

Aus der Inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Kalk
Akademisches Lehrkrankenhaus für die Universität zu Köln
Chefarzt: Professor Dr. med. W. Kruis

**Perianal-fistelassoziiertes Karzinom bei Morbus Crohn:
eine multizentrische retrospektive Fallkontrollstudie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Chiara Palmieri
aus Piedimonte Matese/Italien

promoviert am 30. Januar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. W. Kruis
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. S.-H. Chon

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

- Biometrische Beratung durch Elena Gilman und Dr. Jeremy Franklin, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik, Universität zu Köln
- Unterstützung durch die Koautoren der Publikation wie aufgeführt

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden von mir persönlich im Zentrum für Innere Medizin des Krankenhauses Kalk ermittelt. Auf der Basis der von mir erarbeiteten Abfragekriterien wurden die Daten aus dem Uniklinikum Mannheim von Herrn Dr. med. C. Galata, aus dem Krankenhaus Porz am Rhein von Herrn Prof. Dr. med. A. Kroesen und aus dem Klinikum Leverkusen von Herrn Prof. Dr. med. A. Rink in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt. Bei fehlenden oder unvollständigen Daten habe ich telefonisch Rücksprache und Nachfrage mit den o.g. Koautoren gehalten, insbesondere mit Herrn Dr. med. C. Galata aufgrund der Entfernung von Köln.

Die Krankengeschichten wurden ansonsten von mir persönlich ausgewertet. Die Erstellung des Studiendesigns war von zahlreichen intensiven Diskussionen und Besprechungen mit meinem Betreuer, Prof. Dr. med. Wolfgang Kruis, und den beiden Koautoren Prof. Dr. med. A. Kroesen und Prof. Dr. med. A. Rink begleitet. Die Dokumentation und Auswertung der Ergebnisse wurde durch mich unter Anwendung von IBM SPSS Version 26 erstellt.

Die Einführung in die Anwendung dieser Software erfolgte durch Frau Elena Gilman. Statistische Beratung war durch Herrn Dr. Jeremy Franklin, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformation der Universität Köln gegeben.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 13.12.2020
Chiara Palmieri

Chiara Palmieri

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Professor Kruis bedanken, der mir nicht nur ein so interessantes Thema vorgeschlagen hat, sondern mich auch immer wieder motiviert und mit Geduld und Engagement unterstützt hat. Er ist und bleibt ein Vorbild für Professionalität und Menschlichkeit, was heutzutage immer seltener zu finden ist. Ich fühle mich geehrt, dass ich die Gelegenheit hatte, mit einem Lehrer wie ihm zu arbeiten und so viel von ihm zu lernen.

Ein besonderer Dank geht an alle Mitautoren, die einen kontinuierlichen und wesentlichen Beitrag zur Realisierung dieser Arbeit geleistet haben.

Von ganzem Herzen möchte ich meinem Mann, Jan-Hendrik Brink, für seine praktische und moralische Unterstützung und seine ständige Motivation zum Weitermachen auch in schwierigen Zeiten danken.

Mein besonderer Dank geht an Helga Brink, die immer ein offenes Ohr für mich hatte und mich mit viel Geduld und großer Professionalität von Anfang bis Ende unterstützt hat. Sie war mir eine unersetzliche Hilfe, vor allem im Umgang mit dem Textverarbeitungsprogramm.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Schwester Giulia und meinen Eltern bedanken, die mir alles ermöglicht und mich in jeder Situation unterstützt haben.

Meiner Familie, Beatrice Marie und Jan-Hendrik

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG	6
2. EINLEITUNG	7
2.1 Einleitung	7
2.1.1 Perianale Fisteln bei Morbus Crohn	7
2.1.2 Perianal-fistelassoziiertes Karzinom	8
2.2 Zielsetzung	9
3. PUBLIKATION	10
4. DISKUSSION	18
5. LITERATURVERZEICHNIS	21

1. Zusammenfassung

Perianale fistelassoziierte Karzinome sind eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation bei Patienten mit Morbus Crohn. Es fehlt an einheitlichen Leitlinien für die Diagnose, Behandlung und Nachsorge dieser Untergruppe von Patienten. Außerdem ist es nicht klar, welche Patienten gefährdet sind und für welche ein Screening-Programm sinnvoll wäre.(1)

Ziel dieser Studie ist, die Population der Patienten mit perianalen fistelassoziierten Karzinomen bei Morbus Crohn herauszuarbeiten sowie die Risikofaktoren, die Diagnose, den Verlauf und die Prognose zu analysieren. Diese multizentrische retrospektive Fall-Kontroll-Studie wurde an vier deutschen Krankenhäusern durchgeführt. Die Analyse umfasste vierzig Patienten mit nachgewiesenem Malignom in Verbindung mit perianalen Fisteln bei Morbus Crohn und vierzig Kontrollen mit fistulierendem Morbus Crohn ohne Nachweis eines anorektalen Karzinoms. Univariate sowie multivariate statistische Analysen wurden durchgeführt, um Risikofaktoren für die Krebsentwicklung zu identifizieren und um das Überleben zu beschreiben.

