

# Akcelerovaná radioterapie v léčbě análního spinocelulárního karcinomu – retrospektivní hodnocení vlastního souboru

## Accelerated radiotherapy in the treatment of anal squamous cell carcinoma – a single institution retrospective evaluation

Pechačová Z.<sup>1</sup>, Lohynská R.<sup>2</sup>, Šantrůčková Š.<sup>1</sup>, Šubrt A.<sup>1</sup>, Drbohlavová T.<sup>1</sup>, Pála M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav radiační onkologie 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

<sup>2</sup>Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

### Souhrn

**Východiska:** Cílem léčby dlaždicového análního karcinomu (anal squamous cell carcinoma – ASCC) je zachování funkčního análního svěrače a udržení co nejlepší kvality života. Chirurgická excize je rezervována pouze pro velmi časná stadia a většinou je v léčbě ASCC užívána konkomitantní chemoradioterapie (CHRT). Cílem práce je retrospektivní analýza souboru pacientů s ASCC léčených CHRT s využitím akcelerované radioterapie na Ústavu radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka v Praze. **Soubor pacientů a metody:** V letech 2014–2022 podstoupilo 73 pacientů s ASCC definitivní CHRT. Pacienti byli léčeni akcelerovanou radioterapií ve 25 frakcích – na tumor a postižené lymfatické uzliny à 2,3 Gy do dávky 57,5 Gy a na oblast spádových lymfatických uzlin à 1,8 Gy do dávky 45 Gy. Konkomitantně byla podávána převážně chemoterapie mitomycin + 5-fluorouracil, později mitomycin + kapecitabin. **Výsledky:** Celkem 64 (87,7 %) pacientů podstoupilo CHRT, ve zbývajících 9 (12,3 %) případech byla provedena samostatná radioterapie. Bylo dosaženo 2letého a 5letého celkového přežití 85,8 %, resp. 76,3 %, přežití bez nemoci 88,0 %, resp. 86,3 %, lokální kontroly 91,9 %, resp. 91,9 % a intervalu bez kolostomie 68,5 %, resp. 68,5 %. Mediánu těchto parametrů nebylo dosaženo. Akutní toxicita stupně G3–4 byla zjištěna u 51 (69,8 %) pacientů, pozdní toxicita G3–4 byla zaznamenána v 10 (13,7 %) případech, toxicita G5 se nevyskytla. **Závěr:** Akcelerovaná radioterapie v rámci radikální léčby ASCC vedla k příznivé kontrole onemocnění, ale byla zatížena významnou toxicitou.

### Klíčová slova

anální karcinom – radioterapie – konkomitantní chemoradioterapie – nežádoucí účinky – účinnost léčby

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Zdeňka Pechačová, Ph.D.  
Ústav radiační onkologie  
1. LF UK a FN Bulovka  
Budínova 67/2  
180 81 Praha 8 – Libeň  
e-mail:  
zdenka.pechacova@bulovka.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 5. 2024

Přijato/Accepted: 13. 8. 2024

doi: 10.48095/ccko2024335

## Summary

**Background:** The goal of treatment for anal squamous cell carcinoma (ASCC) is to preserve a functional anal sphincter and maintain the best quality of life. Surgical excision is reserved only for very early stages, and concomitant chemoradiotherapy (CHRT) is usually used in the treatment of ASCC. The aim of the study is a retrospective analysis of a group of patients with ASCC treated with CHRT using accelerated radiotherapy at the Institute of Radiation Oncology of Bulovka University Hospital in Prague (IRO BUIH). **Patients and methods:** Between 2014 and 2022, 73 patients with ASCC underwent definitive CHRT. Patients were treated with accelerated radiotherapy in 25 fractions – to the tumor and affected lymph nodes at 2.3 Gy to a dose of 57.5 Gy and to the area of the lymphatics at 1.8 Gy to a dose of 45 Gy. Concomitant chemotherapy mitomycin + 5-fluorouracil, later mitomycin + capecitabine was administered. **Results:** A total of 64 (87.7%) patients underwent CHRT, in the remaining 9 (12.3%) cases only radiotherapy was applied. The 2- and 5-year overall survival rates were 85.8% and 76.3%, disease-free survival 88.0% and 86.3%, local control 91.9% and 91.9%, and colostomy-free interval 68.5% and 68.5%, respectively. The median of these parameters was not reached. Acute toxicity grade G3–4 was reported in 51 (69.8%) patients, late toxicity G3–4 was detected in 10 (13.7%) cases. No grade 5 toxicity occurred. **Conclusion:** Accelerated radiotherapy in the treatment of ASCC resulted in favorable disease control but was burdened with significant toxicity.

## Key words

anal cancer – radiotherapy – concurrent chemoradiotherapy – side effects – treatment effectiveness

## Úvod

Spinocelulární karcinom anu (anal squamous cell carcinoma – ASCC) patří mezi vzácné nádory – tvoří zhruba 2 % zhoubných novotvarů zažívacího traktu. Maligní nádory postihují anální kanál nebo anální okraj (kůže do 5 cm od análního kanálu). V oblasti anu se mohou kromě spinocelulárního karcinomu vyskytnout i jiné histologické typy – zejména adenokarcinom (10 %) nebo melanom (< 5 %). V roce 2021 činila incidence ASCC v ČR 1,95/100 000 obyvatel, což představuje 205 nových případů za rok, a mortalita v roce 2021 dosáhla 1,69/100 000 obyvatel [1]. Častější je výskyt ASCC u žen, typicky ve věku 60–75 let.

Hlavním etiologickým faktorem ASCC je perzistující infekce vysoce rizikovými lidskými papilomaviry (human papilloma virus – HPV). Mezi další rizikové faktory patří kouření, infekce HIV a různé formy imunosuprese. Negativní prognostické faktory zahrnují velikost primárního nádoru, postižení lymfatických uzlin a mužské pohlaví. Imunohistochemický průkaz proteinu p16 je znakem přítomnosti vysoce rizikového lidského papilomaviru (HPV) a predikuje lepší prognózu a senzitivitu k chemoradioterapii (CHRT) [2,3].

Cílem léčby ASCC je zachování funkčního análního svěrače s udržením co nejlepší kvality života. Chirurgická excize je rezervována pouze pro definovanou podskupinu velmi časných stadií [2,3].

Standardem léčby pokročilejších tumorů je CHRT – ozáření tumoru a spá-

dových lymfatických uzlin s konkomitantním podáním chemoterapie (CHT) na bázi fluoropyrimidinů a mitomycinu, popř. v kombinaci s cisplatinou [3–6]. Radiotherapie je obvykle prováděna normofrakcionovaně, kdy denní dávka činí 1,8–2,0 Gy [4]. Výše aplikované dávky na oblast nádorového postižení a spádových lymfatických oblastí má významný vliv na kontrolu onemocnění. Je doporučena individualizace dávky dle velikosti tumoru i dle rizika postižení lymfatických uzlin. V rámci klinické studie RTOG 98-11 byla aplikována dávka na primární tumor a postižené uzliny 59,4 Gy ve 33 frakcích, na oblast lymfatických uzlin 45 Gy ve 25 frakcích, příp. 36 Gy ve 20 frakcích nebo 30,6 Gy v 17 frakcích dle rizikovosti daných oblastí [3,7]. Režimy akcelerované radiotherapie jsou užívány méně často – umožňují zkrácení celkové doby léčby zářením, což může přinést zlepšení kontroly onemocnění, ale zároveň mohou vést k vyššímu riziku toxicity léčby [8,9].

