)	68 mehr pro 1.000 (54 weniger bis 158 mehr)	Kritisch
Vollständiges Ansprechen (Negative Biopsie nach 6 Wochen)	291 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [37]	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 1,03 (0,92 bis 1,15)**	793 pro 1.000	24 mehr pro 1.000 (63 weniger bis 119 mehr)	Kritisch
Rezidivfreies Überleben	291 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [37]	⊕⊕⊕⊕ HOCH	HR 0,50 (0,33 bis 0,76)*	510 pro 1.000 (4-Jahres-RFS)	204 mehr pro 1.000 (93 bis 291 mehr)	Kritisch
Stomafreies Überleben	291 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [37] Die stratifizierte Analyse nach T-Klassifikation im Rahmen der Publikation zeigt, dass der signifikante Vorteil des kombinierten Chemotherapie-Regimes hinsichtlich des Stoma-freien Überlebens v.a. für T3- und T4-Tumoren, nicht jedoch für T1- und T2-Tumoren, gilt.	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	HR 0,59 (0,39 bis 0,90)*	590 pro 1.000 (4-Jahres-SFÜ)	162 mehr pro 1.000 (36 bis 259 mehr)	Kritisch
Therapieassoziierte Todesfälle	291 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [37]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^c	RR 3,97 (0,45 bis 35,12)	7 pro 1.000	20 mehr pro 1.000 (4 weniger bis 235 mehr)	Nicht bewertet

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C

Vergleich: Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit 5-FU	Risikodifferenz mit 5-FU + MMC	
Frühmorbidity	291 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [37]	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 2,88 (1,46 bis 5,69)*	69 pro 1.000	130 mehr pro 1.000 (32 bis 323 mehr)	Wichtig
Spät morbidity	291 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [37]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^d	RR 6,95 (0,87 bis 55,80)	7 pro 1.000	41 mehr pro 1.000 (1 weniger bis 378 mehr)	Kritisch
Grad 4 Toxizität (früh und spät)	291 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [37]	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 3,38 (1,73 bis 6,58)*	69 pro 1.000	164 mehr pro 1.000 (50 bis 385 mehr)	Nicht bewertet

a. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,8).

b. Konfidenzintervall umfasst den minimal bedeutsamen Unterschied (0,8).

c. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80; 1,25).

d. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).

* statistisch signifikanter Unterschied

** enges Konfidenzintervall um die Gleichwertigkeitslinie.

Tabelle 23: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit 5-FU alleine?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Aus Perspektive der Betroffenen ist die Frage von Relevanz, da eine Radiochemotherapie mit 5-FU alleine im Vergleich zu einer Radiochemotherapie mit MMC + 5-FU für die Betroffenen möglicherweise weniger belastend, aber auch weniger effektiv ist.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	Unter Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU statistisch signifikante Vorteile bzgl. RFS und CFS (GRADE: ⊕⊕⊕ MODERAT bis ⊕⊕⊕ HOCH); Gleichwertigkeit bzgl. CR (GRADE: ⊕⊕⊕ HOCH); kein statistisch signifikanter Vorteil bzgl. OS (GRADE: ⊕⊕⊕ MODERAT).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Unter Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Frühmorbidity und Grad 4 Toxizität (früh und spät), kein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Therapieassoziierten Todesfällen und Spätmorbidity (GRADE: ⊕⊕⊕ MODERAT bis ⊕⊕⊕ HOCH).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Die erwünschten Effekte wurden hinsichtlich der Relevanz der jeweiligen Endpunkte überwiegend als „kritisch“ bewertet, die auftretenden unerwünschten Effekte überwiegend als „wichtig, aber nicht kritisch“. Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Lebensqualität, Stuhlinkontinenz, PFS, EFS) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Statistisch signifikante Vorteile bezüglich verschiedener kritischer Endpunkte bei zugleich bestehenden unerwünschten Effekten bzgl. verschiedener wichtiger aber nicht kritischer Endpunkte.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend. Aus Expertensicht wäre eine Radiochemotherapie in Hinblick auf die direkten Kosten nur dann kosteneffektiv, wenn daraus keine häufigere Interventionsbedürftigkeit entstünde. Hinsichtlich des Auftretens der Erforderlichkeit einer Colostomie, APR oder sonstigen chirurgischen Interventionen zeigt sich jedoch eine statistisch signifikant niedrigere Rate für die Radiochemotherapie mit MMC + 5-FU im Vergleich zu 5-FU. [37]	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	Es liegt eine RCT [37] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für eine Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin oder für eine Radiochemotherapie nur mit 5-FU bei Patient*innen mit lokoregionalen Stadien des Analkarzinoms (Stadium I-III) erstellt werden kann. Zusammenfassend zeigen sich – bei gleichzeitig bestehender Äquivalenz der beiden Regime hinsichtlich des lokalen Ansprechens – signifikante Vorteile bezüglich des	

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
	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. [37] Zugleich bestehen Nachteile des kombinierten Therapie-Regimes hinsichtlich einer häufiger auftretenden Frühmorbidity sowie der frühen und späten Grad 4 Toxizität (GRADE: hohes Vertrauen in die Effektschätzer).	

3.2.5. 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 Analkanalkarzinom der Stadien I-III wurde eine monozentrische RCT [38] eingeschlossen, in der Ergebnisse von 26 Teilnehmer*innen berichtet wurden. Zu dieser Studie liegt jedoch ausschließlich eine Publikation als Konferenzabstract vor, eine entsprechende Publikation der Daten in einer begutachteten Fachzeitschrift wurde nicht gefunden. 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).

Tabelle 24: Radiochemotherapie mit 5-FU und CDDP oder mit CDDP alleine (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Gerard et al. 1999 [38]</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studie (single-centre, open-label)</p>	<p>(A) 5-FU (1800 mg/m², d1-4) + CDDP (80 mg/m², d2)</p> <p>(B) CDDP (30 mg/m², d1-3)</p> <p>In beiden Armen: direktes perineales Feld: 30 Gy / 10 F (12d); sakrale Felder: 18 Gy / 6 F (3 Wochen); 15-25 Gy Brachytherapie-Boost mit Iridium Implantat</p>	<p>Stadium I-III Analkanalkarzinome</p> <p>N=26</p> <p>(A) Mdn Alter: 65 Jahre, 84,6% weiblich</p> <p>T1-2: 9/13 (69,2%); T3-4: 4/13 (30,8%) N0: 7/13 (53,8%); N1-3: 6/13 (46,2%)</p> <p>(B) Mdn Alter: 66 Jahre, 84,6% weiblich</p> <p>T1-2: 10/13 (76,9%); T3-4: 3/13 (23,1%) N0: 6/13 (46,2%); N1-3: 7/13 (53,8%)</p>	<p>Keine Daten zum Einschluss von HIV-positiven oder anderweitig immunkompromittierten Patient*innen. Wenige Baseline-Daten berichtet.</p> <p>Nur Konferenzabstract vorliegend</p> <p>RoB-II: serious concerns</p>

Tabelle 25: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit 5-FU und CDDP oder mit CDDP alleine

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III
Setting: Primäre Therapieentscheidung
Intervention: Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin
Vergleich: Radiochemotherapie mit Cisplatin

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit CDDP	Risikodifferenz mit CDDP + 5-FU	
Gesamtüberleben nach 4 Jahren	26 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [38]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	RR 1,00 (0,80 bis 1,25)**	923 pro 1.000	0 weniger pro 1.000 (185 weniger bis 231 mehr)	Kritisch
Vollständiges Ansprechen 2 Monate nach Behandlung	26 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [38]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	RR 0,92 (0,69 bis 1,21)	923 pro 1.000	74 weniger pro 1.000 (286 weniger bis 194 mehr)	Kritisch
Grad 3 Morbidität	26 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [38]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	RR 5,00 (0,26 bis 95,02)	4 pro 1.000	15 mehr pro 1.000 (3 weniger bis 362 mehr)	Nicht bewertet

a. Hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse. Keine peer-reviewed Volltext-Publikation verfügbar. Die Stichprobengröße lässt fraglich erscheinen, ob es sich um eine echte RCT handelt. Die Qualitätsbewertung basiert daher auf den Regeln einer GRADE-Bewertung bei Beobachtungsstudien.

b. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80; 1,25).

c. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80).

** enges Konfidenzintervall um die Gleichwertigkeitslinie.

Tabelle 26: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit 5-FU und CDDP oder mit CDDP alleine?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Nein.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	Unter Radiochemotherapie mit 5-FU und CDDP Gleichwertigkeit bzgl. OS (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING); kein statistisch signifikanter Vorteil bzgl. CR (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Grad 3 Morbidität (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Keine statistisch signifikanten Unterschiede für die in der Studie untersuchten Endpunkte. Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Lebensqualität, Stuhlinkontinenz, PFS, EFS) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Keine statistisch signifikanten Unterschiede.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	Es liegt eine RCT [38] 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).	

3.2.6. Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit CDDP und 5-FU?

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 [39-42] eingeschlossen. Bei der Studie ACT II [40, 42] 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 [39, 41], 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.

Tabelle 27: Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit CDDP und 5-FU (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Ajani et al. 2008 [39], Gunderson et al. 2012 [41] [RTOG 98-11]</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studie (multi-centre, open-label)</p>	<p>(A) 5-FU (1 000 mg/m², d1-4 und d29-32) + MMC (10 mg/m², d1 + 29)</p> <p>(B) 5-FU (1 000 mg/m², d1-4, d29-32, d57-60 und d85-88) +CDDP (75 mg/m², d1, 29, 57, 85). Bei Grad 4 Neutropenie oder febriler Neutropenie Dosisreduktion von 5-FU und CDDP um 50%</p> <p>In beiden Armen: 45 Gy / 25 Fraktionen [Gruppe B: Start an d57] + Boost mit 10-14 Gy / 10 Fraktionen bei T3, T4, N+ oder T2 mit Residuum</p>	<p>Stadium II-III Analkarzinome</p> <p>N=682 randomisiert, 644 analysiert</p> <p>Analkanal: 422/644 (65,5%); Analkanal + -rand: 130/644 (20,2%); Analrand: 15/644 (2,3%); Prox, d. Linea dentata: 76/644 (11,8%);</p> <p>(A) Mdn Alter: 55 Jahre, 68,8% weiblich (B) Mdn Alter: 55 Jahre, 69,7% weiblich</p> <p>T2: 416/644 (64,6%); T3: 170/644 (26,4%); T4: 58/644 (9,0%);</p> <p>N0: 448/644 (69,6%); N1: 64/644 (9,9%); N2: 79/644 (12,3%); N3: 24/644 (3,7%); Nx: 29/644 (4,5%);</p> <p>Stadium I: 302/644 (46,9%); Stadium II: 115/644 (17,9%); Stadium III: 57/644 (8,9%); Stadium IV: 143/644 (22,2%) [AJCC Klassifikation 2002]</p>	<p>Keine separate Analyse oder Darstellung von Ergebnissen verschiedener Stadien. Zugleich wird angegeben, dass T>2 und N1 prognostische Faktoren für OS und DFS waren, nicht jedoch die Tumorlokalisierung. Unklare Baseline-daten: trotz des Ausschlusses von T1- und M1-Pat. wurde ein erheblicher Anteil der Pat. als Stadium I bzw. Stadium IV klassifiziert.</p> <p>RoB-II: some concerns</p>
<p>James et al. 2013 [42], Glynne-Jones et al. 2014 [40] [ACT II]</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studie (2x2 faktoriell, multi-centre, open-label)</p>	<p>(A) 5-FU (1 000 mg/m², d1-4 und d29-32) + MMC (12 mg/m², d1)</p> <p>(B) 5-FU (1 000 mg/m², d1-4, d29-32, d71-74 und d92-95) + MMC (12 mg/m², d1) + CDDP 60mg/m², d71, 92)</p> <p>(C) 5-FU (1 000 mg/m², d1-4 und d29-32) + CDDP (60 mg/m², d1, 29)</p> <p>(D) 5-FU (1 000 mg/m², d1-4, d29-32, d71-74 und d92-95) + CDDP (60 mg/m², d1, 29, 71, 92)</p>	<p>Stadium I-III Analkarzinome</p> <p>N=940 randomisiert</p> <p>Analkanal: 787/940 (83,7%); Analrand: 132/940 (14,0%); Lokalisation unbekannt: 21/940 (2,2%)</p> <p>(A) Mdn Alter: 60 Jahre, 62,2% weiblich (B) Mdn Alter: 57 Jahre, 62,4% weiblich (C) Mdn Alter: 57 Jahre, 62,2% weiblich (D) Mdn Alter: 58 Jahre, 63,1% weiblich</p> <p>T1: 91/940 (9,7%); T2: 395/940 (42,0%); T3: 295/940 (31,4%);</p>	<p>Die nach T-Stadium, N-Stadium, Geschlecht und Lokalisation stratifizierte Analyse zeigte keine Unterschiede in Hinblick auf PFS.</p> <p>In der Auswertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse nicht separat für jeden Arm dargestellt wurden, sondern die Ergebnisse der Arme A+B (5-FU+MMC, teils mit CDDP-Erhaltungstherapie) sowie C+D (5-FU+CDDP, teils mit CDDP-Erhaltungstherapie) jeweils zusammen berichtet und ausgewertet wurden.</p>

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
	In allen Armen: 50,4 Gy / 28 Fraktionen (integrierter Boost)	T4: 135/940 (14,4%); Tx: 22/940 (2,3%); unbekannt: 2/940 (0,2%) N0: 587/940 (62,4%); N1: 305/940 (32,4%); Nx: 44/940 (4,7%); not reported: 4/940 (0,8%)	RoB-II: some concerns

Tabelle 28: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit CDDP und 5-FU

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit 5-FU + CDDP	Risikodifferenz mit 5-FU + MMC	
Gesamtüberleben	1 589 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 RCTs [41, 42]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	HR 0,84 (0,65 bis 1,08)	700 pro 1.000 (5-Jahres-OS)	41 mehr pro 1.000 (20 weniger bis 93 mehr)	Kritisch
Krankheitsspezifische Mortalität	1 584 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 RCTs [39, 42]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 0,71 (0,39 bis 1,31)	164 pro 1.000	48 weniger pro 1.000 (100 weniger bis 51 mehr)	Kritisch
Vollständiges Ansprechen (Woche 26)	863 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [42]	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 1,01 (0,97 bis 1,06)**	896 pro 1.000	9 mehr pro 1.000 (27 weniger bis 54 mehr)	Kritisch
Residuum oder lokaler Progress (Woche 26)	863 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [42] Gunderson et al. [41] zeigten in einer Stichprobe von 649 Tln. mit Analkarzinomen der Stadien II-III ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. des lokoregionalen Versagens (HR = 1,33 (95%-KI: 0,97 - 1,83)).	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 0,91 (0,61 bis 1,36)	104 pro 1.000	9 weniger pro 1.000 (41 weniger bis 38 mehr)	Kritisch [Bewertungen für lokales Versagen]
Krankheitsfreies Überleben	649 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [41]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^c	HR 0,72 (0,57 bis 0,91)*	578 pro 1.000 (5-Jahres-DFS)	96 mehr pro 1.000 (29 bis 154 mehr)	Kritisch

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin

Vergleich: Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit 5-FU + CDDP	Risikodifferenz mit 5-FU + MMC	
Progressionsfreies Überleben	940 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [42]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^d	HR 1,05 (0,84 bis 1,33)	730 pro 1.000 (3-Jahres-PFS)	11 weniger pro 1.000 (72 weniger bis 38 mehr)	Kritisch
Fernmetastasen	649 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [41]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^d	HR 1,37 (0,94 bis 2,02)	190 pro 1.000	87 weniger pro 1.000 (155 weniger bis 20 mehr)	Nicht bewertet
Stomafreies Überleben	1589 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 RCTs [41, 42]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	HR 0,87 (0,71 bis 1,07)	650 pro 1.000 (5-Jahres-CFS)	37 mehr pro 1.000 (19 weniger bis 86 mehr)	Kritisch
Therapie-assoziierte Todesfälle	940 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [42]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 2,97 (0,60 bis 14,66)	4 pro 1.000	8 mehr pro 1.000 (2 weniger bis 58 mehr)	Nicht bewertet
Frühmorbidity (Grad 3/4)	644 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [39]	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 1,05 (0,98 bis 1,12)**	828 pro 1.000	41 mehr pro 1.000 (17 weniger bis 99 mehr)	Wichtig
Spätmorbidity (Grad 3/4)	625 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [39]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 1,25 (0,78 bis 2,00)	91 pro 1.000	23 mehr pro 1.000 (20 weniger bis 91 mehr)	Kritisch

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III
Setting: Primäre Therapieentscheidung
Intervention: Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin
Vergleich: Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit 5-FU + CDDP	Risikodifferenz mit 5-FU + MMC	
Schmerzen (Grad 3/4)	1 589 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 RCTs [41, 42]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{b,e}	RR 1,10 (0,72 bis 1,68)	242 pro 1.000	24 mehr pro 1.000 (68 weniger bis 165 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 kutane Toxizität	940 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [42]	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 1,02 (0,89 bis 1,16)**	474 pro 1.000	9 mehr pro 1.000 (52 weniger bis 76 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Radio-dermatitis]
Frühe Grad 3/4 kutane Toxizität	649 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [41]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^d	RR 1,19 (1,00 bis 1,41)	410 pro 1.000	78 mehr pro 1.000 (0 bis 168 mehr)	
Späte Grad 3/4 kutane Toxizität	649 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [41]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 1,50 (0,62 bis 3,61)	25 pro 1.000	12 mehr pro 1.000 (9 weniger bis 64 mehr)	
Hämatologische unerwünschte Wirkungen	1 584 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 RCTs [39, 42]	⊕⊕⊕⊕ HOCH	RR 1,52 (1,33 bis 1,74)*	263 pro 1.000	137 mehr pro 1.000 (87 mehr bis 194 mehr)	Nicht bewertet
Zweitneoplasie nach Therapie	644 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [39, 41]	⊕⊕○○ GERING ^f	RR 0,33 (0,01 bis 8,05)	3 pro 1.000	2 weniger pro 1.000 (3 weniger bis 22 mehr)	Wichtig

a. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,8).

b. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80; 1,25).

c. Konfidenzintervall umfasst den minimal bedeutsamen Unterschied (0,8).

- d. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).
 - e. Heterogenität ($I^2 = 81\%$, gegenläufige Effektschätzer).
 - f. Konfidenzintervall sehr breit; umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80; 1,25).
- * statistisch signifikanter Unterschied.
** enges Konfidenzintervall um die Gleichwertigkeitslinie.

Tabelle 29: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit CDDP und 5-FU?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven kombinierten Radiochemotherapie, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht, ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	Unter Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU statistisch signifikante Vorteile bzgl. DFS (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERAT) und Gleichwertigkeit bzgl. CR, Frühmorbidity und Grad 3/4 kutaner Toxizität (GRADE: ⊕⊕⊕⊕ HOCH); kein statistisch signifikanter Vorteil bzgl. OS, CSM, Residuum + lokaler Progress, PFS, Metastasen und CFS (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERAT).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Unter Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU statistisch signifikant häufigeres Auftreten von hämatologischen unerwünschten Ereignissen (GRADE: ⊕⊕⊕⊕ HOCH), kein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Therapieassoziierten Todesfällen, Spätmorbidity, früher und später Grad 3/4 kutaner Toxizität sowie von Zweitneoplasien nach Therapie (GRADE: ⊕⊕○○ GERING bis ⊕⊕⊕○ MODERAT).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	DFS wurde hinsichtlich der Relevanz als „kritisch“ bewertet, die signifikant häufiger auftretenden hämatologischen unerwünschten Ereignisse nicht bewertet. Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Lebensqualität, Stuhlinkontinenz, EFS) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Statistisch signifikante Vorteile bezüglich DFS bei zugleich bestehenden unerwünschten Effekten bzgl. Hämatotoxizität.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	Es liegen zwei RCTs [39-42] 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 [39, 41] wurde im Cisplatin-basierten Studienarm zusätzlich eine Induktionchemotherapie durchgeführt, die die Teilnehmer*innen im Mitomycin-basierten Studienarm nicht erhielten, und in der zweiten RCT [40, 42] wurden die Daten der jeweiligen Subgruppen mit und ohne Erhaltungchemotherapie gepoolt. Zusammenfassend zeigen sich – bei gleichzeitig bestehender Äquivalenz der beiden Regime hinsichtlich des lokalen Ansprechens nach 26 Wo-	

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
	<p>chen, der Frühmorbidity und kutanen Toxizität (GRADE: hohes Vertrauen in den Effektschätzer) – signifikante Vorteile bezüglich des Krankheits-freien 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 [39, 41] einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Krankheits-spezifischen 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).</p>	

3.2.7. 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 multi-zentrische RCT [43] 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*innen der 5-FU-basierten Chemotherapie-Gruppe erhielten zudem 5-FU 200 mg/m², als kontinuierliche Infusion an den Tagen d1-26 bzw. 1-17 im Rahmen des ersten und zweiten Zyklus; Teilnehmer*innen 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.

Tabelle 30: Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CDDP (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Matzinger et al. 2009 [43]</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studie (multi-centre, open-label)</p>	<p>(A) 5-FU (200 mg/m², kontinuierliche Infusion, d1-26 (Sequenz 1) und d1-17 (Sequenz 2) + MMC (10 mg/m², d1 der Sequenzen 1 und 2)</p> <p>(B) CDDP (25 mg/m², wöchentlich, während der RTx (Sequenzen 1 und 2), Gesamtdosis 175 mg/m² + MMC (10 mg/m², d1 der Sequenzen 1 und 2)</p> <p>In beiden Armen: Sequenz 1: 36 Gy in 20 Fraktionen, dann 2 Wochen Pause, dann Sequenz 2: 23,4 Gy in 12,5 Fraktionen.</p>	<p>Stadium II-III Analkarzinome</p> <p>N=88 randomisiert, 76 analysiert</p> <p>(A) Mdn Alter: 54 Jahre, 64,1% weiblich (B) Mdn Alter: 59 Jahre, 75,7% weiblich</p> <p>T1: 1/76 (1,3%); T2: 36/76 (47,4%); T3: 29/76 (38,2%); T4: 9/76 (11,8%); Tx: 1/76 (1,3%)</p> <p>N0: 39/76 (51,3%); N1: 18/76 (23,7%); N2: 13/76 (17,1%); N3: 6/76 (7,9%)</p>	<p>Keine separate Analyse oder Darstellung von Ergebnissen verschiedener Stadien. T1n. der Gruppe B waren signifikant älter als diejenigen in Gruppe A. Keine Angaben zu den Komorbiditäten bei Baseline und dem Einschluss HIV-pos. Pat.</p> <p>RoB-II: some concerns</p>

Tabelle 31: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CDDP

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit MMC + CDDP	Risikodifferenz mit MMC + 5-FU	
Gesamtüberleben (Medianes follow-up: 2 Jahre)	76 Tln. mit Analkanal-karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,92 (0,80 bis 1,06)**	946 pro 1.000	76 weniger pro 1.000 (189 weniger bis 57 mehr)	Kritisch
Vollständiges Ansprechen, Woche 8	76 Tln. mit Analkanal-karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,85 (0,63 bis 1,14)	757 pro 1.000	114 weniger pro 1.000 (280 weniger bis 106 mehr)	Kritisch
Residuum oder lo-kaler Progress, Woche 8	76 Tln. mit Analkanal-karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 1,54 (0,72 bis 3,29)	216 pro 1.000	117 mehr pro 1.000 (61 weniger bis 495 mehr)	Kritisch [Bewertungen für lokales Versagen]
Progressionsfreies Überleben	76 Tln. mit Analkanal-karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	HR 1,70 (0,69 bis 4,17)	942 pro 1.000 (1-Jahres-PFÜ)	39 weniger pro 1.000 (164 weniger bis 17 mehr)	Kritisch
Ereignisfreies Überleben	76 Tln. mit Analkanal-karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	HR 1,49 (0,68 bis 3,28)	892 pro 1.000 (1-Jahres-EFÜ)	49 weniger pro 1.000 (204 weniger bis 33 mehr)	Kritisch
Stoma aufgrund rektaler Komplikationen	76 Tln. mit Analkanal-karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 1,90 (0,18 bis 20,05)	27 pro 1.000	24 mehr pro 1.000 (22 weniger bis 515 mehr)	Kritisch [Bewertungen für Stomafreies Überleben]

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III
Setting: Primäre Therapieentscheidung
Intervention: Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-Fluorouracil
Vergleich: Radiochemotherapie mit Mitomycin und Cisplatin

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit MMC + CDDP	Risikodifferenz mit MMC + 5-FU	
Grad 3 Proktitis	76 Tln. mit Analkanal- karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕○○ GERING ^c	RR 6,65 (0,36 bis 124,51)	0 pro 1.000	0 weniger pro 1.000 (0 weniger bis 0 weniger)	Wichtig
Rektale Blutung	76 Tln. mit Analkanal- karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕○○ GERING ^c	RR 0,32 (0,01 bis 7,54)	27 pro 1.000	18 weniger pro 1.000 (27 weniger bis 177 mehr)	Wichtig [Bewertung für Proktitis]
Übelkeit	76 Tln. mit Analkanal- karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 0,19 (0,02 bis 1,55)	135 pro 1.000	109 weniger pro 1.000 (132 weniger bis 74 mehr)	Nicht bewert- tet
Erbrechen	76 Tln. mit Analkanal- karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 0,95 (0,06 bis 14,62)	27 pro 1.000	1 weniger pro 1.000 (25 weniger bis 368 mehr)	Nicht bewert- tet
Diarrhoe	76 Tln. mit Analkanal- karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 2,37 (0,49 bis 11,48)	54 pro 1.000	74 mehr pro 1.000 (28 weniger bis 566 mehr)	Nicht bewert- tet
Grad 4 Mukositis	76 Tln. mit Analkanal- karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕○○ GERING ^c	RR 0,32 (0,01 bis 7,54)	27 pro 1.000	18 weniger pro 1.000 (27 weniger bis 177 mehr)	Nicht bewert- tet

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III
Setting: Primäre Therapieentscheidung
Intervention: Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-Fluorouracil
Vergleich: Radiochemotherapie mit Mitomycin und Cisplatin

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit MMC + CDDP	Risikodifferenz mit MMC + 5-FU	
Grad 3 Dermatitis (genital)	76 Tln. mit Analkanal-karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 1,42 (0,44 bis 4,64)	108 pro 1.000	45 mehr pro 1.000 (61 weniger bis 394 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Radiodermatitis]
Grad 3 Dermatitis (perineal)	76 Tln. mit Analkanal-karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 1,22 (0,51 bis 2,94)	189 pro 1.000	42 mehr pro 1.000 (93 weniger bis 367 mehr)	
Grad 3 Leukopenie	76 Tln. mit Analkanal-karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^{d,e}	RR 0,06 (0,00 bis 0,94)*	216 pro 1.000	203 weniger pro 1.000 (216 weniger bis 13 weniger)	Nicht bewertet
Grad 3 Thrombozytopenie	76 Tln. mit Analkanal-karzinom Stadium II-III aus 1 RCT [43]	⊕⊕○○ GERING ^c	RR 0,32 (0,01 bis 7,54)	27 pro 1.000	18 weniger pro 1.000 (27 weniger bis 177 mehr)	Nicht bewertet

a. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,8).

b. Konfidenzintervall umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80; 1,25).

c. Sehr breites Konfidenzintervall; umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80; 1,25).

d. Konfidenzintervall umfasst den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80).

e. Großer, statistisch signifikanter Effekt.

* statistisch signifikanter Unterschied.

** enges Konfidenzintervall um die Gleichwertigkeitslinie.

Tabelle 32: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CDDP?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven kombinierten Radiochemotherapie, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht, ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	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).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	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).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen?	Für den einzigen untersuchten Endpunkt, für den sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen (Grad 3 Leukopenie) liegt keine Bewertung der Relevanz des Endpunkts vor. Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Lebensqualität, Stuhlinkontinenz) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Statistisch signifikante Vorteile bzgl. Hämatotoxizität für MMC und 5-FU.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit i. R. des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	Es liegt eine RCT [43] 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 Effektivitätseindpunkte. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich nur hinsichtlich der unter dem Cisplatin-basierten Regime häufiger auftretenden Grad 3 Leukopenie (GRADE: hohes Vertrauen in den Effektschätzer).	

3.2.8. Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CCB?

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-FU zu einer Radiochemotherapie mit Mitomycin und Capecitabin bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III wurden vier vergleichende Kohortenstudien [44-47] eingeschlossen, darunter eine multizentrische britische Kohortenstudie [45], im Rahmen derer Daten prospektiv erhoben wurden. Mitomycin wurde als Einzeldosis von 10-12 mg/m² an Tag 1 oder in zwei Zyklen (Tag 1 und 29) verabreicht. Im 5-FU-basierten Regime erhielten die Patient*innen 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 integrierter Boost.

Tabelle 33: Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CCB (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
Goodman et al. 2017 [44] Retrospektive, vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 2009-2014)	(A) 5-FU (1 000 mg/m ² , d1-4 und d29-32) + MMC (10 mg/m ² , d1) (B) CCB (825 mg/m ² 2x/d p.o. an 5d/Woche während der RTx) + MMC (10 mg/m ² , d1) In beiden Armen: 45-50 Gy in 25-30 Fraktionen, integrierter Boost (IMRT)	Stadium I-III Analkarzinome N=107 (A) Mdn Alter: 59 Jahre, 71,4% weiblich (B) Mdn Alter: 60 Jahre, 75,0% weiblich Tx/T1: 19/107 (17,8%); T2: 45/107 (42,1%); T3 24/107 (22,4%); T4: 19/107 (17,8%) Nx/N0: 44/107 (41,1%); N1: 29/107 (27,1%); N2: 14/107 (13,1%); N3: 20/107 (18,7%) 8/107 (7,5%) HIV-positiv	Rationale für die differenzielle Therapieentscheidung begründet in der institutionellen Behandlungspraxis und Veränderung der entsprechenden SOPs. Keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der demographischen oder klinischen Charakteristika der Pat. Ergebnisse nicht separat für unterschiedliche Stadien berichtet. ROBINS-I: moderate risk of bias
		Stadium I-IV Analkarzinome N=147 Distales Rektum: 10/147 (6,8%); Analkanal: 115/147 (78,2%); "Verge": 12/147 (8,2%); Perianal: 7/147 (4,8%); Unbekannt: 3/147 (2,0%) (A) Alter ≥65y: 39/95 (41,0%); 73,7% weiblich (B) Alter ≥65y: 22/52 (42,3%); 65,4% weiblich Primary tumour site: T1: 15/147 (10,2%); T2: 64/147 (43,5%); T3: 37/147 (25,2%); T4: 29/147 (19,7%); Tx: 2/147 (1,4%) N0: 71/147 (48,3%); N pos.: 76/147 (51,7%) M0: 140/147 (95,2%); M1: 4/147 (2,7%); Mx: 3/147 (2,0%) 5/147 (3,4%) HIV-positiv	
Jones et al. 2018 [45] Prospektive, vergleichende Kohortenstudie (multi-centre)	(A) 5-FU (1 000 mg/m ² , d1-4 und d29-32) + MMC (Einzeldosis) (B) CCB (825 mg/m ² während der RTx) + MMC (Einzeldosis) In beiden Armen: Für T1-2 N0: 50,4 Gy (Primärtumor), 40 Gy (elektive LK) in 28 Fraktionen, integrierter Boost (IMRT); für T3-4 N1: 53,2 Gy (Primärtumor), 50,4 (betroffene LK), 40 Gy (elektive LK) in 28 Fraktionen, integrierter Boost (IMRT)		Rationale für die differenzielle Therapieentscheidung begründet in der jeweiligen institutionellen Behandlungspraxis. Ergebnisse nicht separat für unterschiedliche Stadien berichtet. ROBINS-I: serious risk of bias

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Meulendijks et al. 2014 [46]</p> <p>Retrospektive, vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 2003-2011)</p>	<p>(A) 5-FU (750 mg/m², d1-5 und d29-33) + MMC (10 mg/m², d1)</p> <p>(B) CCB (825 mg/m² 2x/d p.o. an 5d/Woche während der RTx) + MMC (10 mg/m², d1)</p> <p>In beiden Armen: 59,4 Gy (elektive LK: 49,5Gy) in 33 Fraktionen, integrierter Boost (IMRT) ODER 45 Gy in 25 Fraktionen + 11,4-19,8 Gy Boost 3 Wochen nach Beendigung der RTx (3D RTx)</p>	<p>Stadium I-III Analkarzinome</p> <p>N=105</p> <p>Analkanal: 90/105 (85,7%); Analkanalrand: 10/105 (9,5%); Beide: 5/105 (4,8%)</p> <p>(A) Mdn Alter: 53,5 Jahre, 51,1% weiblich (B) Mdn Alter: 59,3 Jahre, 62,1% weiblich</p> <p>T1: 1/105 (1,0%); T2: 49/105 (46,7%); T3: 37/105 (35,2%); T4 18/105 (17,1%)</p> <p>N0: 40/105 (38,1%); N1: 32/105 (30,5%); N2: 18/105 (17,1%); N3: 13/105 (12,4%); Nx: 2/105 (1,9%);</p> <p>Stage II: 31/105 (29,5%); Stage III 72/105 (68,6%); Unbekannt: 2/105 (1,9%)</p> <p>11/105 (10,5%) HIV-positiv</p>	<p>Rationale für die differenzielle Therapieentscheidung begründet in der institutionellen Behandlungspraxis und Veränderung der entsprechenden SOPs. Zeitlich bedingt ergeben sich strukturelle Unterschiede der Gruppen: In Gruppe (A) hatten 51% der Pat. eine 3D RTx, während in Gruppe (B) alle Pat. IMRT erhielten. Die Autor*innen geben an, sonst bestünden keine signifikanten BL-Unterschiede zwischen den Gruppen.</p> <p>ROBINS-I: moderate risk of bias</p>
<p>Peixoto et al. 2016 [47]</p> <p>Retrospektive, vergleichende Kohortenstudie (multi-centre chart review, 1998-2013)</p>	<p>(A) 5-FU (1 000 mg/m², d1-4 und d29-32) + MMC (10 mg/m², d1 und d29)</p> <p>(B) CCB (825 mg/m² 2x/d p.o. an 5d/Woche während der RTx) + MMC (12 mg/m², d1 oder 10 mg/m², d1 und d29)</p> <p>In beiden Armen: 45 Gy in 25 Fraktionen, für Pat. mit T3-4, N1 oder T2 mit Residuum Boost mit 10-14 Gy in 5-7 Fraktionen</p>	<p>Stadium I-III Analkanalkarzinome</p> <p>N=300</p> <p>(A) Mdn Alter: 58 Jahre, 63,4% weiblich (B) Mdn Alter: 59 Jahre, 67,9% weiblich</p> <p>Tumordurchmesser: ≤5cm: 199/300 (66,3%); >5cm: 101/300 (33,7%)</p> <p>N-: 164/300 (54,7%); N+: 136/300 (45,3%)</p> <p>13/300 (4,3%) HIV-positiv</p>	<p>Pat. mit unvollständiger RTx-Dosis wurden ausgeschlossen. Die Rationale für die Therapieentscheidung ist nicht dargelegt. In Gruppe (A) erhielten mehr Pat. 2 Zyklen MMC (69% vs. 40%). Nach Angaben der Autor*innen waren die Baseline-Daten der beiden Gruppen ausgeglichen.</p> <p>ROBINS-I: serious risk of bias</p>

Tabelle 34: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit MMC und CCB oder mit MMC und 5-FU

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit MMC + CCB	Risikodifferenz mit MMC + 5-FU	
Gesamtüberleben (Medianes Follow-up: 2 Jahre)	100 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [45]	⊕○○○ SEHR GERING ^a	RR 0,98 (0,89 bis 1,08)**	952 pro 1.000	19 weniger pro 1.000 (105 weniger bis 76 mehr)	Kritisch
	Goodman et al. [44] sowie Meulendijks et al. [46] zeigten in einer Population von 107 bzw. 105 Pat. mit Analkarzinomen der Stadien I-III bzw. II-III keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. des Gesamtüberlebens (Goodman et al. [44]: 2-Jahres-OS 87% (79%-96%) für 5-FU vs. 98% (93%-100%) für CCB, p = 0,12; Meulendijks et al. [46]: 3-Jahres-OS 78% (64%-92%) für 5-FU vs. 86% (68%-104%) für CCB, p = 0,364).					
Krankheitsspezifisches Überleben	Peixoto et al. [47] zeigten in einer Population von 300 Pat. mit Analkarzinomen der Stadien I-III keine statistisch signifikanten Unterschiede: 2-Jahres-KSÜ 87,5% (82,8%-92,2%) für 5-FU vs. 88,7% (81,8%-95,5%) für CCB, p = 0,839.					Kritisch
Vollständiges Ansprechen	205 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [45, 46]	⊕○○○ SEHR GERING ^b	RR 1,01 (0,91 bis 1,11)**	890 pro 1.000	9 mehr pro 1.000 (80 weniger bis 98 mehr)	Kritisch
Krankheitsfreies Überleben	300 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [47]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	HR 1,13 (0,65 bis 1,95)	797 pro 1.000 (2-Jahres-DFS)	23 weniger pro 1.000 (155 weniger bis 66 mehr)	Kritisch
	Jones et al. [45] zeigten in einer Population von 100 Pat. mit Analkarzinomen überwiegend der Stadien I-III keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. der Rate rezidivfreier Befunde nach einem Jahr: 46/58 (79,3%) für 5-FU vs. 32/42 (76,2%) für CCB, p = 0,80.					