Histologisch ergab sich ein Adenokarzinom bei 33/40 Patienten und ein Plattenepithelkarzinom bei 7/40 Patienten. Die klinischen Risikofaktoren für die Entwicklung eines fistelassoziierten Karzinoms waren: transsphinkteräre Fisteltyp (OR=3,37, 95%CI: 1,07-10,61), postoperativ persistierende Fistel (OR=4,00, 95%CI: 1,48-10,79) komplexe Fisteln (OR=7,21, 95%CI: 1,48-25,07) chronische Fistelaktivität (OR=3,44, 95%CI 1,31-9,06).

Signifikante multivariate Hazard Ratios für die Gesamtmortalität und das progressionsfreie Überleben wurden für den histologischen Krebstyp, die metastasierte Erkrankung und die R1-Resektion gezeigt. Das Gesamtüberleben betrug 45.1 ± 28.6 Monate und die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 65%. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine frühe Diagnose für einen günstigen Krankheitsverlauf entscheidend ist, während die Behandlung der chronischen Fistelaktivität der Schlüssel zur Verhinderung von Malignität sein kann. Eine spezialisierte multimodale Therapie ist für die erfolgreiche Behandlung von perianalen fistelassoziierten Malignomen von größter Bedeutung.

2. Einleitung

2.1 Einleitung

2.1.1 Perianale Fisteln bei Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die den gesamten Magen-Darm-Trakt befällt und häufig mit Bauchschmerzen, Fieber und klinischen Anzeichen von Darmverschluss oder Durchfall mit Austritt von Blut oder Schleim oder beidem auftritt. Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankung steigen weltweit in allen ethnischen Gruppen an (2). In den westlichen Industriestaaten liegt die Inzidenz von Morbus Crohn bei etwa 7–8 auf 100.000 Einwohner, die Prävalenz bei etwa 150 auf 100.000. Die Prävalenz in Deutschland liegt aktuell bei gut 300 auf 100.000.(3)

Zur Einteilung der Verlaufsformen von Morbus Crohn sollten die Patienten entsprechend der Montreal-Klassifikation unterteilt werden (4). Hier werden drei Kategorien nach dem Krankheitsverhalten unterschieden: entzündlich B1 (nicht penetrierend, nicht stenosierend), stenosierend B2, penetrierend/fistulierend B3, p perianale Erkrankung (als Zusatzkriterium zu B1-B3) (5). Jedes Krankheitsverhalten geht mit einer anderen Reihe von Komplikationen einher, die sich zu der Krankheitslast summieren (6).

Der perianale Morbus Crohn umfasst fistulierende Erkrankungen wie Analfisteln, Abszesse und rektovaginale Fisteln sowie nicht-fistulierende Erkrankungen, einschließlich Hämorrhoiden und Fissuren (7).

Eine Analfistel ist ein chronischer, abnormaler, epithelial ausgekleideter Trakt, der das anorektale Lumen mit der Haut des Damms oder des Gesäßes verbindet, in seltenen Fällen auch mit der Vagina (8).

25 % der Patienten mit Morbus Crohn entwickeln Fisteln (9). Die perianale Fistelbildung hat einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und ist ein Prädiktor für ein schlechtes Langzeit-Outcome (10).

Patienten mit distalem Kolon- oder Rektumbefall haben ein höheres Risiko, eine perianale Erkrankung zu entwickeln, als Patienten mit isoliertem Ileumbefall (11).

Nur 12 % der Patienten mit isoliertem Ileumbefall entwickeln eine perianale Fistel, verglichen mit 92 % der Patienten mit rektaler Beteiligung (12).

Eine lange Krankheitsdauer erhöht die kumulative Inzidenz von perianalen Fisteln: 12 % nach 1 Jahr, 15 % nach 5 Jahren, 21 % nach 10 Jahren und 26 % nach 20 Jahren (10)(13).