Na základě výsledků klinických studií se stala standardem konkomitantní CHT kombinace perorálního kapecitabinu s mitomycinem [10–13]. Výhodou tohoto režimu jsou prokázány výborné léčebné výsledky (non-inferiorita ve srovnání s ostatními standardními režimy), příznivý bezpečnostní profil (bez rizika nefrotoxicity, bez ototoxicity a bez alopecie) s redukcí hematologické a kožní toxicity i pohodlnost ambulantního podání perorálního kapecitabinu [3,13]. Samostatná radiotherapie bez konkomitantní chemoterapie je metodou volby

u starších pacientů nad 70 let s malými T1 nádory, dále u pacientů po makroskopicky radikální, avšak mikroskopicky neradikální resekcii T1 tumoru ASCC nebo u pacientů s kontraindikací podání konkomitantní CHT. Vzhledem k nižšímu účinku samotné RT je vždy třeba zvážovat navýšení dávky záření ve srovnání s konkomitantní CHRT [3].

V paliativní léčbě ASCC se uplatňuje především fluorouracil v kombinaci s cisplatinou a imunoterapie [5,14,15].

Ačkoli incidence ASCC narůstá, mortalita se nezvyšuje [1], k čemuž přispívá pokrok v podobě technologického rozvoje zobrazovacích metod radiodiagnostiky i nukleární medicíny a v zásadní míře užití přesnějších a šetrnějších technik v radiační onkologii za účelem přizpůsobení výše dávky riziku postižení uzlin (dose painting) a lepšího šetření zdravých tkání [16,17]. V současné době je tedy možné radikálně léčit většinu pacientů ambulantně se zachováním vysoké kvality života v průběhu léčby i v léčebném období [3,16].

Cílem této práce byla retrospektivní analýza souboru pacientů s ASCC léčených CHRT s využitím akcelerované radiotherapie na Ústavu radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka v Praze (ÚRO FNB).

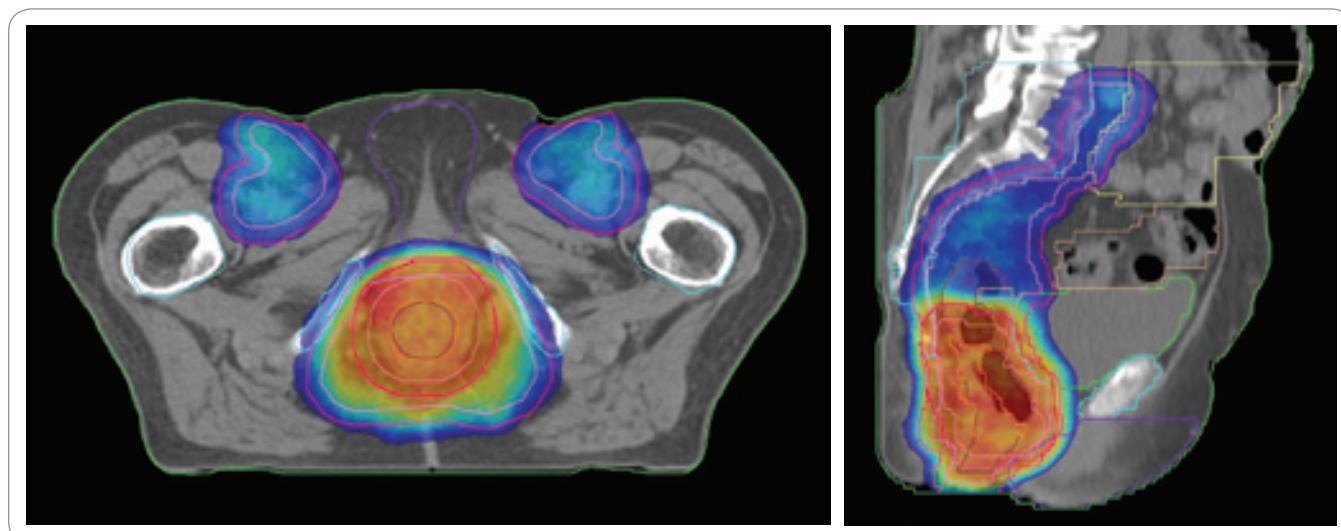
## Soubor pacientů a metody

V letech 2014–2022 podstoupilo na ÚRO FNB 73 pacientů s análním spinocelulárním karcinomem CHRT s kurativním záměrem (konsekutivní soubor pacientů). Základní charakteristiky souboru shr-

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů (n = 73).

		Všichni pacienti	KS I + II (TNM 8)	KS III (TNM 8)	Statistická významnost dle KS p
počet pacientů		73 pacientů	31 pacientů (42 %)	42 pacientů (58 %)	
věk v době diagnózy	průměr	63,1 let (SD 10,2)	65,7 (SD 11,0)	61,2 (SD 9,2)	0,068
pohlaví	ženy	49 (67,1 %)	21 (67,7 %)	28 (66,7 %)	0,923
	muži	24 (32,9 %)	10 (32,3 %)	14 (33,3 %)	
histologie	spinoceleulární karcinom (SCC)	65 (89,0 %)	27 (87,1 %)	38 (90,4 %)	0,275
	SCC s bazaloidními rysy	5 (6,8 %)	4 (12,9 %)	1 (2,4 %)	
	SCC verukózní	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	
	adenoskvamózní karcinom	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	
	kloakogenní karcinom	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	
grading	G1 (dobře diferencovaný)	10 (13,7 %)	5 (16,1 %)	5 (11,9 %)	0,723
	G2 (středně diferencovaný)	26 (35,6 %)	12 (38,7 %)	14 (33,3 %)	
	G3 (nízce diferencovaný)	19 (26,0 %)	6 (19,4 %)	13 (31,0 %)	
	G4 (nediferencovaný)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	neuveden	18 (24,7 %)	8 (25,8 %)	10 (23,8 %)	
HIV infekce	negativní/ nevyšetřeno	70 (95,9 %)	29 (93,5 %)	41 (97,6 %)	0,386
	pozitivní	3 (4,1 %)	2 (6,5 %)	1 (2,4 %)	
vstupní PS	ECOG 0	19 (26,0 %)	8 (25,8 %)	11 (26,2 %)	0,361
	ECOG 1	50 (68,5 %)	23 (74,2 %)	27 (64,3 %)	
	ECOG 2	3 (4,1 %)	0 (0,0 %)	3 (7,1 %)	
	ECOG 3	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	
elevace SCCA vstupně	ano	34 (46,6 %)	10 (32,3 %)	24 (57,1 %)	0,063
	ne	25 (34,2 %)	15 (48,4 %)	10 (23,8 %)	
	není k dispozici	14 (19,2 %)	6 (19,3 %)	8 (19,1 %)	
anemie vstupně	ano	19 (26,0 %)	5 (16,2 %)	28 (66,7 %)	0,098
	ne	54 (74,0 %)	26 (83,8 %)	14 (33,3 %)	
nikotinismus	ano	35 (48,0 %)	13 (41,9 %)	22 (52,4 %)	0,603
	ne	26 (35,6 %)	13 (41,9 %)	13 (31,0 %)	
	neznámé	12 (16,4 %)	5 (16,2 %)	7 (16,6 %)	
váhový úbytek vstupně	ano	<b>24 (32,9 %)</b>	<b>6 (19,3 %)</b>	<b>18 (42,9 %)</b>	<b>0,035</b>
	ne	<b>49 (67,1 %)</b>	<b>25 (80,7 %)</b>	<b>24 (57,1 %)</b>	
založení stomie vstupně	ano	<b>17 (23,3 %)</b>	<b>1 (3,2 %)</b>	<b>16 (38,1 %)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
	ne	<b>56 (76,7 %)</b>	<b>30 (96,8 %)</b>	<b>26 (61,9 %)</b>	
dávka na tumor	≤ 60 Gy (EQD2 pro α/β = 10)	45 (61,6 %)	21 (67,7 %)	24 (57,1 %)	0,357
	> 60 Gy (EQD2 pro α/β = 10)	28 (38,4 %)	10 (32,3 %)	18 (42,9 %)	
konkomitantní chemoterapie	mitomycin + 5-fluorouracil	46 (63,0 %)	17 (54,8 %)	29 (69,0 %)	0,473
	mitomycin + kapecitabin	8 (11,0 %)	3 (9,8 %)	5 (11,9 %)	
	cisplatina + 5-fluorouracil	7 (9,6 %)	4 (12,9 %)	3 (7,1 %)	
	monoterapie	3 (4,1 %)	1 (3,2 %)	2 (4,9 %)	
	žádná	9 (12,3 %)	6 (19,3 %)	3 (7,1 %)	