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-Fluorouracil

Vergleich: Radiochemotherapie mit Mitomycin und Capecitabine

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit MMC + CCB	Risikodifferenz mit MMC + 5-FU	
Stomafreies Überleben	300 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [47]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	HR 0,66 (0,28 bis 1,54)	790 pro 1.000 (3-Jahres-CFS) [46]	66 mehr pro 1.000 (94 weniger bis 146 mehr)	Kritisch
	Jones et al. [45] sowie Meulendijks et al. [46] zeigten in einer Population von 94 bzw. 105 Pat. mit Analkarzinomen der Stadien I-III bzw. II-III ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. des Stomafreien Überlebens (Jones et al. [45]: 1-Jahres-SFÜ 49/54 (90,7%) für 5-FU vs. 31/40 (77,5%) für CCB, p = 0,09; Meulendijks et al. [46]: 3-Jahres-CFS 65% (44%-86%) für 5-FU vs. 79% (56%-102%) für CCB, p = 0,155).					
Therapieassoziierte Mortalität	252 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [45, 46]	-	Relatives Risiko nicht ermittelbar bei 0 Ereignissen in jeder Gruppe	-	-	Nicht bewertet
Frühe Toxizität Grad 4	105 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [46]	⊕○○○ SEHR GERING ^c	RR 0,49 (0,10 bis 2,43)	86 pro 1.000	44 weniger pro 1.000 (78 weniger bis 123 mehr)	Wichtig [Bewertungen zu Frühmorbidity]
Grad 3/4 Toxizität (allgemein)	118 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [45]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,d}	RR 1,23 (0,84 bis 1,80)	447 pro 1.000	103 mehr pro 1.000 (71 weniger bis 357 mehr)	Nicht bewertet
Grad 2/3 Fatigue	107 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [44]	⊕○○○ SEHR GERING ^c	RR 0,74 (0,41 bis 1,34)	341 pro 1.000	89 weniger pro 1.000 (201 weniger bis 116 mehr)	Nicht bewertet

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-Fluorouracil

Vergleich: Radiochemotherapie mit Mitomycin und Capecitabine

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit MMC + CCB	Risikodifferenz mit MMC + 5-FU	
Grad 3/4 gastro-intestinale unerwünschte Wirkungen	223 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [45, 46]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,c}	RR 0,73 (0,32 bis 1,66)	95 pro 1.000	26 weniger pro 1.000 (65 weniger bis 63 mehr)	Nicht bewertet
Stomaanlage während oder nach CRTx	312 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 3 vergleichenden Kohortenstudien [44-46]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,c,e}	RR 1,10 (0,26 bis 4,60)	42 pro 1.000	4 mehr pro 1.000 (31 weniger bis 150 mehr)	Kritisch [Bewertungen zu Stomafreies Überleben]
Grad 2 Proktitis	107 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [44]	⊕○○○ SEHR GERING ^c	RR 1,54 (0,57 bis 4,11)	114 pro 1.000	61 mehr pro 1.000 (49 weniger bis 353 mehr)	Wichtig
Schmerzen anal	118 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [45]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,f}	RR 0,44 (0,17 bis 1,16)	191 pro 1.000	107 weniger pro 1.000 (159 weniger bis 31 mehr)	Nicht bewertet
Diarrhoe	107 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [44]	⊕○○○ SEHR GERING ^c	RR 2,56 (0,76 bis 8,65)	68 pro 1.000	106 mehr pro 1.000 (16 weniger bis 522 mehr)	Nicht bewertet
Orale Mukositis	107 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [44]	⊕○○○ SEHR GERING ^g	RR 11,95 (0,71 bis 201,86)	0 pro 1.000	0 weniger pro 1.000 (0 weniger bis 0 weniger)	Nicht bewertet

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-Fluorouracil

Vergleich: Radiochemotherapie mit Mitomycin und Capecitabine

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit MMC + CCB	Risikodifferenz mit MMC + 5-FU	
Erbrechen	107 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [44]	⊕○○○ SEHR GERING ^c	RR 4,92 (0,26 bis 92,97)	0 pro 1.000	0 weniger pro 1.000 (0 weniger bis 0 weniger)	Nicht bewertet
Grad 3/4 hämatologische unerwünschte Wirkungen	219 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [45, 46]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,c}	RR 2,93 (0,55 bis 15,62)	47 pro 1.000	91 mehr pro 1.000 (21 weniger bis 690 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 Leukopenie	107 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [44]	⊕○○○ SEHR GERING ^h	RR 1,70 (1,04 bis 2,77)*	318 pro 1.000	223 mehr pro 1.000 (13 mehr bis 563 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 Neutropenie	107 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [44]	⊕⊕⊕○ MODERAT ⁱ	RR 2,56 (1,37 bis 4,80)*	205 pro 1.000	319 mehr pro 1.000 (76 mehr bis 777 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 Thrombozytopenie	107 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [44]	⊕○○○ SEHR GERING ^c	RR 1,75 (0,58 bis 5,21)	91 pro 1.000	68 mehr pro 1.000 (38 weniger bis 383 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 Anämie	107 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [44]	⊕○○○ SEHR GERING ^c	RR 1,16 (0,29 bis 4,62)	68 pro 1.000	11 mehr pro 1.000 (48 weniger bis 247 mehr)	Nicht bewertet

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I–III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit Mitomycin und 5-Fluorouracil

Vergleich: Radiochemotherapie mit Mitomycin und Capecitabine

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%–KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit MMC + CCB	Risikodifferenz mit MMC + 5-FU	
Grad 3/4 Dermatitis	330 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I–III, aus 3 vergleichenden Kohortenstudien [44–46]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,c}	RR 1,00 (0,35 bis 2,90)	208 pro 1.000	0 weniger pro 1.000 (135 weniger bis 395 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Radiodermatitis]
Grad 3/4 urogenitale unerwünschte Wirkungen	105 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [46]	⊕○○○ SEHR GERING ^c	RR 2,47 (0,23 bis 26,39)	17 pro 1.000	25 mehr pro 1.000 (13 weniger bis 438 mehr)	Nicht bewertet
Grad 2/3 Zystitis	107 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [44]	⊕○○○ SEHR GERING ^c	RR 2,11 (0,09 bis 50,61)	0 pro 1.000	0 weniger pro 1.000 (0 weniger bis 0 weniger)	Nicht bewertet

a. Hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse.

b. Moderates bis hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse.

c. Konfidenzintervall schneidet sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

d. Konfidenzintervall schneidet Gleichwertigkeitslinie (1,00) und minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).

e. Effektschätzer in unterschiedlichen Richtungen bei moderater statistischer Heterogenität ($I^2=33\%$).

f. Konfidenzintervall schneidet Gleichwertigkeitslinie (1,00) und minimal bedeutsamen Unterschied (0,80).

g. Sehr breites Konfidenzintervall, schneidet Gleichwertigkeitslinie (1,00) und minimal bedeutsamen Unterschied (0,80; 1,25).

h. Konfidenzintervall schneidet minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).

i. Großer, statistisch signifikanter Effekt.

* statistisch signifikanter Unterschied.

** enges Konfidenzintervall um die Gleichwertigkeitslinie.

Tabelle 35: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CCB?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven kombinierten Radiochemotherapie, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht ist von großer Relevanz. Es handelt sich bei Capecitabin um eine als orale Medikation verfügbare Prodrug von 5-FU.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	Unter Radiochemotherapie mit MMC und Capecitabin Gleichwertigkeit bzgl. OS und CR (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING); keine statistisch signifikanten Vor-oder Nachteile bzgl. DSS, DFS, CFS (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Unter Radiochemotherapie mit MMC und Capecitabin statistisch signifikant selteneres Auftreten von Grad 3/4 Leukopenie und Neutropenie (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING bzw. ⊕⊕⊕○ MODERAT), keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Therapie-assoziiierter Mortalität, Grad 3/4 Toxizität, früher Grad 4 Toxizität, Grad 3/4 gastrointestinaler Toxizität, Stomaanlage während oder nach der Therapie, Grad 2 Proktitis, Schmerzen anal, Diarrhoe, Erbrechen, oraler Mukositis, Grad 3/4 hämatologischer Toxizität, Thrombozytopenie und Anämie (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Für die einzigen untersuchten Endpunkte, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen (Grad 3/4 Leukopenie und Neutropenie) liegt keine Bewertung der Relevanz der Endpunkte vor. Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Lebensqualität, Stuhlinkontinenz) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Es zeigt sich eine Gleichwertigkeit der beiden Radiochemotherapie-Regime bei zugleich unter Capecitabin seltener auftretenden unerwünschten Effekten bzgl. der Hämatotoxizität.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet. Die Möglichkeit der Durchführung einer oralen Verabreichung anstelle einer kontinuierlichen Infusion mit 5-FU über 4 Tage wird als Vorteil angesehen.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	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 Patient*innen 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. Einschränkend für die Interpretation der Daten ist der unvollständige Rücklauf an Daten bezüglich der Effektivitätseindpunkte in der prospektiven Beobachtung.	

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
	tungsstudie [45] und grundsätzlich die retrospektive Datenerhebung in den anderen Beobachtungsstudien [44, 46, 47]. Zusammenfassend zeigt sich eine Äquivalenz der beiden Regime hinsichtlich des Gesamtüberlebens und vollständigen Ansprechens (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).	

3.2.9. 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 [48, 49] 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 [49] bzw. mit 30 Gy plus Boost oder 54 Gy mit integriertem Boost [48].

Tabelle 36: Radiochemotherapie mit 5-FU und 1 Zyklus MMC oder mit 5-FU und 2 Zyklen MMC (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
White et al. 2015 [48] Retrospektive, vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, verknüpft mit Versicherungsdaten, 2004-2012)	(A) 5-FU (1 000 mg/m ² , d1-4 und d29-32) + MMC (10-15 mg/m ² , d1) (B) 5-FU (1 000 mg/m ² , d1-4 und d29-32) + MMC (10 mg/m ² , d1 und d29) In beiden Armen: 30 Gy + Boost (bis 2007) ODER 54 Gy (Primärtumor und betroffene LK), 40-44 Gy (elektrische LK) mit integriertem Boost (IMRT)	Stadium I-III Analkarzinome N=217 (A) Mdn Alter: 60 Jahre, 66,2% weiblich (B) Mdn Alter: 60 Jahre, 77,8% weiblich T1: 17/217 (7,8%); T2: 88/217 (40,6%); T3: 90/217 (41,5%); T4 22/217 (10,1%) N0: 131/217 (60,4%); N1: 16/217 (7,4%); N2: 36/217 (16,6%); N3 34/217 (15,7%) Stadium I: 14/217 (6,5%); Stadium II: 108/217 (49,8%); Stadium IIIa: 23/217 (10,6%); Stadium IIIb: 72/217 (33,2%) 23/217 (10,6%) HIV-positiv	Rationale für die differenzielle Therapieentscheidung begründet in der jeweiligen institutionellen Behandlungspraxis. Keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der klinischen Charakteristika der Pat., allerdings erhielten mehr Pat., die zwei Zyklen MMC erhielten, eine RTx mit IMRT. Ergebnisse nicht separat für unterschiedliche Stadien berichtet. ROBINS-I: moderate risk of bias
		Stadium I-IV Analkarzinome N=169 T1: 28/169 (16,6%); T2: 77/169 (45,6%); T3: 48/169 (28,4%); T4 16/169 (9,5%) N0: 125/169 (74,0%); N1-3: 44/169 (26,0%); Stadium I: 27/169 (16,0%); Stadium II: 86/169 (50,9%); Stadium IIIa: 22/169 (13,0%); Stadium IIIb: 33/169 (19,5%); Stadium IV: 1/169 (0,6%)	
Yeung et al. 2014 [49] Retrospektive, vergleichende Kohortenstudie (two-centre chart review, 2000-2010)	(A) 5-FU (1 000 mg/m ² , d1-4 und d29-32) + MMC (10 mg/m ² , d1) (B) 5-FU (1 000 mg/m ² , d1-4 und d29-32) + MMC (10 mg/m ² , d1 und d29) In beiden Armen: RTx ≥ 45 Gy	T1: 28/169 (16,6%); T2: 77/169 (45,6%); T3: 48/169 (28,4%); T4 16/169 (9,5%) N0: 125/169 (74,0%); N1-3: 44/169 (26,0%); Stadium I: 27/169 (16,0%); Stadium II: 86/169 (50,9%); Stadium IIIa: 22/169 (13,0%); Stadium IIIb: 33/169 (19,5%); Stadium IV: 1/169 (0,6%)	Bezüglich Alter, Geschlecht, LK-Befall und Stadien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen; in der 2-Zyklen MMC-Gruppe etwas größere Tumoren (Median 43mm vs. 40mm, p=0,03) und mehr Raucher. Ergebnisse nicht separat für unterschiedliche Stadien berichtet. ROBINS-I: moderate risk of bias

Tabelle 37: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit 5-FU und 1 Zyklus MMC oder mit 5-FU und 2 Zyklen MMC

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit 5-FU + 1 Zyklus MMC	Risikodifferenz mit 5-FU + 2 Zyklen MMC	
Gesamtüberleben	386 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [48, 49]	⊕○○○ SEHR GERING ^a	HR 0,83 (0,46 bis 1,49)	840 pro 1.000 (2-Jahres-OS)	25 mehr pro 1.000 (69 weniger bis 83 mehr)	Kritisch
Krankheitsspezifisches Überleben	217 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [48]	⊕○○○ SEHR GERING ^a	HR 0,32 (0,07 bis 1,42)	880 pro 1.000 (2-Jahres-DSS)	80 mehr pro 1.000 (46 weniger bis 111 mehr)	Kritisch
Krankheitsfreies Überleben	169 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [49]	⊕○○○ SEHR GERING ^a	HR 1,17 (0,69 bis 2,01)	542 pro 1.000 (5-Jahres-DFS)	54 weniger pro 1.000 (250 weniger bis 113 mehr)	Kritisch
Progressionsfreies Überleben	217 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [48]	⊕○○○ SEHR GERING ^a	HR 0,85 (0,37 bis 1,92)	780 pro 1.000 (2-Jahres-PFS)	30 mehr pro 1.000 (159 weniger bis 132 mehr)	Kritisch
Stomafreies Überleben	217 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [48]	⊕○○○ SEHR GERING ^a	HR 0,91 (0,31 bis 2,67)	726 pro 1.000 (5-Jahres-CFS)	21 mehr pro 1.000 (301 weniger bis 180 mehr)	Kritisch
	Yeung et al. [49] zeigten in einer Population von 169 Pat. mit Analkarzinomen überwiegend der Stadien I-III keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. des Stomafreien Überlebens nach 5 Jahren: 77,7% für 2 Zyklen MMC vs. 72,6% für 1 Zyklus MMC, p = 0,57.					

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und 2 Zyklen Mitomycin

Vergleich: Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und 1 Zyklus Mitomycin

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit 5-FU + 1 Zyklus MMC	Risikodifferenz mit 5-FU + 2 Zyklen MMC	
Therapieassoziierte Todesfälle	217 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [48]	⊕○○○ SEHR GERING ^b	RR 16,95 (0,89 bis 323,53)	0 pro 1.000	Nicht berechenbar	Nicht bewertet
Hospitalisierung (während der Behandlung bzw. aufgrund von febriler Neutropenie)	386 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [48, 49]	⊕○○○ SEHR GERING ^a	RR 2,45 (0,51 bis 11,69)	120 pro 1.000	174 mehr pro 1.000 (59 weniger bis 1.281 mehr)	Nicht bewertet
Akute Grad 3/4 Toxizität	217 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [48]	⊕○○○ SEHR GERING ^a	RR 0,98 (0,69 bis 1,38)	422 pro 1.000	8 weniger pro 1.000 (131 weniger bis 160 mehr)	Wichtig
Späte Grad 3/4 Toxizität	217 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [48]	⊕○○○ SEHR GERING ^a	RR 0,67 (0,19 bis 2,31)	71 pro 1.000	24 weniger pro 1.000 (58 weniger bis 94 mehr)	Kritisch
Toxizität gesamt	169 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [49]	⊕○○○ SEHR GERING ^c	RR 1,19 (1,01 bis 1,41)*	705 pro 1.000	134 mehr pro 1.000 (7 mehr bis 289 mehr)	Nicht bewertet
Stoma	169 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [49]	⊕○○○ SEHR GERING ^a	RR 0,89 (0,52 bis 1,53)	250 pro 1.000	27 weniger pro 1.000 (120 weniger bis 133 mehr)	Kritisch [Bewertung zu Stomafreies Überleben]

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und 2 Zyklen Mitomycin

Vergleich: Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und 1 Zyklus Mitomycin

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit 5-FU + 1 Zyklus MMC	Risikodifferenz mit 5-FU + 2 Zyklen MMC	
Kutane Toxizität (gesamt bzw. Grad 2-4)	386 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [48, 49]	⊕○○○ SEHR GERING ^d	RR 1,36 (0,83 bis 2,23)	694 pro 1.000	250 mehr pro 1.000 (118 weniger bis 854 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Radiodermatitis]
Gastrointestinale Toxizität (gesamt bzw. Grad 2-4)	386 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [48, 49]	⊕○○○ SEHR GERING ^d	RR 1,09 (0,89 bis 1,34)	442 pro 1.000	40 mehr pro 1.000 (49 weniger bis 150 mehr)	Nicht bewertet
Urogenitale Toxizität (gesamt bzw. Grad 2-4)	386 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [48, 49]	⊕○○○ SEHR GERING ^a	RR 0,85 (0,06 bis 11,85)	66 pro 1.000	10 weniger pro 1.000 (62 weniger bis 717 mehr)	Nicht bewertet
Hämatologische Toxizität (Grad 2-4)	217 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [48]	⊕○○○ SEHR GERING ^c	RR 1,21 (1,06 bis 1,38)*	734 pro 1.000	154 mehr pro 1.000 (44 mehr bis 279 mehr)	Nicht bewertet
Leukopenie	169 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [49]	⊕○○○ SEHR GERING ^c	RR 1,49 (1,00 bis 2,21)*	307 pro 1.000	150 mehr pro 1.000 (0 weniger bis 371 mehr)	Nicht bewertet
Neutropenie	169 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [49]	⊕○○○ SEHR GERING ^d	RR 1,46 (0,94 bis 2,29)	261 pro 1.000	120 mehr pro 1.000 (16 weniger bis 337 mehr)	Nicht bewertet

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und 2 Zyklen Mitomycin

Vergleich: Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und 1 Zyklus Mitomycin

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit 5-FU + 1 Zyklus MMC	Risikodifferenz mit 5-FU + 2 Zyklen MMC	
Thrombozytopenie	169 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [49]	⊕○○○ SEHR GERING ^a	RR 1,81 (0,69 bis 4,76)	68 pro 1.000	55 mehr pro 1.000 (21 weniger bis 256 mehr)	Nicht bewertet
Anämie	169 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [49]	⊕○○○ SEHR GERING ^e	RR 5,43 (0,26 bis 111,37)	0 pro 1.000	0 weniger pro 1.000 (0 weniger bis 0 weniger)	Nicht bewertet

a. Konfidenzintervall schneidet sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

b. Sehr breites Konfidenzintervall, schneidet Gleichwertigkeitslinie (1,00) und minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).

c. Konfidenzintervall schneidet minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).

d. Konfidenzintervall schneidet Gleichwertigkeitslinie (1,00) und minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).

e. Sehr breites Konfidenzintervall, schneidet Gleichwertigkeitslinie (1,00) und minimal bedeutsamen Unterschied (0,80; 1,25).

* statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 38: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit 5-FU und 1 Zyklus MMC oder mit 5-FU und 2 Zyklen MMC?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven kombinierten Radiochemotherapie, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	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).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	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. Therapie-assoziiierter Mortalität, Hospitalisierung, akuter und später Grad 3-4 Toxizität, Stomaanlage, gastrointestinaler, kutaner und urogenitaler Toxizität, Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen?	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) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Es zeigen sich hinsichtlich der Effektivität keine signifikanten Unterschiede und hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen eine vermehrte Toxizität, v.a. in Bezug auf hämatologische Toxizität, unter zwei Zyklen MMC.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit i.R. des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	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 Patient*innen 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	

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
	Hämatotoxizität bzw. Leukopenie jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für die zweimalige Verabreichung von Mitomycin (GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer).	

3.2.10. Radiochemotherapie mit oder ohne Induktions-Chemotherapie?

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit und ohne Induktionschemotherapie bei Patient*innen mit Analkanalkarzinom der Stadien II-III wurde eine multizentrische RCT [50, 51] 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 Analkarzinoms untersucht wurde. Für den hier dargestellten Vergleich wurden jeweils Daten aus den Studienarmen mit Standard- und Hochdosis-Boost gepoolt.

Tabelle 39: Radiochemotherapie mit oder ohne Induktions-Chemotherapie (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Peiffert et al. 2012 [50, 51]</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studie (2x2 faktoriell, multi-centre, open-label)</p>	<p>(A) 5-FU (800 mg/m², Induktionszyklus: d1-4, d29-32; Hauptzyklus: d63-66 und d91-94) + CDDP (80 mg/m², Induktionszyklus: d1 + 29; Hauptzyklus: d63 + 91) mit 15 Gy Boost (s.u.)</p> <p>(B) 5-FU (800 mg/m², Induktionszyklus: d1-4, d29-32; Hauptzyklus: d63-66 und d91-94) + CDDP (80 mg/m², Induktionszyklus: d1 + 29; Hauptzyklus: d63 + 91) mit 20-25 Gy Boost (s.u.)</p> <p>(C) 5-FU (800 mg/m², Hauptzyklus: d1-4, d29-32) + CDDP (80 mg/m², Hauptzyklus: d1 + 29) mit 15 Gy Boost (s.u.)</p> <p>(D) 5-FU (800 mg/m², Hauptzyklus: d1-4, d29-32) + CDDP (80 mg/m², Hauptzyklus: d1 + 29) mit 20-25 Gy Boost (s.u.)</p> <p>In beiden Armen: 45 Gy in 25 Fraktionen + Boost (Gruppen (A) und (C): 15 Gy in 8 Fraktionen; Gruppen (B) und (D): 20-25 Gy in 8 Fraktionen. In allen Gruppen wurde die 5-FU- und CDDP-Dosis bei spezifizierten unerwünschten Effekten verringert.</p>	<p>Stadium II-III Analkanalkarzinome</p> <p>N=307 randomisiert, 283 analysiert</p> <p>(A) Mdn Alter: 61 Jahre, 84,0% weiblich (B) Mdn Alter: 59 Jahre, 85,3% weiblich (C) Mdn Alter: 57,5 Jahre, 78,1% weiblich (D) Mdn Alter: 57 Jahre, 76,0% weiblich</p> <p>Tumor-Durchmesser: MW=44,4mm, Range=10-99mm</p> <p>T1-T2/N0-N1: 113/307 (36,8%); N0-N1: 235/307 (76,5%)</p>	<p>Späte Toxizität nicht separat für die einzelnen Gruppen berichtet. Frühe Toxizität nur für die Gruppen A+B vs. C+D berichtet. Trotz Deklaration als sekundärer Endpunkt wurden für OS keine Gruppen-spezifischen Daten und keine Konfidenzintervalle berichtet. Keine Daten zum Einschluss HIV-pos. Patient*innen. Daten für verschiedene Stadien nicht separat berichtet.</p> <p>RoB-II: some concerns</p>

Tabelle 40: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit oder ohne Induktionschemotherapie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko ohne Induktions-Chemotherapie	Risikodifferenz mit Induktions-Chemotherapie	
Gesamtüberleben	Peiffert et al. [50] zeigten in einer Stichprobe von 283 Pat. keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens zwischen der Gruppe, die eine Induktionschemotherapie erhielt im Vergleich zur Gruppe ohne Induktionschemotherapie (74,5% vs. 71%, p=0,81).					
Krankheitsspezifisches Überleben	Peiffert et al. [50] zeigten in einer Stichprobe von 283 Pat. keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des 5-Jahres-Krankheits-spezifischen Überlebens zwischen der Gruppe, die eine Induktionschemotherapie erhielt im Vergleich zur Gruppe ohne Induktionschemotherapie (83,0% (75,8-88,4) vs. 78,5% (70,5-84,7), p=0,63).					
Lokale Kontrolle	Peiffert et al. [50] zeigten in einer Stichprobe von 283 Pat. keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der 5-Jahres-Lokalen Kontrolle zwischen der Gruppe, die eine Induktionschemotherapie erhielt im Vergleich zur Gruppe ohne Induktionschemotherapie (80,3% (72,8-86,1) vs. 81,0% (73,5-86,8), p=0,65).					
Krankheitsfreies Überleben	Peiffert et al. [50] zeigten in einer Stichprobe von 283 Pat. keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des 5-Jahres-Tumorfreien Überlebens zwischen der Gruppe, die eine Induktionschemotherapie erhielt im Vergleich zur Gruppe ohne Induktionschemotherapie (71,5% (63,4-78,5) vs. 64,8% (56,6-72,2), p=0,21).					
Stomafreies Überleben	307 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [50]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	HR 0,93 (0,58 bis 1,51)	750 pro 1.000 (5-Jahres-CFS)	15 mehr pro 1.000 (104 weniger bis 99 mehr)	Kritisch
Grad 3/4 hämatologische unerwünschte Wirkungen	307 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [50]	⊕⊕⊕⊕ HOCH ^b	RR 2,42 (1,49 bis 3,95)*	121 pro 1.000	172 mehr pro 1.000 (59 mehr bis 357 mehr)	Nicht bewertet

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit Induktions-Chemotherapie

Vergleich: Radiochemotherapie ohne Induktions-Chemotherapie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko ohne Induktions-Chemotherapie	Risikodifferenz mit Induktions-Chemotherapie	
Grad 3/4 Diarrhoe	307 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [50]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,93 (0,49 bis 1,76)	115 pro 1.000	8 weniger pro 1.000 (58 weniger bis 87 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 Mukositis	307 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [50]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 1,67 (0,56 bis 5,00)	32 pro 1.000	21 mehr pro 1.000 (14 weniger bis 127 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 Infektion	307 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [50]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 1,05 (0,21 bis 5,10)	19 pro 1.000	1 mehr pro 1.000 (15 weniger bis 78 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 kardiale unerwünschte Wirkungen	307 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [50]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 2,09 (0,19 bis 22,85)	6 pro 1.000	7 mehr pro 1.000 (5 weniger bis 139 mehr)	Nicht bewertet

a. Konfidenzintervall schneidet sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

b. Großer, statistisch signifikanter Effekt.

* statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 41: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit oder ohne Induktionschemotherapie?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven kombinierten Radiochemotherapie, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht, ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	Unter Radiochemotherapie mit Induktionschemotherapie keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile bzgl. CFS (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERAT), sowie OS, DSS, LC und DFS.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Unter Radiochemotherapie mit Induktionschemotherapie statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Grad 3-4 hämatologischen unerwünschten Wirkungen (GRADE: ⊕⊕⊕⊕ HOCH); keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Grad 3-4 Diarrhoe, Mukositis, Infektion und kardialen unerwünschten Wirkungen (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERAT).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Für die einzigen untersuchten Endpunkte, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen (Grad 3-4 hämatologische unerwünschte Wirkungen) liegt keine Bewertung der Relevanz der Endpunkte vor. Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Lebensqualität, Stuhlinkontinenz) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Es zeigen sich hinsichtlich der Effektivität keine signifikanten Unterschiede und hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen eine vermehrte hämatologische Toxizität.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	Es liegt Evidenz aus einer RCT [50, 51] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen die Durchführung einer Induktionschemotherapie vor der kombinierten Radiochemotherapie bei Patient*innen 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).	

3.2.11. Radiochemotherapie mit oder ohne Erhaltungs-Chemotherapie?

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit und ohne Erhaltungschemotherapie bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III wurde eine multizentrische RCT [40, 42] 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.

Tabelle 42: Radiochemotherapie mit oder ohne Erhaltungschemotherapie (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>James et al. 2013 [42], Glynne-Jones et al. 2014 [40] [ACT II]</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studie (2x2 faktoriell, multi-centre, open-label)</p>	<p>(A) 5-FU (1 000 mg/m², d1-4 und d29-32) + MMC (12 mg/m², d1)</p> <p>(B) 5-FU (1 000 mg/m², d1-4, d29-32, d71-74 und d92-95) + MMC (12 mg/m², d1) + CDDP 60mg/m², d71, 92)</p> <p>(C) 5-FU (1 000 mg/m², d1-4 und d29-32) + CDDP (60 mg/m², d1, 29)</p> <p>(D) 5-FU (1 000 mg/m², d1-4, d29-32, d71-74 und d92-95) + CDDP (60 mg/m², d1, 29, 71, 92)</p> <p>In allen Armen: 50,4 Gy / 28 Fraktionen (integrierter Boost)</p>	<p>Stadium I-III Analkarzinome</p> <p>N=940 randomisiert</p> <p>Analkanal: 787/940 (83,7%); Analrand: 132/940 (14,0%); Lokalisation unbekannt: 21/940 (2,2%)</p> <p>(A) Mdn Alter: 60 Jahre, 62,2% weiblich (B) Mdn Alter: 57 Jahre, 62,4% weiblich (C) Mdn Alter: 57 Jahre, 62,2% weiblich (D) Mdn Alter: 58 Jahre, 63,1% weiblich</p> <p>T1: 91/940 (9,7%); T2: 395/940 (42,0%); T3: 295/940 (31,4%); T4: 135/940 (14,4%); Tx: 22/940 (2,3%); unbekannt: 2/940 (0,2%)</p> <p>N0: 587/940 (62,4%); N1: 305/940 (32,4%); Nx: 44/940 (4,7%); not reported: 4/940 (0,8%)</p>	<p>Die nach T-Stadium, N-Stadium, Geschlecht und Lokalisation stratifizierte Analyse zeigte keine Unterschiede in Hinblick auf PFS.</p> <p>In der Auswertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse nicht separat für jeden Arm dargestellt wurden, sondern die Ergebnisse der Arme A+C (keine Erhaltungschemotherapie, Hauptzyklus Chemotherapie teils mit 5-FU+MMC, teils mit 5-FU und CDDP) sowie B+D (CDDP-Erhaltungschemotherapie, Hauptzyklus Chemotherapie teils mit 5-FU+MMC, teils mit 5-FU und CDDP) jeweils zusammen berichtet und ausgewertet wurden.</p> <p>RoB-II: some concerns</p>

Tabelle 43: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit oder ohne Erhaltungstherapie

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III
Setting: Primäre Therapieentscheidung
Intervention: Radiochemotherapie mit Erhaltungstherapie
Vergleich: Radiochemotherapie ohne Erhaltungstherapie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko ohne Erhaltungstherapie	Risikodifferenz mit Erhaltungstherapie	
Gesamtüberleben	940 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [40, 42]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	HR 1,07 (0,81 bis 1,41)	850 pro 1.000 (3-Jahres-OS)	10 weniger pro 1.000 (55 weniger bis 27 mehr)	Kritisch
Krankheitsspezifisches Überleben	940 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [40, 42]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	HR 1,11 (0,80 bis 1,54)	830 pro 1.000 (5-Jahres-DSS)	17 weniger pro 1.000 (79 weniger bis 32 mehr)	Kritisch
Progressionsfreies Überleben	940 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [40, 42]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^c	HR 0,95 (0,75 bis 1,21)	725 pro 1.000 (3-Jahres-PFS)	12 mehr pro 1.000 (47 weniger bis 61 mehr)	Kritisch
Stomafreies Überleben	940 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [40, 42]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^c	HR 0,87 (0,69 bis 1,10)	665 pro 1.000 (5-Jahres-CFS)	36 mehr pro 1.000 (27 weniger bis 90 mehr)	Kritisch
Therapie-assoziierte Todesfälle	940 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 RCT [40, 42]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 2,20 (0,55 bis 8,73)	6 pro 1.000	7 mehr pro 1.000 (3 weniger bis 47 mehr)	Nicht bewertet

a. Konfidenzintervall schneidet Gleichwertigkeitslinie (1,00) und minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).

b. Konfidenzintervall schneidet sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

c. Konfidenzintervall schneidet Gleichwertigkeitslinie (1,00) und minimal bedeutsamen Unterschied (0,80).