Die Ätiologie der perianalen Fisteln bei Morbus Crohn ist immer noch unklar. Nach einer Theorie entstehen sie durch tiefe, durchdringende Geschwüre des Rektums oder des Anus; eine andere Hypothese besagt, dass sie von einem Analdrüsenabszess ausgehen (14).

Fisteln werden hervorgerufen durch einen entzündungsbedingten Epitheldefekt, dessen Heilung beeinträchtigt ist, weil das Migrationspotenzial der Fibroblasten der Lamina propria des Kolons bei Morbus Crohn vermindert ist (15).

Das Vorliegen einer perianalen Erkrankung ist ein schlechter prognostischer Indikator für Patienten mit Morbus Crohn. Trotz eines optimalen medizinisch-chirurgischen Managements des perianalen Morbus Crohn kommt es bei 30 % der Patienten immer noch zu einem Fistelrezidiv (16). Obwohl es heutzutage verschiedene medizinische und chirurgische therapeutische Optionen gibt, bleibt die Behandlung von Perianalfisteln eine erhebliche Herausforderung (16-18). Immunsuppressiva (17), Tacrolimus (18) sowie die Antitumor-Nekrose-Faktoren (TNF) wie Infliximab (19), Adalimumab (20), Certolizumab (21) und die neuen monoklonalen Antikörper wie Vedolizumab und Ustekinumab (22) sind einige der konservativen Optionen, die eingesetzt werden.

Einfache Fistel ohne Beteiligung des Sphinkters können mittels Fistelspaltung behandelt werden. Diese therapeutische Option sollte allerdings bei komplexen Fisteln aufgrund der Gefahr einer Stuhlinkontinenz nicht zur Anwendung kommen.

Symptomatische Fisteln sollten primär durch Einlage einer Fadendrainage (Seton) nach Kürettage versorgt werden (23). Bei therapierefraktären komplexen Fisteln ist eine „Trockenlegung“ durch ein Stoma indiziert (24) (S3 Leitlinien 2021).

2.1.2 Perianal-fistelassoziiertes Karzinom

Patienten mit Morbus Crohn tragen ein erhöhtes Risiko der malignen Entartung der betroffenen Darmabschnitte, auch im Bereich der perianalen Fisteln.

Das Risiko für Dünndarmkarzinom und Colorektalkarzinom ist deutlich höher als im Vergleich zur Grundbevölkerung (25).

Bei Patienten mit einem Morbus Crohn besteht Uneinigkeit über die Höhe der fistelassoziierten Karzinome. Die Inzidenz für fistelassoziierte Karzinome liegt bei 0,2/1000 Patientenjahre(13).

Die genaue Pathogenese des fistelassoziierten Karzinoms ist noch nicht klar. Wahrscheinlich resultiert sie aus dem Vorhandensein einer chronischen Entzündung sowie einer

Mukosahyperplasie, welche im Verlauf zu Dysplasien führen wie bei der Dysplasie-Karzinom-Sequenz in lange bestehender Kolitis (26).

Ein systematisches Review von 61 Fällen von perianal-fistulierendem Morbus Crohn zeigt, dass das Adenokarzinom am häufigsten vorkommt, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom (27).

2.2 Zielsetzung

Da perianal-fistelassoziierte Karzinome selten sind, finden sich in der Literatur nur wenige Fallberichte und Reviews. Eine der größten retrospektiven Studie konnte unter 2382 Patienten mit fistulierendem Morbus Crohn 19 (0,79 %) Patienten mit fistelassoziierten Karzinomen (28) identifizieren. Die Knappheit an Daten hat es bisher verhindert, Patienten zu identifizieren, die ein potenzielles Krebsrisiko haben. Dies führt zu einer Verzögerung der Diagnose und folglich auch zu einer Verspätung beim Beginn der Behandlung. Zudem fehlen klare Leitlinien über das Management dieser Fälle.

In dieser Fall-Kontroll-Studie haben wir eine der größten Serien von Patienten mit perianal-fistelassoziierten Karzinome analysiert und nachverfolgt. Die Patienten wurden in vier Spezialzentren für entzündliche Darmerkrankungen in Deutschland gesammelt.

Die Kontrollgruppe bestand ebenfalls aus 40 Patienten, die nach dem Zufallsprinzip aus Patienten ausgewählt wurden, die zwischen 2005 und 2019 in einem der vier Krankenhäuser aufgenommen wurden.