α/β – parametr radiosenzitivity tkáně, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, EQD2 – ekvivalent pro normofracionaci, G – grading: histopatologický stupeň diferenciacie nádorových buněk, KS – klinické stadium, p – hladina statistické významnosti, PS – performance status, SCCA – nádorový marker dlaždicobuněčného karcinomu, SD – směrodatná odchylka, TNM 8 – klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání



**Obr. 1.** Ozařovací plán pacientky s análním spinocelulárním karcinomem T3N0M0, ozařovací technika VMAT-SIB, přístroj Versa HD (Elekta). Předepsaná dávka: tumor s lemem 57,5 Gy (25× 2,3 Gy), spádová lymfatika 45 Gy (25× 1,8 Gy). Axiální a sagitální řez. Cílové objemy: oranžová – nádorový objem (GTV), lososová – klinický cílový objem (CTV) 57,5 Gy, červená – plánovací cílový objem (PTV) 57,5 Gy, světle růžová – CTV 45 Gy, magenta – PTV 45 Gy. Rizikové orgány: světle žlutá – bowel bag, hnědá – rektum, béžová – sigmoideum, zelená – močový měchýř, fialová – vulva, tyrkysová – kosti.

nuje tab. 1. Medián věku pacientů v době diagnózy dosahoval 66 let – rozmezí 40–71 let. Většina pacientů byla vstupně ve velmi dobrém klinickém stavu – performance status (PS) dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) stupně 0–1 byl stanoven ve více než 90 % případů. Ve sledovaném období došlo ke změně klasifikace zhoubných novotvarů TNM, proto bylo pro účely tohoto přehledu provedeno u všech pacientů překlasifikování dle 8. vydání této klasifikace (TNM 8) (tab. 1).

Pacienti byli v uvedeném období léčeni obvykle akcelerovanou radioterapií technikou radioterapie s modulovanou intenzitou, simultánní integrovaný boost (simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy SIB-IMRT) nebo radioterapie s objemově modulovanou intenzitou (simultaneous integrated boost-volumetric modulated arc therapy – SIB-VMAT) ve 25 frakcích – na tumor a postižené lymfatické uzliny à 2,3 Gy do dávky 57,5 Gy (ekvivalent pro normofrakcionaci EQD2 pro  $\alpha/\beta = 10$  odpovídá 58,9 Gy a pro  $\alpha/\beta = 3$  dosahuje 60,9 Gy, poměr  $\alpha/\beta$  charakterizuje radiosenzitivitu tkáně) a na oblast spádových lymfatických uzlin à 1,8 Gy do dávky 45 Gy (obr. 1). U 5 (6,8 %) pacientů byl uplatněn normofrakcionovaný režim s jednotlivou

dávku 1,8–2,0 Gy a boostem na tumor sekvenčně. Projednání léčebného záměru v rámci mezioborového týmu (multidisciplinární tým – MDT) bylo v dokumentaci doloženo u 69 (94,5 %) pacientů, zatímco ve 4 (5,5 %) případech není k dispozici záznam o průběhu MDT.

Konkomitantně byla podávána chemoterapie (CHT) mitomycin + 5-fluorouracil, příp. cisplatina + 5-fluorouracil, později převládl režim mitomycin + kapecitabin na podkladě aktuálních doporučení. Zastoupení režimů je uvedeno v tab. 1. U pacientů bez konkomitantní CHT a u pacientů s pomalou odpovědí na léčbu byl přidán boost na tumor a postižené lymfatické uzliny 10 Gy (5× 2 Gy) do celkové dávky 67,5 Gy (EQD2 pro  $\alpha/\beta = 10$  byl 68,9 Gy a pro  $\alpha/\beta = 3$  70,9 Gy). Schéma bylo stanoveno historicky na podkladě nepublikovaných literárních pramenů a již bylo opuštěno pro příliš vysokou jednotlivou dávku a s tím spojenou vyšší toxicitu i pro malou oporu tohoto postupu v datech.

Nežádoucí účinky léčby byly v souboru vyhodnocovány dle kritérií Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [18]. Akutní toxicita byla uvedena ve stupních dle RTOG prospektivně u 52 (71,2 %) pacientů v zápisech z kontrol během radio-

terapie min. 1× týdně a ve 21 (28,8 %) případech souhrnně až ve zprávě o ukončení radioterapie. Pozdní toxicita byla vyhodnocena u 64 (87,7 %) pacientů, o symptomech byly prováděny podrobné zápisy v dokumentaci a stupeň toxicity dle RTOG kritérií byl stanoven retrospektivně v rámci tohoto projektu. U zbývajících 9 (12,3 %) pacientů nejsou k dispozici údaje o pozdní toxicitě pro krátkou dobu sledování nebo poléčebnou péči v jiném zdravotnickém zařízení.

Před zahájením léčby podepsali všichni pacienti informovaný souhlas s léčbou. V rámci této retrospektivní analýzy dat nebyl proveden žádný intervenční postup navíc oproti standardnímu léčebnému protokolu, proto nebyl vyžadován specifický souhlas pacientů s touto analýzou ani nebylo třeba projednání etickou komisí.

### Statistická analýza

Předmětem analýzy bylo zmapování vlivu vstupních faktorů na výsledky a toxicitu léčby. Cílem hodnocení bylo celkové přežití (overall survival – OS), přežití bez nemoci (disease free survival – DFS), lokální kontrola (local control – LC) a interval bez kolostomie (colostomy free interval – CFI). OS bylo definováno

jako doba od stanovení diagnózy do poslední kontroly nebo úmrtí z jakékoli příčiny. DFS představovalo čas od stanovení diagnózy do posledního vyšetření u pacientů v remisi, do zjištění lokální recidivy či vzdáleného relapsu nebo do úmrtí pacienta. LC byla definována jako doba od zahájení CHRT do posledního vyšetření pacienta v remisi nebo do zjištění lokální recidivy onemocnění. CFI představoval dobu od zahájení CHRT do data založení kolostomie nebo do posledního vyšetření u pacientů bez kolostomie, přičemž u pacientů indikovaných k tomuto výkonu před zahájením léčby byl tento interval stanoven v hodnotě 0 let.