Tabelle 44: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit oder ohne Erhaltungstherapie?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven kombinierten Radiochemotherapie, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	Unter Radiochemotherapie mit Erhaltungstherapie keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile bzgl. OS, DSS, PFS und CFS (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERAT).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Unter Radiochemotherapie mit Erhaltungstherapie keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Therapie-assoziiertes Mortalität (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERAT).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Lebensqualität, Stuhlinkontinenz) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Es zeigen sich hinsichtlich der Effektivität und der Therapie-assoziierten Mortalität keine signifikanten Unterschiede.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	Es liegt Evidenz aus einer RCT [40, 42] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen die Durchführung einer Erhaltungstherapie nach der kombinierten Radiochemotherapie bei Patient*innen mit lokoregionalen Stadien des Analkarzinoms (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).	

3.2.12. Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder mit Standarddosis-Radiotherapie?

Für den Vergleich einer Radiochemotherapie mit einer Standarddosis (<59,4 Gy)- und einer Hochdosis (≥59,4 Gy)-Radiotherapie bei Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III wurde eine registerbasierte vergleichende Kohortenstudie eingeschlossen [52]. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war der Erhalt einer konkomittierenden Chemotherapie, die jedoch nicht weiter spezifiziert wurde.

Tabelle 45: Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder mit Standarddosis-Radiotherapie (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Prasad et al. 2018 [52]</p> <p>Register-basierte, vergleichende Kohortenstudie (US National Cancer Database, 2004-2013)</p>	<p>(A) ≥ 59,4 Gy RTx (Range: 59,4 – 70,0)</p> <p>(B) < 59,4 Gy RTx (Range: 50,0-59,2)</p> <p>In allen Armen: konkomittierende Chemotherapie, nicht spezifiziert</p>	<p>Stadium II-III Analkanalkarzinome (T ≥ 3)</p> <p>N=1349</p> <p>(A) MW Alter: 58,7 Jahre, 67,5% weiblich (B) MW Alter: 59,0 Jahre, 65,8% weiblich</p> <p>Stadium II: 522/1349 (38,7%); Stadium III: 827/1349 (61,3%)</p>	<p>Demographische Daten der Gruppen nach Angaben der Autor*innen vergleichbar; in der Hochdosis-Gruppe erhielten mehr Patient*innen ihre Behandlung durch ein „low volume centre“.</p> <p>ROBINS-I: serious risk of bias</p>

Tabelle 46: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder mit Standarddosis-Radiotherapie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Ef- fektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit Standard- dosis-RTx	Risikodifferenz mit Hochdosis-RTx	
Gesamtüberleben	1349 Pat. mit Analkarzinom Stadium II-III aus einer registerba- sierten vergl. Kohortenstudie [52]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a, b}	HR 0,95 (0,76 bis 1,19)	600 pro 1.000 (5-Jahres-OS)	15 mehr pro 1.000 (56 weniger bis 78 mehr)	Kritisch

a. Hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse.

b. Konfidenzintervall schneidet Gleichwertigkeitslinie (1,00) und minimal bedeutsamen Unterschied (0,80).

Tabelle 47: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder mit Standarddosis-Radiotherapie?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven kombinierten Radiochemotherapie, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht, ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	Unter Radiochemotherapie mit Hochdosis-Radiotherapie keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile bzgl. OS (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Keine Daten.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Lebensqualität, Gesamtüberleben, Stomafreies Überleben, komplette Remission, progressionsfreies Überleben, ereignisfreies Überleben, Stuhlinkontinenz) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Es zeigen sich hinsichtlich der Effektivität keine signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich unerwünschter Effekte liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für 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 [52] zeigt sich bezüglich des Gesamtüberlebens kein statistisch signifikanter Unterschied (GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer). Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen liegen keine Daten vor.	

3.2.13. Radiochemotherapie mit IMRT oder konventioneller / 3D RTx

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 [53] (N=20), drei Register-basierte Studien aus den USA [54-56] und vier monozentrische retrospektiv vergleichende Kohortenstudien [57-61]. Teilnehmer*innen 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.

Tabelle 48: Radiochemotherapie mit IMRT oder konventioneller / 3D RTx (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
Rattan et al. 2016 [53] Randomisierte kontrollierte Studie (single-centre, open-label)	(A) IMRT über 5 Wochen, 45 Gy, 25 Fraktionen (B) 3D RTx über 5 Wochen, 45 Gy, 25 Fraktionen In beiden Gruppen: 5-FU (375 mg/m ²) + CDDP (30 mg/m ²) wöchentlich	Stadium I-III Analkarzinome N=20 randomisiert (A) Mdn Alter: 53,3 Jahre, 30% weiblich (B) Mdn Alter: 50,1 Jahre, 40% weiblich T1: 0/20 (0,0%); T2: 5/20 (25,0%); T3: 15/20 (75,0%) N0: 5/20 (25,0%); N1: 10/20 (50,0%); N2: 4/20 (20,0%); N3: 1/20 (5,0%)	Wenige Baselinedaten berichtet, wenig Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie zur Methodik. Ergebnisse nicht separat für Stadien berichtet. Keine Daten zum Einschluss HIV-pos. Pat. RoB-II: some concerns
Bryant et al. 2018 [55] Register-basierte, vergleichende Kohortenstudie (National US Veterans Affairs database, 2000-2015)	(A) IMRT (MW: 53,5 Gy) (B) 3D RTx (MW: 53,1 Gy) In beiden Gruppen: Chemotherapy nicht spezifiziert; Mitomycin-basiertes Regime: 621/779 (79,7%)	Stadium I-III Analkarzinome N=779 (A) MW Alter: 62 Jahre, 9,6% weiblich (B) MW Alter: 60 Jahre, 6,5% weiblich T1: 136/779 (17,5%); T2: 382/779 (49,0%); T3: 217/779 (27,9%); T4: 44/779 (5,6%) N0: 536/779 (68,8%); N1: 63/779 (8,1%); N2: 94/779 (12,1%); N3: 86/779 (11,0%) Stadium I: 116/779 (14,9%); Stadium II: 402/779 (51,6%); Stadium III: 261/779 (33,5%) 159/779 (20,4%) HIV-pos.	In der IMRT-Gruppe häufiger Stadium III, fortgeschrittener LK-Befall, und Mitomycin-basiertes Chemotherapie-Regime. Insgesamt zeitlicher Zusammenhang in der Anwendung von IMRT vs. 3D RTx. ROBINS-I: serious risk of bias
Chuong et al. 2013 [57] Retrospektive, vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 2000-2011)	(A) IMRT, teils mit sequenziellem, teils mit integriertem Boost; RTx bis ca. 60 Gy in 1,8-2 Gy Fraktionen (B) 3D RTx 45 Gy in 1,8-2 Gy Fraktionen ODER 30,6 Gy + Boost mit 14,4 Gy in 1,8 Gy Fraktionen In beiden Gruppen: 5-FU (1 000 mg/m ² , d1-4 und d29-32) + MMC (10 mg/m ² , d1 und d29)	Stadium I-III Analkarzinome N=89 (A) Mdn Alter: 59 Jahre, 76,9% weiblich (B) Mdn Alter: 55 Jahre, 86,5% weiblich T1: 18/89 (20,2%); T2: 35/89 (39,3%); T3: 27/89 (30,3%); T4: 9/89 (10,1%) N0: 60/89 (67,4%); N1: 10/89 (11,2%); N2: 12/89 (13,5%); N3: 7/89 (7,9%) Stadium I: 15/89 (16,9%); Stadium II: 42/89 (47,2%); Stadium IIIa: 8/89 (9,0%);	In der IMRT-Gruppe häufiger Stadium III. Insgesamt zeitlicher Zusammenhang in der Anwendung von IMRT vs. 3D RTx (Änderung des Standards im Zentrum). Unterschiede des Stadiums möglicherweise bedingt durch Staging mittels PET-CT (häufiger in der IMRT-Gruppe). Keine Angaben zum Einschluss HIV-pos. Pat. ROBINS-I: moderate risk of bias

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
		Stadium IIIb: 24/89 (27,0%)	
Elson et al. 2018 [56] Register-basierte, vergleichende Kohortenstudie mit Propensityscore-Auswertung (US National Cancer database, 2004-2013)	(A) MRT mit 36-59,4 Gy in 25-40 Fraktionen (B) 3D RTx mit 36-59,4 Gy in 25-40 Fraktionen In beiden Gruppen: Chemotherapie war ein Einschlusskriterium, keine weiteren Angaben	Stadium I-III Analkarzinome N=4378 (A) MW Alter: 59,8 Jahre, 69,6% weiblich (B) MW Alter: 59,1 Jahre, 71,2% weiblich Stadium I: 891/6814 (13,1%); Stadium II: 3194/6814 (46,9%); Stadium III: 2729/6814 (40,0%)	Propensity score-Analyse. Keine Angaben zur Art der Chemotherapie. Keine Angaben zum Einschluss HIV-pos. Pat. ROBINS-I: moderate risk of bias
Koerber et al. 2014 [61] und Koerber et al. 2019 [60] Retrospektive, vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 2000-2011)	(A) IMRT, Dosis Median: Primärtumor und betroffene LK: 54,5 Gy; elektive LK: 45,0 Gy (B) 3D RTx, Dosis Median: Primärtumor und betroffene LK: 54,0 Gy; elektive LK: 45,0 Gy In beiden Gruppen: verschiedene Chemotherapie-Regime (5-FU (1 000 mg/m ² , d1-5 und d29-33) + MMC (10 mg/m ² , d1 + d29): 75,2%; nur 5-FU: 2,9%; 5-FU + CDDP: 1,9%; Cetuximab: 4,8%; keine Chemotherapie: 15,2%)	Stadium I-III Analkarzinome N=105 (A) Mdn Alter: 54 Jahre, 80,9% weiblich (B) Mdn Alter: 61 Jahre, 97,3% weiblich T1: 20/105 (19,0%); T2: 54/105 (51,4%); T3: 19/105 (18,1%); T4: 12/105 (11,4%) N0: 79/105 (75,2%); N1: 9/105 (8,6%); N2: 9/105 (8,6%); N3: 8/105 (7,6%); M0: 103/105 (98,1%); M1: 2/105 (1,9%)	Die Autor*innen berichten keine signifikanten Baseline-Charakteristika der Gruppen, allerdings ist unklar, welche Variablen hierbei berücksichtigt wurden. Einige Angaben (z.B. Stadium, Art der Chemotherapie) sind nicht separat für die Gruppen berichtet. Keine Angaben zum Einschluss HIV-pos. Pat. Daten zur Lebensqualität und unerwünschten Wirkungen wurden teilweise ausschließlich unter den 70 überlebenden weiblichen Patientinnen mittels Fragebogen erhoben. [60] ROBINS-I: serious risk of bias
Pollom et al. 2017 [54] Register-basierte, vergleichende Kohortenstudie (US SEER registry, kombiniert mit Daten von Medicare claims, 2001-2011)	(A) IMRT (B) 3D RTx In beiden Gruppen: verschiedene Chemotherapie-Regime (MMC-basiert: 75,4%; CDDP-basiert: 11,0%; andere: 13,6%)	Stadium I-III Analkarzinome N=1165 Mdn Alter: 70 Jahre, 64,5% weiblich T1: 192/1165 (16,5%); T2: 401/1165 (34,4%); T3: 165/1165 (14,2%); T4: 71/1165 (6,1%); Unbekannt: 336/1165 (28,8%) N0: 826/1165 (70,9%); N1: 64/1165 (5,5%); N2: 107/1165 (9,2%); N3: 53/1165 (4,5%); Unbekannt: 115/1165 (9,9%) Stadium I: 156/1165 (13,4%); Stadium II: 409/1165 (35,1%); Stadium III: 273/1165 (23,4%); Unbekannt: 327/1165 (28,1%) 95/1165 (8,2%) HIV-pos.	Zeitlicher Zusammenhang in der Anwendung von IMRT vs. 3D RTx, und damit auch anderer relevanter Variablen, z.B. Erhalt eines PET-CT. Pat. In der IMRT-Gruppe erhielten häufiger 2 Zyklen MMC- oder Cisplatin-basierter Chemotherapie. Nur Pat., die eine Chemotherapie > 15d erhielten, wurden eingeschlossen. Aufgrund der möglichen substanziellen Überschneidung von Patientpopulationen mit Elson et al. 2018 wurden Daten für gleiche Endpunkte nicht aus beiden Publikationen eingeschlossen. ROBINS-I: moderate risk of bias
Spencer et al. 2014 [58] (Nur Konferenzabstract) Retrospektive, vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 2003-2013)	(A) IMRT (Mdn: 52,3 Gy), teils mit integriertem, teils mit sequenziellem Boost (B) 3D RTx (Mdn: 50,6 Gy) In beiden Gruppen: verschiedene Chemotherapie-Regime (MMC + 5-FU: 85,5%)	Stadium I-III Analkarzinome N=110	Nur als Konferenzabstract publiziert, wenige relevante Daten verfügbar. Die Autor*innen berichten, es gebe keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, HIV-Status, T-, N- und AJCC-Stadium, sowie der RTx-Dosis. ROBINS-I: serious risk of bias
Weber et al. 2015 [59] Retrospektive, vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 1992-2014)	(A) IMRT, 50,4 Gy in 1,8 Gy Fraktionen (B) 3D RTx, 50,4 Gy in 1,8 Gy Fraktionen In beiden Gruppen: 5-FU (1 000 mg/m ² , d1-4 und d29-32) + MMC (10 mg/m ² , d1 und d29); CDDP wenn MMC kontraindiziert war	Stadium I-III Analkarzinome N=103 (A) Mdn Alter: 55,4 Jahre, 64,7% weiblich (B) Mdn Alter: 64,5 Jahre, 69,8% weiblich T1: 15/103 (14,6%); T2: 46/103 (44,7%); T3: 29/103 (28,1%);	Baseline-Charakteristika nezgl. Geschlecht und Alter nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Keine Angaben zum Einschluss HIV-pos. Pat. ROBINS-I: serious risk of bias

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
		T4: 13/103 (12,6%); N0: 71/103 (68,9%); N1: 14/103 (13,6%); N2: 13/103 (12,6%); N3: 5/103 (4,9%); Stadium I: 12/103 (11,7%); Stadium II: 53/103 (51,4%); Stadium IIIA: 18/103 (17,5%); Stadium IIIB: 20/103 (19,4%)	

Tabelle 49: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit IMRT oder konventioneller / 3D-RTx

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III
Setting: Primäre Therapieentscheidung
Intervention: Radiochemotherapie mit IMRT
Vergleich: Radiochemotherapie mit konventioneller RTx

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit konventioneller / 3D RTx	Risikodifferenz mit IMRT	
„Erhebliche Verschlechterung der Lebensqualität“	47 weibliche TIn. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [60]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,d}	RR 0,71 (0,32 bis 1,57)	429 pro 1.000	124 weniger pro 1.000 (291 weniger bis 244 mehr)	Kritisch [Bewertungen für Lebensqualität]
Gesamtüberleben	5246 TIn. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 3 vergleichenden Kohortenstudien [55-57] Koerber et al. 2014 [61] sowie Spencer et al. 2014 [58] berichten von keinem statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens für IMRT im Vergleich zu 3D RTx (3 Jahres-OS: 82,9% vs. 70,3%, p=0,07; bzw. 2-Jahres-OS: 88% vs. 88%, p=0,4).	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	HR 0,86 (0,76 bis 0,98)*	795 pro 1.000 (3-Jahres-OS) [54]	26 mehr pro 1.000 (4 bis 45 mehr)	Kritisch
Krankheitsspezifisches Überleben	1944 TIn. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [54, 55]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	HR 0,74 (0,55 bis 0,99)*	857 pro 1.000 (2-Jahres-DSS) [54]	35 mehr pro 1.000 (1 bis 62 mehr)	Kritisch
Vollständiges Ansprechen	20 TIn. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 RCT [53]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 1,00 (0,49 bis 2,05)	600 pro 1.000	0 weniger pro 1.000 (306 weniger bis 630 mehr)	Kritisch

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit IMRT

Vergleich: Radiochemotherapie mit konventioneller RTx

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit konventioneller / 3D RTx	Risikodifferenz mit IMRT	
Residuum, lokales Versagen	20 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 RCT [53] und 110 Tln. mit Analkarzinom in undef. Stadium aus 1 vergl. Kohortenstudie [58]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,c}	RR 0,56 (0,20 bis 1,60)	316 pro 1.000	139 weniger pro 1.000 (253 weniger bis 189 mehr)	Kritisch (Lokales Versagen)
Lokoregionale Kontrolle	192 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [57, 59] Koerber et al. 2014 [61] berichten ebenfalls von keinem statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der lokoregionalen Kontrolle für IMRT im Vergleich zu 3D RTx (3 Jahres-LC: 75,3% vs. 78,3%, p>0,99) während Spencer et al. 2014 [58] hinsichtlich des lokalen Rezidivfreien Überlebens von einem signifikanten Vorteil berichten (2-Jahres-lokales RFS: 95% vs. 72%, p<0,01).	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,c}	HR 0,46 (0,15 bis 1,39)	908 pro 1.000 (3-Jahres-LRC) [57]	49 mehr pro 1.000 (34 weniger bis 78 mehr)	Kritisch
Krankheitsfreies Überleben	103 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [59] Spencer et al. 2014 [58] berichten ebenfalls von keinem statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des Rezidivfreien Überlebens für IMRT im Vergleich zu 3D RTx (2-Jahres-RFS: 86% vs. 72%, p=0,09).	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,d}	HR 0,31 (0,09 bis 1,05)	725 pro 1.000 (2-Jahres-DFS) [62]	180 mehr pro 1.000 (12 weniger bis 246 mehr)	Kritisch
Metastasenfreies Überleben	89 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [57] Weber et al. 2015 [59] berichten ebenfalls von keinem statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des Metastasenfreien Überlebens für IMRT im Vergleich zu 3D RTx (2-Jahres-MFS: 100% vs. 89,7%, p=0,35).	⊕○○○ SEHR GERING ^b	HR 0,47 (0,09 bis 2,46)	823 pro 1.000 (3-Jahres-MFS) [57]	90 mehr pro 1.000 (204 weniger bis 160 mehr)	Nicht bewertet

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit IMRT

Vergleich: Radiochemotherapie mit konventioneller RTx

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit konventioneller / 3D RTx	Risikodifferenz mit IMRT	
Stomafreies Überleben	89 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [57]	⊕○○○ SEHR GERING ^b	HR 0,75 (0,07 bis 8,18)	913 pro 1.000 (3-Jahres-CFS) [57]	21 mehr pro 1.000 (438 weniger bis 81 mehr)	Kritisch
Grad 2/3 Stuhlinkontinenz	105 Tln. mit Analkarzinom in nicht spezifiziertem Stadium aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [63]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,f}	RR 0,11 (0,01 bis 2,24)	54 pro 1.000	48 weniger pro 1.000 (54 weniger bis 67 mehr)	Kritisch
Hospitalisierung	1165 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [54]	⊕○○○ SEHR GERING ^e	HR 1,43 (1,19 bis 1,72)*	521 pro 1.000 (6-Monate-Hospitalisierung kumulativ) [54]	127 weniger pro 1.000 (61 bis 195 weniger)	Wichtig [Bewertungen für Arbeitsunfähigkeit]
Parenterale Flüssigkeitssubstitution erforderlich	20 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 RCT [53]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	RR 0,17 (0,02 bis 1,14)	600 pro 1.000	498 weniger pro 1.000 (588 weniger bis 84 mehr)	Nicht bewertet
Schmerzmedikation Stufe II erforderlich	20 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 RCT [53]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^b	RR 0,63 (0,31 bis 1,25)	800 pro 1.000	296 weniger pro 1.000 (552 weniger bis 200 mehr)	Nicht bewertet
Akute Grad 3/4 nicht-hämatologische Toxizität	192 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [57, 59]	⊕○○○ SEHR GERING ^{c,e,g}	RR 0,47 (0,26 bis 0,87)*	553 pro 1.000	293 weniger pro 1.000 (409 weniger bis 72 weniger)	Nicht bewertet

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit IMRT

Vergleich: Radiochemotherapie mit konventioneller RTx

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit konventioneller / 3D RTx	Risikodifferenz mit IMRT	
Akute Grad 2-4 gastrointestinale unerwünschte Wirkungen	20 Tln. aus 1 RCT [53] und 89 Tln. aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [57] jeweils mit Analkarzinom St. I-III	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{e,g}	RR 0,47 (0,27 bis 0,81)*	426 pro 1.000	226 weniger pro 1.000 (311 weniger bis 81 weniger)	Nicht bewertet
Späte Grad 3-4 gastrointestinale unerwünschte Wirkungen	89 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [57]	⊕⊕○○ GERING ^{e,g}	RR 0,24 (0,07 bis 0,82)*	243 pro 1.000	185 weniger pro 1.000 (226 weniger bis 44 weniger)	Nicht bewertet
Grad 3 Proktitis	103 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [59]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,d}	RR 0,54 (0,03 bis 9,54)	47 pro 1.000	21 weniger pro 1.000 (45 weniger bis 397 mehr)	Wichtig
Grad 3 Enteritis	103 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [59]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,d}	RR 1,26 (0,29 bis 5,44)	93 pro 1.000	24 mehr pro 1.000 (66 weniger bis 413 mehr)	Nicht bewertet
Grad 2-4 hämatologische unerwünschte Wirkungen (gesamt)	20 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 RCT [53] und 882 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [55, 59]	⊕⊕○○ MODERAT ^{b,c}	RR 0,95 (0,58 bis 1,55)	343 pro 1.000	17 weniger pro 1.000 (144 weniger bis 188 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 Leukopenie	192 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [57, 59]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,c}	RR 0,78 (0,45 bis 1,36)	203 pro 1.000	45 weniger pro 1.000 (112 weniger bis 73 mehr)	Nicht bewertet

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit IMRT

Vergleich: Radiochemotherapie mit konventioneller RTx

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit konventioneller / 3D RTx	Risikodifferenz mit IMRT	
Grad 3/4 Thrombozytopenie	192 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [57, 59]	⊕○○○ SEHR GERING ^{c,e}	RR 2,59 (0,89 bis 7,57)	41 pro 1.000	65 mehr pro 1.000 (4 weniger bis 267 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 Anämie	192 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 2 vergleichenden Kohortenstudien [57, 59]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,c}	RR 0,85 (0,35 bis 2,07)	73 pro 1.000	11 weniger pro 1.000 (48 weniger bis 78 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 Dermatitis	297 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 3 vergleichenden Kohortenstudien [57, 59, 61]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,c}	RR 0,45 (0,18 bis 1,11)	606 pro 1.000	333 weniger pro 1.000 (497 weniger bis 67 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Radiodermatitis]
Akute Grad 3/4 urogenitale unerwünschte Wirkungen (gesamt)	89 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [57]	⊕○○○ SEHR GERING ^f	RR 0,14 (0,01 bis 2,90)	54 pro 1.000	46 weniger pro 1.000 (54 weniger bis 103 mehr)	Nicht bewertet
Späte Grad 3/4 urogenitale unerwünschte Wirkungen (gesamt)	89 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [57]	Relatives Risiko nicht ermittelbar bei 0 Ereignissen in jeder Gruppe		-	-	Nicht bewertet
Grad 3 Zystitis	103 Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [59]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,d}	RR 1,69 (0,19 bis 15,26)	35 pro 1.000	24 mehr pro 1.000 (28 weniger bis 497 mehr)	Nicht bewertet

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit IMRT

Vergleich: Radiochemotherapie mit konventioneller RTx

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Ef- fektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit konventi- oneller / 3D RTx	Risikodifferenz mit IMRT	
Grad 3 Vaginalste- nose	47 weibliche Tln. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [60]	⊕○○○ SEHR GERING ^{b,d}	RR 1,50 (0,74 bis 3,06)	333 pro 1.000	167 mehr pro 1.000 (87 weniger bis 687 mehr)	Wichtig – kritisch

a. Konfidenzintervall umfasst minimal bedeutsamen Unterschied (0,80).

b. Konfidenzintervall schneidet sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

c. Moderates bis hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse;

d. Hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse.

e. Konfidenzintervall umfasst den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80 bzw. 1,25).

f. Sehr breites Konfidenzintervall; umfasst Gleichwertigkeitslinie (1,00) und den minimalen bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

g. Großer, statistisch signifikanter Effekt.

* statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 50: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit IMRT oder konventioneller / 3D RTx?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven kombinierten Radiochemotherapie, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	Unter Radiochemotherapie mit IMRT im Vergleich zu Radiochemotherapie mit 3D-Bestrahlung statistisch signifikante Vorteile bzgl. OS und DSS (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING); keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. LC bzw. LRC, DFS, MFS und CFS.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Unter Radiochemotherapie mit IMRT statistisch signifikante Vorteile bzgl. Hospitalisierung, Grad 3-4 nicht-hämatologischen sowie früher und später gastrointestinaler Toxizität (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING bis ⊕⊕⊕○ MODERAT); keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. der Erforderlichkeit von parenteraler Flüssigkeitssubstitution sowie Schmerzmedikation, Grad 3 Proktitis und Enteritis, Grad 2-4 hämatologischen unerwünschten Effekten, Grad 3-4 Leukozytopenie und Thrombozytopenie, Anämie, Grad 3-4 Dermatitis und urogenitalen unerwünschten Effekten, einschließlich der Grad 3 Vaginalstenose.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Alle Endpunkte, für die statistisch signifikante Unterschiede aufgezeigt wurden, deuten auf Vorteile der Durchführung der Radiochemotherapie mittels IMRT im Vergleich zur Radiochemotherapie mit 3D-Bestrahlung hin. Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. ereignisfreies Überleben, Stuhlinkontinenz) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Es zeigen sich sowohl hinsichtlich der Effektivität als auch hinsichtlich der unerwünschten Effekte für verschiedene Endpunkte statistisch signifikante Vorteile für die IMRT im Vergleich zur 3D RTx.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	Es liegt Evidenz aus einer RCT [53] und sieben Beobachtungsstudien [54-61] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für die Verabreichung der Bestrahlungsdosis im Rahmen der Radiochemotherapie mittels IMRT oder 3D Radiotherapie bei Patient*innen 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 Radioche-	

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
	<p>motherapie (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).</p>	

3.2.14. Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie oder IMRT?

In einer vergleichenden retrospektiven Kohortenstudie [64] 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.

Tabelle 51: Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie oder IMRT (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Yeung et al. 2015 [64]</p> <p>Retrospektive, vergleichende Kohortenstudie (Two-centre chart review, 2008-2010)</p>	<p>(A) 45-54,5 Gy (Helikale Tomotherapie)</p> <p>(B) 45-54,5 Gy (IMRT)</p> <p>In allen Armen: 5-FU + 1 oder 2 Zyklen MMC oder 5-FU + CDDP, nicht näher spezifiziert</p>	<p>Stadium I-III Analkarzinome</p> <p>N=35</p> <p>(A) Mdn Alter: 52 Jahre, 76,5% weiblich (B) Mdn Alter: 61 Jahre, 66,7% weiblich</p> <p>T1: 1/35 (2,9%); T2: 15/35 (42,9%); T3: 15/35 (42,9%); T4: 4/35 (11,4%);</p> <p>N0: 25/35 (71,4%); N1-3: 10/35 (28,6%)</p>	<p>Patient*innen mit <45 oder > 54,5 Gy wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen. Unter den Pat., die die IMRT erhielten, hatten 88% nur einen Zyklus MMC, während unter denen, die helikale Tomotherapie erhielten, 94% zwei Zyklen MMC erhielten. Die Pat. in der IMRT-Gruppe waren signifikant älter, hinsichtlich der T- und N-Stadien, sowie Performancestatus und histopathologischer Parameter bestanden keine signifikanten Unterschiede. Keine Daten zu HIV berichtet.</p> <p>ROBINS-I: critical risk of bias</p>

Tabelle 52: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie oder IMRT

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I–III
Setting: Primäre Therapieentscheidung
Intervention: Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie
Vergleich: Radiochemotherapie mit IMRT

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%–KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit IMRT	Risikodifferenz mit Helikaler Tomotherapie	
Gesamtüberleben	35 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [64]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	HR 0,12 (0,01 bis 1,83)	871 pro 1.000 (3–Jahres–OS)	113 mehr pro 1.000 (94 weniger bis 128 mehr)	Kritisch
Krankheitsfreies Überleben	35 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [64]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	HR 0,84 (0,29 bis 2,45)	329 pro 1.000 (3–Jahres–DFS)	64 mehr pro 1.000 (263 weniger bis 395 mehr)	Kritisch
Stomafreies Überleben	35 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [64]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	HR 0,53 (0,15 bis 1,82)	573 pro 1.000 (3–Jahres–CFS)	171 mehr pro 1.000 (210 weniger bis 347 mehr)	Kritisch
Hospitalisierung bei febriler Neutropenie	35 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [64]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	RR 4,24 (0,52 bis 34,20)	56 pro 1.000	180 mehr pro 1.000 (27 weniger bis 1.844 mehr)	Nicht bewertet
Grad 2–4 obere gastro-intestinale unerwünschte Wirkungen (gesamt)	35 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [64]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	RR 0,53 (0,16 bis 1,79)	333 pro 1.000	157 weniger pro 1.000 (280 weniger bis 263 mehr)	Nicht bewertet

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I–III
Setting: Primäre Therapieentscheidung
Intervention: Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie
Vergleich: Radiochemotherapie mit IMRT

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%–KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit IMRT	Risikodifferenz mit Helikaler Tomotherapie	
Grad 2–4 untere gastro-intestinale unerwünschte Wirkungen (gesamt)	35 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [64]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,d}	RR 0,53 (0,26 bis 1,09)	667 pro 1.000	313 weniger pro 1.000 (493 weniger bis 60 mehr)	Nicht bewertet
Grad 2–4 Leukopenie	35 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [64]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	RR 1,14 (0,79 bis 1,64)	722 pro 1.000	101 mehr pro 1.000 (152 weniger bis 462 mehr)	Nicht bewertet
Grad 2–4 Thrombozytopenie	35 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [64]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	RR 1,24 (0,52 bis 2,94)	333 pro 1.000	80 mehr pro 1.000 (160 weniger bis 647 mehr)	Nicht bewertet
Grad 2–4 Anämie	35 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [64]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	RR 1,27 (0,47 bis 3,40)	278 pro 1.000	75 mehr pro 1.000 (147 weniger bis 667 mehr)	Nicht bewertet
Grad 2–4 Dermatitis	35 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [64]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	RR 1,13 (0,84 bis 1,53)	778 pro 1.000	101 mehr pro 1.000 (124 weniger bis 412 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Radiodermatitis]
Grad 2–4 urogenitale unerwünschte Wirkungen	35 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [64]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	RR 0,53 (0,05 bis 5,32)	111 pro 1.000	52 weniger pro 1.000 (106 weniger bis 480 mehr)	Nicht bewertet

a. Kritisches Risiko für Verzerrung der Ergebnisse.

b. Sehr breites Konfidenzintervall; umfasst Gleichwertigkeitslinie (1,00) und den minimalen bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

- c. Konfidenzintervall schneidet sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).
- d. Konfidenzintervall schneidet die Gleichwertigkeitslinie (1,00) und den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80).

Tabelle 53: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie oder IMRT?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven kombinierten Radiochemotherapie, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht, ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	Unter Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie im Vergleich zu IMRT keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. OS, DFS, CFS (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	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).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. ereignisfreies Überleben, Stuhlinkontinenz) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Es zeigen sich sowohl hinsichtlich der Effektivität als auch hinsichtlich der unerwünschten Effekte keine statistisch signifikanten Vorteile für die helikale Tomotherapie im Vergleich zur IMRT.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend. Die Durchführung einer helikalen Tomotherapie setzt das Vorhandensein entsprechender Technik voraus, was für die Mehrheit der radioonkologischen Zentren in Deutschland vermutlich nicht der Fall ist.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	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 Analkarzinoms (Stadium I-III) erstellt werden kann. In einer retrospektiv verglichenen Studie [64] wurden 35 Teilnehmer*innen untersucht und es zeigte 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.	

3.2.15. Radiochemotherapie mit kontinuierlicher oder split-course RTx?

In einer prospektiven Kohortenstudie [65] 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.