Die Hauptziele dieser retrospektiven, multizentrischen Fall-Kontroll-Studie sind, die klinischen Faktoren zu identifizieren, die auf die Diagnose eines fistelassoziierten Anorektalkrebs im Zusammenhang mit Morbus Crohn hindeuten könnten, wie z.B. langer Krankheitsverlauf, das Vorhandensein komplizierter Fisteln oder persistierende Fistelaktivität. Die präoperative Biopsie sowie die Durchführung eines MRT wurden ebenfalls berücksichtigt.

Darüber hinaus wurde eruiert, warum die Patienten operiert worden sind und ob und wie oft sie vorher an perianalen Fistel operiert wurden.

Zudem wurde der klinische Verlauf nachvollzogen sowie das onkologische Vorgehen, um den aktuellen Status zu erfassen.

Schließlich soll die vorliegende Studie Auskunft geben über die Patientengruppen, für die ein Screening am sinnvollsten wäre.

3. Publikation

Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 1686–1693

doi:10.1093/ecco-jcc/ijab057

Advance Access publication March 26, 2021

Original Article



Original Article

Perianal Fistula-Associated Carcinoma in Crohn's Disease: A Multicentre Retrospective Case Control Study

Chiara Palmieri,^a Gerhard Müller,^b Anton J. Kroesen,^c Christian Galata,^d Andreas D. Rink,^e Julia Morgenstern,^a Wolfgang Kruis^{a,6}

^aDepartment of Internal Medicine and Gastroenterology, Evangelisches Krankenhaus Kalk, University of Cologne, Buchforststrasse 2, 51103 Cologne, Germany ^bDepartment of General and Visceral Surgery, Evangelisches Krankenhaus Kalk, University of Cologne, Buchforststrasse 2, 51103 Cologne, Germany ^cDepartment of General and Visceral Surgery, Krankenhaus Porz am Rhein, University of Cologne, Urbacher Weg 19, 51149 Cologne, Germany ^dDepartment of Surgery, University of Mannheim, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim, Germany ^eDepartment of General, Abdominal and Transplantation Surgery, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Klinikum Leverkusen, Germany

Corresponding author: Wolfgang Kruis, Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Evangelisches Krankenhaus Kalk, University of Cologne, Buchforststrasse 2, 51103 Cologne, Germany. Tel: +49 2234 81678; Email: wolfgang.kruis@googlemail.com

Abstract

Background and Aims: Carcinoma associated with perianal fistula in Crohn's disease is a pending threat for patients. This study aimed to improve understanding and facilitate development of diagnostic and therapeutic strategies.

Methods: A retrospective case-control study was conducted at four German hospitals. The analysis included 40 patients with proven malignancy associated with perianal Crohn's fistulas and 40 randomly selected controls with fistulizing perianal Crohn's disease. Differences between groups were analysed and multivariate calculations were performed to describe risk factors for oncological outcomes.

Results: Histology revealed adenocarcinoma in 33/40 patients and squamous cell carcinoma in 7/40 patients. Compared to fistula patients without carcinoma, patients with malignancies associated with fistula had a diagnosis of Crohn's disease at younger age. Crohn's disease lasted longer in patients with malignancy [25.8 ± 9.0 vs 19.6 ± 10.4 ; $p = 0.006$]. Fistula-related findings differed significantly between the two groups. Signs of complicated and severe fistulation including complex anatomy and chronic activity occurred significantly more often in patients with malignancy associated with fistula. Significant multivariate hazard ratios for overall mortality and progression-free survival were shown for histological type of cancer, metastatic disease and R1 resection. Overall survival was 45.1 ± 28.6 months and the 5-year survival rate was 65%.

Conclusions: In patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma associated with perianal fistula in Crohn's disease, fistula characteristics determine the risk of malignancy. Early diagnosis influences outcomes, while treatment of chronic fistula activity may be key to preventing malignancy. Expert multimodal therapy is paramount for successful treatment of perianal fistula-associated malignancies.