Data byla analyzována statistickým softwarem SPSS verze 28, hodnoty  $p < 0,05$  byly považovány za statisticky signifikantní. Univariační analýzy byly provedeny pomocí Kaplan-Meierovy metody a hodnocení rozdílů mezi skupinami bylo provedeno pomocí log-rank testu. Pro vyhodnocení vlivu faktorů na riziko úmrtí nebo recidivy byly provedeny univariační Coxovy regresní analýzy proporcionálních rizik. Multivariační analýza sledovaných cílů a prognostických faktorů byla provedena pomocí Coxova regresního modelu proporcionálních rizik a s použitím metody forward stepwise k definování nezávislého příspěvku každého prognostického faktoru. Pouze faktory s hodnotou  $p < 0,2$  v univariační analýze byly užity v multivariační analýze. Pro posouzení závislosti mezi proměnnými byl použit Fisherův test, resp. Spearmanův korelační koeficient. K vyhodnocení rozdílů v rizikových faktorech byl pro kategorické a kontinuální proměnné využito chí-kvadrát test, resp. Studentův T-test.

**Tab. 2. Základní výsledky léčby.**

Akutní toxicita	G0–1	4 (5,5 %)
	G2	18 (24,7 %)
	G3–4	51 (69,8 %)
Pozdní toxicita	G0–1	45 (61,6 %)
	G2	10 (13,7 %)
	G3–4	10 (13,7 %)
	nehodnoceno	8 (11,0 %)
Relaps/progrese	ne	62 (84,9 %)
	lokoregionální	5 (6,9 %)
	vzdálený	4 (5,5 %)
	nezjištěno	2 (2,7 %)
Úmrtí	ne	55 (75,3 %)
	ano	18 (24,7 %)
Příčina úmrtí (% zemřelých)	základní onemocnění	4 (22,2 %)
	komorbidita / nádorová duplicita	4 (22,2 %)
	nezjištěno	10 (55,6 %)

G – stupeň toxicity léčby dle kritérií Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

### Výsledky

Celkem 64 (87,7 %) pacientů podstoupilo radioterapii s konkomitantní CHT (tab. 1). U zbývajících 9 (12,3 %) pacientů byla aplikována samostatná radioterapie (CHT nebyla podána pro komorbiditu nebo celkově zhoršený stav). Léčbu dle plánu dokončilo 71 (97,3 %) pacientů. Dlouhodobé LC bylo dosaženo u > 90 % pacientů. Základní parametry výsledků léčby shrnuje tab. 2 a hodnoty parametrů DFS, OS, LC a CFI jsou uvedeny v tab. 3. Mediánu těchto intervalů nebylo dosaženo.

Léčba byla zatížena poměrně vysokou akutní toxicitou – stupeň G3–4 byl zjiš-

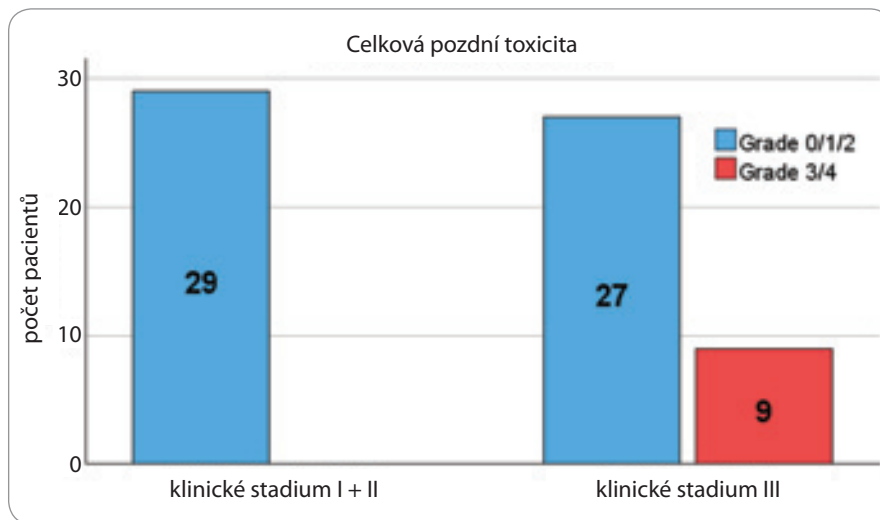
těn u 51 (69,8 %) pacientů, nebyla pozorována toxicita G5. Jednalo se o hematologickou toxicitu G3–4 u 21 (28,8 %) pacientů, gastrointestinální projevy G3–4 u 6 (8,2 %) pacientů, genitourinární nežádoucí účinky G3–4 u 1 (1,4 %) pacienta a o projevy kožní toxicity G3–4 u 34 (46,6 %) pacientů.

Projevy závažné pozdní toxicity G3–4 byly zaznamenány u 10 (13,7 %) pacientů – u 7 (9,6 %) pacientů došlo k rozvoji nehojícího se defektu v oblasti anu, u 1 (1,4 %) pacienta byla potvrzena nekróza tenkého střeva, 1 (1,4 %) pacient trpěl těžkým krvácením z konečníku a inkontinencí a v 1 (1,4 %) případě

**Tab. 3. Parametry přežití.**

	1leté	2leté	3leté	4leté	5leté	6leté	7leté	8leté	9leté
DFS	94,2 %	88,0 %	86,3 %	86,3 %	86,3 %	86,3 %	86,3 %	86,3 %	86,3 %
OS	91,7 %	85,8 %	79,0 %	79,0 %	76,3 %	70,6 %	70,6 %	70,6 %	70,6 %
LC	98,5 %	91,9 %	91,9 %	91,9 %	91,9 %	91,9 %	91,9 %	91,9 %	91,9 %
CFI	73,3 %	68,5 %	68,5 %	68,5 %	68,5 %	68,5 %	68,5 %	68,5 %	68,5 %

CFI – interval bez kolostomie, DFS – přežití bez nemoci, LC – lokální kontrola, OS – celkové přežití



**Graf 1. Celková pozdní toxicita podle klinických stadií TNM 8. Grade – stupeň toxicity dle Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).**

byla pozorována genitourinární toxicita s nutností dlouhodobého ponechání močového katetru. Pozdní toxicita G5 se neobjevila. Závažnější stupeň celkové toxicity G3–4 byl statisticky signifikantně spojen s klinickým stadiem III oproti klinickým stadiím I–II ( $p = 0,003$ ) (graf 1) a s váhovým úbytkem před léčbou ( $p = 0,004$ ).