Tabelle 54: Radiochemotherapie mit kontinuierlicher oder split-course RTx (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Konski et al. 2008 [65]</p> <p>Prospektive, vergleichende Kohortenstudie</p>	<p>(A) 59,6 Gy in 25 Fraktionen über 8,5 Wochen mit 2-wöchiger Pause</p> <p>(B) 59,6 Gy in 25 Fraktionen ohne Pause</p> <p>In allen Armen: 5-FU (1 000 mg/m², d1-4 und d29-32) + MMC (10 mg/m², d1 + d29), mit Reduktion der zweiten MMC Dosis bei Zytopenie [37]</p>	<p>Stadium II-III Analkarzinome</p> <p>N=66</p> <p>(A) Mdn Alter: 62 Jahre, 67,4% weiblich (B) Mdn Alter: 61 Jahre, 65,0% weiblich</p> <p>T1/2: 30/66 (45,5%); T3: 28/66 (42,4%); T4: 8/66 (12,1%);</p> <p>N0: 55/66 (83,3%); N1: 7/66 (10,6%); N2: 0/66 (0,0%); N3: 0/66 (0,0%); Nx: 4/66 (6,1%);</p> <p>Durchmesser 2-5cm: 34/66 (51,5%); Durchmesser ≥5cm: 32/66 (48,5%)</p>	<p>Die Studie war zunächst als einarmige Kohortenstudie zur Evaluation der 2-wöchigen Radiotherapiepause geplant, wurde aber aufgrund der vergleichsweise hohen Kolostomierate (ca. 24%) vorzeitig abgebrochen und dann ohne Bestrahlungspause fortgeführt. Die Baseline-daten von Patient*innen der beiden Studienabschnitte wurden nicht formell verglichen. Keine Daten zu HIV berichtet.</p> <p>ROBINS-I: serious risk of bias</p>

Tabelle 55: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit kontinuierlicher oder split-course RTx

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effekt- schätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit unterbrochener RTx (split-course)	Risikodifferenz mit kontinuierlicher RTx	
Gesamtüberleben	In einer vergleichenden Kohortenstudie [65] zeigte sich für die Therapiegruppe mit unterbrochener RTx ein niedrigeres Gesamtüberleben als in der Therapiegruppe, die eine kontinuierliche RTx erhielt (5-Jahres-OS: 67% vs. 85%, keine formelle Testung auf statistische Signifikanz vorliegend).					Kritisch
Krankheitsfreies Überleben	In einer vergleichenden Kohortenstudie [65] zeigte sich für die Therapiegruppe mit unterbrochener RTx ein niedrigeres krankheitsfreies Überleben als in der Therapiegruppe, die eine kontinuierliche RTx erhielt (5-Jahres-DFS: 53% vs. 80%, keine formelle Testung auf statistische Signifikanz vorliegend).					Kritisch
Lokoregionales Versagen	In einer vergleichenden Kohortenstudie [65] zeigte sich für die Therapiegruppe mit unterbrochener RTx ein häufigeres lokoregionales Versagen als in der Therapiegruppe, die eine kontinuierliche RTx erhielt (5-Jahres-LRF: 29% vs. 15%, keine formelle Testung auf statistische Signifikanz vorliegend).					Kritisch [Bewertungen für lokales Versagen]
Stomafreies Überleben	In einer vergleichenden Kohortenstudie [65] zeigte sich für die Therapiegruppe mit unterbrochener RTx ein niedrigeres Stomafreies Überleben als in der Therapiegruppe, die eine kontinuierliche RTx erhielt (5-Jahres-CFS: 58% vs. 75%, keine formelle Testung auf statistische Signifikanz vorliegend).					Kritisch
Stomaanlage	66 TIn. mit Analkarzinom Stadium I-III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [65]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	RR 0,42 (0,10 bis 1,72)	239 pro 1.000	139 weniger pro 1.000 (215 weniger bis 172 mehr)	Kritisch [Bewertungen für Stomafreies Überleben]

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I–III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit kontinuierlicher RTx

Vergleich: Radiochemotherapie mit unterbrochener RTx (split course)

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%–KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit unterbrochener RTx (split-course)	Risikodifferenz mit kontinuierlicher RTx	
Späte Grad 1/2 unerwünschte Wirkungen	63 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [65]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	RR 4,63 (0,45 bis 48,05)	23 pro 1.000	83 mehr pro 1.000 (13 weniger bis 1.069 mehr)	Kritisch
Späte Grad 1/2 kutane Toxizität	63 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [65]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	RR 0,75 (0,03 bis 17,62)	23 pro 1.000	6 weniger pro 1.000 (22 weniger bis 378 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Radiodermatitis]
Späte Grad 1/2 gastrointestinale Toxizität	63 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [65]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	RR 2,32 (0,15 bis 35,12)	23 pro 1.000	30 mehr pro 1.000 (19 weniger bis 775 mehr)	Nicht bewertet
Späte Grad 1/2 urogenitale Toxizität	63 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [65]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	RR 0,75 (0,03 bis 17,62)	23 pro 1.000	6 weniger pro 1.000 (22 weniger bis 378 mehr)	Nicht bewertet
Späte Grad 1/2 sonstige Toxizität	63 Tln. mit Analkarzinom Stadium I–III aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [65]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	RR 6,75 (0,29 bis 158,62)	0 pro 1.000	0 weniger pro 1.000 (0 weniger bis 0 weniger)	Nicht bewertet

a. Hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse.

b. Konfidenzintervall schneidet sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

c. Sehr breites Konfidenzintervall; schneidet sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

Tabelle 56: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit kontinuierlicher oder split-course RTx?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven kombinierten Radiochemotherapie, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	Unter Radiochemotherapie mit zweiwöchiger Therapiepause für die Radiotherapie im Vergleich zur kontinuierlichen Radiotherapie niedrigeres OS, DFS und CFS; jedoch keine formale Testung auf statistische Signifikanz erfolgt, keine GRADE-Bewertung vorliegend.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Unter Radiochemotherapie mit zweiwöchiger Therapiepause für die Radiotherapie im Vergleich zur kontinuierlichen Radiotherapie keine statistisch signifikanten Unterschiede bezgl. Stomarate, Grad 1-2 späten unerwünschten Wirkungen, später kutaner Toxizität, gastrointestinaler Toxizität, urogenitaler Toxizität und sonstiger Toxizität (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING). Unter Radiochemotherapie mit 2-wöchiger Therapiepause für die Radiotherapie im Vergleich zur kontinuierlichen Radiotherapie häufiger auftretendes lokoregionales Versagen; jedoch keine formale Testung auf statistische Signifikanz erfolgt, keine GRADE-Bewertung vorliegend.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. ereignisfreies Überleben, Stuhlinkontinenz) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Es zeigen sich hinsichtlich der unerwünschten Effekte keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für die Durchführung einer kontinuierlichen Bestrahlung. Hinsichtlich der Effektivitätsparameter zeigen sich Vorteile für die Durchführung einer kontinuierlichen Bestrahlung hinsichtlich OS, DFS und CFS, wobei die statistische Signifikanz und Effektgröße dieser Vorteile unklar ist.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	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 Patient*innen mit lokoregionalen Stadien des Analkarzinoms (Stadium I-III) erstellt werden kann. Die vorliegende Studie [65] ist aufgrund	

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
	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.	

3.2.16. Radiochemotherapie mit oder ohne Boost?

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 [66, 67] 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. Wie im Fall anderer retrospektiver Datenauswertungen auch ist die Interpretation der Ergebnisse durch mögliche strukturelle Unterschiede zwischen den Patient*innen, die einen Boost erhielten und solchen die den Boost nicht erhielten, limitiert.

Tabelle 57: Radiochemotherapie mit oder ohne Boost (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Geltzeiler et al. 2014 [67], Budde et al. 2014 [66]</p> <p>Register-basierte vergleichende Kohortenstudie (US National Cancer Database, 2004-2010)</p>	<p>(A) Boost (5-20 Gy)</p> <p>(B) kein Boost</p> <p>In allen Armen: „Standard-Radiochemotherapie“</p>	<p>Stadium I-IV Analkarzinome</p> <p>N=1025</p> <p>(A) Mdn Alter: 57 Jahre, 64,3% weiblich (B) Mdn Alter: 56 Jahre, 64,2% weiblich</p> <p>T0: 7/1025 (0,7%); Tis: 4/1025 (0,4%); T1: 152/1025 (14,8%); T2: 413/1025 (40,3%); T3: 324/1025 (31,6%); T4: 98/1025 (9,6%);</p> <p>cN0: 451/1025 (44,0%); cN1+: 574/1025 (56,0%)</p> <p>Stadium 0: 5/1025 (0,5%); Stadium I: 70/1025 (6,8%); Stadium II: 261/1025 (25,5%); Stadium III: 623/1025 (60,8%); Stadium IV: 66/1025 (6,4%)</p>	<p>Keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. Alter, Geschlecht, ‚Rasse‘, Tumorgroße, nodalem Status und TNM-Klassifikation. Die Gruppe, die einen Boost erhielt wurde häufiger in Universitätsklinik behandelt als die Gruppe, die keinen Boost erhielt. Keine Daten zu HIV berichtet.</p> <p>ROBINS-I: serious risk of bias</p>

Tabelle 58: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit oder ohne Boost

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I–III
Setting: Primäre Therapieentscheidung
Intervention: Radiochemotherapie mit Boost
Vergleich: Radiochemotherapie ohne Boost

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%–KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit RTx ohne Boost	Risikodifferenz mit RTx mit Boost	
Abdominoperineale Resektion	1025 Tln. mit Analkarzinom, überwiegend Stadium I–III, aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [67]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	OR 0,63 (0,47 bis 0,85)*	290 pro 1.000	86 weniger pro 1.000 (129 bis 32 weniger)	Kritisch [Bewertungen für Stomafreies und Ereignisfreies Überleben]

a. Hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse.

b. Konfidenzintervall umfasst den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80).

* statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 59: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit oder ohne Boost?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven kombinierten Radiochemotherapie, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	Keine Daten zu erwünschten Effekten vorliegend.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Unter Radiochemotherapie mit Radiotherapie-Boost statistisch signifikant seltenere Erforderlichkeit einer abdominoperinealen Resektion als „Salvage“-Maßnahme im Vergleich zur Radiochemotherapie ohne Boost (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, Stomafreies Überleben, ereignisfreies Überleben, Stuhlinkontinenz) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Es zeigen sich hinsichtlich der Erforderlichkeit einer abdominoperinealen Resektion (als Proxy für Therapieversagen) eine statistisch signifikante Überlegenheit für die Durchführung einer Radiochemotherapie mit Radiotherapie-Boost.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	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 Patient*innen mit lokoregionalen Stadien des Analkarzinoms (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).	

3.2.17. 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 [68] 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.

Tabelle 60: Radiochemotherapie mit integriertem oder sequenziellem Boost (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Franco et al. 2018 [68]</p> <p>Retrospektiv vegleichende Kohortenstudie (multi-centre chart review, 2007-2015)</p>	<p>(A) RTx mit integriertem Boost: Gesamtdosis 50,4-54 Gy (cT2N0: 50,4 Gy / 28 F, elektive LK: 42 Gy / 28 F; cT3-4N0-3: 54 Gy / 30 F, LK: 50,4 - 54 Gy / 30 F)</p> <p>(B) RTx mit sequenziellem Boost: Gesamtdosis 59,4 Gy (36 Gy in 20 Fraktionen, 16 Tage Pause, 23,4 Gy in 13 Fraktionen)</p> <p>In beiden Armen: 5-FU (1 000 mg/m², d1-5 + d29-33) oder CCB (825 mg/m² 2x/d an Wochentagen) + MMC (10 mg/m², d1 + d29)</p>	<p>Stadium I-III Analkarzinome</p> <p>N=190</p> <p>Analkanal: 153/190 (80,5%); Analrand: 37/190 (19,5%)</p> <p>(A) Mdn Alter: 64 Jahre, 73,6% weiblich (B) Mdn Alter: 62 Jahre, 73,8% weiblich</p> <p>T1: 9/190 (4,7%); T2: 112/190 (59,0%); T3: 48/190 (25,3%); T4: 21/190 (11,0%)</p> <p>N0: 110/190 (57,9%); N1: 22/190 (11,6%); N2: 36/190 (18,9%); N3: 22/190 (11,6%)</p> <p>Stadium I: 8/190 (4,2%); Stadium II: 93/190 (48,9%); Stadium IIIa: 29/190 (15,3%); Stadium IIIb: 60/190 (31,6%)</p>	<p>Die Rationale für die differenziellen Therapieentscheidungen sind durch die SOPs der beteiligten Zentren bedingt. In der Kohorte mit sequenziellem Boost hatten mehr Pat. eine Analrandlokalisierung (22,3% vs 16,1%; p < 0,0001), positive LK (48,5% vs 34,5%; p = 0,0015), Leistenbeteiligung (35,9% vs 20,7%; p = 0,0187), und G3 Histopathologie (24,1% vs 16,5%; p = 0,0003). In der Gruppe mit integriertem Boost hatten mehr Pat. Stadium IIIa und IIIb. Die Gesamtbehandlungszeit war in der Gruppe, die einen sequenziellen Boost erhielt signifikant länger als in der Gruppe, die einen integrierten Boost erhielt. Darüber hinaus unterscheiden sich die verabreichten Gesamtdosen; und ausschließlich in der Gruppe mit sequenziellem Boost wurde MMC mit CCB kombiniert. Keine Daten zu HIV berichtet. Die extrahierten Daten bzgl. OS und CFS stammen aus der Propensity-Score-Analyse, dagegen sind die Daten zum lokalen / regionalen Versagen und Fernmetastasen rohe Raten.</p> <p>ROBINS-I: serious risk of bias</p>

Tabelle 61: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit integriertem oder sequenziellem Boost

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit sequenzi- ellem Boost	Risikodifferenz mit integriertem Boost	
Gesamtüberleben	190 Tln. mit Analkarzinom, Stadium I-III, aus 1 vergleichenden Kohortenstudie, Propensity score-Analyse [68]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	HR 1,51 (0,77 bis 2,98)	854 pro 1.000 (2-Jahres-OS)	66 weniger pro 1.000 (229 weniger bis 32 mehr)	Kritisch
Stomafreies Überleben	190 Tln. mit Analkarzinom, Stadium I-III, aus 1 vergleichenden Kohortenstudie, Propensity score-Analyse [68]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	HR 1,15 (0,65 bis 2,04)	735 pro 1.000 (2-Jahres-CFS)	33 weniger pro 1.000 (201 weniger bis 84 mehr)	Kritisch
Lokales Versagen	190 Tln. mit Analkarzinom, Stadium I-III, aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [68]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	RR 0,90 (0,50 bis 1,62)	204 pro 1.000	20 weniger pro 1.000 (102 weniger bis 126 mehr)	Kritisch
Regionales Versagen	190 Tln. mit Analkarzinom, Stadium I-III, aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [68]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	RR 0,89 (0,32 bis 2,46)	78 pro 1.000	9 weniger pro 1.000 (53 weniger bis 114 mehr)	Kritisch [Bewertungen für Lokoregionales Versagen]
Fernmetastasen	190 Tln. mit Analkarzinom, Stadium I-III, aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [68]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c,d}	RR 2,57 (1,02 bis 6,46)*	58 pro 1.000	91 mehr pro 1.000 (1 bis 317 mehr)	Nicht bewert- et
Grad 3/4 hämato- logische Toxizität	190 Tln. mit Analkarzinom, Stadium I-III, aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [68]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	RR 1,18 (0,72 bis 1,96)	223 pro 1.000	40 mehr pro 1.000 (62 weniger bis 214 mehr)	Nicht bewert- et

a. Hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse.

b. Konfidenzintervall umfasst den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

c. Konfidenzintervall umfasst den minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).

d. Statistisch signifikanter, großer Effekt.

* statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 62: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit integriertem oder sequenziellem Boost?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven kombinierten Radiochemotherapie, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht, ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substanziell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	Unter Radiochemotherapie mit integriertem Boost keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zum sequenziellen Boost in Bezug auf OS und CFS (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substanziell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	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).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Krankheitsfreies Überleben, ereignisfreies Überleben, Stuhlinkontinenz) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Es zeigt sich ein signifikant häufigeres Auftreten von Fernmetastasen nach integriertem Boost, allerdings ist das Vertrauen in den Effektschätzer sehr gering.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	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).	

3.2.18. 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 [50] 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.

Tabelle 63: Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder Standarddosis-Boost (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Peiffert et al. 2012 [50, 51]</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studie (2x2 faktoriell, multi-centre, open-label)</p>	<p>(A) 5-FU (800 mg/m², Induktionszyklus: d1-4, d29-32; Hauptzyklus: d63-66 und d91-94) + CDDP (80 mg/m², Induktionszyklus: d1 + 29; Hauptzyklus: d63 + 91) mit 15 Gy Boost (s.u.)</p> <p>(B) 5-FU (800 mg/m², Induktionszyklus: d1-4, d29-32; Hauptzyklus: d63-66 und d91-94) + CDDP (80 mg/m², Induktionszyklus: d1 + 29; Hauptzyklus: d63 + 91) mit 20-25 Gy Boost (s.u.)</p> <p>(C) 5-FU (800 mg/m², Hauptzyklus: d1-4, d29-32) + CDDP (80 mg/m², Hauptzyklus: d1 + 29) mit 15 Gy Boost (s.u.)</p> <p>(D) 5-FU (800 mg/m², Hauptzyklus: d1-4, d29-32) + CDDP (80 mg/m², Hauptzyklus: d1 + 29) mit 20-25 Gy Boost (s.u.)</p> <p>In beiden Armen: 45 Gy in 25 Fraktionen + Boost (Gruppen (A) und (C): 15 Gy in 8 Fraktionen; Gruppen (B) und (D): 20-25 Gy in 8 Fraktionen. In allen Gruppen wurde die 5-FU- und CDDP-Dosis bei spezifizierten unerwünschten Effekten verringert.</p>	<p>Stadium II-III Analkarzinome</p> <p>N=307 randomisiert, 283 analysiert</p> <p>(A) Mdn Alter: 61 Jahre, 84,0% weiblich (B) Mdn Alter: 59 Jahre, 85,3% weiblich (C) Mdn Alter: 57,5 Jahre, 78,1% weiblich (D) Mdn Alter: 57 Jahre, 76,0% weiblich</p> <p>Tumor-Durchmesser: MW=44,4mm, Range=10-99mm</p> <p>T1-T2/N0-N1: 113/307 (36,8%); N0-N1: 235/307 (76,5%)</p>	<p>Späte Toxizität nicht separat für die einzelnen Gruppen berichtet. Frühe Toxizität nur für die Gruppen A+B vs. C+D berichtet. Trotz Deklaration als sekundärer Endpunkt wurden für OS keine Gruppen-spezifischen Daten und keine Konfidenzintervalle berichtet. Keine Daten zum Einschluss HIV-pos. Patient*innen. Daten für verschiedene Stadien nicht separat berichtet.</p> <p>RoB-II: some concerns</p>

Tabelle 64: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder Standarddosis-Boost

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit Standarddosis-Boost (15 Gy)	Risikodifferenz mit Hochdosis-Boost (20-25 Gy)	
Gesamtüberleben	In einer RCT [50] mit 307 Tln. mit Analkarzinom der Stadien I-III zeigte sich für die Applikation eines Hochdosis-Boost im Vergleich zum Standarddosis-Boost kein Vorteil bzgl. des Gesamtüberlebens (5-Jahres-OS: 74% vs. 71%, p=0,43)					Kritisch
Krankheitsspezifisches Überleben	In einer RCT [50] mit 307 Tln. mit Analkarzinom der Stadien I-III zeigte sich für die Applikation eines Hochdosis-Boost im Vergleich zum Standarddosis-Boost kein Vorteil bzgl. des krankheitsspezifischen Überlebens (5-Jahres-DSS: 82,7% (75,4-88,2%) vs. 78,6% (70,7-84,9%), p=0,39)					Kritisch
Krankheitsfreies Überleben	In einer RCT [50] mit 307 Tln. mit Analkarzinom der Stadien I-III zeigte sich für die Applikation eines Hochdosis-Boost im Vergleich zum Standarddosis-Boost kein Vorteil bzgl. des krankheitsspezifischen Überlebens (5-Jahres-DFS: 70,6% (62,5-77,6) vs. 67,5% (58,7-75,1), p=0,37)					Kritisch
Stomafreies Überleben	307 Tln. mit Analkarzinom Stadium II-III aus 1 RCT [50]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^a	HR 0,86 (0,53 bis 1,39)	737 pro 1.000 (5-Jahres-SFÜ)	32 mehr pro 1.000 (83 weniger bis 114 mehr)	Kritisch
Lokoregionale Kontrolle	In einer RCT [50] mit 307 Tln. mit Analkarzinom der Stadien I-III zeigte sich für die Applikation eines Hochdosis-Boost im Vergleich zum Standarddosis-Boost kein Vorteil bzgl. des krankheitsspezifischen Überlebens (5-Jahres-LRC: 83,1% (75,8-88,5) vs. 78,2% (70,6-84,4), p=0,28)					Kritisch

a. Konfidenzintervall schneidet sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

Tabelle 65: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder Standarddosis-Boost?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven kombinierten Radiochemotherapie, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	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.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Keine Daten zu unerwünschten Effekten vorliegend.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. ereignisfreies Überleben, Stuhlinkontinenz) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Es zeigen sich hinsichtlich der Effektivität keine statistisch signifikanten Vorteile für die Durchführung der Radiochemotherapie mit Hochdosis-Boost (20-25 Gy).	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	Es liegt Evidenz aus einer RCT [50] 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 Patient*innen mit lokoregionalen Stadien des Analkanalkarzinoms (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.	

3.2.19. 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 [69-72] eingeschlossen. Eine weitere Studie [73] wurde nicht in die Auswertung einbezogen, da eine erhebliche Überlappung der Studienpopulationen mit einer der eingeschlossenen Studien [70] wahrscheinlich erscheint. In einer der eingeschlossenen Studien [71] wurden im Rahmen des Boosts 14,4 Gy verabreicht; in einer anderen Studie [72] 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.

Tabelle 66: Radiochemotherapie mit Brachytherapie- oder externem Boost (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Althaqfi et al. 2015 [69] (nur Konferenzabstract)</p> <p>Retrospektiv vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 1989-2010)</p>	<p>(A) BT Boost (nicht spezifiziert)</p> <p>(B) EBRT Boost (nicht spezifiziert)</p> <p>In beiden Armen: nicht spezifiziert</p>	<p>Stadium I-IV Analkarzinome</p> <p>N=165</p> <p>69,9% weiblich</p> <p>Stadium I: 16/165 (9,7%); Stadium II: 98/165 (59,4%); Stadium IIIa: 22/165 (13,3%); Stadium IIIb: 25/165 (15,2%); Stadium IV: 4/165 (2,4%)</p>	<p>Nur als Konferenzabstract publiziert, wenige relevante Daten verfügbar.</p> <p>Die Rationale für die differenzielle Therapieentscheidung wurde nicht berichtet. Über die berücksichtigten Jahre wurde die Brachytherapie im Verlauf seltener angewandt, da mehr Pat. mit Stadium IIIb und Analrandbeteiligung behandelt wurden. Die Vergleichbarkeit der Gruppen in Bezug auf die onkologischen Ergebnisse erscheint fraglich, eine formelle Prüfung liegt nicht vor.</p> <p>ROBINS-I: critical risk of bias</p>
<p>Arcelli et al. 2019 [72]</p> <p>Retrospektiv vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 2003-2014)</p>	<p>(A) BT Boost 2-3 Wochen nach Abschluss der RCTx: bei vollständiger Remission ≤ 16 Gy, bei unvollständiger Remission ≥ 20 Gy</p> <p>(B) EBRT Boost unmittelbar nach Abschluss der RCTx: 16 Gy in 1,8 Gy Fraktionen</p> <p>In beiden Armen: Kombinierte Radiochemotherapie mit 5-FU (1000 mg/m², d1-4 und d29-32) + MMC (10 mg/m², d1 + d29) und 45 Gy in 25 Fraktionen</p>	<p>Stadium I-III Analkanalkarzinome</p> <p>N=123</p> <p>Mdn Alter: 61 Jahre, 75,6% weiblich</p> <p>T1: 18/123 (14,6%); T2: 45/123 (36,6%); T3: 41/123 (33,3%); T4: 19/123 (15,4%);</p> <p>N0: 70/123 (56,9%); N1: 28/123 (22,8%); N2: 13/123 (10,5%); N3: 12/123 (9,8%)</p> <p>7/123 (5,7%) HIV-positiv</p>	<p>Pat. mit mehr als 2/3 zirkumferentieller Beteiligung des Analkanals sowie mit mehr als 1cm Analrandbeteiligung (u.a.) erhielten keine Brachytherapie. Die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich zu erwartender onkologischer Outcomes erscheint daher fraglich. Das adjustierte HR für das Gesamtüberleben wurde in persönlicher Kommunikation von den Autoren berichtet.</p> <p>ROBINS-I: serious risk of bias</p>
<p>Hannoun-Levi et al. 2011 [70]</p> <p>Retrospektiv vergleichende Kohortenstudie (multi-centre chart review, 2000-2004)</p>	<p>(A) BT Boost (0,5-0,7 Gy/h)</p> <p>(B) EBRT Boost</p> <p>In beiden Armen: 69,1% der Pat. erhielten eine konkomittierende CTx, hiervon mehrheitlich (86,6%) Chemotherapie mit 5-FU und CDDP; RTx mit 45 Gy in 1,8-2,0 Gy Fraktionen</p>	<p>Stadium I-III Analkanalkarzinome, teils mit Analrandbeteiligung</p> <p>N=162</p> <p>Analrandbeteiligung: 27/162 (16,7%)</p> <p>(A) MW Alter: 65 Jahre, 79,1% weiblich (B) MW Alter: 64 Jahre, 76,3% weiblich</p> <p>T1: 31/162 (19,1%); T2: 77/162 (47,5%); T3: 42/162 (25,9%); T4: 12/162 (7,4%);</p>	<p>Die differenzielle Therapieentscheidung ist mit der Verfügbarkeit der Techniken in den teilnehmenden Zentren begründet. In der Brachytherapie-Gruppe erhielten mehr Pat. eine konkomittierende Chemotherapie (stat. nicht signifikant), und die Behandlungszeit war kürzer. Klinische Charakteristika der Gruppen waren ausgeglichen.</p> <p>ROBINS-I: moderate risk of bias</p>

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Moureau-Zabotto et al. 2013 [73]</p> <p>Retrospektiv vergleichende Kohortenstudie (multi-centre chart review, 2000-2005)</p>	<p>(A) BT Boost (nicht spezifiziert)</p> <p>(B) EBRT Boost (nicht spezifiziert)</p> <p>In beiden Armen: 88,9% der Pat. erhielten eine konkomittierende CTx, hiervon mehrheitlich (80,8%) Chemotherapie mit 5-FU und CDDP; RTx mit 45 Gy (Mdn: 45,1 Gy) in 1,8-2,0 Gy Fraktionen</p>	<p>N0-1: 140/162 (86,4%); N2-3: 22/162 (13,6%)</p> <p>Stadium I: 28/162 (17,3%); Stadium II: 67/162 (41,4%); Stadium IIIa: 41/162 (25,3%); Stadium IIIb: 26/162 (16,0%)</p> <p>9/162 (5,6%) HIV-positiv</p> <p>Stadium III Analkarzinome, teils mit Analrandbeteiligung</p> <p>N=99</p> <p>Analrandbeteiligung: 16/99 (16,2%)</p> <p>(A) MW Alter: 62 Jahre, 78,0% weiblich (B) MW Alter: 64 Jahre, 81,6% weiblich</p> <p>T1: 4/99 (4,0%); T2: 16/99 (16,2%); T3: 49/99 (49,5%); T4: 16/99 (16,2%); Tx: 14/99 (14,1%)</p> <p>N1: 67/99 (67,7%); N2: 25/99 (25,3%); N3: 7/99 (7,1%)</p> <p>3/99 (3,0%) HIV-positiv</p>	<p>Pat. mit Progression nach dem ersten Behandlungszyklus mit Radiotherapie wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die differenzielle Therapieentscheidung ist mit der Verfügbarkeit der Techniken in den teilnehmenden Zentren begründet. Die Behandlungszeit war in der Brachytherapie-Gruppe kürzer.</p> <p>ROBINS-I: moderate risk of bias</p>
<p>Oehler-Janne et al. 2007 [71]</p> <p>Retrospektiv vergleichende Kohortenstudie (multi-centre chart review, 1988-2003)</p>	<p>(A) BT Boost nach einer medianen Therapiepause von 21d: 14 Gy in 7 Fraktionen</p> <p>(B) EBRT Boost unmittelbar nach Abschluss der RCTx: 14,4 Gy in 8 Fraktionen</p> <p>In beiden Armen: Kombinierte Radiochemotherapie mit 5-FU (1000 mg/m², d1-4 und d35-38 ODER 750 mg/m², d1-5 und d35-39) + MMC (15 mg/m², d1 ODER 10 mg/m², d1 + d35) und 45 Gy in 1,8 Gy Fraktionen</p>	<p>Stadium I-III Analkarzinome</p> <p>N=81</p> <p>(A) MW Alter: 60,4 Jahre, 88,2% weiblich (B) MW Alter: 62,4 Jahre, 66,0% weiblich</p> <p>T1: 12/81 (14,8%); T2: 35/81 (43,2%); T3: 25/81 (30,9%); T4: 9/81 (11,1%);</p> <p>N0: 49/81 (60,5%); N1: 14/81 (17,3%); N2: 9/81 (11,1%); N3: 7/81 (8,6%); n.r.: 2/81 (2,5%)</p>	<p>Die Rationale für die differenzielle Therapieentscheidung wurde nicht berichtet. Die Behandlungsgruppen waren hinsichtlich des Alters und histopathologischen Typs ausgeglichen; in der Brachytherapiegruppe waren signifikant mehr Männer als Frauen. In der EBRT-Gruppe erhielten mehr Pat. eine Bestrahlung der Leistengegend, so dass zudem von mehr fortgeschrittenen Erkrankungen in der EBRT-Gruppe auszugehen ist. Die Behandlungszeit war in der EBRT-Gruppe kürzer als in der BT-Gruppe.</p> <p>ROBINS-I: serious risk of bias</p>

Tabelle 67: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit Brachytherapie- oder externem Boost

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit externem RTx-Boost	Risikodifferenz mit Brachytherapie-Boost	
EORTC QLQ-C30: Overall QOL (linear transformierte Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten ein höheres Maß an QOL)	34 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 vergl. Kohortenstudie [71]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	-	<i>M</i> = 85,9	<i>MD</i> 13,5 weniger (28,63 weniger bis 1,63 mehr)	Kritisch [Bewertungen für Lebensqualität]
Gesamtüberleben	123 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 vergl. Kohortenstudie [72]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	HR 0,62 (0,30 bis 1,31)	516 pro 1.000 (5-Jahres-OS)	148 mehr pro 1.000 (96 weniger bis 304 mehr)	Kritisch
	In zwei Studien [70, 71] wurde kein Zusammenhang zwischen Boost-Technik und dem Gesamtüberleben gefunden: Das 5-Jahres-OS lag mit Brachytherapie-Boost bei 78% bzw. 66% und mit ext. Bestrahlungs-Boost bei 80% bzw. 66%. In einer weiteren Studie [69] wurde kein statistischer Test berichtet, hier zeigten sich respektive Werte von 70% und 52%.					
Krankheitsspezifisches Überleben	Oehler-Janne et al. [71] berichteten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Boost-Technik und dem krankheitsspezifischen Überleben: Das 5-Jahres-DSS lag mit Brachytherapie-Boost bei 82% und mit externem Bestrahlungs-Boost bei 78%, <i>p</i> =0,14.					Kritisch
Krankheitsspezifische Mortalität (faktische Mortalität, keine KM-Schätzer; unklar, ob Gruppen vergleichbar bzgl. Follow-up)	162 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 vergl. Kohortenstudie [70]	⊕○○○ SEHR GERING ^c	RR 1,37 (0,63 bis 2,99)	118 pro 1.000	44 mehr pro 1.000 (44 weniger bis 236 mehr)	Kritisch

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit Brachytherapie-Boost

Vergleich: Radiochemotherapie mit externem Radiotherapie-Boost

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit externem RTx-Boost	Risikodifferenz mit Brachytherapie-Boost	
Vollständiges Ansprechen 3 Monate nach Behandlung	165 Tln. mit Analkarzinom, überwiegend Stadium I-III, aus 1 vergleichenden Kohortenstudie [69]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,d}	RR 1,13 (0,99 bis 1,29)	789 pro 1.000	103 mehr pro 1.000 (8 weniger bis 229 mehr)	Kritisch
Lokoregionales Versagen	162 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 vergl. Kohortenstudie [70] Oehler-Janne et al. [71] berichteten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Boost-Technik und der Rate lokoregionalen Versagens: Diese lag mit Brachytherapie-Boost bei 10,3% und mit externem Bestrahlungs-Boost bei 15,4% (p = 0,5). Arcelli et al. [72] berichteten darüber hinaus keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der lokalen Kontrolle: die 5-Jahres-LC lag mit Brachytherapie bei 83,9% und mit externem Boost bei 68,0% (p=0,215).	⊕○○○ SEHR GERING ^e	HR 1,61 (1,09 bis 2,38)*	330 pro 1.000 (kumulierte 5-Jahres-Rate)	162 weniger pro 1.000 (31 bis 259 weniger)	Kritisch
Rezidivfreies Überleben	Oehler-Janne et al. [71] berichteten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Boost-Technik und dem Rezidivfreien Überleben: Das 5-Jahres-RFS lag mit Brachytherapie-Boost bei 76% und mit externem Bestrahlungs-Boost bei 73% (p = 0,5).					Kritisch
Metastasenfreies Überleben	Arcelli et al. [72] berichten einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Metastasenfreien Überlebens: die entsprechenden 5-Jahres-Raten lagen mit Brachytherapie bei 95,0% und mit externem Boost bei 77,0% (p=0,015).					Nicht bewertet
Stomafreies Überleben	162 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 vergl. Kohortenstudie [70]	⊕○○○ SEHR GERING ^f	HR 0,66 (0,38 bis 1,15)	560 pro 1.000 (5-Jahres-CFS)	122 mehr pro 1.000 (47 weniger bis 242 mehr)	Kritisch

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III
Setting: Primäre Therapieentscheidung
Intervention: Radiochemotherapie mit Brachytherapie-Boost
Vergleich: Radiochemotherapie mit externem Radiotherapie-Boost

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit externem RTx-Boost	Risikodifferenz mit Brachytherapie-Boost	
<p>Altaqfi et al. [69] sowie Arcelli et al. [72] berichteten hinsichtlich des 5-Jahres-CFS ebenfalls keine statistisch signifikant unterschiedliche Werte von 65% bzw. 65,4% mit Brachytherapie-Boost und 49% bzw. 47,6% mit externem Bestrahlungs-Boost (p=0,091 bzw. p=0,198). Oehler-Janne et al. [71] berichteten eine 10-Jahres-Stoma-Rate von 15% (Brachytherapie) und 18% (externe Radiotherapie), jedoch keine formelle Testung auf statistische Signifikanz der Unterschiede.</p>						
Grad 3/4 akute Toxizität	81 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 vergl. Kohortenstudie [71]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,g,h}	RR 0,35 (0,14 bis 0,83)*	426 pro 1.000	277 weniger pro 1.000 (366 weniger bis 72 weniger)	Wichtig
Chronische Toxizität	81 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 vergl. Kohortenstudie [71]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	RR 0,59 (0,25 bis 1,38)	298 pro 1.000	122 weniger pro 1.000 (223 weniger bis 113 mehr)	Kritisch [Bewertungen für Spätmorbidität]
Grad 1-2 Stuhl-Inkontinenz	81 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 vergl. Kohortenstudie [71]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	RR 0,64 (0,27 bis 1,51)	277 pro 1.000	100 weniger pro 1.000 (202 weniger bis 141 mehr)	Kritisch
Grad 2-4 chronische Proktitis	81 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 vergl. Kohortenstudie [71]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	RR 0,55 (0,24 bis 1,28)	319 pro 1.000	144 weniger pro 1.000 (243 weniger bis 89 mehr)	Wichtig
Schwere akute kutane Toxizität	81 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 vergl. Kohortenstudie [71]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,c}	RR 0,38 (0,11 bis 1,25)	234 pro 1.000	145 weniger pro 1.000 (208 weniger bis 59 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Radiodermatitis]

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III
Setting: Primäre Therapieentscheidung
Intervention: Radiochemotherapie mit Brachytherapie-Boost
Vergleich: Radiochemotherapie mit externem Radiotherapie-Boost

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko mit externem RTx-Boost	Risikodifferenz mit Brachytherapie-Boost	
Schwere hämatologische Toxizität	81 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 vergl. Kohortenstudie [71]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,i}	RR 0,11 (0,01 bis 1,81)	128 pro 1.000	114 weniger pro 1.000 (126 weniger bis 103 mehr)	Nicht bewertet
EORTC QLQ-C38: Sexual functioning (linear transformierte Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten ein höheres Maß an Funktion)	34 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 vergl. Kohortenstudie [71]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	-	M = 21,9	MD 4,7 weniger (10,42 weniger bis 1,02 mehr) †	Wichtig
EORTC QLQ-C38: Sexual dysfunction (linear transformierte Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten ein höheres Maß an Dysfunktion)	34 Tln. mit Analkarzinom St. I-III aus 1 vergl. Kohortenstudie [71]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b}	-	M = 50,8	MD 13,5 weniger (22,07 bis 4,93 weniger) †	Wichtig

a. Hohes bis kritisches Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse.

b. Konfidenzintervall wird von 1/2 x SD der Kontrollgruppe geschnitten.

c. Konfidenzintervall schneidet sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

d. Konfidenzintervall schneidet die Gleichwertigkeitslinie (1,00) und den minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).

e. Konfidenzintervall umfasst den minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).

f. Konfidenzintervall schneidet die Gleichwertigkeitslinie (1,00) und den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80).

g. Konfidenzintervall umfasst den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80).

h. Großer, statistisch signifikanter Effekt.

i. Sehr breites Konfidenzintervall; umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

* statistisch signifikanter Unterschied.