U pacientů s ASCC klinického stadia III dle TNM 8 bylo zjištěno vyšší zastoupení založení stomie před léčbou ( $p < 0,0001$ ), vyšší četnost váhového úbytku v době diagnózy ( $p = 0,03$ ), častější záchyt sníženého hemoglobinu před léčbou ( $p = 0,08$ ) a statisticky nonsignifikantní trend k vyššímu podílu anamnézy nikotinizmu ( $p = 0,6$ ) ve srov-

**Tab. 4. Univariační a multivariační Coxova regresní analýza rizikových faktorů. Pouze faktory s hodnotou  $p < 0,2$  v univariační analýze byly užity v multivariační analýze.**

Proměnná	OS univariační analýza HR (95% CI); p	OS multivariační analýza HR (95% CI); p	LC univariační analýza HR (95% CI); p	LC multivariační analýza HR (95% CI); p	DFS univariační analýza HR (95% CI); p	DFS multivariační analýza HR (95% CI); p	CFI univariační analýza HR (95% CI); p	CFI multivariační analýza HR (95% CI); p
<b>věk v době dg. (roky)</b>	<b>1,09 (1,02–1,15); p = 0,008</b>	NS	1,01 (0,92–1,09); p = 0,912	ND	0,99 (0,93–1,06); p = 0,793	ND	0,99 (0,95–1,03); p = 0,553	ND
pohlaví (ženy vs. muži)	2,33 (0,89–6,04); p = 0,083	NS	1,27 (0,42–3,79); p = 0,672	ND	1,15 (0,29–4,59); p = 0,845	ND	1,24 (0,52–2,97); p = 0,622	ND
<b>klinické stadium I + II vs. III</b>	1,02 (0,98–1,07); p = 0,392	ND	1,21 (0,20–7,26); p = 0,833	ND	3,01 (0,62–14,5); p = 0,169	NS	<b>5,54 (1,63–18,8); p = 0,006</b>	NS
<b>T1/T2 vs. T3/T4</b>	1,33 (0,51–3,45); p = 0,562	ND	4,87 (0,54–43,6); p = 0,157	NS	4,20 (0,87–20,2); p = 0,074	NS	<b>8,41 (2,47–28,7); p &lt; 0,001</b>	<b>9,17 (1,09–76,9); p = 0,041</b>
<b>histologie (SCC vs. ostatní)</b>	<b>3,76 (1,32–10,7); p = 0,013</b>	NS	23,1 (0,00–19547803); p = 0,652	ND	3,24 (0,67–15,6); p = 0,144	NS	2,30 (0,31–17,1); p = 0,417	ND
grading G1/G2 vs. G3/G4	0,97 (0,91–1,02); p = 0,231	ND	0,84 (0,54–1,30); p = 0,434	ND	0,44 (0,05–3,95); p = 0,463	ND	0,28 (0,06–1,28); p = 0,101	NS
HIV infekce (negativní/nevyšetřeno vs. pozitivní)	0,05 (0,00–7 195); p = 0,615	ND	4,60 (0,00–170 284); p = 0,776	ND	4,62 (0,00–8370); p = 0,689	ND	1,10 (0,15–8,20); p = 0,924	ND

$\alpha/\beta$  – parametr radiosenzitivity tkáně, CFI – interval bez kolostomie, DFS – přežití bez nemoci, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, CHT – chemoterapie, EQD2 – ekvivalent pro normofrakcionaci, G – stupeň (grade), LC – lokální kontrola, NS – není signifikantní, ND – nebylo provedeno, OS – celkové přežití, PS – performance status, SCC – dlaždicobuněčný karcinom, T – klasifikace tumoru

**Tab. 4 – pokračování. Univariační a multivariační Coxova regresní analýza rizikových faktorů. Pouze faktory s hodnotou  $p < 0,2$  v univariační analýze byly užity v multivariační analýze.**

Proměnná	OS univariační analýza HR (95% CI); p	OS multivariační analýza HR (95% CI); p	LC univariační analýza HR (95% CI); p	LC multivariační analýza HR (95% CI); p	DFS univariační analýza HR (95% CI); p	DFS multivariační analýza HR (95% CI); p	CFI univariační analýza HR (95% CI); p	CFI multivariační analýza HR (95% CI); p
<b>vstupní ECOG PS (0,1 vs. 2,3)</b>	<b>11,6 (3,64–37,1); p &lt; 0,001</b>	<b>35,4 (3–418); p = 0,005</b>	0,05 (0,00–64290339); p = 0,776	ND	0,05 (0,00–4581010); p = 0,745	ND	2,65 (0,60–11,8); p = 0,199	NS
elevace SCCA vstupně (ne vs. ano)	0,60 (0,21–1,72); p = 0,344	ND	3,06 (0,34–27,4); p = 0,317	ND	2,16 (0,44–10,7); p = 0,345	ND	2,50 (0,82–7,67); p = 0,109	NS
<b>anemie vstupně (ne vs. ano)</b>	<b>3,71 (1,43–9,7); p = 0,007</b>	NS	1,08 (0,12–9,67); p = 0,946	ND	3,17 (0,85–11,9); p = 0,087	NS	<b>3,10 (1,32–7,29); p = 0,010</b>	NS
nikotinizmus (ne vs. ano)	2,20 (0,76–6,34); p = 0,146	NS	3,16 (0,33–30,4); p = 0,320	ND	1,44 (0,34–6,06); p = 0,615	ND	1,83 (0,691–4,825); p = 0,225	ND
<b>váhový úbytek vstupně (ne vs. ano)</b>	1,48 (0,92–2,38); p = 0,110	NS	3,37 (0,56–20,2); p = 0,184	NS	<b>2,06 (1,03–4,13); p = 0,041</b>	<b>2,36 (1,04–5,35); p = 0,041</b>	<b>2,87 (1,23–6,69); p = 0,014</b>	NS
založení stomie vstupně (ne vs. ano)	1,35 (0,80–2,28); p = 0,269	ND	0,96 (0,32–2,86); p = 0,935	ND	1,34 (0,67–2,68); p = 0,406	ND	ND	ND
dávka na tumor $\leq 60$ Gy vs. $> 60$ Gy (EQD2 pro $\alpha/\beta = 10$ )	0,35 (0,11–1,06); p = 0,064	NS	0,85 (0,14–5,06); p = 0,853	ND	0,64 (0,16–2,55); p = 0,523	ND	2,00 (0,86–4,62); p = 0,107	NS
<b>konkomitantní CHT (ne vs. ano)</b>	<b>0,27 (0,16–0,47); p &lt; 0,001</b>	<b>0,14 (0,03–0,71); p = 0,018</b>	0,49 (0,16–1,49); p = 0,209	NS	0,70 (0,09–5,74); p = 0,740	ND	0,84 (0,2–3,59); p = 0,809	ND
akutní toxicita celková G0,1,2 vs. G3,4	0,97 (0,93–1,01); p = 0,173	NS	1,02 (0,92–1,13); p = 0,703	ND	1,40 (0,29–6,73); p = 0,677	ND	1,01 (0,96–1,05); p = 0,789	ND
<b>pozdní toxicita celková G0,1,2 vs. G3,4</b>	1,06 (0,99–1,13); p = 0,057	NS	4,30 (0,39–46,4); p = 0,234	ND	3,10 (0,60–16,0); p = 0,177	NS	<b>1,09 (1,04–1,14); p &lt; 0,001</b>	<b>5,10 (1,17–22,2); p = 0,030</b>

$\alpha/\beta$  – parametr radiosenzitivity tkáně, CFI – interval bez kolostomie, DFS – přežití bez nemoci, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, CHT – chemoterapie, EQD2 – ekvivalent pro normofrakcionaci, G – stupeň (grade), LC – lokální kontrola, NS – není signifikantní, ND – nebylo provedeno, OS – celkové přežití, PS – performance status, SCCA – nádorový marker, SCC – dlaždicobuněčný karcinom, T – klasifikace tumoru

nání s klinickými stadii I–II (tab. 1). Váhový úbytek před léčbou byl statisticky signifikantně spojen se vstupně zjištěnou sníženou hladinou hemoglobinu ( $p = 0,03$ ).