¥ Die Daten zu „Sexual functioning“ und „Sexual dysfunction“ wie in der Publikation wiedergegeben widersprechen sich inhaltlich: Für beide Kategorien wird ein höherer Wert und somit gleichzeitig „bessere sexuelle Funktion“ als auch „mehr sexuelle Dysfunktion“ für die Gruppe, die einen externen RTx-Boost erhielt, angegeben.

Tabelle 68: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit Brachytherapie- oder externem Boost?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven Behandlung, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht, ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	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 metastasenfremigen Überlebens. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich bzgl. EORTC-QLQ C30 overall Quality of Life, OS, DSS, krankheitsspezifischer Mortalität, CFS und LC.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Unter Radiochemotherapie mit Brachytherapie zeigen sich 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.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Die Endpunkte, für die statistisch signifikante Unterschiede aufgezeigt wurden, wurden als wichtig bis kritisch bewertet.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Es zeigen sich hinsichtlich der Effektivität statistisch signifikante Vorteile für die Durchführung der Radiochemotherapie mit Brachytherapie nur für den Endpunkt lokoregionales Versagen (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING), allerdings vor dem Hintergrund einer heterogenen Studienlage und keinen signifikanten Unterschieden hinsichtlich des Endpunkts lokale Kontrolle. In einer Studie wurde darüber hinaus ein für die Brachytherapie ein signifikant häufigeres Metastasenfremiges Überleben und in einer weiteren Studie ein signifikant selteneres Auftreten akuter Toxizität (GRADE: ⊕○○○ SEHR GERING) berichtet. Für viele Effektivitätsparameter und unerwünschte Effekte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Die erforderliche Technik zur Durchführung der Brachytherapie ist nicht in allen radioonkologischen Zentren verfügbar.	Expertenbewertung

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	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).	

3.2.20. 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 [74] (N=49) und eine monozentrische retrospektiv vergleichende Kohortenstudie [75]. Teilnehmer*innen 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 [74] bzw. max. 41,0°C (Median) [75] erreicht.

Tabelle 69: Radiochemotherapie mit oder ohne Hyperthermie (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
Kouloulis et al. 2005 [74] Randomisierte kontrollierte Studie (single-centre, open-label)	(A) Intrakavitäre Hyperthermie einmal wöchentlich (6 Sitzungen) nach 850 cGy Bestrahlung (30 Min nach Applikation der Bestrahlung, für 1 Stunde), min. Temp: MW = 42,9°C (SD = 0,8), max. Temp: MW = 45,6°C (SD = 1,2) (B) keine Hyperthermie In beiden Armen: Kombinierte Radiochemotherapie mit 5-FU (1000 mg/m ² , d1-4 und d28-31) + MMC (15 mg/m ² , d1) und 41,4 Gy in 1,8 Gy Fraktionen und Bestrahlungsboost mit 14 Gy in 2 Gy Fraktionen	Stadium II Analkanalkarzinome N=51 randomisiert, 49 analysiert (A) MW Alter: 60,5 Jahre, 66,7% weiblich (B) MW Alter: 61,2 Jahre, 68,0% weiblich T2: 24/49 (49,0%); T3: 25/49 (51,0%)	Insgesamt wenig Baselinecharakteristika der Stichprobe berichtet, hinsichtlich der berichteten Daten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Keine Angaben zur Dauer des Follow-up. RoB-II: high risk of bias
	(A) Tiefe regionale Hyperthermie ein- bis zweimal wöchentlich (5-10 Sitzungen, für 60-90 Minuten), max. Temp: Mdn = 41,0°C (B) keine Hyperthermie In beiden Armen: Kombinierte Radiochemotherapie mit 5-FU (1000 mg/m ² , d1-5 und d29-33) + MMC (10 mg/m ² , d1 und d29) und 55,9-59,4 Gy (makroskopisches Tumorge-webe) bzw. 45,0-50,4 Gy (elektive LK) mit 1,8 Gy Fraktionen (IMRT) sowie bei unzureichendem Ansprechen 6,0-20,3 Gy Brachytherapie-Boost	Stadium I-IV Analkarzinome N=112 Analkanal: 90/112 (80,4%); Analrand: 22/112 (19,6%) (A) MW Alter: 58 Jahre, 78,0% weiblich (B) MW Alter: 58 Jahre, 53,2% weiblich T1: 22/112 (19,6%); T2: 46/112 (41,1%); T3: 31/112 (27,7%); T4: 11/112 (9,8%); Tx: 2/112 (1,8%) N0: 73/112 (65,2%); N1: 10/112 (8,9%); N2: 17/112 (15,2%); N3: 9/112 (8,0%); Nx: 3/112 (2,7%) M0: 109/112 (97,3%); M1: 2/112 (1,8%); Mx: 1/112 (0,9%) 5/112 (4,5%) HIV-positiv	Die Rationale für die differenzielle Therapieentscheidung war zeitabhängig (ab 2006 wurde allen außer HIV-pos. Pat. eine Behandlung mit Hyperthermie angeboten). In der Behandlungsgruppe ohne Hyperthermie waren signifikant mehr Frauen und HIV-pos. Pat.; 3,2% hatten Fernmetastasen (im Vgl. zu 0% in der Hyperthermie-Gruppe); und die Bestrahlungsdosis war in der Gruppe ohne Hyperthermie signifikant niedriger. ROBINS-I: serious risk of bias
Ott et al. 2019 [75] Retrospektiv vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 2000-2015)			

Tabelle 70: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit oder ohne Hyperthermie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko ohne Hyperthermie	Risikodifferenz mit Hyperthermie	
Gesamtüberleben	112 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 1 vergl. Kohortenstudie [75]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,b,c}	HR 0,25 (0,07 bis 0,92)*	745 pro 1.000 (5-Jahres-OS)	184 mehr pro 1.000 (18 bis 235 mehr)	Kritisch
Krankheitsspezifisches Überleben	112 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 1 vergl. Kohortenstudie [75] In einer RCT [74] mit 51 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium II zeigte sich für die Applikation der Hyperthermie kein statistisch signifikanter Vorteil bzgl. des krankheitsspezifischen Überlebens (5-Jahres-DSS: 95,8% vs. 80,0%, p=0,09).	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,d}	HR 0,32 (0,06 bis 1,62)	838 pro 1.000 (5-Jahres-DSS)	107 mehr pro 1.000 (92 weniger bis 151 mehr)	Kritisch
Überleben ohne lokales Rezidiv	112 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 1 vergl. Kohortenstudie [75] In einer RCT [74] mit 51 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium II zeigte sich für die Applikation der Hyperthermie ein statistisch signifikanter Vorteil bzgl. des lokalrezidivfreien Überlebens (5-Jahres-lokalRFS: 59,7% (59,0-60,3) vs. 50,4% (44,5-56,3), p=0,011).	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,e}	HR 0,14 (0,02 bis 1,09)	787 pro 1.000 (5-Jahres-lokal-RFS)	180 mehr pro 1.000 (6 weniger bis 208 mehr)	Kritisch [Bewertungen für Krankheitsfreies Überleben]
Lokoregionales Versagen	49 Tln. mit Analkanalkarzinom Stadium II aus 1 RCT [74]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{a,b,f}	RR 0,13 (0,02 bis 0,96)*	320 pro 1.000	278 weniger pro 1.000 (314 weniger bis 13 weniger)	Kritisch

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit Hyperthermie

Vergleich: Radiochemotherapie ohne Hyperthermie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko ohne Hyperthermie	Risikodifferenz mit Hyperthermie	
Krankheitsfreies Überleben	112 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 1 vergl. Kohortenstudie [75]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,d}	HR 0,45 (0,16 bis 1,30)	704 pro 1.000 (5-Jahres-DFS)	150 mehr pro 1.000 (70 weniger bis 241 mehr)	Kritisch
Stomaanlage	49 Tln. mit Analkarzinom Stadium II aus 1 RCT [74]	⊕⊕⊕○ MODERAT ^{a,b,f}	RR 0,12 (0,02 bis 0,85)*	360 pro 1.000	317 weniger pro 1.000 (353 bis 54 weniger)	Kritisch [Bewertungen für Stomafreies Überleben]
In einer retrospektiv vergleichenden Kohortenstudie [75] zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für die Durchführung der Hyperthermie hinsichtlich des stomafreien Überlebens (5-Jahres-CFS: 87,7% vs. 69,0%, p=0,016).						
Chirurgie bei adhäsiivem Ileus	112 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 1 vergl. Kohortenstudie [75]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,d}	RR 0,83 (0,14 bis 4,76)	48 pro 1.000	8 weniger pro 1.000 (42 weniger bis 182 mehr)	Nicht bewertet
Stuhlinkontinenz	112 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 1 vergl. Kohortenstudie [75]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,d}	RR 3,10 (0,63 bis 15,31)	32 pro 1.000	68 mehr pro 1.000 (12 weniger bis 462 mehr)	Kritisch
Frühe Grad 2/3 untere gastrointestinale Toxizität	49 Tln. mit Analkarzinom Stadium II aus 1 RCT [74]	⊕⊕○○ GERING ^{a,g}	RR 4,17 (0,98 bis 17,67)	80 pro 1.000	254 mehr pro 1.000 (2 weniger bis 1.334 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Proktitis]

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I-III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit Hyperthermie

Vergleich: Radiochemotherapie ohne Hyperthermie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%-KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko ohne Hyperthermie	Risikodifferenz mit Hyperthermie	
Späte Grad 2/3 untere gastrointestinale Toxizität	49 Tln. mit Analkarzinom Stadium II aus 1 RCT [74]	⊕⊕○○ GERING ^{a,d}	RR 3,12 (0,13 bis 73,04)	0 pro 1.000	0 weniger pro 1.000 (0 weniger bis 0 weniger)	
Grad 3/4 Diarrhoe	112 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 1 vergl. Kohortenstudie [75]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,d}	RR 0,50 (0,10 bis 2,45)	81 pro 1.000	40 weniger pro 1.000 (73 weniger bis 117 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 Stomatitis	112 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 1 vergl. Kohortenstudie [75]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,d}	RR 0,41 (0,12 bis 1,45)	145 pro 1.000	86 weniger pro 1.000 (128 weniger bis 65 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 Nausea / Emesis	112 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 1 vergl. Kohortenstudie [75]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,d}	RR 0,93 (0,22 bis 3,96)	65 pro 1.000	5 weniger pro 1.000 (50 weniger bis 191 mehr)	Nicht bewertet
Symptomatische Vaginalstenose	112 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I-III, aus 1 vergl. Kohortenstudie [75]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,d}	RR 2,48 (0,23 bis 26,57)	16 pro 1.000	24 mehr pro 1.000 (12 weniger bis 412 mehr)	Wichtig - kritisch

Population: Patient*innen mit Analkarzinom der Stadien I–III

Setting: Primäre Therapieentscheidung

Intervention: Radiochemotherapie mit Hyperthermie

Vergleich: Radiochemotherapie ohne Hyperthermie

Endpunkte	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Relativer Effekt (95%–KI)	Erwartete absolute Effekte		Relevanz des Endpunkts
				Risiko ohne Hyperthermie	Risikodifferenz mit Hyperthermie	
Grad 2/3 Toxizität: Blase	49 Tln. mit Analkarzinom Stadium II aus 1 RCT [74]	Relatives Risiko nicht ermittelbar bei 0 Ereignissen in jeder Gruppe		0 pro 1.000	-	Nicht bewertet
Frühe Grad 2–4 kutane Toxizität	49 Tln. mit Analkarzinom Stadium II aus 1 RCT [74] und 112 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I–III, aus 1 vergl. Kohortenstudie [75]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,d}	RR 1,21 (0,68 bis 2,15)	195 pro 1.000	41 mehr pro 1.000 (63 weniger bis 225 mehr)	Wichtig [Bewertungen für Radiodermatitis]
Späte Grad 2–4 kutane Toxizität	49 Tln. mit Analkarzinom Stadium II aus 1 RCT [74]	⊕⊕○○ GERING ^{a,d}	RR 1,04 (0,07 bis 15,73)	40 pro 1.000	2 mehr pro 1.000 (37 weniger bis 589 mehr)	
Grad 2–4 Hämatotoxizität	49 Tln. mit Analkarzinom Stadium II aus 1 RCT [74] und 111 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I–III, aus 1 vergl. Kohortenstudie [75]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,h}	RR 1,49 (1,06 bis 2,09)*	349 pro 1.000	171 mehr pro 1.000 (21 bis 380 mehr)	Nicht bewertet
Grad 3/4 febrile Neutropenie	111 Tln. mit Analkarzinom, überw. Stadium I–III, aus 1 vergl. Kohortenstudie [75]	⊕○○○ SEHR GERING ^{a,i}	RR 0,24 (0,01 bis 4,95)	33 pro 1.000	25 weniger pro 1.000 (32 weniger bis 130 mehr)	Nicht bewertet

a. Hohes Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse.

b. Konfidenzintervall umfasst den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80).

c. Großer, statistisch signifikanter Effekt.

d. Konfidenzintervall schneidet sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).

- e. Konfidenzintervall schneidet die Gleichwertigkeitslinie (1,00) und den minimal bedeutsamen Unterschied (0,80).
 - f. Sehr großer, statistisch signifikanter Effekt.
 - g. Konfidenzintervall schneidet die Gleichwertigkeitslinie (1,00) und den minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).
 - h. Konfidenzintervall umfasst den minimal bedeutsamen Unterschied (1,25).
 - i. Sehr breites Konfidenzintervall; umfasst sowohl die Gleichwertigkeitslinie (1,00) als auch den minimal bedeutsamen Unterschied in beide Richtungen (0,80; 1,25).
- * statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 71: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit oder ohne Hyperthermie?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven Behandlung, die mit einer geringen Belastung für die Betroffenen einhergeht, ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	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.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Unter Radiochemotherapie mit Hyperthermie zeigen sich im Vergleich zur Radiochemotherapie ohne Hyperthermie statistisch signifikante Nachteile hinsichtlich Grad 2-4 Hämatoxizität (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.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. ereignisfreies Überleben) liegen keine Daten vor.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Es zeigen sich hinsichtlich der Effektivität statistisch signifikante Vorteile für die Durchführung der Radiochemotherapie mit Hyperthermie bei zugleich bestehenden häufigeren unerwünschten Effekten, die jedoch nur für den Endpunkt der Hämatoxizität statistische Signifikanz erreichen.	Evidenz, siehe Summary-of-Findings-Tabellen
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Keine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vorliegend.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	Es liegt Evidenz aus einer RCT [74] und einer retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudie [75] vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für die Durchführung einer Hyperthermie-Behandlung im Rahmen der Radiochemotherapie bei Patient*innen mit lokoregionalen Stadien des Analkarzinoms (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), sowie des lokoregiona-	

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
	len Versagens und der Rate an Stoma-Anlagen (GRADE: moderates Vertrauen in den Effektschätzer). Zugleich zeigt sich eine höhere Rate an Hämatoxizität 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 vielversprechende Ergebnisse und sollte im Rahmen weiterer randomisierter kontrollierter Studien weiter untersucht werden.	

3.3. Residuales oder rezidivierendes Analkarzinom nach der primären Therapie

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, schlossen wir ein aktuelles systematisches Review ein [22], das die Langzeitergebnisse nach einer klassischen abdominoperinealen Rektumexstirpation (APR) (ggf. im Rahmen weitergehender chirurgischer Eingriffe bzw. einer multidisziplinären Managementstrategie) aus 28 eingeschlossenen retrospektiven, nichtvergleichenden Fallserien zusammenfasst.

Eingeschlossen wurden Studien, die zwischen 1980 und 2018 publiziert wurden, als Intervention die APR bei Patient*innen mit residualem oder rezidivierendem Analkanalkarzinom angaben, und die 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.

Tabelle 72: Evidence-to-decision-Framework, Welcher Behandlungsansatz bei residualem oder rezidivierendem Analkarzinom nach der primären Therapie ?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Da bis zu 30% der Patient*innen mit Analkarzinom keine vollständige Remission oder ein lokoregionales Rezidiv erfahren [76], ist die Identifikation eines effektiven Ansatzes, der mit einer so geringen Belastung wie möglich für die Betroffenen einhergeht, von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	Vergleichende Daten liegen nicht vor, die eine evidenzbasierte Abschätzung der erwünschten Ereignisse bei einer APR im Vergleich zu anderen denkbaren Vorgehen erlauben würden.	Evidenz
Wie substantiell sind die erwarteten unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die erwarteten Effekte?	Unerwünschten Effekte wurden im systematischen Review nicht berichtet. Aus der täglichen Praxis und auf Expertenmeinung basierend sind diese aber teilweise als erheblich einzustufen.	Evidenz, Expertenbewertung
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Die erwünschten Effekte wurden hinsichtlich der Relevanz der Endpunkte 5-Jahres-Überleben, 5-Jahres-krankheitsfreies-Überleben, lokalregionale Redizivrate und Fernmetastasierungsrate überwiegend als „kritisch“ bewertet. Unerwünschte Effekte wurden im systematischen Review nicht berichtet. Zu verschiedenen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Lebensqualität, Stuhlinkontinenz, PFS) liegen keine Daten vor.	Evidenz
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Aufgrund der unklaren und heterogenen Datenlage sowie der Tatsache, dass im systematischen Review Daten zu unerwünschten Effekten nicht berichtet wurden, lassen sich zu dieser Abwägung keine belastbaren Rückschlüsse treffen.	Evidenz
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Es liegen zu dieser Fragestellung keine Kosten-Effektivitätsanalysen für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vor.	Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	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 [77-80].	

3.4. Analkarzinome im Stadium IV (Fernmetastasen)

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 Studien 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 [81-94] 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 [81-85, 94]
 - **Carboplatin + Paclitaxel/Docetaxel als Chemotherapie im Rahmen eines multidisziplinären Ansatzes**
3 Studien: 2 retrospektiv, 1 nicht-vergleichend [86, 92, 93]
 - **Checkpoint-Inhibitoren als (alleinige) Systemtherapie**
3 Studien, alle prospektiv und nicht-vergleichend [87-89]
 - **EGFR-Inhibitoren plus Chemotherapie**
2 Studien, beide retrospektiv und nicht-vergleichend [90, 91]
- In vier weiteren Studien [95-98] wurde entweder eine alleinige Chemotherapie mit **Radiochemotherapie** [95-97] oder eine alleinige Chemotherapie mit einer **Chemotherapie mit multimodalem Management** [98] verglichen. Alle wiesen ein retrospektives Studiendesign auf. In keiner der vier Studien wurde nach Chemotherapie- bzw. Radiochemotherapie-Regime unterschieden.
- In zwei weiteren Studien [99, 100], die ebenfalls ein unkontrolliertes retrospektives Design aufwiesen, wurde die **chirurgische Resektion von Lebermetastasen** ggf. zusammen mit Chemotherapie bzw. Radiofrequenzablation untersucht.

3.4.1. Systemtherapeutische Ansätze

5-FU- und CDDP-basierte Chemotherapien?

In insgesamt 6 Studien wurden diverse 5FU- oder CDDP-basierte Chemotherapien untersucht [81-85, 94] (s. Tabelle 73).

Bei 5 dieser Studien [81-85] 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 (s. Tabelle 73). 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 [81, 84, 85].

Bei der anderen Studie [94] 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. [94] Daten von 87 Patient*innen mit Analkarzinom, die entweder Fernmetastasen (90,8% der Patient*innen) oder nichtresektable Lokalrezidive (9,2%) aufwiesen, retrospektiv aus [94]. 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 (s. Tabelle 73).

Tabelle 73: 5-FU- und CDDP-basierte Chemotherapien (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Intervention(en)	Untersuchte Population	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
<p>Faivre et al. 1999 [81] (nur Konferenzabstract)</p> <p>Retrospektive nichtvergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 1985-1996)</p>	<p>Chemotherapie mit 5-FU (1000 mg/m², d1-5, kontinuierlicher Infusion) + CDDP (100mg/m², d2 alle 4 Wochen, kurze Infusion)</p> <p>Mdn Anzahl von CTx-Zyklen: 4</p> <p>Weitere lokale Behandlung (nicht spezifiziert): 10/19 (52,6%)</p> <p>vorherige Primärtherapie(n): nicht berichtet</p>	<p>Stadium IV Analkarzinome</p> <p>N=19</p> <p>Mdn Alter: 58 Jahre, 84,2% weiblich WHO-Performance-Status: 68,4% G0-1, 31,6% G2</p> <p>Mit synchronen Metastasen: 31,6% Mit metachronen Metastasen: 68,4%</p> <p>Lokalisation der Metastasen: Leber: 10, Lymphknoten: 11, Lungen: 3</p>	<p>Mdn Überleben: 34,5 Monate</p> <p>aktuarisches Überleben nach 1 Jahr: 62,2%</p> <p>aktuarisches Überleben nach 5 Jahren: 32,2%</p> <p>Ansprechraten: · komplett: 5,3% · partiell: 57,9% · Stabilisation: 21,1% · mit Progression: 10,5%</p>	<p>Nichtvergleichende Kohortenstudie</p> <p>Studie liegt bereits länger zurück und entspricht nicht den heutigen diagnostischen und therapeutischen Standards</p> <p>Keine Daten zum Einschluss von HIV-positiven Patient*innen</p>
<p>Moncada et al. 2019 [94]</p> <p>Retrospektive vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 2007-2017)</p>	<p>(A) gängige Chemotherapie mit CDDP + 5-FU (9/34; 26,5%), Leucovorin + 5-FU + Oxaliplatin (10/34; 29,4%); wöchentl. Paclitaxel (4/34; 11,8%); Paclitaxel + Carboplatin (3/34; 8,8%); andere (8/34; 23,5%)</p> <p>(B) sog. FOLFICIS-Regime: CDDP 40 mg/m² über einen Zeitraum von 30 Minuten am d1, Leucovorin 400 mg/m² neben CDDP am d1, 5-FU 400 mg/m² als Bolus am d1 und 5-FU 1000 mg/m² als kontinuierliche i.v. Infusion an d1-2 im 14-Tagesrhythmus</p> <p>Sowohl (A) als auch (B) waren Erstlinientherapien</p>	<p>Analkarzinom mit Fernmetastasen (90,8%) oder lokal fortgeschrittener Krankheit (9,2%)</p> <p>N=87</p> <p>Mdn Alter: (A) 60 Jahre, 50,0% weiblich, (B) 56 Jahre, 58,5% weiblich</p> <p>Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose: 1: 5/87 (5,7%), 2: 23/87 (26,4%), 3: 33/87 (37,9%), 4: 26/87 (29,9%)</p> <p>Erste Lokalisation der Metastasen: Leber: 44/87 (50,6%), Lungen: 19/87 (21,8%), Knochen: 6/87 (6,9%), Peritoneum: 3/87 (3,4%), Andere: 7/87 (8,0%)</p>	<p>Mdn OS: (A) 17,2 Monate (95%-KI: 13,2-21,2) vs. (B) 22,1 Monate (95%-KI: 16,9-28,1)</p> <p>Progressionsfreies Überleben: (A) 6,4 Monate (95%-KI: 4,3-7,5) vs. (B) 7,1 Monate (95%-KI: 4,4-8,6)</p> <p>Ansprechraten: (A) 23% (95%-KI: 7,8-45,4) vs. (B) 47,8% (95%-KI: 32,6-63)</p> <p>Grad 4 Toxizitäten in der FOLFICIS-Gruppe: · Thrombozytopenie: 1/53 (1,8%) · Neutropenie: 5/53 (9,4%)</p>	<p>Keine randomisierte Zuteilung der Behandlungsgruppen, ggf. strukturelle Unterschiede zu berücksichtigen.</p> <p>Chemotherapien in Gruppe A waren sehr heterogen</p> <p>92% der Patient*innen hatten einen ECOG von 0 oder 1</p> <p>Vergleich zwischen Gruppen (A) und (B) in Bezug auf Toxizitäten nicht durchgeführt</p> <p>Daten zum Einschluss von HIV-positiven Patient*innen nur für Gruppe (B) angegeben und ausschließlich als Gesamtzahl für Patient*innen mit Immunsuppression (8/53, 15,1%)</p>
<p>Portelance et al. 2014 [82] (nur Konferenzabstract)</p> <p>Retrospektive nichtvergleichende Kohortenstudie (two-centre chart review, 2009-2013)</p>	<p>Radiochemotherapie mit 5-FU + MMC (Nigro-Protokoll); 54 Gy EBRT</p> <p>gefolgt von: 5-FU + CDDP (nicht näher spezifiziert)</p> <p>gefolgt von: Resektion einzelner Lebermetastasen: 7/11 (63,6%) transarterielle Radioembolisation mit Yttrium-90-Mikrosphären: 1/11 (9,1%)</p>	<p>Stadium IV Analkarzinome</p> <p>N=11</p> <p>Mdn Alter: 53,0 Jahre</p> <p>Alle mit ECOG 0-2 und synchronen, in der Leber überwiegend sich in der Leber befindlichen Metastasen (Einschlusskriterien)</p> <p>3/11 (27,3%) HIV-positiv</p>	<p>2-J-OS: 87%</p> <p>krankheitsfreies Überleben: 27%</p> <p>komplettes Ansprechen des Primärtumors: 70%</p> <p>Häufigste akute Toxizität: reversible Myelosuppression und Strahlenenteritis (nicht näher spezifiziert)</p>	<p>Nichtvergleichende Kohortenstudie</p> <p>1 Patient hat den vollständigen Zyklus mit 5-FU + MMC nicht erhalten</p> <p>Keine Daten zu Geschlecht</p> <p>Keine genaueren Daten zu Toxizitäten</p>

Referenz/ Studientyp	Intervention(en)	Untersuchte Population	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
<p>Sclafani et al. 2017 [83]</p> <p>Retrospektive nichtvergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 1997-2014)</p>	<p>1) Erstlinien Salvage-CTx: 51/64 (79,7%), darunter am häufigsten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin oder Carboplatin + ein Flouropyrimidin oder Raltitrexed: 38/51 (74,5%) - Carboplatin + Capecitabin: 22/51 (43,1%) - Cisplatin + Capecitabin: 8/51 (15,7%) - MMC + ein Flouropyrimidin ± Platin-Wirkstoff: 7/51 (13,7%) <p>gefolgt von diversen multidisziplinären Interventionen in n=16</p> <p>2) Zweitlinien Salvage-CTx: 21/64 (32,8%), darunter am häufigsten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin oder Carboplatin ± ein Flouropyrimidin: 9/21 (42,9%) - Paclitaxel ± Carboplatin: 8/21 (38,1%) 	<p>Analkarzinom mit Fernmetastasen (23,4%) oder nichtresektablen Lokalrezidiven (76,6%)</p> <p>N=64</p> <p>Mdn Alter: 59,2 Jahre, 60,9% weiblich</p> <p>Stadien (TNM) bei Diagnosestellung: I, II: 49/64 (76,6%) IV: 15/64 (23,4%)</p> <p>Lokalisation (mehrere) der Metastasen (% der Patient*innen):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extrapelvine Lymphknoten: 22 (34,4%) - Leber: 21 (32,8%) - Becken: 16 (25,0%) - Lungen: 11 (17,2%) - Knochen: 8 (12,5%) - Andere: 7 (10,9%) <p>5/64 (7,8%) HIV-positiv</p>	<p><i>In der Gesamtkohorte (N=64):</i> Mdn OS: 14,1 Monate 5-J-OS: 15,0%</p> <p><i>In der Kohorte, die mindestens eine Erstlinien-Salvage-CTx erhielten (n=51):</i> Mdn OS: 15,4 Monate</p> <p>Mdn PFS nach Erstlinientherapie: 5,8 Monate</p> <p>Mdn PFS nach Zweitlinientherapie: 3,2 Monate</p>	<p>Nichtvergleichende Kohortenstudie</p> <p>13 Patient*innen erhielten keine Salvage-CTx (Lost-to-follow up, gestorben, schlechter Gesundheitsstatus)</p> <p>Aussagekraft der Ergebnisse durch gemischte vor- und Salvage-Therapien sehr beschränkt</p> <p>Keine Daten zu Toxizitäten</p>
<p>Tanum et al. 1993 [84]</p> <p>Retrospektive nichtvergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 1983-1989)</p>	<p>1982-86: monatlich: 5-FU 1000 mg/m²/d als kontinuierliche i.v. Infusion an d1-5 + MMC 10-15 mg/m² als i.v. Bolus am d1</p> <p>ab 1987: monatlich: 5-FU 1000 mg/m²/d als kontinuierliche i.v. Infusion an d1-5 + CDDP 100 mg/m² i.v. am d1</p>	<p>Stadium IV Analkarzinome</p> <p>N=24</p> <p>Häufigste Lokalisationen der Metastasen (% der Patient*innen):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leber: 16/24 (66,7%) - Lungen: 7/24 (29,2%) - Distant Lymphknoten: 5/24 (20,8%) - Haut: 3/24 (12,5%) 	<p>Mdn Überleben nach Diagnose der Fernmetastasen (Range):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ohne Behandlung: 1 Monat (1-13) - mit 5-FU + MMC: 11 Monate (3-21) - mit 5-FU + CDDP: 12 Monate (4-68+) <p>Komplettes oder partielles Ansprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mit 5-FU + MMC: 2/7 (28,6%) - mit 5-FU + CDDP: 6/8 (75,0%) 	<p>Studie liegt bereits länger zurück und entspricht nicht den heutigen diagnostischen und therapeutischen Standards</p> <p>Nichtvergleichende Kohortenstudie</p> <p>Keine Daten zu Alter und Geschlecht in der Kohorte mit Fernmetastasen</p> <p>Keine Daten zum Einschluss von HIV-positiven Patient*innen</p>
<p>Wilking et al. 1985 [85]</p> <p>Retrospektive nichtvergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 1977-1982)</p>	<p>Veraltetes Behandlungsregime (seit 1982 im betreffenden Zentrum nicht mehr angewendet):</p> <p>Bleomycin, Vincristin und hochdosiertes Methotrexat (BOM) mit Leucovorin-Rescue vorherige Therapie(n):</p> <p>Radiotherapie: 6/15 Radiochemotherapie: 1/15 Hepatische arterielle Ligation: 1/15</p>	<p>Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Analkarzinom</p> <p>N=15</p> <p>Mdn Alter: 59 Jahre, 93,3% weiblich</p>	<p>Partielles Ansprechen: 3 Patient*innen (Dauer: 1, 2 und 5 Monate)</p> <p>Progression: 8 Patient*innen</p>	<p>Studie liegt bereits länger zurück und entspricht nicht den heutigen diagnostischen und therapeutischen Standards</p> <p>Nichtvergleichende Kohortenstudie</p>

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

Drei weitere Studien [86, 92, 93] fokussierten sich auf Carboplatin + Paclitaxel oder Carboplatin + Docetaxel als Chemotherapie im Rahmen eines multidisziplinären Ansatzes (s. Tabelle 74).

In einer vergleichenden retrospektiven Beobachtungsstudie werteten Eng et al. [93] 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. [86] 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. [92] Daten von 66 Analkarzinompatient*innen 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%.

Tabelle 74: Carboplatin + Paclitaxel oder Docetaxel als Chemo- bzw. Systemtherapie (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Intervention(en)	Untersuchte Population	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
<p>Eng et al. 2014 [93]</p> <p>Retrospektive vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 2000-2012)</p>	<p>(A) 5-FU 750 mg/m²/d als kontinuierliche Infusion an d1-5 + Cisplatin 75 mg/m² i.v. am d1, alle 28d</p> <p>(B) Carboplatin AUC 5 i.v. am d1 + Paclitaxel 175 mg/m² i.v. am d1 alle 21d</p> <p>(C) alternative Regimes (divers, nicht näher definiert)</p> <p>gefolgt von:</p> <p>(D) multidisziplinärem Management (z.B. Chirurgie, Radiofrequenzablation, RCTx)</p> <p>-oder-</p> <p>(E) palliative systemische Chemotherapie (nicht näher spezifiziert)</p>	<p>Stadium IV Analkarzinome</p> <p>N=77</p> <p>Mdn Alter: 56 Jahre, 70,1% weiblich</p> <p>Lokalisation der Metastasen (% der Patient*innen): extrapelvine Lymphknoten: 33%, Becken: 31%, Leber: 25%, Lungen: 15%, Knochen: 8%</p> <p>3/77 (4,0%) HIV-positiv</p>	<p>Mdn OS (alle Patient*innen): 22 Monate</p> <p>Mdn PFS (alle Patient*innen): 7 Monate (Nota bene: (A) PFS 8 Monate, (B) PFS 4 Monate, Unterschied nicht stat. signifikant)</p> <p>Mdn OS (D) multidisziplinäres Management vs. (E) palliative, systemische CTx: 53 vs. 17 Monate, P<0,001</p> <p>Median PFS (D) multidisziplinäres Management vs. (E) palliative, systemische CTx: 16 vs. 5 Monate, P<0,001</p>	<p>Keine randomisierte Zuteilung der Behandlungsgruppen, ggf. strukturelle Unterschiede zu berücksichtigen. Patient*innen, die Carboplatin + Paclitaxel erhielten, waren eher diejenigen, die nicht-resektablen Tumoren aufwiesen und dieses Regime als palliativen Ansatz erhielte (Selektionsbias)</p> <p>Aussagekraft der Ergebnisse durch gemischte Vortherapien und multidisziplinäre Ansätze sehr beschränkt</p> <p>Keine Daten zu Toxizitäten sowie zu Komplikationen und Lebensqualität nach multidisziplinärem Management</p>
<p>Kim R et al. 2014 [86]</p> <p>Retrospektive nicht-vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 2005-2012)</p>	<p>Carboplatin mit AUC 5 oder 6 + Paclitaxel 175mg/m² alle 3 Wochen als Erst-, Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapie bei Fernmetastasen oder Lokalrezidiven</p> <p>mediane Anzahl der Zyklen: 5,5</p> <p>ggf. mit multidisziplinärem Management</p>	<p>Analkarzinom mit Fernmetastasen oder Lokalrezidiven</p> <p>N=18, 17 analysiert</p> <p>Mdn Alter: 56, 72,2% weiblich</p> <p>Stadium: I: 1/18 (5,6%), II: 1/18 (5,6%) III: 5/18 (27,8%), IIIA: 2/18 (11,1%) IIIB: 4/18 (22,2%), IV: 3/18 (16,7%), Tis: 1/18 (5,6%), Nicht bekannt: 1/18 (5,6%)</p>	<p>Mdn OS (alle Patient*innen, n=17): 12,2 Monate</p> <p>· Mdn OS bei Patient*innen, die die Studienbehandlung als Erstlinientherapie erhielten: 12,1 Monate</p> <p>· Mdn OS bei Patient*innen, die die Studienbehandlung als Zweitlinientherapie erhielten: 11,3 Monate (Unterschiede wurden nicht auf Signifikanz getestet)</p> <p>komplettes Ansprechen: 3/17 (17,6%)</p> <p>Toxizitäten des Grades III/IV: 5/17 (29,4%), meist hämatologisch</p>	<p>Nichtvergleichende Kohortenstudie</p> <p>Vortherapien sehr heterogen</p> <p>Krankheitsstadien sehr heterogen</p> <p>Keine Daten zum Einschluss von HIV-positiven Patient*innen</p>
<p>Kim S et al. 2018 [92]</p> <p>Prospektive vergleichende Kohortenstudie (multizentrisch, Sep 2014-Dez 2016)</p>	<p>(A) Alle 3 Wochen, insgesamt 6 Zyklen: d1: 75 mg/m² Docetaxel + 75 mg/m² CDDP und täglich für 5d: 750 mg/m² 5-FU</p> <p>(B) Alle 2 Wochen, insgesamt 8 Zyklen: d1: 40 mg/m² Docetaxel + 40 mg/m² CDDP und täglich für 2d: 1200 mg/m² 5-FU</p>	<p>Analkarzinom mit Fernmetastasen (90,9%) oder nichtresektablen Lokalrezidiven nach einer Radiochemotherapie (9,1%)</p> <p>N=66</p> <p>(A) Alter >=65 Jahre: 22,2%, 86,7% weiblich, 30,6% ECOG 1 (B) Alter >=65 Jahre: 36,7%, 77,8% weiblich, 46,7% ECOG 1</p>	<p>Progressionsfreies Überleben: (A) 10,7 Monate, (B) 11,0 Monate</p> <p>Mdn OS nach 12 Monaten: (A) 83,3% (95%-KI: 66,6-92,1), (B) 82,7% (95%-KI: 63,2-92,4)</p> <p>Lebensqualität nach 12 Monaten (Global Health Status): (A) 36,9% (95%-KI: 18,7-55,2), (B) 49,5% (95%-KI: 25,1-70,0)</p> <p>Anteil Patient*innen mit mindestens einer Toxizität des Grades 3-4: (A) 30/36 (83,3%), (B) 16/30 (53,3%)</p>	<p>Keine randomisierte Zuteilung der Behandlungsgruppen, ggf. strukturelle Unterschiede zu berücksichtigen.</p> <p>Anteil älterer Patient*innen und von Patient*innen mit ECOG 1 war in Gruppe B erheblich größer als in Gruppe A</p>

Checkpoint-Inhibitoren als (alleinige) Systemtherapie?

3 weitere Studien [87-89] werteten Daten von Patient*innen mit Analkanalkarzinom im Stadium IV aus, die eine Monotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor oder Checkpoint-Kinase-Inhibitor erhielten (s. Tabelle 75). Alle waren nichtvergleichende prospektive Beobachtungs- bzw. Kohortenstudien.

Morris et al. [88] 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 Patient*innen 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. [89] 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.² 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.

Hong et al. [87] 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 Patient*innen hatten einen guten Performance-Status (ECOG 0 oder 1; Einschlusskriterium) und waren bereits mit mindestens einer Systemtherapie behandelt worden. Bei 46% der Patient*innen sind zudem chirurgische Verfahren vor Studieneinschluss angewendet worden. Es zeigte sich in der Kohorte ein medianes progressionsfreies Überleben von 2,8 Monaten sowie vollständige und partielle Ansprechraten von 3,8% und 11,5%. Das häufigste unerwünschte Ereignis war die Neutropenie (grad 4), die in 96.2% der Patient*innen (25/26) auftrat. Für den Checkpoint-Kinase-Inhibitor Prexasertib liegt zum aktuellen Zeitpunkt (auch für andere Indikationen) keine Zulassung vor.

² 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.

Tabelle 75: Checkpoint-Inhibitoren als (alleinige) Systemtherapie (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Intervention(en)	Untersuchte Population	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
<p>Morris et al. 2017 [88]</p> <p>Prospektive nicht-vergleichende Kohortenstudie (multizentrisch, Mai-Nov 2015)</p>	<p>Nivolumab 3 mg/kg i.v. alle 2 Wochen</p> <p>mediane Anzahl der Zyklen: 6 (IQR 3-10)</p> <p>vorherige Therapie(n) für nicht resektable Tumoren oder Fernmetastasen (Einschlusskriterium):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Radiotherapie des Primärtumors: 31/37 (83,8%) · Platin-basierte Chemotherapie der Metastasen: 32/37 (86,5%) 	<p>Stadium IV Analkarzinome,</p> <p>N=37 mit Lokalrezidiven: 15/37 (40,5%) mit Fernmetastasen: 37/37 (100,0%)</p> <p>Mdn Alter: 56 Jahre, 73,0% weiblich</p> <p>ECOG: 0: 27,0%, 1: 73,0% (Einschlusskriterium war 0 oder 1)</p> <p>Lokalisationen der Metastasen: Lungen 19/37, Leber: 14/37, Lymphknoten: 10/37, Weichgewebe: 5/37</p> <p>2/37 (5,4%) HIV-positiv</p>	<p>Mdn PFS: 4,1 Monate</p> <p>PFS nach 6 Monaten: 38%</p> <p>Mdn OS: 11,5 Monate</p> <p>geschätztes 1-J-OS: 48%</p> <p>Ansprechraten:</p> <ul style="list-style-type: none"> · komplett: 2/37 (5,4%) · partiell: 7/37 (18,9%) <p>Unerwünschte Wirkungen (Grad 3): Anämie (n=4), Müdigkeit (n=1), Hautausschlag (n=1), Hypothyreose (n = 1) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht beobachtet</p>	<p>Nichtvergleichende Kohortenstudie</p> <p>Vortherapien heterogen</p> <p>Effektivität und Sicherheit der Therapie bei Patient*innen mit niedrigem Performance-Status unbekannt, da diese von der Studie ausgeschlossen wurden</p>
<p>Ott et al. 2017 [89]</p> <p>Prospektive nicht-vergleichende Kohortenstudie (multizentrisch, open label)</p>	<p>Pembrolizumab i.v. 10 mg/kg alle 2 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> · adjuvante oder neoadjuvante systemische Therapie: 6/25 (24,0%) · vorherige Radiotherapie: 18/25 (72,0%) <p>Anzahl der bisherigen Systemtherapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0: 3/25 (12,0%) 1: 7/25 (28,0%) 2: 6/25 (24,0%) >=3: 7/25 (28,0%) unbekannt: 2/25 (8,0%) 	<p>Stadium IV Analkarzinome</p> <p>N=25</p> <p>Mdn Alter: 63 Jahre, 92,0 weiblich</p> <p>ECOG: 0: 20,0%, 1: 80,0% (Einschlusskriterium 0 oder 1)</p> <p>0/25 (0%) HIV-positiv (da Ausschlusskriterium)</p>	<p>Mdn OS: 9,3 Monate 6-Monats-OS: 64,5% 12-Monats-OS: 47,6%</p> <p>Mdn PFS: 3,0 Monate 6-Monats-PFS: 31,6% 12-Monats-PFS: 19,7%</p> <p>Gesamtansprechrte: 17%</p>	<p>Nichtvergleichende Kohortenstudie</p> <p>Vortherapien heterogen</p> <p>Protokollverletzung: 1/25 der Patient*innen hatte ein perineales epidermales Karzinom, Lost to Follow Up</p> <p>Effektivität und Sicherheit der Therapie bei Patient*innen mit niedrigem Performance-Status unbekannt, da diese von der Studie ausgeschlossen wurden</p>
<p>Hong et al. 2018 [87]</p> <p>Prospektive nicht-vergleichende Kohortenstudie (multizentrisch, open label)</p>	<p>Prexasertib 105 mg/m² als 1-stündige Infusion am d1, dann alle 14d</p> <p>vorherige Therapie(n):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Radiotherapie: 24/26 (92,3%) · Chirurgie: 12/26 (46,2%) · systemische Therapien: 1-2: 15/26 (57,7%) ≥ 3: 11/26 (42,3%) 	<p>Stadium IIIb oder IV Analkarzinom, Patient*innen, bei denen kein Therapieerfolg unter der verfügbaren Standardtherapien eingetreten ist</p> <p>N=26 mit Analkarzinom (aus 101 Patient*innen mit Plattenepithelkarzinomen anderer Lokalisationen)</p> <p>Mdn Alter: 58 Jahre, 73,1% weiblich</p> <p>ECOG: 0: 30,8%, 1: 69,2% (Einschlusskriterium 0 oder 1)</p>	<p>Mdn PFS: 2,8 Monate</p> <p>Mdn Dauer der Krankheitskontrolle: 4,2 Monate</p> <p>Ansprechraten:</p> <ul style="list-style-type: none"> · komplett: 1/26 (3,8%) · partiell: 3/26 (11,5%) <p>Häufigste unerwünschte Ereignis: Neutropenie (Grad 3 oder 4), in 96,2% der Patient*innen (25/26)</p>	<p>Nichtvergleichende Kohortenstudie</p> <p>Vortherapien heterogen</p> <p>Effektivität und Sicherheit der Therapie bei Patient*innen mit niedrigem Performance-Status unbekannt, da diese von der Studie ausgeschlossen wurden</p>

EGFR-Inhibitoren plus Chemotherapie?

2 weitere Studien [90, 91] werteten Daten von Patient*innen 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 (s. Tabelle 76).

Im Rahmen einer Fallserie werteten Kim et al. [90] Daten von 13 Patient*innen 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 Analkanalkarzinoms im Stadium IV erhielten. Fast Dreiviertel der Patient*innen hatten einen guten Performance-Status. 5 Patient*innen 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 Patient*innen betrug 11,4 Monate, das mediane progressionsfreie Überleben 4,4 Monate. Toxizitäten des Grades 3 wurden bei mehr als der Hälfte der Patient*innen beobachtet, Toxizitäten des Grades 4 kamen nicht vor.

Ebenfalls im Rahmen einer Fallserie werteten Rogers et al. [91] Daten von 17 Patient*innen 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 Patient*innen erhielten der EGFR-Inhibitor als Teil einer Zweitlinienbehandlung für das fortgeschrittene Analkarzinom, 23,5% als Teil einer Drittlinienbehandlung. Das mediane Gesamtüberleben aller Patient*innen belief sich auf 24,7 Monate, das mediane progressionsfreie Überleben auf 7,3 Monate. Toxizitäten und unerwünschte Wirkungen wurden nicht berichtet.

Tabelle 76: EGFR-Inhibitoren plus Chemotherapie (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Intervention(en)	Untersuchte Population	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Kim DW et al. 2017 [90] Retrospektive nicht-vergleichende Fallserie (single-centre chart review, 2009-2014)	Cetuximab: 4/13 (30,8%) Panitumumab: 1/13 (7,7%) Cetuximab/Irinotecan: 6/13 (46,2%) Cetuximab/FOLFIRI: 1/13 (7,7%) Panitumumab/FOLFIRI: 1/13 (7,7%) Als Erstlinientherapie: 3/13 (23,1%) Als Zweitlinientherapie: 5/13 (38,5%) Als Drittlinientherapie: 5/13 (38,5%) Mdn Anzahl der Zyklen („dose numbers“): 9 (Range 3-45)	Stadium IV Analkarzinome N=13 Mdn Alter: 59 Jahre, 84,6% weiblich ECOG: 0: 5/13 (38,5%) 1: 4/13 (30,8%) 2: 2/13 (15,4%) 3: 2/13 (15,4%) 1/13 (7,7%) HIV-positiv	Mdn OS: 11,4 Monate (95%-KI: 7,93-14,87) Mdn PFS: 4,4 Monate (95%-KI: 2,99-5,81) Ansprechrate: 4/13 (30,8%), inkl.: - komplett: 1 (alleinig. Cetuximab) - partiell: 3 (Cetuximab mit Irinotecan oder FOLFIRI) Toxizitäten Grad 3: 7/13 (53,8% - Anämie, Müdigkeit, Erbrechen) Grad 4: keine	Nichtvergleichende Fallserie Vortherapien und Interventionen sehr heterogen
Rogers et al. 2016 [91] Retrospektive nicht-vergleichende Fallserie (single-centre chart review, 2006-2014)	Cetuximab oder Panitumumab plus: - Fluoropyrimidin + Platin: 6/17 (35,3%) - Carboplatin + Paclitaxel: 5/17 (29,4%) - CDDP + Vinorelbin: 3/17 (17,6%) - Irinotecan: 1/17 (5,9%) - Gemcitabin: 1/17 (5,9%) - Docetaxel: 1/17 (5,9%) Als Zweitlinientherapie: 13/17 (76,5%) Als Drittlinientherapie: 4/17 (23,5%)	Stadium IV Analkarzinome N=17 Mdn Alter: 50 Jahre, 70,6% weiblich Synchrone Metastasen: 5/17 (29,4%) Metachrone Metastasen: 12/17 (70,6%) 1/17 (5,9%) HIV-positiv	Mdn OS (Range): 24,7 Monate (11,9-114,8) Mdn PFS (Range): 7,3 Monate (1,5-63,7)	Nichtvergleichende Fallserie Keine Daten zu Toxizitäten Vortherapien und Interventionen sehr heterogen

3.4.2. **Alleinige Chemotherapie +/- multimodales Management**

Alleinige Chemotherapie vs. Radiochemotherapie des Beckens?

Für den Vergleich von Radiochemotherapie des Beckens vs. alleinige Chemotherapie bei Patient*innen mit Analkanalkarzinom und einem ausschließlich synchronen Auftreten von Fernmetastasen wurden 3 retrospektive, registerbasierte vergleichende Kohortenstudien eingeschlossen [95-97], die alle auf Daten aus der National Cancer Database in den USA zurückgreifen (s. Tabelle 77). 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 [96]; in den beiden anderen Studien wurde nicht auf statistische Signifikanz geprüft [95, 97].

Tabelle 77: Alleinige Chemotherapie oder Radiochemotherapie des Beckens (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Intervention(en)	Untersuchte Population	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
Abdelazim et al. 2019 [95] Register-basierte vergleichende Kohortenstudie (US National Cancer Database, 2004-2012)	(A) Radiochemotherapie (nicht spezifiziert) des Beckens (B) alleinige Chemotherapie (nicht spezifiziert)	Stadium IV Analkanalkarzinome N=978 (A) MW Alter: 58 Jahre, 65,6% weiblich (B) MW Alter: 56 Jahre, 66,5% weiblich	5-J-OS: <i>nicht adjustiert:</i> (A) 22% (95%-KI: 8-21), (B) 15% (95%-KI: 19-26) <i>Propensity-Score-adjustiert:</i> (A) 23% (95%-KI: 18-28), (B) 14% (95%-KI: 7-21) Mdn OS: <i>nicht adjustiert:</i> (A) 20 Monate (95%-KI: 17-22), (B) 16 Monate (95%-KI: 13-19) <i>Propensity-Score-adjustiert:</i> (A) 21,1 Monate (95%-KI: 17,4-24,0), (B) 14,6 Monate (95%-KI: 12,2-18,4) HR (Gruppe A vs. Gruppe B): 0,75 (95%-KI, 0,61-0,92, p=0,006)	Keine randomisierte Zuteilung der Behandlungsgruppen, ggf. strukturelle Unterschiede zu berücksichtigen. Keine Angaben zum Einschluss bzw. zur Anzahl immun-kompromittierter Patient*innen. Keine Daten zu unerwünschten Wirkungen Zwischen verschiedenen Radiotherapien und Chemotherapien wurde nicht unterschieden.
Repka et al. 2017 [96] Register-basierte vergleichende Kohortenstudie (US National Cancer Database, 2004-2013)	(A) Radiochemotherapie (nicht spezifiziert) des Beckens (B) alleinige Chemotherapie (nicht spezifiziert)	Stadium IV Analkanalkarzinome N=1264 (nicht adjustierte Gruppe) (A) 66,7% weiblich, (B) 60,4% weiblich (sig. Unterschied, p=0,024) Alter in Jahren (in beiden Behandlungsgruppen ähnlich): <50: 227/1264 (18,0%) 50-59: 413/1264 (32,7%) 60-69: 338/1264 (26,7%) 70+: 286/1264 (22,6%)	Mdn OS: <i>nicht adjustiert:</i> (A) 21,6 Monate, (B) 12,5 Monate, p<0,01 <i>Propensity-Score-adjustiert:</i> (A) 17,6 Monate, (B) 14,5 Monate, p<0,01	Keine randomisierte Zuteilung der Behandlungsgruppen, ggf. strukturelle Unterschiede zu berücksichtigen. Keine Angaben zum Einschluss bzw. zur Anzahl immun-kompromittierter Patient*innen. Keine Daten zu unerwünschten Wirkungen Zwischen verschiedenen Radiotherapien und Chemotherapien wurde nicht unterschieden.
Wang et al. 2019 [97] Register-basierte vergleichende Kohortenstudie (US National Cancer Database, 2004-2015)	(A) Radiochemotherapie (nicht spezifiziert) des Beckens (B) alleinige Chemotherapie (nicht spezifiziert)	Stadium IV Analkanalkarzinome N=1457 (nicht adjustierte Gruppe) (A) 66,7% weiblich, (B) 59,0% weiblich (sig. Unterschied=0,005) Alter in Jahren (in beiden Behandlungsgruppen ähnlich): <40: 64/1457 (4,4%) 40-59: 701/1457 (48,1%) 60-79: 610/1457 (75,9%) 80+: 82/1457 (5,6%)	5-J-OS: <i>nicht adjustiert:</i> (A) 26%, (B) 12% HR 0,69; 95%-KI: 0,61-0,79, p<0,001 <i>Propensity-Score-adjustiert:</i> (A) 26%, (B) 12% HR 0,67; 95%-KI: 0,57-0,79, p<0,001 Mdn OS: <i>nicht adjustiert:</i> (A) 21,2 Monate, (B) 15,6 Monate <i>Propensity-Score-adjustiert:</i> (A) 21,3 Monate, (B) 15,9 Monate	Keine randomisierte Zuteilung der Behandlungsgruppen, ggf. strukturelle Unterschiede zu berücksichtigen. Keine Angaben zum Einschluss bzw. zur Anzahl immun-kompromittierter Patient*innen. Keine Daten zu unerwünschten Wirkungen Zwischen verschiedenen Radiotherapien und Chemotherapien wurde nicht unterschieden.

Alleinige Chemotherapie vs. Chemotherapie plus multimodales Management?

Für den Vergleich einer alleinigen Chemotherapie mit einer Chemotherapie plus multimodalem Management bei Patient*innen mit Analkanalkarzinom im Stadium IV wurde eine vergleichende retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen [98] (s. Tabelle 78). Es wurden Daten von 50 Patient*innen aus einem Zentrum ausgewertet, wovon 22 eine alleinige Chemotherapie und 23 eine Chemotherapie zusammen mit einem multimodalen Ansatz (chirurgisch, radiotherapeutisch und/oder andere) erhielten.[98] Chemotherapien waren entweder 5-FU + MMC, 5-FU allein oder LV5FU2 + CDDP. 5 weitere Patient*innen wurden ausschließlich palliativ behandelt und aus der Überlebenszeitanalyse ausgeschlossen. Es zeigte sich ein Gesamtüberleben von 22 Monaten für Patient*innen, die eine Chemotherapie im Rahmen eines multimodalen Ansatzes erhielten, versus 13 Monaten bei Patient*innen, bei denen die Chemotherapie der alleinige Ansatz war. Der Unterschied war statistisch signifikant. Unerwünschte Effekte für die multimodale Gruppe wurden allerdings nicht berichtet.

3.4.3. Chirurgische Resektion von Lebermetastasen

In zwei Studien [99, 100] wurde die chirurgische Resektion von synchron und metachron auftretenden Lebermetastasen in Kohorten mit verschiedenen Primärtumortypen, u.a. mit Analkanal- oder Analrandkarzinom (s. Tabelle 78) untersucht. 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. [100] 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 Patient*innen mit Analkarzinom. [99] Daten zu unerwünschten Wirkungen wurden in keiner der beiden Studien berichtet.

Fazit:

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.

Tabelle 78: Alleinige Chemotherapie oder Chemotherapie plus multimodales Management (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Intervention(en)	Untersuchte Population	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
<p>Evesque et al. 2017 [98]</p> <p>Retrospektive vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 2000-2014)</p>	<p>(A) Alleinige Chemotherapie (B) Chemotherapie + multimodales Management</p> <p>Chemotherapie in beiden Gruppen bestand aus: · 5-FU + MMC: 22/50 (44,0%) · LV5FU2 + CDDP: 20/50 (40,0%) · nur 5-FU: 3/50 (6,0%)</p> <p>Zusätzliche multimodale Therapie: 23/50 (46,0%), u.a. · Metastasenresektion: 13 · Radiotherapie: 11 · Radiofrequenzablation: 6 · multiple, iterative Verfahren: 7</p> <p>Palliative Versorgung: 5/50 (10,0%)</p>	<p>Stadium IV Analkanalkarzinome</p> <p>N=50</p> <p>Mdn Alter: 62 Jahre, 84,0% weiblich (nur für Gesamtkohorte (A + B) angegeben)</p> <p>2/50 (4,0%) HIV-positiv</p> <p>Hauptlokalisation der Fernmetastasen: · Lymphknoten: 16/50 (31,8%) · Leber: 22/50 (44,0%) · Lungen: 4/50 (8,0%) · Knochen: 6/50 (12,0%) · Gehirn: 1/50 (2,0%) · Peritoneum: 1/50 (2,0%)</p> <p>2/50 (4,0%) HIV-positiv 1/50 (2,0%) Immunsupprimiert nach Nierentransplantation</p>	<p>N=45 analysiert, da 5 Patient*innen palliativ behandelt und aus der Analyse ausgeschlossen wurden</p> <p>Mdn OS: (A) 13,0 Monate (95%-KI: 9,5-16,5), (B) 22,0 Monate (95%-KI: 15,3-28,6), p=0,002</p> <p>Mdn Zeit bis Versagen des Behandlungsansatzes (time to failure of strategy): (A) 5,0 Monate (95%-KI: 2,8-7,2), (B) 10,0 Monate (95%-KI: 4,2-15,7), p=0,007</p>	<p>Keine randomisierte Zuteilung der Behandlungsgruppen, ggf. strukturelle Unterschiede zu berücksichtigen.</p> <p>Keine Daten zu unerwünschten Wirkungen</p> <p>Heterogenität der multimodalen Behandlungen limitiert Aussagekraft der Ergebnisse</p>

Tabelle 79: Chirurgische Resektion von Lebermetastasen (Studiencharakteristika)

Referenz/ Studientyp	Intervention(en)	Untersuchte Population	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
<p>Omichi et al. 2017 [99]</p> <p>Retrospektive nicht-vergleichende Kohortenstudie (single-centre chart review, 1998-2015)</p>	<p>Präoperative Pfortaderembolisation: 2/28 (7,1%)</p> <p>Systemische Chemotherapie: · präoperativ: 22/28 (78,6%, Mdn. 4 Zyklen, Range: 1-12) · postoperativ: 8/28 (28,6%) bestehend aus: 5-FU + Cisplatin: 11/28 (39,3%) Taxol-basiert: 5/28 (17,9%) Andere: 6/22 (21,4%)</p> <p>Chirurgie >=3 Segmente (nach Couinaud): 4/28 (14,3%)</p>	<p>Stadium IV Analkanalkarzinome (überwiegend Lebermetastasen)</p> <p>N=19 mit Primärtumor des Analkanals, aus 28 Patient*innen insgesamt</p> <p>Anzahl der Lebermetastasen (N=28): Eine: 14/28 (50,0%) Mehrere: 14/28 (50,0%, Range: 1-7)</p>	<p>Mdn OS nach Chirurgie (N=28): 33,3 Monate</p> <p>Mdn rezidivfreies Überleben nach Chirurgie (N=28): 9,3 Monate</p> <p>Kumulatives 3-J- und 5-J-OS (N=28): 52% und 47%</p> <p>Kumulatives 1-J- und 3-J-rezidivfreies Überleben (N=28): 50% und 25%</p>	<p>Nichtvergleichende Kohortenstudie</p> <p>Ergebnisse werden ausschließlich für die Gesamtkohorte angegeben, nicht aber getrennt für Patient*innen mit Primarius im Analkanal</p> <p>VortheraPIen heterogen</p> <p>Daten zu Alter und Geschlecht für Patient*innen mit primärem Tumor des Analkanals nicht berichtet</p> <p>Keine Daten zu unerwünschten Wirkungen</p> <p>Keine Daten zum Einschluss von HIV-positiven Patient*innen</p>

Referenz/ Studientyp	Intervention(en)	Untersuchte Population	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen
<p>Pawlik et al. 2007 [100]</p> <p>Retrospektive nicht-vergleichende Kohortenstudie (multi-centre chart review, 1988-2006)</p>	<p>Chirurgische Resektion hepatischer Metastasen</p> <p>Systemische Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> · präoperativ: 20/27 (74,1%) · postoperativ: 17/27 (63,0%) <p>Behandlungsansatz:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Resektion: 24/27 (88,9%) · Resektion + Radiofrequenzablation: 2/27 (7,4%) · alleinige Radiofrequenzablation: 1/27 (3,7%) <p>Resektionsverfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Keilresektion: 4/26 (15,4%) · Segmentektomie: 6/26 (23,1%) · Hemihepatektomie: 10/26 (38,5%) · >=5 Segmente: 6/26 (23,1%) 	<p>Stadium IV Analkanalkarzinome (überwiegend Lebermetastasen)</p> <p>N=27</p> <p>Mdn Alter: 52,0 Jahre, 77,8% weiblich</p> <p>Stadium des Primartumors:</p> <ul style="list-style-type: none"> T1: 1/27 (3,7%) T2: 9/27 (33,3%) T3: 15/27 (55,6%) T4: 2/27 (7,4%) <p>Lokalisation der hepatischen Metastasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> · unilateral: 23/27 (85,2%) · bilateral 4/27 (14,8%) <p>Mdn Durchmesser der größten Metastase: 5,8 cm</p>	<p>Mdn krankheitsfreies Überleben: 9,6 Monate</p> <p>5-J-Überleben: 22,9%</p>	<p>Nichtvergleichende Kohortenstudie</p> <p>VortheraPIen heterogen</p> <p>Keine Daten zu unerwünschten Wirkungen</p> <p>Keine Daten zum Einschluss von HIV-positiven Patient*innen</p>

Tabelle 80: Evidence-to-decision-Framework, Welche Behandlungsansätze bei Analkarzinom im Stadium IV (Fernmetastasen)?

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
Ist die Frage / das Problem prioritär?	Die Identifikation einer effektiven Chemotherapie ggf. im Rahmen einer multidisziplinären Management-Strategie, die mit einer so geringen Belastung wie möglich für die Betroffenen einhergeht, ist von großer Relevanz.	Expertenbewertung
Wie substantiell sind die erwarteten erwünschten und unerwünschten Effekte? Wie groß ist das Vertrauen in die Effektschätzer?	<p><u>Systemtherapien</u> Vergleichende Daten liegen nicht vor, die eine evidenzbasierte Abschätzung der erwünschten und unerwünschten Ereignisse bei einer Platin-basierten Chemotherapie im Vergleich zu nicht-Platin-basierten systemischen Therapien bei Analkarzinom im Stadium IV erlauben würden. Zu den Checkpoint- und EGFR-Inhibitoren liegen keine vergleichenden Daten vor.</p> <p><u>Alleinige Chemotherapie vs. Radiochemotherapie vs. Chemotherapie plus multidisziplinäres Management</u> Vergleichende Daten liegen zwar vor, allerdings nur aus Register-basierten Kohortenstudien und einem Chart-Review aus einem einzigen Studienzentrum.</p> <p><u>Chirurgische Resektion von Lebermetastasen</u> Zur Fragestellung der Wirksamkeit und Sicherheit der chirurgischen Resektion von Lebermetastasen liegen keine vergleichenden Daten vor.</p>	Evidenz
Gibt es bezüglich der Endpunkte, für die Daten vorliegen, Unsicherheit hinsichtlich der Werte und Präferenzen der Betroffenen?	Die verfügbaren Daten beziehen sich in erster Linie auf Ansprechraten, das Gesamtüberleben sowie auf das progressionsfreie Überleben, die beiden letztgenannten Endpunkte wurden als kritisch bzw. wichtig bis kritisch bewertet. Zu verschiedenen anderen, als „kritisch“ bewerteten Endpunkten (z.B. Lebensqualität) liegen keine Daten vor.	Evidenz
Überwiegen die erwünschten Effekte die unerwünschten Effekte?	Aufgrund der nicht randomisierten Zuteilung der Behandlungsgruppen in den wenigen vorhandenen vergleichenden Studien und der unklaren und heterogenen Datenlage lassen sich keine belastbaren Rückschlüsse treffen.	Evidenz
Wie sind die Kosten und Nutzen im Verhältnis zu einander zu bewerten?	Es liegen keine Kosten-Effektivitätsanalysen für den Kontext der Gesundheitssysteme im deutschsprachigen Raum vor.	Evidenz, Expertenbewertung
Welche Auswirkungen haben die Interventionen auf die Gerechtigkeit im Rahmen des Gesundheitssystems?	Keine relevanten Auswirkungen erwartet.	Expertenbewertung
Ist die Intervention für alle Stakeholder akzeptabel und implementierbar?	Keine Einschränkungen der Akzeptabilität und Implementierbarkeit erwartet.	Expertenbewertung
Fazit der Studienlage und Einschätzungen	<u>Systemtherapien</u>	

Kriterium	Bewertung	Grundlage für die Bewertung
	<p>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. Der Entwurf für eine Empfehlung basiert entsprechend auf Expertenmeinung, gängiger Praxis und internationalen Leitlinienempfehlungen [77-80].</p> <p>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. [92] berichtete, modifizierte DCT-Regime, das mit einem Standard-DCT-Protokoll verglichen wurde (s. Tabelle 74) sowie das von Mondaca et al. [94] berichtete FOLFCIS-Regime (s. Tabelle 73). Das Vertrauen in diese Daten ist aufgrund der jeweiligen Studiendesigns und der heterogenen Datenlage allerdings sehr gering.</p> <p>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.</p>	
	<p><u>Alleinige Chemotherapie vs. Radiochemotherapie / Alleinige Chemotherapie vs. Chemotherapie plus multidisziplinäres Management</u></p> <p>Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen eine alleinige Chemotherapie im Vergleich zu einer Radiochemotherapie für Patient*innen 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.</p>	
	<p>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 [98] 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 [93] (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.</p>	
	<p><u>Chirurgische Resektion von Lebermetastasen</u></p> <p>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.</p>	

3.5. Zeitpunkt der Response-Beurteilung

3.5.1. Response-Beurteilung vor Applikation des Bestrahlungsboosts

Übersicht: In die Kohortenstudie von Chapet et al. [101] 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 Tumorareals durchgeführt. Es liegt kein Vergleich der Ergebnisse dieser Beurteilung mit einem anderen Beurteilungszeitpunkt vor.

Studiendesign: retrospektive Kohortenstudie

Patient*innen: Analkanalkarzinome der Stadien I-III, Patient*innen mit extrapelvischen Metastasen sowie mit bereits rezidiertem Analkarzinom wurden ausgeschlossen. Die insgesamt 252 eingeschlossenen Studienteilnehmer*innen wiesen bei Baseline die folgenden Befunde auf: T1: 37/252 (14,7%), T2: 132/252 (52,4%), T3: 52/252 (20,6%), T4: 31/252 (12,3%); N0: 122/252 (48,4%), N1: 69/252 (27,4%), N2: 21/252 (8,3%), N3: 5/252 (2,0%). Alle in die Studie eingeschlossenen Patient*innen erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie (168/252) mit Cisplatin und 5-FU, Mitomycin und 5-FU oder nur Cisplatin oder auch eine alleinige Radiotherapie (84/252) in kurativer Intention. 225 der Patient*innen erhielten einen Bestrahlungsboost, in der Mehrheit mittels Brachytherapie (218/225).