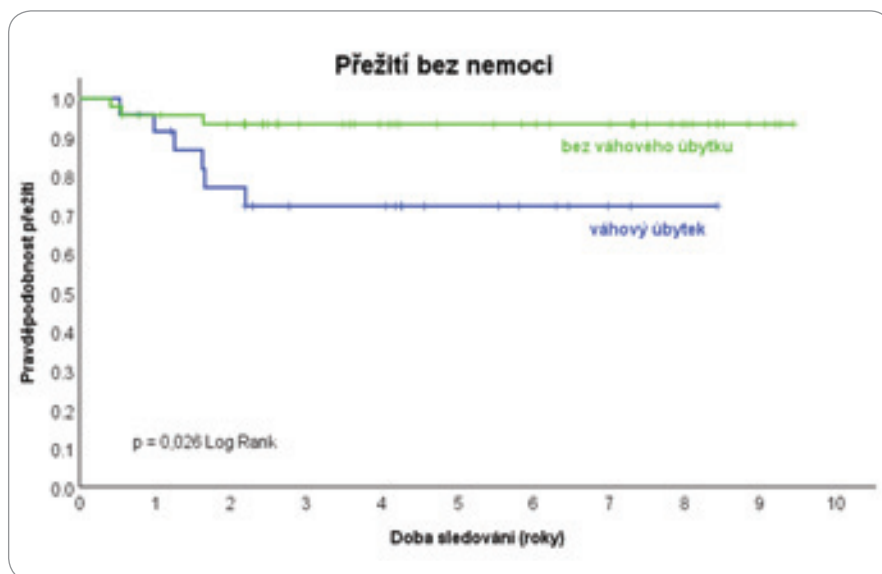
Lymfopenie G4 byla statisticky signifikantně zastoupena v podskupině pacientů s dávkou na tumor EQD2 pro  $\alpha/\beta = 10$  vyšší než 65 Gy ( $p = 0,01$ ), při-

čemž vyšší stupeň lymfopenie nebyl v našem souboru spojen s horšími výsledky léčby.

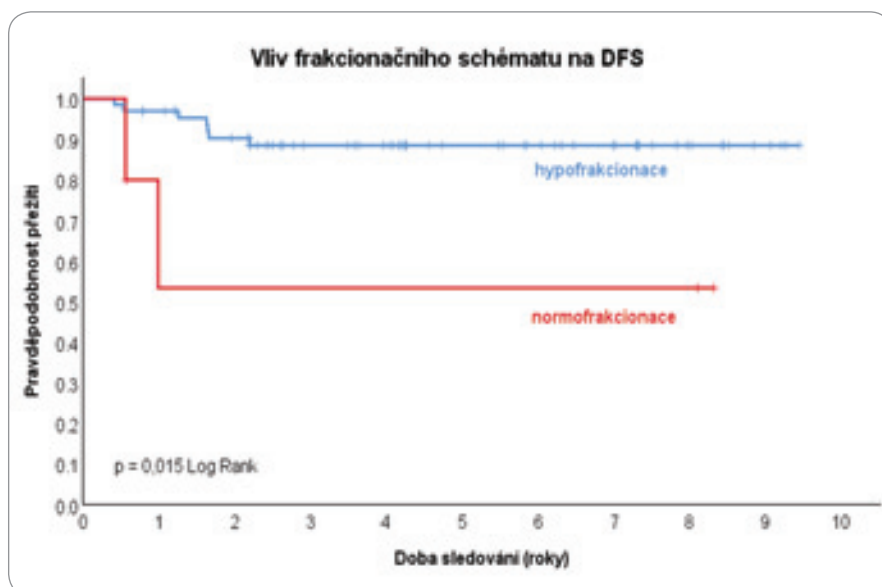
Byly analyzovány vlivy faktorů na výsledky léčby (tab. 4): vstupní performance status (PS), hladina hemoglobinu před léčbou, váhový úbytek v době diagnózy ASCC, klinické stadium dle TNM 8, anamnéza nikotinizmu, věk pacienta,

pohlaví, histopatologický grading, hladina nádorového markeru SCCA, založení stomie před léčbou, délka ozařovací série, dávka na oblast tumoru, podání konkomitantní chemoterapie, stupeň akutní a pozdní toxicity.

Byl potvrzen vliv vstupního váhového úbytku na DFS ( $p = 0,026$ ) (graf 2, tab. 4), ostatní uvedené faktory nepro-



Graf 2. Vliv váhového úbytku na přežití bez nemoci.



Graf 3. Vliv frakcionačního schématu radioterapie na přežití bez. Vysvětlení v textu.

kázaly statisticky signifikantní vliv na DFS. Bylo zaznamenáno delší DFS u pacientů s akcelerovanou radioterapií ve srovnání s normofrakcionací ( $p = 0,015$ ) (graf 3), ale vlastnosti těchto podskupin byly odlišné – normofrakcionace byla indikována u pacientů ve vyšším věku (průměrný věk 70 let oproti 62,6 roku), s vyšším váhovým úbytkem, vstupně s vyšším klinickým stadiem a vyšším zastoupením anemie.

Nebyl potvrzen statisticky signifikantní vliv žádného z uvedených faktorů na dosažení LC (tab. 4).

Vliv na OS byl potvrzen pro vstupní PS ( $p < 0,0001$ ) (graf 4), vstupní hladinu hemoglobinu ( $p = 0,004$ ) a podání konkomitantní CHT ( $p < 0,0001$ ) (graf 5), ostatní faktory neměly na OS signifikantní vliv (tab. 4).

Lepší výsledky u pacientů, kteří podstoupili CHRT, ve srovnání s pacienty indikovanými k samostatné radioterapii jsou zřejmě ovlivněny odlišnými vlastnostmi podskupin – průměrný věk pacientů 61,7 roku u CHRT oproti 73,4 roku u samostatné RT, kde byl dále zaznamenán vstupně vyšší PS, nižší hladina he-

moglobinu a nižší průměrná aplikovaná dávka záření.

CFI byl statisticky signifikantně ovlivněn lokální pokročilostí tumoru – T1/2 oproti T3/4 dle TNM 8 ( $p < 0,001$ ) (graf 6), vstupním váhovým úbytkem a vstupní hladinou hemoglobinu ( $p < 0,01$ ) (tab. 4).

## Diskuze

Konkomitantní CHRT je standardem léčby u všech stadií ASCC [3,5,6,14]. Některé literární prameny potvrdily dobrou účinnost samostatné radioterapie u ASCC malého rozsahu po neradikálním chirurgickém odstranění [19], ale data jiných autorů potvrdila přínos CHRT ve srovnání se samostatnou RT i u časných stadií ASCC [3,20,21]. U větších ASCC má samostatná RT horší výsledky a je prováděna pouze při kontraindikaci konkomitantní chemoterapie [3].

Radioterapie je obvykle prováděna normofrakcionovaně, ale k navýšení dávky na tumor a lymfatické uzliny může být použita technika simultánního integrovaného boostu (SIB) [22,23].

Autoři srovnávali SIB a sekvenční boost retrospektivně u 190 pacientů léčených na třech pracovištích [22]. V podskupině SIB byla dávka na tumor a postižené uzliny 50,4–54,0 Gy ve 28–30 frakcích à 1,8 Gy, dávka na elektivní uzlinové oblasti 42–45 Gy ve 28–30 frakcích à 1,5 Gy, ve skupině se sekvenčním boostem byla jednotlivá dávka 1,8 Gy aplikována ve 33 frakcích do celkové dávky 59,4 Gy. Rozdíly ve výsledcích léčby a projevech toxicity nebyly statisticky odlišné mezi oběma skupinami pacientů [22].

Jiná skupina autorů porovnávala sekvenční boost oproti technice SIB ve skupině 66 pacientů jedné instituce [23]. Pacienti léčení sekvenčním boostem obdrželi 33 frakcí à 1,8 Gy do celkové dávky 59,4 Gy, pacienti léčení SIB podstoupili radioterapii ve 25 frakcích – na elektivní uzlinové oblasti à 1,8 Gy do 45 Gy, na tumor a postižené uzliny à 2,2 Gy do 55 Gy. Podskupina pacientů léčená technikou SIB vykázala mírně vyšší gastrointestinální toxicitu, v podskupině se sekvenčním boostem byla zaznamenána vyšší kožní a hematologická toxicita, ale zastoupení vážnějšího stupně toxicity G3–4 bylo v obou podskupinách podobné [23]. Léčebné výsledky byly

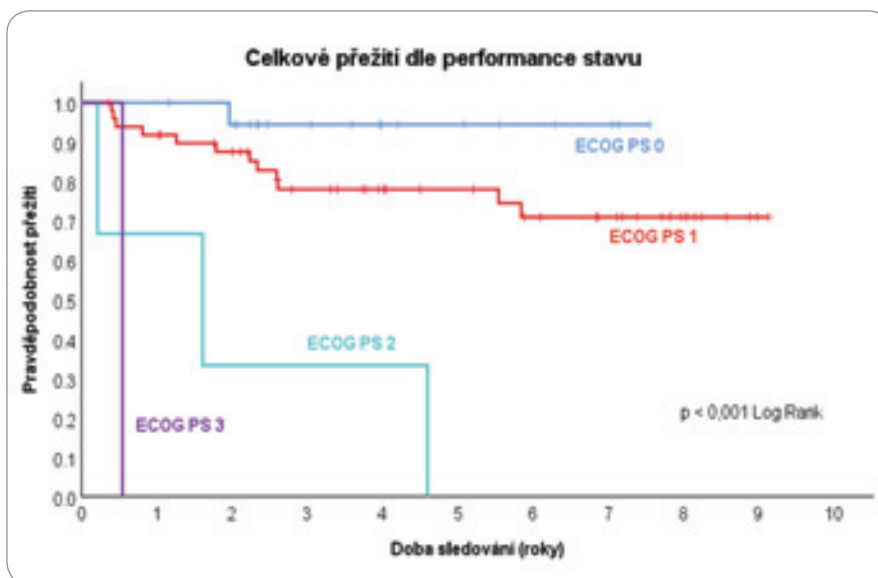


v obou podskupinách srovnatelné – dosažení LC 1 rok po léčbě činilo necelých 80 %.

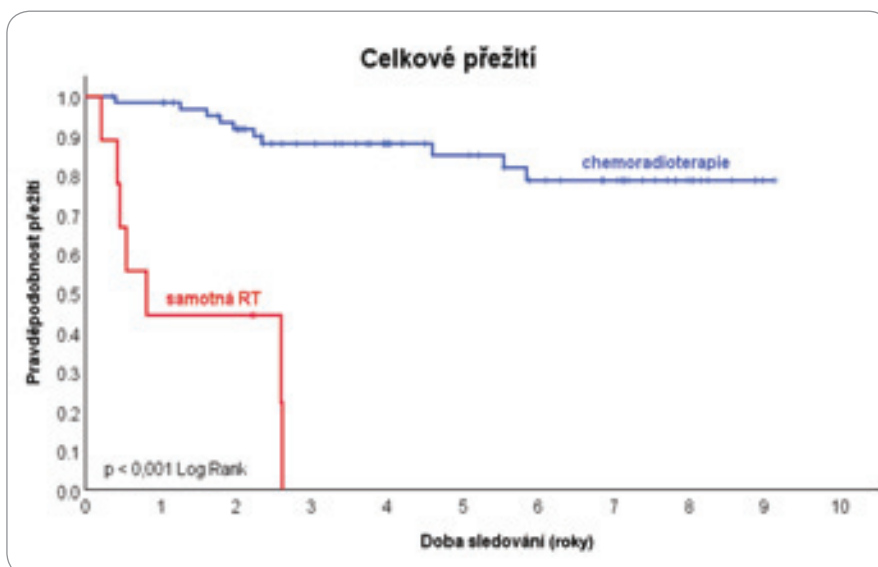
Zastoupení akutní i pozdní toxicity je v našem souboru pacientů vyšší než v popsaném souboru pacientů s podobným frakcionačním schématem (jednotlivá dávka 2,2 Gy na oblast tumoru a postižených uzlin), což může být dáno vyšším zastoupením objemných tumorů a častou indikací boostu na tumor i u pacientů s podávanou konkomitantní chemoterapií. Klinické stadium III bylo zastoupeno v 58 %, což je podstatně více než u dat z jiných pracovišť, kde jsou pokročilá stadia III v rozmezí 30–50 % [16,22,23,24].

V našem souboru pacientů bylo dosaženo vysoké dlouhodobé LC onemocnění – více než 90 % pacientů zůstalo bez lokoregionální recidivy. Vyšší dávka aplikovaná na tumor neměla v našem souboru vliv na stupeň LC, ale vliv této dávky na OS byl na hraně statistické významnosti ( $p = 0,06$ ) (tab. 4). To by mohlo být způsobeno tendencí k navýšení dávky u perspektivních pacientů v dobrém stavu a s pokročilejším nádorem – vyšší dávka na tumor byla aplikována u pacientů s nižším věkem v době diagnózy a s vyšším podílem pokročilejších klinických stadií, přičemž ostatní parametry se výrazněji nelišily.

Skupina autorů sledovala vliv dávkové eskalace u ASCC na CFI [25]. V souboru 87 pacientů s ASCC léčených CHRT bylo dosaženo 3letého CFI, OS, LC a přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) 79,5 %, 71,4 %, 83,9 %, resp. 78,3 % [25]. Provedená analýza potvrdila, že dávková eskalace nad 63 Gy na oblast tumoru může prodloužit CFI a PFS, ale může vést k vyšší pozdní toxicitě v oblasti kůže. V našem souboru pacientů bylo dosaženo 3letého CFI, OS, LC a DFS 68,5 %, 79,0 %, 91,9 %, resp. 86,3 %, což koresponduje s uvedeným literárním pramenem ve smyslu dosažení LC u vysokého podílu pacientů za současné podstatné pozdní toxicity. Méně příznivý CFI v našem souboru může souviset s častou indikací založení kolostomie před zahájením CHRT i s vyšším zastoupením lokálně pokročilého onemocnění.



Graf 4. Vliv vstupního stavu pacienta na celkové přežití. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, PS – performance status



Graf 5. Celkové přežití při srovnání pacientů, kteří podstoupili chemoradioterapii, a pacientů se samostatnou radioterapií (RT) bez chemoterapie. Vysvětlení v textu.