Diagnostische Intervention: Bei 221 der eingeschlossenen Patient*innen erfolgte vor Durchführung des Bestrahlungsboosts, im Durchschnitt 4 Wochen nach Abschluss des ersten Bestrahlungszyklus, eine erste Evaluation des Ansprechens mittels klinischer Inspektion.

Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- Krankheits-freies Überleben
- Stoma-freies Überleben

Ergebnisse: Die Patient*innen wurden in zwei Gruppen eingeteilt: solche mit >80% Reduktion und solche mit ≤80% Reduktion der Tumormasse in der ersten Evaluation des Ansprechens vor Durchführung des Bestrahlungsboosts. Aus Tabelle 2 in der Publikation lässt sich die absolute Anzahl an Patient*innen mit diesen Ergebnissen bestimmen: 170 wiesen eine Reduktion der initialen Tumormasse >80% auf, 51 dagegen eine Reduktion ≤80%. Zwischen diesen zwei Gruppen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens (80,8% ± 3,3% vs. 58,2% ± 7,8%), des krankheitsfreien Überlebens (70,4% ± 7,1% vs. 39,1% ± 7,2%) und des Stomafreien Überlebens (71,9% ± 3,7% vs. 40,9% ± 7,3%). Unter Berücksichtigung des initialen T-Stadiums erwies sich dieser Unterschied für alle drei Endpunkte als signifikant für T3 und T4-Befunde, für T1 und T2-Befunde jedoch nur in Bezug auf das Krankheits-freie und Stoma-freie Überleben.

Die folgende Tabelle bietet eine Annäherung zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität sowie Falsch-positiven- und Falsch-negativen-Rate. Zu beachten ist, dass es sich aufgrund der Verwendung von Kaplan-Meier-Schätzern zur Bestimmung der absoluten Häufigkeiten nur um eine Annäherung an die beobachteten absoluten Häufigkeiten handelt.

Tabelle 81: Responsebeurteilung vor Bestrahlungsboost – Beobachtete absolute Häufigkeiten (Annäherung)

		5-Jahres-Gesamtüberleben			5-Jahres-Krankheitsfreies Überleben			5-Jahres-Stomafreies Überleben		
		Ja	Nein	Gesamt	Ja	Nein	Gesamt	Ja	Nein	Gesamt
Response	>80%	80,8% 137	33	170	70,4% 120	50	170	71,9% 122	48	170
	≤80%	58,2% 30	21	51	39,1% 20	31	51	40,9% 21	30	51
	Gesamt	167	54	221	140	81	221	143	78	221

Hieraus lässt sich für die Beurteilung der Response (>80% vs. ≤80% Response) die **Sensitivität** und **Spezifität**, die **Falsch-positiv- und Falsch-negativ-Rate** sowie der **positive und negative prädiktive Wert** der Befunde in Hinblick auf die drei Endpunkte der Studie bestimmen:

Tabelle 82: Responsebeurteilung vor Bestrahlungsboost – Testgenauigkeit

	Sensitivität	Spezifität	Falsch-positiv-Rate	Falsch-negativ-Rate	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert
5-Jahres-Gesamtüberleben	21/54 38,9% (27,0-52,2)	137/167 82,0% (75,5-87,1)	30/167 18,0% (12,9-24,5)	33/54 61,1% (47,8-73,0)	21/51 41,2% (28,8-54,8)	137/170 80,6% (74,0-85,8)
5-Jahres-Krankheitsfreies Überleben	31/81 38,3% (28,5-49,2)	120/140 85,7% (79,0-90,6)	20/140 14,3% (9,4-21,0)	50/81 61,7% (50,8-71,6)	31/51 60,8% (47,1-73,0)	120/170 70,6% (63,4-76,9)
5-Jahres-Stomafreies Überleben	30/78 38,5% (28,5-49,6)	122/143 85,3% (78,6-90,2)	21/143 14,7% (9,8-21,4)	48/78 61,5% (50,4-71,6)	30/51 58,8% (45,2-71,2)	122/170 71,8% (64,6-78,0)
Interpretation	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die die nächsten fünf Jahre nicht (bzw. nicht krankheits- oder Stomafrei) überlebt, einen positiven Befund (≤80% Response) erhält	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die die nächsten fünf Jahre überlebt (bzw. krankheits- oder Stomafrei überlebt), einen negativen Befund (>80% Response) erhält	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die die nächsten fünf Jahre überlebt (bzw. krankheits- oder Stomafrei überlebt), einen positiven Befund (≤80% Response) erhält	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die die nächsten fünf Jahre nicht (bzw. nicht krankheits- oder Stomafrei) überlebt, einen negativen Befund (>80% Response) erhält	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die einen positiven Befund (≤80% Response) erhält, die nächsten fünf Jahre nicht (bzw. nicht krankheits- oder Stomafrei) überlebt	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person, die einen negativen Befund (>80% Response) erhält, die nächsten fünf Jahre überlebt (bzw. krankheits- oder Stomafrei überlebt)

Bewertung der Studie

Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse (QUADAS-2 [20]):

1. Patientenselektion: Einschluss von Patient*innen, die den spezifizierten Einschlusskriterien der retrospektiven Kohortenstudie entsprachen, kein Fall-Kontroll-Design, Auswertung aller Patient*innen, für die Daten aus dem Assessment vorlagen.

2. Index Test: Durchgeführt ohne Kenntnis des Ergebnisses der Referenz (Überleben), allerdings ist durch das retrospektive Design der Studie unklar, ob die Dokumentation der Befunde den spezifizierten Beurteilungskriterien entsprach oder durch die Reviewer in Kenntnis der Referenz (Überleben) interpretiert wurde; der Cut-off von $>/< 80\%$ Reduktion der Tumormasse wurde erst nach Analyse der Daten gewählt.
3. Referenz (Gesamtüberleben, Krankheits-freies Überleben, Stoma-freies Überleben): Die spezifizierten Endpunkte sind „harte“ und patienten-relevante klinische Endpunkte. In der Studie werden zur Berechnung der Testoutcomes keine absoluten Zahlen genannt und die Daten beruhen daher auf Näherungswerten, die von den Kaplan-Meier-Schätzern abgeleitet sind.
4. Flow und Timing: die Referenzwerte sind „harte“ und patienten-relevante klinische Endpunkte, hier wurden Daten des 5-Jahres-Überlebens (Gesamtüberleben, Krankheits-freies Überleben, Stoma-freies Überleben) für alle Studienteilnehmer*innen berücksichtigt.

Bewertung der Endpunkte (GRADE)

1. Studiendesign: retrospektive Kohortenstudie (Start mit „hoher Qualität“ im Kontext diagnostischer Fragestellungen)
2. Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse (QUADAS-2 [20]): Herabstufung um zwei Punkte aufgrund der fraglichen Validität der retrospektiven Interpretation der Befunde aus den Akten durch die Reviewer in Kenntnis der Referenzwerte sowie die nur Näherungsweise bestimmbar absoluten Zahlen zur Kalkulation der Testoutcomes.
3. Indirektheit: Herabstufung um einen Punkt, da die Mehrheit der eingeschlossenen Patient*innen eine andere als die in der vorliegenden Leitlinie empfohlene Chemotherapie erhielt.
4. Inkonsistenz: keine Bewertung, da nur eine Studie berücksichtigt wurde.
5. Mangelnde Präzision: Kein Vergleich verschiedener Testzeitpunkte oder Testverfahren, daher keine Beurteilung und entsprechend keine Herabstufung.
6. Publikationsbias: bei nur einer beitragenden Studie nicht erfasst. Prinzipiell ließe sich diese Auswertung auch für andere Studien durchführen, aber es erscheint unwahrscheinlich, dass eine entsprechende Auswertung aufgrund nicht-signifikanter Ergebnisse zurückgehalten wird.
7. Heraufstufung: keine.

GRADE Summary of Findings

In der folgenden GRADE „Summary of Findings“-Tabelle werden ausschließlich die Testoutcomes in Hinblick auf den klinischen Endpunkt Stoma-freies Überleben (bzw. Stoma-Anlage) dargestellt, da dieses Outcome als Surrogat für die Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer weiteren Intervention (abdominoperineale Resektion) gewertet wird.

Tabelle 83: Summary of Findings, Responsebeurteilung vor Bestrahlungsboost

Testoutcomes	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Erwartete Ergebnisse pro 1000 bei einer Prä-Test-Wahrscheinlichkeit von 28,1%*
			Evaluation des klinischen Absprechens 4 Wochen nach Abschluss des ersten RTx-Zyklus (<80% Reduktion der Tumormasse)
Richtig positive ¹	221 Tln. mit Analkanalkarzinom (Stadium I-III) [101]	⊕○○○ Sehr gering ^{a,b}	108 (80-139)
Falsch positive ²	221 Tln. mit Analkanalkarzinom (Stadium I-III) [101]	⊕○○○ Sehr gering ^{a,b}	106 (70-154)
Richtig negative ³	221 Tln. mit Analkanalkarzinom (Stadium I-III) [101]	⊕○○○ Sehr gering ^{a,b}	613 (565-649)
Falsch negative ⁴	221 Tln. mit Analkanalkarzinom (Stadium I-III) [101]	⊕○○○ Sehr gering ^{a,b}	172 (142-201)

* Daten zur Stoma-Anlage nach 5 Jahren entstammen der Publikation und basieren auf dem Kaplan-Meier-Schätzer für das Stoma-freie Überleben nach 5 Jahren [101]

¹ **Richtig positive:** Anzahl der Patient*innen von 1000, die in Bezug auf das 5-Jahres-Stoma-freie Überleben durch die Untersuchung korrekt ($\leq 80\%$ Reduktion der initialen Tumormasse) als solche erkannt werden, die innerhalb der nächsten 5 Jahre einen Eingriff zur Stoma-Anlage erhalten.

² **Falsch positive:** Anzahl der Patient*innen von 1000, die in Bezug auf das 5-Jahres-Stoma-freie Überleben durch die Untersuchung fälschlicherweise als solche erkannt werden, die innerhalb der nächsten 5 Jahre einen Eingriff zur Stoma-Anlage erhalten.

³ **Richtig negative:** Anzahl der Patient*innen von 1000, die in Bezug auf das 5-Jahres-Stoma-freie Überleben durch die Untersuchung korrekt ($> 80\%$ Reduktion der initialen Tumormasse) als solche erkannt werden, die innerhalb der nächsten 5 Jahre keinen Eingriff zur Stoma-Anlage erhalten.

⁴ **Falsch negative:** Anzahl der Patient*innen von 1000, die in Bezug auf das 5-Jahres-Stoma-freie Überleben durch die Untersuchung fälschlicherweise als solche erkannt werden, die innerhalb der nächsten 5 Jahre keinen Eingriff zur Stoma-Anlage erhalten.

a. Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse (retrospektive Interpretation der Testergebnisse, keine Darstellung absoluter Zahlen in der Publikation).

b. Indirektheit (Mehrheit der Patient*innen erhielt eine Cisplatin-basierte Chemotherapie)

Fazit: In der Studie zeigt sich ein relevanter prognostischer Wert einer klinischen Evaluation des Tumoransprechens noch vor Durchführung des Bestrahlungsboosts. Patient*innen mit einer Reduktion der initialen Tumormasse zu diesem Zeitpunkt von $> 80\%$ weisen signifikant besser Überlebenswahrscheinlichkeiten in Hinblick auf das Gesamtüberleben, das Krankheits-freie Überleben und Stoma-freie Überleben auf. Es liegt kein Vergleich zwischen verschiedenen Erhebungszeitpunkten oder mit einem anderen Erhebungsverfahren vor. Zugleich zeigt sich jedoch, dass ein substanzieller Anteil der Patient*innen zu diesem Evaluationszeitpunkt mit dem zugrundeliegenden Cut-off von 80% Reduktion der initialen Tumormasse einen falsch-positiven Befund hätte. 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.

3.5.2. Vergleich unterschiedlicher Beurteilungszeitpunkte

Übersicht: Zwei Studien [102, 103] berichteten Daten zur Erhebung eines Befundes zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten nach Abschluss der kombinierten Radiochemotherapie. Darüber hinaus wurde eine weitere Studie [104] eingeschlossen, in der unabhängig von den Untersuchungsergebnissen der Responsebeurteilung Ergebnisse der abdominoperinealen Resektion in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zur Radiochemotherapie untersucht wurden.

Bei der Studie von Glynn-Jones et al. [102] 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 Remission“ Patient*innen mit progredientem Befund zu einem der Bewertungszeitpunkte von der Auswertung ausgeschlossen.

Bei der Studie von Scricciolo et al. [103] 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 ist nicht oder nur partiell möglich, so dass die Ergebnisse dieser Studie nicht im Rahmen der GRADE-Bewertung eingeschlossen werden, sondern separat narrativ zusammengefasst werden (s.u. unter „weitere Studien“).

Im Rahmen einer Krebsregister-Studie (National Cancer Database, 2004-2015) werteten Lee et al. [104] 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.

Studiendesign: Glynn-Jones et al. [102] berichten eine post-hoc-Analyse der Daten aller Patient*innen mit wenigstens stabilem klinischen Befund zu den Bewertungszeitpunkten aus einer 2x2 faktoriellen RCT, unabhängig von deren Gruppenzugehörigkeit. Die Studie wird somit im Rahmen der Beantwortung der vorliegenden Frage als Kohortenstudie gewertet.

Patient*innen: HIV-negative Patient*innen mit neu diagnostiziertem Analkanal- oder Analrandkarzinom der Stadien I-III wurden in die RCT eingeschlossen und erhielten eine Radiochemotherapie (MMC 12mg/m² d1 oder CDDP 60mg/m² d1 und d29 + 5-FU 1000 mg/m² d1-4 und d29-32 + 50,4Gy in 28 Fraktionen; jeweils mit oder ohne Erhaltungstherapie CDDP 60mg/m² d71 und d92). Patient*innen mit progredientem Befund zu einem der Bewertungszeitpunkte wurden aufgrund der in diesen Fällen erfolgten abdominoperinealen Resektion von den Auswertungen hinsichtlich des Endpunkts „vollständige Remission“ ausgeschlossen. Von den insgesamt 940 eingeschlos-

senen Studienteilnehmer*innen hatten 83,7% ein Analkanal- und 14,0% ein Analrandkarzinom; T1: 91/940 (9,7%), T2: 395/940 (42,0%), T3: 295/940 (31,4%), T4: 135/940 (14,4%); N0: 587/940 (62,4%), N1: 305/940 (32,4%). Für Subgruppenanalysen hinsichtlich der „vollständigen Remission“ wurden 249 Teilnehmer*innen ausgeschlossen, 241 aufgrund unvollständiger Daten in mindestens einem der Assessments und 8 aufgrund einer APR vor dem dritten Assessment. Laut den Autor*innen der Studie bestehen keine Baseline-Unterschiede zwischen den ein- und ausgeschlossenen Teilnehmer*innen.

Diagnostische Interventionen: Assessment 1 (11 Wochen nach Beginn der CRTx), Assessment 2 (18 Wochen nach Beginn der CRTx) und Assessment 3 (26 Wochen nach Beginn der CRTx). Im Rahmen aller Assessments erfolgte eine digital-rektale Untersuchung, bei Assessment 3 zusätzlich ein CT Abdomen/Becken und ein Röntgen-Thorax bzw. CT-Thorax. Biopsien wurden nur bei hochgradigem V.a. persistierenden Tumor oder im Fall uneindeutiger weiterer Befunde (CT) vor einer weiterführenden Therapie durchgeführt. Die Analyse erfolgte unter Aufteilung der Patient*innen in zwei Gruppen: 1.) vollständige Remission (complete clinical response) und 2.) persistierender Befund (partial response, stable disease, or disease progression). Hierbei wurde auch der Nodalstatus berücksichtigt.

Endpunkte:

- Complete clinical response (vollständige Remission einschl. LK, cCR) 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie
- Progressions-freies Überleben
- Gesamtüberleben

Bewertung der Studie:

Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse (QUADAS-2 [20]):

1. Patientenselektion: konsekutiver Einschluss von Patient*innen, die den spezifizierten Einschlusskriterien der RCT entsprachen, kein Fall-Kontroll-Design, für das Outcome „vollständige Remission“ Ausschluss von progredienten Befunden. Der Ausschluss von progredienten Befunden stellt einen relevanten Selektionsbias dar. Für die Outcomes „Gesamtüberleben“ und „progressionsfreies Überleben“ Auswertung aller Studienteilnehmer*innen.
2. Index Test (Assessment 1): Interpretiert ohne Kenntnis des Ergebnisses des Goldstandards (Assessment 3, Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben); Präspezifiziertes Outcome (vollständige Remission vs. keine vollständige Remission) sinnvoll entlang der klinischen Fragestellung.
3. Goldstandard (Assessment 3, Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben): Assessment 3 ist insofern eine sinnvolle klinische Untersuchung als dass eine Entscheidung über das weitere therapeutische Prozedere zu einem bestimmten Zeitpunkt getroffen werden muss. Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben sind „harte“ und patienten-relevante klinische Endpunkte.
4. Flow und Timing: Assessment 3 ist der späteste in der Studie per Protokoll für alle Teilnehmer*innen erfasste klinische Untersuchungszeitpunkt, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben sind „harte“ und patienten-relevante klinische Endpunkte, hier wurden Daten des 3-Jahres-Überlebens für alle Studienteilnehmer*innen berücksichtigt..

Bewertung der Endpunkte (GRADE)

1. Studiendesign: post-hoc Analyse aller Patient*innen aus der RCT, entspricht in dieser Fragestellung einer Kohortenstudie (Start mit „hoher Qualität“ im Kontext diagnostischer Fragestellungen)
2. Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse (QUADAS-2 [20]): Herabstufung in Hinblick auf das Outcome „Assessment 3“ als Referenz, da progrediente Befunde in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Keine Herabstufung in Hinblick auf das Outcome „Gesamtüberleben“ als Referenz.
3. Indirektheit: Ein Teil der Studienteilnehmer*innen erhielt entsprechend des Studienprotokolls eine andere als die in der vorliegenden Leitlinie empfohlene Chemotherapie. Jedoch wurde die Studienintervention als Faktor in der Darstellung der Ergebnisse hinsichtlich der adjustierten Hazard ratios für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben berücksichtigt und nicht als relevanter Faktor beschrieben.
4. Inkonsistenz: keine Bewertung, da nur eine Studie berücksichtigt wurde.
5. Mangelnde Präzision: Bewertung pro Testoutcome, siehe GRADE Summary of Findings-Tabelle.
6. Publikationsbias: bei nur einer beitragenden Studie nicht erfasst. Prinzipiell ließe sich diese Auswertung auch für andere RCTs durchführen, aber es erscheint unwahrscheinlich, dass eine entsprechende Auswertung aufgrund nicht-signifikanter Ergebnisse zurückgehalten wird.
7. Heraufstufung: Trotz der hinsichtlich aller untersuchten Parameter gezeigten Zunahme des prognostischen Werts mit zunehmender Zeit nach Durchführung der Radiochemotherapie von Assessment 1 bis Assessment 3, was als eine Form der „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ interpretiert werden könnte, erfolgt keine Heraufstufung.

Ergebnisse:

1.) Endpunkt „vollständige Remission“

Der Anteil der Teilnehmer*innen mit in der digital-rektalen Untersuchung als „vollständige Remission“ gewerteten Befund nimmt über den Verlauf der Zeit zu, sowohl in der Subgruppenanalyse für die Teilnehmer*innen mit Daten zu jedem der Erhebungszeitpunkte (n=691) als auch im gesamten Sample (n=940). Unter den Teilnehmer*innen mit vollständigen Daten zu allen Erhebungszeitpunkten werden die folgenden Ergebnisse zur Anzahl der Teilnehmer*innen mit vollständigem Ansprechen berichtet: Assessment 1 – 441/691 (64%, 95%-KI: 61-67%), Assessment 2 – 556/691 (81%, 95%-KI: 78-88%), und Assessment 3 – 590/691 (85%, 95%-KI: 83-88%). Von den 441 Tln. mit vollständiger Remission bei Assessment 1 haben 411 den Status einer vollständigen Remission bei Assessment 3 behalten, die restlichen 30 mit ursprünglich negativem Befund (vollständige Remission, cCR) hatten entweder ein Rezidiv (n=25) oder unvollständige Daten hinsichtlich des nodalen Status. Aus den gegebenen Informationen lässt sich die folgende 4-Felder-Tafel konstruieren (Tabelle 84).

Tabelle 84: Vergleich verschiedener Zeitpunkte der Responsebeurteilung – Absolute Häufigkeiten (Referenz: Assessment 3)

		Assessment 3			Gesamt
		cCR	Keine cCR	Inkonklusive Responsedaten	
Assessment 1	cCR	411	25	5	441
	Keine cCR	151	63	8	209
	Inkonklusive Responsedaten	28			41
	Gesamt	590	88	13	691

Hieraus 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 (Tabelle 85).

Tabelle 85: Vergleich verschiedener Zeitpunkte der Responsebeurteilung – Testgenauigkeit (Referenz: Assessment 3)

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

Tabelle 86: Summary of Findings – Vergleich verschiedener Zeitpunkte der Responsebeurteilung (Referenz: Assessment 3)

Patient*innen: Analkarzinom nach Durchführung einer kombinierten Radiochemotherapie (CRTx)
Tests / Untersuchung: Assessment 1: Digitale rektale Untersuchung 11 Wochen nach Beginn der CRTx
Referenz: Assessment 3: Digitale rektale Untersuchung 26 Wochen nach Beginn der CRTx

Testoutcomes	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Erwartete Ergebnisse pro 1000 bei einer Prä-Test-Wahrscheinlichkeit von 14,6%*
			Assessment 1
Richtig positive ¹	940 Tln. mit Analkarzinom (Stadium I-III) [105]	⊕⊕⊕○ Moderat ^a	103 (82-128)
Falsch positive ²	940 Tln. mit Analkarzinom (Stadium I-III) [105]	⊕⊕⊕○ Moderat ^a	259 (228-293)
Richtig negative ³	940 Tln. mit Analkarzinom (Stadium I-III) [105]	⊕⊕⊕○ Moderat ^a	595 (558-631)
Falsch negative ⁴	940 Tln. mit Analkarzinom (Stadium I-III) [105]	⊕⊕⊕○ Moderat ^a	43 (31-61)

* In Assessment 3 lagen bei 691 Tln. 101 positive Befunde (keine cCR oder inkonklusiv) vor. [105]

¹ **Richtig positive:** Anzahl der Patient*innen von 1000, die in Bezug auf Assessment 3 durch Assessment 1 korrekt als solche ohne vollständige Remission bzw. mit inkonklusivem Befund erkannt werden.

² **Falsch positive:** Anzahl der Patient*innen von 1000, die in Bezug auf Assessment 3 durch Assessment 1 fälschlicherweise als solche ohne vollständige Remission bzw. mit inkonklusivem Befund erkannt werden.

³ **Richtig negative:** Anzahl der Patient*innen von 1000, die in Bezug auf Assessment 3 durch Assessment 1 korrekt als solche mit vollständiger Remission erkannt werden.

⁴ **Falsch negative:** Anzahl der Patient*innen von 1000, die in Bezug auf Assessment 3 durch Assessment 1 fälschlicherweise als solche mit vollständiger Remission erkannt werden.

a. Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse (Selektionsbias bei Ausschluss progredienter Befunde).

2.) Endpunkte „progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“

Werden die Studienteilnehmer in 2 Gruppen geteilt (cCR vs. Keine cCR oder inkonklusiver Befund), so ist der prognostische Wert dieser Gruppeneinteilung in Hinblick auf die Endpunkte „progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“ von Assessment 1 über Assessment 2 zu Assessment 3 zunehmend besser. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die in der Studie berichteten Hazard ratios (Tabelle 87).

Tabelle 87: Vergleich verschiedener Zeitpunkte der Responsebeurteilung – Zusammenhang mit OS und PFS

Zeitpunkt	Progressionsfreies Überleben	Gesamtüberleben
Assessment 1	0,66 (0,46–0,95); p=0,02	0,77 (0,50–1,18); p=0,22
Assessment 2	0,43 (0,29–0,62); p<0,0001	0,40 (0,26–0,61); p<0,0001
Assessment 3	0,15 (0,10–0,21); p<0,0001	0,22 (0,14–0,35); p<0,0001

Die wiedergegebenen Daten stammen aus der für verschiedene Faktoren (Alter, Geschlecht, Lokalisation des Primarius, Differenzierung, Histologie, Tumorgröße, Nodalstatus und weitere Faktoren) adjustierten Analyse aller Studienteilnehmer*innen unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten (keine Imputation). Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung verschiedener Szenarien (Wertung der nicht vorliegenden Daten als cCR bzw. als keine cCR) ergaben keine relevant abweichenden Daten.

Aus dem Online Supplement (Table 6) lassen sich zudem die folgenden Daten generieren (Tabelle 88):

Tabelle 88: Vergleich verschiedener Zeitpunkte der Responsebeurteilung – Absolute Häufigkeiten (Referenz: OS)

		3-Jahres-Überleben		
		Ja	Nein	Gesamt
Assessment 1	cCR	442	50	492
	Keine cCR	188	47	235
	Gesamt	630	97	727
Assessment 2	cCR	604	61	665
	Keine cCR	87	50	137
	Gesamt	691	111	802
Assessment 3	cCR	678	52	730
	Keine cCR	65	54	119
	Gesamt	743	106	849

Hieraus lässt sich 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 (Tabelle 89).

Tabelle 89: Vergleich verschiedener Zeitpunkte der Responsebeurteilung – Testgenauigkeit (Referenz: OS)

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

GRADE Summary of Findings (Assessment 1 und 3 in Bezug zum 3-Jahres-Gesamtüberleben)

Tabelle 90: Summary of Findings – Vergleich verschiedener Zeitpunkte der Responsebeurteilung (Referenz: OS)

Testoutcomes	Teilnehmer (Studien)	Vertrauen in den Effektschätzer (GRADE)	Erwartete Ergebnisse pro 1000 bei einer Prä-Test-Wahrscheinlichkeit von 16,2%*	
			Assessment 1	Assessment 3
Richtig positive ¹	940 Tln. mit Analkarzinom (Stadium I-III) [105]	⊕⊕⊕○ Moderat ^a	79 (63-94)	82 (67-98)
Falsch positive ²	940 Tln. mit Analkarzinom (Stadium I-III) [105]	⊕⊕⊕⊕ Hoch	250 (221-281)	73 (58-92)
Richtig negative ³	940 Tln. mit Analkarzinom (Stadium I-III) [105]	⊕⊕⊕⊕ Hoch	588 (557-617)	765 (746-780)
Falsch negative ⁴	940 Tln. mit Analkarzinom (Stadium I-III) [105]	⊕⊕⊕○ Moderat ^a	83 (68-99)	80 (64-95)

* Daten zur Mortalität nach 3 Jahren entstammen der Publikation von James et al. [42]

¹ **Richtig positive:** Anzahl der Patient*innen von 1000, die in Bezug auf das 3-Jahres-Überleben durch die Untersuchung korrekt (keine vollständige Remission bzw. inkonklusiver Befund) als solche erkannt werden, die möglicherweise nicht überleben, weil zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Tumorbefund besteht.

² **Falsch positive:** Anzahl der Patient*innen von 1000, die in Bezug auf das 3-Jahres-Überleben durch die Untersuchung fälschlicherweise als solche erkannt werden, die möglicherweise nicht überleben, weil zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Tumorbefund besteht.

³ **Richtig negative:** Anzahl der Patient*innen von 1000, die in Bezug auf das 3-Jahres-Überleben durch die Untersuchung korrekt (vollständige Remission) als solche erkannt werden, die wahrscheinlich überleben, weil zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Tumorbefund besteht.

⁴ **Falsch negative:** Anzahl der Patient*innen von 1000, die in Bezug auf das 3-Jahres-Überleben durch die Untersuchung fälschlicherweise als solche erkannt werden, die wahrscheinlich überleben, weil zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Tumorbefund besteht.

a. Mangelnde Präzision (Überlappung der Konfidenzintervalle).

Weitere Studien:

Im Rahmen eines Konferenzabstracts berichteten Scricciolo et al. [103] Daten einer retrospektiven Auswertung der Daten von 24 Patient*innen mit Analkanalkarzinom. 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.

Ebenfalls im Rahmen eines Konferenzabstracts berichteten Lee et al. [104] Daten aus einer Analyse von Krebsregisterdaten aus der US National Cancer Database aus. Hierbei wurden die eigentlichen Ergebnisse der Responsebeurteilung nicht berücksichtigt. 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 weisen darauf hin, 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. [102] 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 substanziellen Anteil an Patient*innen bedeuten, dass eine Biopsie oder 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 substanziell 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 [103] 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 [104], 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.

3.5.3. Technisch-apparative Untersuchung

Während der Kick-off-Konferenz wurde beschlossen, die Frage nach der Art der weiteren diagnostischen Abklärung klinisch auffälliger Befunde konsensbasiert zu beantworten, daher beruht die Darstellung der folgenden Studien nicht auf einer systematischen Recherche nach Evidenz. In zwei Studien [106, 107] wurde die Rolle des PET/CT und in einer Studie [108] 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. [106] wurden retrospektiv Patient*innen 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 Tln. 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. [107] 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. [108] 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.

4. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ratingskala zur Bewertung der Relevanz von Endpunkten, modifiziert nach Schünemann et al. und Guyatt et al. [4, 13]	16
Abbildung 2: Interpretation der Summary of Findings Tabellen, Beispiel	23
Abbildung 3: PRISMA Flowchart, Identifikation und Auswahl von Studien	27

5. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICOS, Frage #19	10
Tabelle 2: PICOS, Frage #20	11
Tabelle 3: PICOS, Frage #21	12
Tabelle 4: PICOS, Frage #22	13
Tabelle 5: PICOS, Frage #23	14
Tabelle 6: PICOS, Frage #24	15
Tabelle 7: Bewertung der Relevanz der ausgewählten Endpunkte	17
Tabelle 8: Problematisierte Aspekte der Versorgung (Freitextantworten der Patient*innen-Befragung)	18
Tabelle 9: Vertrauen in die Effektschätzer nach GRADE (modifiziert nach Balshem et al. [7] und Meerpohl et al. [21])	21
Tabelle 10: Kriterien zur Herauf- oder Herabstufung des Vertrauens in die Effektschätzer	22
Tabelle 11: Lokale Exzision oder Radio(chemo)therapie (Studiencharakteristika)	28
Tabelle 12: Summary of Findings: Lokale Exzision oder Radiochemotherapie in frühen Stadien	30
Tabelle 13: Summary of Findings: Lokale Exzision oder Radiotherapie in frühen Stadien	31
Tabelle 14: Evidence-to-decision-Framework, Lokale Exzision oder Radio(chemo)therapie in frühen Stadien?	33
Tabelle 15: Radiochemotherapie mit niedriger Strahlendosis nach inkompletter Exzision in frühen Stadien (Studiencharakteristika)	35
Tabelle 16: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit niedriger Strahlendosis nach inkompletter Exzision in frühen Stadien?	36
Tabelle 17: Radiochemotherapie oder alleinige Radiochemotherapie (Studiencharakteristika)	37
Tabelle 18: Summary of Findings: Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie (Stadium I-II)	39
Tabelle 19: Summary of Findings: Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie (Stadium II-III)	45
Tabelle 20: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie oder alleinige Radiotherapie?	50
Tabelle 21: Radiochemotherapie Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit 5-FU alleine (Studiencharakteristika)	52

Tabelle 22: Summary of Findings: Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit 5-FU alleine	53
Tabelle 23: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit 5-FU alleine?	55
Tabelle 24: Radiochemotherapie mit 5-FU und CDDP oder mit CDDP alleine (Studiencharakteristika)..	57
Tabelle 25: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit 5-FU und CDDP oder mit CDDP alleine.....	58
Tabelle 26: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit 5-FU und CDDP oder mit CDDP alleine?.....	59
Tabelle 27: Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit CDDP und 5-FU (Studiencharakteristika).....	60
Tabelle 28: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit CDDP und 5-FU..	62
Tabelle 29: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit CDDP und 5-FU?	66
Tabelle 30: Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CDDP (Studiencharakteristika).....	68
Tabelle 31: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CDDP .	69
Tabelle 32: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CDDP?.....	72
Tabelle 33: Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CCB (Studiencharakteristika).	73
Tabelle 34: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit MMC und CCB oder mit MMC und 5-FU....	75
Tabelle 35: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit MMC und 5-FU oder mit MMC und CCB?.....	80
Tabelle 36: Radiochemotherapie mit 5-FU und 1 Zyklus MMC oder mit 5-FU und 2 Zyklen MMC (Studiencharakteristika).....	82
Tabelle 37: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit 5-FU und 1 Zyklus MMC oder mit 5-FU und 2 Zyklen MMC	83
Tabelle 38: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit 5-FU und 1 Zyklus MMC oder mit 5-FU und 2 Zyklen MMC?.....	87
Tabelle 39: Radiochemotherapie mit oder ohne Induktions-Chemotherapie (Studiencharakteristika)...	88
Tabelle 40: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit oder ohne Induktionschemotherapie	89
Tabelle 41: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit oder ohne Induktionschemotherapie?	91
Tabelle 42: Radiochemotherapie mit oder ohne Erhaltungskemotherapie (Studiencharakteristika)	92
Tabelle 43: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit oder ohne Erhaltungskemotherapie	93
Tabelle 44: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit oder ohne Erhaltungskemotherapie?	94

Tabelle 45: Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder mit Standarddosis-Radiotherapie (Studiencharakteristika).....	95
Tabelle 46: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder mit Standarddosis-Radiotherapie	96
Tabelle 47: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder mit Standarddosis-Radiotherapie?.....	97
Tabelle 48: Radiochemotherapie mit IMRT oder konventioneller / 3D RTx (Studiencharakteristika).....	98
Tabelle 49: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit IMRT oder konventioneller / 3D-RTx	101
Tabelle 50: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit IMRT oder konventioneller / 3D RTx?.....	107
Tabelle 51: Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie oder IMRT (Studiencharakteristika).....	109
Tabelle 52: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie oder IMRT	110
Tabelle 53: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit helikaler Tomotherapie oder IMRT?	113
Tabelle 54: Radiochemotherapie mit kontinuierlicher oder split-course RTx (Studiencharakteristika)	114
Tabelle 55: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit kontinuierlicher oder split-course RTx...	115
Tabelle 56: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit kontinuierlicher oder split-course RTx?	117
Tabelle 57: Radiochemotherapie mit oder ohne Boost (Studiencharakteristika)	119
Tabelle 58: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit oder ohne Boost	120
Tabelle 59: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit oder ohne Boost?	121
Tabelle 60: Radiochemotherapie mit integriertem oder sequenziellem Boost (Studiencharakteristika).....	122
Tabelle 61: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit integriertem oder sequenziellem Boost .	123
Tabelle 62: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit integriertem oder sequenziellem Boost?.....	125
Tabelle 63: Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder Standarddosis-Boost (Studiencharakteristika) .	126
Tabelle 64: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder Standarddosis-Boost....	127
Tabelle 65: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit Hochdosis- oder Standarddosis-Boost?	128
Tabelle 66: Radiochemotherapie mit Brachytherapie- oder externem Boost (Studiencharakteristika) .	129
Tabelle 67: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit Brachytherapie- oder externem Boost....	131
Tabelle 68: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit Brachytherapie- oder externem Boost?	136

Tabelle 69: Radiochemotherapie mit oder ohne Hyperthermie (Studiencharakteristika)	138
Tabelle 70: Summary of Findings, Radiochemotherapie mit oder ohne Hyperthermie	139
Tabelle 71: Evidence-to-decision-Framework, Radiochemotherapie mit oder ohne Hyperthermie?	144
Tabelle 72: Evidence-to-decision-Framework, Welcher Behandlungsansatz bei residualem oder rezidivierendem Analkarzinom nach der primären Therapie ?	147
Tabelle 73: 5-FU- und CDDP-basierte Chemotherapien (Studiencharakteristika)	150
Tabelle 74: Carboplatin + Paclitaxel oder Docetaxel als Chemo- bzw. Systemtherapie (Studiencharakteristika)	154
Tabelle 75: Checkpoint-Inhibitoren als (alleinige) Systemtherapie (Studiencharakteristika)	156
Tabelle 76: EGFR-Inhibitoren plus Chemotherapie (Studiencharakteristika)	158
Tabelle 77: Alleinige Chemotherapie oder Radiochemotherapie des Beckens (Studiencharakteristika)	160
Tabelle 78: Alleinige Chemotherapie oder Chemotherapie plus multimodales Management (Studiencharakteristika)	162
Tabelle 79: Chirurgische Resektion von Lebermetastasen (Studiencharakteristika)	162
Tabelle 80: Evidence-to-decision-Framework, Welche Behandlungsansätze bei Analkarzinom im Stadium IV (Fernmetastasen)?	164
Tabelle 81: Responsebeurteilung vor Bestrahlungsboost – Beobachtete absolute Häufigkeiten (Annäherung)	167
Tabelle 82: Responsebeurteilung vor Bestrahlungsboost – Testgenauigkeit	167
Tabelle 83: Summary of Findings, Responsebeurteilung vor Bestrahlungsboost	169
Tabelle 84: Vergleich verschiedener Zeitpunkte der Responsebeurteilung – Absolute Häufigkeiten (Referenz: Assessment 3)	173
Tabelle 85: Vergleich verschiedener Zeitpunkte der Responsebeurteilung – Testgenauigkeit (Referenz: Assessment 3)	173
Tabelle 86: Summary of Findings – Vergleich verschiedener Zeitpunkte der Responsebeurteilung (Referenz: Assessment 3)	174
Tabelle 87: Vergleich verschiedener Zeitpunkte der Responsebeurteilung – Zusammenhang mit OS und PFS	174
Tabelle 88: Vergleich verschiedener Zeitpunkte der Responsebeurteilung – Absolute Häufigkeiten (Referenz: OS)	175
Tabelle 89: Vergleich verschiedener Zeitpunkte der Responsebeurteilung – Testgenauigkeit (Referenz: OS)	175
Tabelle 90: Summary of Findings – Vergleich verschiedener Zeitpunkte der Responsebeurteilung (Referenz: OS)	176

6. Anlagen

6.1. Suchstrategie (1): Medline

Block 1: Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für Analkarzinom ohne Einschränkung der zu berücksichtigenden Interventionen

#	Search term
01	exp Anus Neoplasms/
02	Anal.ti,ab.
03	Anus.ti,ab.
04	Anal canal.ti,ab.
05	Anal margin.ti,ab.
06	2 OR 3 OR 4 OR 5
07	Neoplasm.ti,ab.
08	(Cancer or Cancers).ti,ab.
09	(Carcinoma or Carinomas).ti,ab.
10	(Tumour OR tumor).ti,ab.
11	Squamous cell carcinoma.ti,ab.
12	Cloacogenic carcinoma.ti,ab.
13	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12
14	6 AND 13
15	1 OR 14
16	randomized controlled trial.pt.
17	controlled clinical trial.pt.
18	randomized.ab.
19	placebo.ab.
20	clinical trials as topic.sh.
21	randomly.ab.
22	trial.ti.
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
24	exp animals/ not humans.sh.
25	23 not 24
26	15 and 25

Block 2: Suche nach nicht-randomisierten kontrollierten Studien und anderen Beobachtungsstudien für spezifische Interventionen bei Analkarzinom

#	Search term
01	exp Anus Neoplasms/
02	Anal.ti,ab.
03	Anus.ti,ab.
04	Anal canal.ti,ab.
05	Anal margin.ti,ab.

#	Search term
06	2 OR 3 OR 4 OR 5
07	Neoplasm.ti,ab.
08	(Cancer or Cancers).ti,ab.
09	(Carcinoma or Carinomas).ti,ab.
10	(Tumour OR tumor).ti,ab.
11	Squamous cell carcinoma.ti,ab.
12	Cloacogenic carcinoma.ti,ab.
13	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12
14	6 AND 13
15	1 OR 14
16	Excision.ti,ab.
17	Margins of Excision/
18	Resection.ti,ab.
19	Exstirpation.ti,ab.
20	Extirpation.ti,ab.
21	exp Surgical Procedures, Operative/
22	Surgery.ti,ab.
23	exp Ablation Techniques/
24	Ablation.ti,ab.
25	Abdomino-perineal Resection.ti,ab.
26	Abdominoperineal resection.ti,ab.
27	exp Combined modality therapy/
28	exp Chemoradiotherapy/
29	Chemoradiotherapy.ti,ab.
30	Radiochemotherapy.ti,ab.
31	Chemoradiation.ti,ab.
32	exp Drug therapy/
33	Chemotherapy.ti,ab.
34	Antineoplastic therapy.ti,ab.
35	exp Antineoplastic agents/
36	Systemic treatment.ti,ab.
37	Mitomycin/
38	Mitomycin.ti,ab.
39	Fluorouracil/
40	Fluorouracil.ti,ab.
41	Cisplatin/
42	Cisplatin.ti,ab.
43	Capecitabine/
44	Capecitabine.ti,ab.
45	Immunotherapy.ti,ab.
46	Checkpoint inhibitor.ti,ab.
47	Anti-PD-1 antibody.ti,ab.

#	Search term
48	Nivolumab.ti,ab.
49	Pembrolizumab.ti,ab.
50	Anti-EGFR.ti,ab.
51	Cetuximab.ti,ab.
52	Panitumumab.ti,ab.
53	exp Radiotherapy/
54	Radiotherapy.ti,ab.
55	Radiation therapy.ti,ab.
56	Brachytherapy.ti,ab.
57	exp Hyperthermia, Induced/
58	Hyperthermia.ti,ab.
59	Salvage therapy/
60	Salvage.ti,ab.
61	OR/16-60
62	exp cohort studies/
63	cohort\$.tw.
64	clinical study.pt.
65	epidemiologic methods/
66	limit 65 to yr=1966-1989
67	(chart adj3 review).ti,ab.
68	(case\$ and series).tw.
69	or/62-64,66-68
70	15 and 61 and 69

6.2. Suchstrategie (2): Embase

Block 1: Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für Analkarzinom ohne Einschränkung der zu berücksichtigenden Interventionen

#	Search term
01	exp Anus Neoplasms/
02	Anal.ti,ab.
03	Anus.ti,ab.
04	Anal canal.ti,ab.
05	Anal margin.ti,ab.
06	2 OR 3 OR 4 OR 5
07	Neoplasm.ti,ab.
08	(Cancer or Cancers).ti,ab.
09	(Carcinoma or Carinomas).ti,ab.
10	(Tumour OR tumor).ti,ab.
11	Squamous cell carcinoma.ti,ab.
12	Cloacogenic carcinoma.ti,ab.
13	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12

#	Search term
14	6 AND 13
15	1 OR 14
16	random\$.ti,ab.
17	factorial\$.ti,ab.
18	crossover\$.ti,ab.
19	cross over\$.ti,ab.
20	cross-over\$.ti,ab.
21	placebo\$.ti,ab.
22	(doubl\$ adj blind\$).ti,ab.
23	(singl\$ adj blind\$).ti,ab.
24	assign\$.ti,ab.
25	allocat\$.ti,ab.
26	volunteer\$.ti,ab.
27	crossover-procedure/
28	double-blind procedure/
29	randomized controlled trial/
30	single-blind procedure/
31	Or/16-30
32	15 and 31

Block 2: Suche nach nicht-randomisierten kontrollierten Studien und anderen Beobachtungsstudien für spezifische Interventionen bei Analkarzinom

#	Search term
01	exp Anus Neoplasms/
02	Anal.ti,ab.
03	Anus.ti,ab.
04	Anal canal.ti,ab.
05	Anal margin.ti,ab.
06	2 OR 3 OR 4 OR 5
07	Neoplasm.ti,ab.
08	(Cancer or Cancers).ti,ab.
09	(Carcinoma or Carinomas).ti,ab.
10	(Tumour OR tumor).ti,ab.
11	Squamous cell carcinoma.ti,ab.
12	Cloacogenic carcinoma.ti,ab.
13	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12
14	6 AND 13
15	1 OR 14
16	Excision.ti,ab.
17	Margins of Excision/
18	Resection.ti,ab.

#	Search term
19	Exstirpation.ti,ab.
20	Extirpation.ti,ab.
21	exp Surgical Procedures, Operative/
22	Surgery.ti,ab.
23	exp Ablation Techniques/
24	Ablation.ti,ab.
25	Abdomino-perineal Resection.ti,ab.
26	Abdominoperineal resection.ti,ab.
27	exp Combined modality therapy/
28	exp Chemoradiotherapy/
29	Chemoradiotherapy.ti,ab.
30	Radiochemotherapy.ti,ab.
31	Chemoradiation.ti,ab.
32	exp Drug therapy/
33	Chemotherapy.ti,ab.
34	Antineoplastic therapy.ti,ab.
35	exp Antineoplastic agents/
36	Systemic treatment.ti,ab.
37	Mitomycin/
38	Mitomycin.ti,ab.
39	Fluorouracil/
40	Fluorouracil.ti,ab.
41	Cisplatin/
42	Cisplatin.ti,ab.
43	Capecitabine/
44	Capecitabine.ti,ab.
45	Immunotherapy.ti,ab.
46	Checkpoint inhibitor.ti,ab.
47	Anti-PD-1 antibody.ti,ab.
48	Nivolumab.ti,ab.
49	Pembrolizumab.ti,ab.
50	Anti-EGFR.ti,ab.
51	Cetuximab.ti,ab.
52	Panitumumab.ti,ab.
53	exp Radiotherapy/
54	Radiotherapy.ti,ab.
55	Radiation therapy.ti,ab.
56	Brachytherapy.ti,ab.
57	exp Hyperthermia, Induced/
58	Hyperthermia.ti,ab.
59	Salvage therapy/
60	Salvage.ti,ab.

#	Search term
61	OR/16-60
62	exp cohort analysis/
63	exp longitudinal study/
64	exp prospective study/
65	exp follow up/
66	cohort\$.tw.
67	(chart adj3 review).ti,ab.
68	exp case study/
69	(case\$ and series).tw.
70	or/62-69
71	15 AND 61 AND 70

6.3. Suchstrategie (3): Cochrane CENTRAL

#	Search term
01	MeSH descriptor: [Anus Neoplasms] explode all trees
02	(Anal):ti,ab,kw
03	(Anus):ti,ab,kw
04	(Anal canal):ti,ab,kw
05	(Anal margin):ti,ab,kw
06	#2 or #3 or #4 or #5
07	(Neoplasm):ti,ab,kw
08	(Cancer OR cancers):ti,ab,kw
09	(Carcinoma OR carcinomas):ti,ab,kw
10	(Tumour OR tumor):ti,ab,kw
11	(Squamous cell carcinoma):ti,ab,kw
12	(Cloacogenic carcinoma):ti,ab,kw
13	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
14	#6 and #13
15	#1 or # 14

7. Literaturverzeichnis

1. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. 2017, USA, New York: Springer International Publishing.
2. Higgins, J.P.T. and S. Green. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. 2011 14.03.2018]; Available from: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
3. Guyatt, G., et al., *GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. J Clin Epidemiol, 2011. 64(4): p. 383-94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195583>
4. Schünemann, H., et al. *Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013*. 2013 03.09.2019]; Available from: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>.
5. Higgins, J.P.T., et al. *A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016. 10, DOI: dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201601.
6. Sterne, J.A.C., et al., *ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions*. Bmj, 2016. 355: p. i4919. <https://www.bmj.com/content/bmj/355/bmj.i4919.full.pdf>
7. Balshem, H., et al., *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence*. Journal of Clinical Epidemiology, 2011. 64(4): p. 401-406. https://ac.els-cdn.com/S089543561000332X/1-s2.0-S089543561000332X-main.pdf?_tid=8b8ff7df-0ceb-4b61-9fb6-75234a3d1f6c&acdnat=1539777333_16fdccc89c7def6f3e6fe66f8058ce7b
8. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias)*. J Clin Epidemiol, 2011. 64(4): p. 407-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247734>
9. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision*. Journal of Clinical Epidemiology, 2011. 64(12): p. 1283-1293. https://ac.els-cdn.com/S089543561100206X/1-s2.0-S089543561100206X-main.pdf?_tid=c8e004e3-1493-43d1-ae7c-4ab2893a94c4&acdnat=1539777736_83c1dda9df51872985d5edc59b570c97
10. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency*. Journal of Clinical Epidemiology, 2011. 64(12): p. 1294-1302. https://ac.els-cdn.com/S089543561100182X/1-s2.0-S089543561100182X-main.pdf?_tid=c40363b4-9bc0-4894-97a0-ba2b9e0e6801&acdnat=1539777757_d87e49e348c18bd9d16bdef907bd313f
11. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness*. J Clin Epidemiol, 2011. 64(12): p. 1303-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802903>
12. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias*. Journal of Clinical Epidemiology, 2011. 64(12): p. 1277-1282. https://ac.els-cdn.com/S0895435611001818/1-s2.0-S0895435611001818-main.pdf?_tid=296180fd-60cb-4c1f-be16-b7e6bb3c5501&acdnat=1539777765_8627f035392a0ff8f51cb830aaa77f40
13. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes*. J Clin Epidemiol, 2011. 64(4): p. 395-400. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194891>
14. Alonso-Coello, P., et al., *GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines*. BMJ, 2016. 353: p. i2089. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27365494>
15. Alonso-Coello, P., et al., *GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction*. BMJ, 2016. 353: p. i2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27353417>
16. Brouwers, M.C., et al., *AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care*. J Clin Epidemiol, 2010. 63(12): p. 1308-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20656455>
17. Esser, S., et al., *German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment*. J Dtsch Dermatol Ges, 2015. 13(12): p. 1302-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26612810>
18. Tierney, J.F., et al., *Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis*. Trials, 2007. 8(1): p. 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17555582>
19. Skoetz, N., et al., *Methodological review showed correct absolute effect size estimates for time-to-event outcomes in less than one-third of cancer-related systematic reviews*. J Clin Epidemiol, 2019. 108: p. 1-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30543910>
20. Whiting, P.F., *QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*. Annals of Internal Medicine, 2011. 155(8): p. 529-36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22007046>

21. Meerpohl, J.J., et al., [GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence (confidence in the estimates of effect)]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*, 2012. **106**(6): p. 449-56.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22857733>
22. Ko, G., et al., A systematic review of outcomes after salvage abdominoperineal resection for persistent or recurrent anal squamous cell cancer. *Colorectal Disease*, 2019. **21**(6): p. 632-650.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=30689272>
23. Chai, C.Y., et al., Management of Stage I Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *JAMA Surg*, 2018. **153**(3): p. 209-215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29049547>
24. Chakrabarti, S., et al., Local excision for patients with stage I anal canal squamous cell carcinoma can be curative. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2019. **10**(2): p. 171-178.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6465491/pdf/jgo-10-02-171.pdf>
25. Jelinek, S.K., et al., Anal superficially invasive squamous cell carcinoma (SISCCA) treatments and outcomes. *Sexual Health*, 2015. **12** (1): p. 82.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed16&AN=615293684>
26. Deshmukh, A.A., et al., Clinical and Economic Evaluation of Treatment Strategies for T1N0 Anal Canal Cancer. *Am J Clin Oncol*, 2018. **41**(7): p. 626-631.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27755059>
27. Greenall, M.J., et al., Epidermoid cancer of the anal margin. Pathologic features, treatment, and clinical results. *Am J Surg*, 1985. **149**(1): p. 95-101.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3966647>
28. Kynaston, J.W.F., et al., Management of early anal squamous cell cancer: Observational cohort study. *Colorectal Disease*, 2018. **20** (Supplement 4): p. 105.
29. Kuss, O., M. Blettner, and J. Börgermann, Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Deutsches Aerzteblatt Online*, 2016. **113**(35-36): p. 597-603.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27658473>
30. Buckstein, M., et al., A Population-Based Cohort Analysis of Chemoradiation Versus Radiation Alone for Definitive Treatment of Stage I Anal Cancer in Older Patients. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2018. **61**(7): p. 787-794.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med1&AN=29771796>
31. Hatfield, P., R. Cooper, and D. Sebag-Montefiore, Involved-field, low-dose chemoradiotherapy for early-stage anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **70**(2): p. 419-24.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919842>
32. Coccaro, E.F., et al., Morphometric analysis of amygdala and hippocampus shape in impulsively aggressive and healthy control subjects. *J Psychiatr Res*, 2015. **69**(9034): p. 80-6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26343598>
33. Bartelink, H., et al., Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Journal of Clinical Oncology*, 1997. **15**(5): p. 2040-2049.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med4&AN=9164216>
34. Northover, J., et al., Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *British Journal of Cancer*, 2010. **102**(7): p. 1123-1128.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2853094/pdf/6605605a.pdf>
35. De Bari, B., et al., Could concomitant radio-chemotherapy improve the outcomes of early-stage node negative anal canal cancer patients? A retrospective analysis of 122 patients. *Cancer Investigation*, 2015. **33**(4): p. 114-20.
<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/07357907.2014.1001898?needAccess=true>
36. Zilli, T., et al., Node-negative T1-T2 anal cancer: Radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy? *Radiotherapy and Oncology*, 2012. **102**(1): p. 62-67.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med7&AN=21993403>
37. Flam, M., et al., Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *Journal of Clinical Oncology*, 1996. **14**(9): p. 2527-2539. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823332>
38. Gerard, J.P., et al., Radiochemotherapy in anal canal carcinoma (ACC). A randomized clinical trial comparing FluoroUracil-Cisplatinum (5FU-CDDP) and CDDP alone. *European journal of*

- cancer, 1999. 35(Suppl 4): p. S143.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00428589/full>
39. Ajani, J.A., et al., *Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial*. JAMA, 2008. 299(16): p. 1914-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18430910>
40. Glynn-Jones, R., et al., *Tumour- and treatment-related colostomy rates following mitomycin C or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy in squamous cell carcinoma of the anus in the ACT II trial*. Annals of Oncology, 2014. 25(8): p. 1616-1622. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=603555626>
41. Gunderson, L.L., et al., *Long-Term Update of US GI Intergroup RTOG 98-11 Phase III Trial for Anal Carcinoma: Survival, Relapse, and Colostomy Failure With Concurrent Chemoradiation Involving Fluorouracil/Mitomycin Versus Fluorouracil/Cisplatin*. Journal of Clinical Oncology, 2012. 30(35): p. 4344-4351. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3515768/pdf/zlj4344.pdf>
42. James, R.D., et al., *Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2x2 factorial trial*. The Lancet Oncology, 2013. 14(6): p. 516-524. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00864066/full>
43. Matzinger, O., et al., *Mitomycin C with continuous fluorouracil or with cisplatin in combination with radiotherapy for locally advanced anal cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II study 22011-40014)*. European Journal of Cancer, 2009. 45(16): p. 2782-2791. https://ac.els-cdn.com/S0959804909005024/1-s2.0-S0959804909005024-main.pdf?_tid=79e2ae23-0d3d-4096-92c7-47eceb46a3a8&acdnat=1547208452_9166794682d8b53d7d9bacd22a30b807
44. Goodman, K.A., et al., *Capecitabine With Mitomycin Reduces Acute Hematologic Toxicity and Treatment Delays in Patients Undergoing Definitive Chemoradiation Using Intensity Modulated Radiation Therapy for Anal Cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 98(5): p. 1087-1095. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28721892>
45. Jones, C.M., et al., *Toxicity, Tolerability, and Compliance of Concurrent Capecitabine or 5-Fluorouracil in Radical Management of Anal Cancer With Single-dose Mitomycin-C and Intensity Modulated Radiation Therapy: Evaluation of a National Cohort*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018. 101(5): p. 1202-1211. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29859793>
46. Meulendijks, D., et al., *Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option*. British Journal of Cancer, 2014. 111(9): p. 1726-1733. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4453727/pdf/bjc2014467a.pdf>
47. Peixoto, R.D., et al., *A comparison between 5-fluorouracil/mitomycin and capecitabine/mitomycin in combination with radiation for anal cancer*. J Gastrointest Oncol, 2016. 7(4): p. 665-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27563458>
48. White, E.C., et al., *Chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: Comparison of one versus two cycles mitomycin-C*. Radiother Oncol, 2015. 117(2): p. 240-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347494>
49. Yeung, R., et al., *One compared with two cycles of mitomycin C in chemoradiotherapy for anal cancer: analysis of outcomes and toxicity*. Current Oncology, 2014. 21(3): p. 449-456. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=373347171>
50. Peiffert, D., et al., *Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial*. J Clin Oncol, 2012. 30(16): p. 1941-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529257>
51. Peiffert, D., et al., *Induction Chemotherapy and Dose Intensification of the Radiation Boost in Locally Advanced Anal Canal Carcinoma: Final Analysis of the Randomized UNICANCER ACCORD 03 Trial*. Journal of Clinical Oncology, 2012. 30(16): p. 1941-1948. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med7&AN=22529257>
52. Prasad, R.N., J. Elson, and J. Kharofa, *The effect of dose escalation for large squamous cell carcinomas of the anal canal*. Clin Transl Oncol, 2018. 20(10): p. 1314-1320. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29623585>
53. Rattan, R., et al., *Comparison of bone marrow sparing intensity modulated radiotherapy (IMRT) and three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) in carcinoma of anal canal: a prospective study*. Ann Transl Med, 2016. 4(4): p. 70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27004217>

54. Pollom, E.L., et al., *The Impact of Intensity Modulated Radiation Therapy on Hospitalization Outcomes in the SEER-Medicare Population With Anal Squamous Cell Carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. **98**(1): p. 177-185. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258896>
55. Bryant, A.K., et al., *Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Conventional Radiation for Anal Cancer in the Veterans Affairs System*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. **102**(1): p. 109-115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30102186>
56. Elson, J.K., L.A. Kachnic, and J.R. Kharofa, *Intensity-modulated radiotherapy improves survival and reduces treatment time in squamous cell carcinoma of the anus: A National Cancer Data Base study*. *Cancer*, 2018. **124**(22): p. 4383-4392. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30329160>
57. Chuong, M.D., et al., *Intensity-Modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal*. *Gastrointestinal Cancer Research*, 2013. **6**(2): p. 39-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3674462/pdf/gcr39.pdf>
58. Spencer, C.R., et al., *Outcomes After IMRT Compared to 3DCRT for Squamous Cell Carcinoma of the Anus*. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics**, 2014. **90**(1): p. S400-S401. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed15&AN=71624195>
59. Weber, H.E., et al., *Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. 3-dimensional conformal radiotherapy for primary chemoradiotherapy of anal carcinoma*. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2015. **191**(11): p. 827-834. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00066-015-0859-6.pdf>
60. Koerber, S.A., et al., *Chemoradiation in female patients with anal cancer: Patient-reported outcome of acute and chronic side effects*. *Tumori*, 2019. **105**(2): p. 174-180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30484384>
61. Koerber, S.A., et al., *Efficacy and toxicity of chemoradiation in patients with anal cancer--a retrospective analysis*. *Radiat Oncol*, 2014. **9**: p. 113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24886574>
62. Weber, H.E., et al., *Volumetric intensity-modulated arc therapy vs. 3-dimensional conformal radiotherapy for primary chemoradiotherapy of anal carcinoma: Effects on treatment-related side effects and survival*. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2015. **191**(11): p. 827-34. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00066-015-0859-6.pdf>
63. Koerber, S.A., et al., *Efficacy and toxicity of chemoradiation in patients with anal cancer--a retrospective analysis*. *Radiation Oncology*, 2014. **9**: p. 113. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med8&AN=24886574>
64. Yeung, R., et al., *Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) vs Helical Tomotherapy (HT) in Concurrent Chemoradiotherapy (CRT) for Patients with Anal Canal Carcinoma (ACC): an analysis of dose distribution and toxicities*. *Radiat Oncol*, 2015. **10**: p. 92. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25903798>
65. Kanski, A., et al., *Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **72**(1): p. 114-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472363>
66. Budde, C.N., et al., *Boost radiation treatment for anal cancer decreases the risk for lifetime colostomy: Analysis from the national cancer data base (NCDB)*. *Annals of Surgical Oncology*, 2014. **1**(1): p. S76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24943237/>
67. Geltzeiler, C.B., et al., *Chemoradiotherapy with a radiation boost for anal cancer decreases the risk for salvage abdominoperineal resection: analysis from the national cancer data base*. *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**(11): p. 3616-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24943237>
68. Franco, P., et al., *Comparing simultaneous integrated boost vs sequential boost in anal cancer patients: results of a retrospective observational study*. *Radiat Oncol*, 2018. **13**(1): p. 172. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30201015>
69. Althaqfi, S., et al., *631 Results of brachytherapy in anal cancer from a cohort of 173 patients treated at the same institution over a 20 year period*. *European Journal of Cancer*, 2015. **51**: p. S126.
70. Hannoun-Levi, J.-M., et al., *High-Dose Split-Course Radiation Therapy for Anal Cancer: Outcome Analysis Regarding the Boost Strategy (CORS-03 Study)*. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics**, 2011. **80**(3): p. 712-720. https://ac.els-cdn.com/S0360301610004426/1-s2.0-S0360301610004426-main.pdf?_tid=6034aad3-b5f1-46f0-82cf-5dc9b263aee1&acdnat=1547208191_bcf690c8bfa79735cb385ec11896824
71. Oehler-Janne, C., et al., *Clinical outcome after treatment with a brachytherapy boost versus external beam boost for anal carcinoma*. *Brachytherapy*, 2007. **6**(3): p. 218-26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17681244>

72. Arcelli, A., et al., *Long-term results of chemoradiation plus pulsed-dose-rate brachytherapy boost in anal canal carcinoma: A mono-institutional retrospective analysis*. J Contemp Brachytherapy, 2019. **11**(1): p. 21-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30911306>
73. Moureau-Zabotto, L., et al., *Role of brachytherapy in the boost management of anal carcinoma with node involvement (CORS-03 study)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **85**(3): p. e135-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23195780>
74. Kouloulis, V., et al., *Chemoradiotherapy combined with intracavitary hyperthermia for anal cancer: feasibility and long-term results from a phase II randomized trial*. Am J Clin Oncol, 2005. **28**(1): p. 91-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685041>
75. Ott, O.J., et al., *Chemoradiotherapy with and without deep regional hyperthermia for squamous cell carcinoma of the anus*. Strahlentherapie und Onkologie, 2018. **195**(7): p. 607-614. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00066-018-1396-x.pdf>
76. Roohipour, R., et al., *Squamous-cell carcinoma of the anal canal: predictors of treatment outcome*. Dis Colon Rectum, 2008. **51**(2): p. 147-53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180997>
77. Geh, I., et al., *Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Anal Cancer*. Colorectal Disease, 2017. **19**: p. 82-97. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=28632308>
78. Glynne-Jones, R., et al., *Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2014. **25** Suppl 3: p. iii10-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25001200>
79. Moureau-Zabotto, L., et al., *Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP)*. Dig Liver Dis, 2017. **49**(8): p. 831-840. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28610905>
80. Stewart, D.B., et al., *The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for Anal Squamous Cell Cancers (Revised 2018)*. Dis Colon Rectum, 2018. **61**(7): p. 755-774. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878949>
81. Faivre, C., et al., *[5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]*. Bull Cancer, 1999. **86**(10): p. 861-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10572237>
82. Portelance, L., et al., *A Multidisciplinary Approach to the Management of Patients Diagnosed With Stage IV Anal Canal Cancer: A Multi-institutional Retrospective Study*. Oncology Conference: 96th Annual Meeting of the American Radium Society, ARS, 2014. **28**(1S).
83. Sclafani, F., et al., *Platinum-Fluoropyrimidine and Paclitaxel-Based Chemotherapy in the Treatment of Advanced Anal Cancer Patients*. Oncologist, 2017. **22**(4): p. 402-408. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209745>
84. Tanum, G., *Treatment of relapsing anal carcinoma*. Acta Oncol, 1993. **32**(1): p. 33-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8466762>
85. Wilking, N., et al., *Phase II study of combination bleomycin, vincristine and high-dose methotrexate (BOM) with leucovorin rescue in advanced squamous cell carcinoma of the anal canal*. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 1985. **15**(3): p. 300-2. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med2&AN=2414024>
86. Kim, R., et al., *Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer*. Oncology, 2014. **87**(2): p. 125-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012155>
87. Hong, D.S., et al., *Evaluation of prexasertib, a checkpoint kinase 1 inhibitor, in a phase Ib study of patients with squamous cell carcinoma*. Clinical Cancer Research, 2018. **24**(14): p. 3263-3272. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/24/14/3263.full.pdf>
88. Morris, V.K., et al., *Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study*. Lancet Oncol, 2017. **18**(4): p. 446-453. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223062>
89. Ott, P.A., et al., *Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal*. Ann Oncol, 2017. **28**(5): p. 1036-1041. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453692>
90. Kim, D.W., et al., *EGFR Inhibitors in Patients with Advanced Squamous Cell Anal Carcinomas: A Single-Institution Experience*. Oncology, 2017. **92**(4): p. 190-196. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28152526>
91. Rogers, J.E., et al., *Epidermal growth factor receptor inhibition in metastatic anal cancer*. Anti-Cancer Drugs, 2016. **27**(8): p. 804-808.

- <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medc&AN=27272412>
92. Kim, S., et al., *Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study*. The Lancet Oncology, 2018. 19(8): p. 1094-1106.
<http://www.journals.elsevier.com/the-lancet-oncology/>
 93. Eng, C., et al., *The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal*. Oncotarget, 2014. 5(22): p. 11133-42.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373735>
 94. Mondaca, S., et al., *FOLFCIS Treatment and Genomic Correlates of Response in Advanced Anal Squamous Cell Cancer*. Clin Colorectal Cancer, 2019. 18(1): p. e39-e52.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30316684>
 95. Abdelazim, Y.A., et al., *Role of pelvic chemoradiation therapy in patients with initially metastatic anal canal cancer: A National Cancer Database review*. Cancer, 2019. 125(12): p. 2115-2122. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30825391>
 96. Repka, M.C., et al., *Social determinants of stage IV anal cancer and the impact of pelvic radiotherapy in the metastatic setting*. Cancer Medicine, 2017. 6(11): p. 2497-2506.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=28980407>
 97. Wang, Y., et al., *Definitive Pelvic Radiotherapy and Survival of Patients With Newly Diagnosed Metastatic Anal Cancer*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2019. 17(1): p. 29-37. <http://www.jnccn.org/content/17/1/29.full.pdf+html>
 98. Evesque, L., et al., *Multimodal Therapy of Squamous Cell Carcinoma of the Anus With Distant Metastasis: A Single-Institution Experience*. Dis Colon Rectum, 2017. 60(8): p. 785-791.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28682963>
 99. Omichi, K., et al., *Long term outcome after resection of liver metastases from squamous cell carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 2017. 43(11): p. 2129-2134.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28958732>
 100. Pawlik, T.M., et al., *Liver-directed surgery for metastatic squamous cell carcinoma to the liver: results of a multi-center analysis*. Ann Surg Oncol, 2007. 14(10): p. 2807-16.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551795>
 101. Chapet, O., et al., *Prognostic value of tumor regression evaluated after first course of radiotherapy for anal canal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 63(5): p. 1316-24.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169674>
 102. Glynn-Jones, R., et al., *Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2017. 18(3): p. 347-356.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209296>
 103. Scricciolo, M., et al., *Optimum time to assess complete response following radiochemotherapy in anal canal cancer patients*. Radiotherapy and Oncology, 2015. 1): p. S658.
[https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(15\)41207-1/pdf](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(15)41207-1/pdf)
 104. Lee, G.C., et al., *Waiting >3 months between radiation and salvage APR is associated with positive margins in patients with anal cancer treated with concurrent chemoradiation*. Diseases of the Colon and Rectum, 2019. 62(6): p. e286.
 105. Glynn-Jones, R., et al., *Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2017. 18(3): p. 347-356.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209296>
 106. Houard, C., et al., *Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in Posttreatment Evaluation of Anal Carcinoma*. Journal of Nuclear Medicine, 2017. 58(9): p. 1414-1420.
<http://jnm.snmjournals.org/content/58/9/1414.full.pdf>
 107. Teagle, A.R., et al., *Negative ¹⁸F-FDG-PET-CT may exclude residual or recurrent disease in anal cancer*. Nuclear Medicine Communications, 2016. 37(10): p. 1038-45.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med8&AN=27341410>
 108. Kochhar, R., et al., *The assessment of local response using magnetic resonance imaging at 3- and 6-month post chemoradiotherapy in patients with anal cancer*. Eur Radiol, 2017. 27(2): p. 607-617. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27090113>