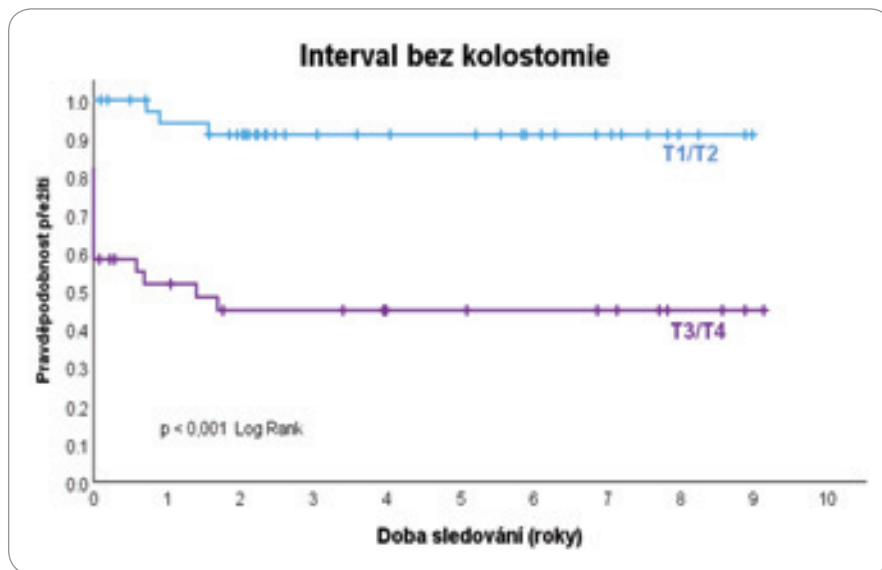
Pro využití akcelerovalých režimů radioterapie v léčbě ASCC je k dispozici velmi málo literárních podkladů. Naše analýza souboru pacientů s ASCC léčených CHRT sice přináší relativně unikátní data, ale limitací je zejména poměrně malá velikost souboru, retrospektivní získání zpracovávaných dat i neúplnost některých vstupních informací.

Bylo by třeba provést prospektivní klinické výzkumy v širším rozsahu vč. dostatečně dlouhého sledování po léčbě k získání validních informací o výsled-

cích, pozdní toxicitě léčby a ovlivnění kvality života pacientů. Tyto informace by umožnily lépe individualizovat způsob provedení CHRT k zajištění maximálního léčebného přínosu.

### Závěr

Akcelerovalá radioterapie v rámci radikální CHRT análního spinoceleulárního karcinomu vedla v našem souboru pacientů k velmi příznivé kontrole onemocnění, ale byla zatížena významnou toxicitou. K získání validních dat stran



**Graf 6.** Interval bez kolostomie podle lokální pokročilosti tumoru T1, T2, T3 a T4 dle klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání.

přínosů a rizik akcelerované radioterapie u análního spinocelulárního karcinomu by bylo třeba provést rozsáhlejší klinické studie srovnávající tyto režimy s normofrakcionovanou radioterapií.

#### Grantová podpora

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní Thomayerova nemocnice – FTN, 00064190) a interním grantem Fakultní nemocnice Bulovka – č. grantu 21.23-IGS04-24 a MZ ČR – RVO (FNBul, 00064211).

#### Literatura

1. Systém pro vizualizaci onkologických dat. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
2. Šlampa P. Radiační onkologie. Praha: Maxdorf 2021.
3. Lohynská R. Anální spinocelulární karcinom. Praha: Maxdorf 2022.
4. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2/2016. Národní radiologické standardy – radiační onkologie. [online]. Dostupné z: <https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/wepub/11347/36103/V%C4%9Bstn%C3%ADk%20MZ%20%C4%8CR%202-2016.pdf>.
5. Linkos. Modrá kniha České onkologické společnosti, 30. aktualizace. [online]. Dostupné z: [https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-](https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/)

onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/.

6. Winkler R. Multimodality treatment of anal cancer. Experiences in 142 patients. *Klin Onkol* 1999; 12 (Suppl 1999): 8.
7. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the intergroup trial (RTOG 98-11). *Cancer* 2010; 116(17): 4007–4013. doi: 10.1002/cncr.25188.
8. Joiner MC, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology, 5th edition. CRC Press/Taylor&Francis Group 2019.
9. Lohynská R, Jirkovská M, Krátká Z. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. *Postgrad Med* 2020; 2: 115–120.
10. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S et al. EXTRA – a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1): 119–126. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.012.
11. Peixoto RD, Wan DD, Schellenberg 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): 665–672. doi: 10.21037/jgo.2016.06.04.
12. Goodman KA, Julie D, Cercek 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): 1087–1095. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.022.

13. Lohynská R, Pechačová Z. Capecitabine in the treatment of anal squamous cell carcinoma. *Klin Onkol* 2022; 35(1): 38–43. doi: 10.48095/ccko202238.
14. National Comprehensive Cancer Network. Anal carcinoma, version 1.2024. [online]. Dostupné z: <https://www.nccn.org>.
15. Lohynská R, Pechačová Z. New approaches in palliative systemic therapy of anal squamous cell carcinoma. *Klin Onkol* 2022; 35(3): 190–194. doi: 10.48095/ccko2022190.
16. Lohynská R, Nýdlová A, Drbohlavová T et al. Haematotoxicity in IMRT/VMAT curatively treated anal cancer. *Klin Onkol* 2020; 33(4): 288–294. doi: 10.14735/amko2020288.
17. Lohynská R, Mazana E, Novakova-Jiresova A et al. Improved survival in patients with FDG-PET/CT-based radiotherapy treatment planning for squamous cell anal cancer. *Neoplasma* 2020; 67(5): 1157–1163. doi: 10.4149/neo\_2020\_191229N1350.
18. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1341–1346. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
19. Martenson JA Jr, Gunderson LL. External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer* 1993; 71(5): 1736–1740. doi: 10.1002/1097-0142(19930301)71:5<1736::aid-cncr2820710506>3.0.co;2-f.
20. Ortholan C, Ramaoli A, Peiffert D et al. Anal canal carcinoma: early-stage tumors <math><= 10</math> mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(2): 479–485. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.09.060.
21. Youssef I, Osborn V, Lee A et al. Survival benefits and predictors of use of chemoradiation compared with radiation alone for early stage (T1-T2N0) anal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 616–622. doi: 10.21037/jgo.2019.02.06.
22. Franco P, De Bari B, Arcadipane F et al. Comparing simultaneous integrated boost vs sequential boost in anal cancer patients: results of a retrospective observational study. *Radiat Oncol* 2018; 13(1): 172. doi: 10.1186/s13014-018-1124-9.
23. Rotondi M, Facondo G, Mossa S et al. Comparative analysis of toxicity in patients with anal cancer undergoing definitive simultaneous integrated boost (SIB) or sequential integrated boost (SeqB) radiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2023; 38(1): 125. doi: 10.1007/s00384-023-04411-y.
24. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(2): 354–361. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.030.
25. Untiedt S, Rolf D, Scobioala S et al. Impact of dose escalation on colostomy-free survival and treatment outcome in squamous cell anal carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2023; 199(8): 749–760. doi: 10.1007/s00066-023-02056-y.