Key Words: Crohn's disease; perianal fistula-associated carcinoma; clinical risk factors; prognosis



1. Introduction

Perianal fistula is a characteristic complication in patients with Crohn's disease [CD]. The cumulative risk of fistula development in CD has been demonstrated to be 33% after 10 years and 50% after 20 years for any type of fistula, with perianal fistulas occurring in 21% of patients after 10 years and 26% after 20 years.¹ Despite various treatment options, perianal fistulas often represent a highly challenging therapeutic situation for both gastroenterologists and surgeons. Perianal fistulas commonly cause distressing symptoms such as pain, swelling, skin irritation, and discharge of blood and pus, and thus remain high on the list of factors negatively affecting the quality of life of patients with CD.²

A further, serious concern is the threat of malignant transformation within fistulas.³ Carcinoma associated with perianal fistula in CD is a rare condition.^{4,5} A monocentric cross-sectional review of hospital charts describes a diagnosis of cancer in fistula tracts of 19 out of 2382 patients [0.79%] with fistulizing perianal CD.⁶ Nevertheless, due to the lack of clinical data and tools to predict the individual risk of malignant degeneration in this situation, the threat of malignancy frequently hangs over the patient like a Damocles' sword. The occurrence of perianal fistula-associated carcinoma in individual patients is not well described. Risk factors, diagnosis and management are poorly understood.

The pathogenesis of fistula-associated anal carcinoma remains unclear. Current hypotheses assume that dysplasia arises as a consequence of chronic inflammation and mucosal hyperplasia.⁷ A number of factors have been suggested to be associated with the development of carcinoma in patients with CD, such as long-standing perianal fistula,³ use of immunosuppressants and biological agents,⁷ smoking,⁸ and human papilloma virus infection.⁹

In this retrospective, multicentre case-control study, the largest to date in this patient population, we analysed and followed up a series of patients with perianal fistula-associated cancer in CD and compared outcomes and risk factors with an equal number of patients with fistulizing perianal CD without malignancy. Patient data were collected at four inflammatory bowel disease [IBD] referral centres in Germany. The main objective of the study was to identify clinical features, risk factors, treatments and prognostic characteristics of fistula-associated anorectal cancer in the setting of CD.

2. Materials and methods

2.1. Patients

This is a retrospective multicentre case-control study conducted at four German tertiary hospitals: two in Cologne, one in Leverkusen and one in Mannheim. Three of the four participating hospitals are teaching hospitals of the University of Cologne. The electronic search systems of the respective institutions were used, together with the available surgical records, to screen for patients with histologically proven malignancy associated with perianal Crohn's fistula as confirmed by endoscopy or surgery. Between 2005 and 2019, 44 such patients were identified, of whom 40 finally fulfilled the inclusion criteria.

To reduce the effects of selection bias we matched control patients. Characteristics captured at enrolment of controls were: diagnosis [CD], phenotype [perianal fistulation], time of inclusion into the analysis corresponding to the time of the initial diagnosis of the patient with malignancy associated with Crohn's fistula, hospital [patients admitted to the same institution as the index patient], sex ratio and number of patients [1:1 matching]. We avoided matching

variables with as yet an unknown association between carcinoma and fistula.

The complete medical records of all included patients were analysed and relevant demographics and medical history were documented. In addition, telephone interviews were conducted in order to acquire additional follow-up data. Follow-up duration was 43 months [median range: 4–136 months].

For each patient, we recorded gender, age, duration of CD, duration of fistula, type of fistula, presenting symptoms, diagnosis, histopathology, therapies, follow-up data and outcomes.

Medical therapies of CD were defined as follows:

- Steroids: at least 6 month of therapy with ≥ 10 mg prednisolone per day within the past 2 years.
- Biologics or thiopurines: at least five applications within the past 2 years.

Comorbidities were documented, including diabetes, cancer, hypothyroidism and other disorders. Fistula activity was defined as chronic if the patient had symptoms for at least 6 months of the year prior to the diagnosis of associated cancer. Complex perianal fistulas were identified according to the definition of the American Gastroenterological Association.¹⁰ A fistulation still draining ≥ 4 weeks after symptomatic surgery was considered evidence of persistence of the fistula. Time [months] between the diagnosis of perianal cancer and onset of disease progression or death of the patient was defined as progression-free survival [PFS].

2.2. Inclusion criteria

The inclusion criteria were [1] histologically proven carcinoma; [2] tumour originating from or around the perianal fistula; [3] diagnosis of CD; and [4] patient age ≥ 18 years.

2.3. Exclusion criteria

Patients under the age of 18 years and patients diagnosed with anorectal carcinoma without a clear diagnosis of CD were excluded, as were patients with incomplete records or missing follow-up.

2.4. Ethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the ICH guidelines of 'good clinical practice'. The protocol of the study [ref. 19-1550] was approved by the Ethical committee of the Faculty of Medicine of the University of Cologne, Germany.

2.5. Statistics

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Version 26 software. Descriptive analyses included absolute and relative frequencies for categorical variables and cross tabulations with percentages. Metric variables are represented as mean value \pm SD.

Two groups of categorical variables were tested for distribution differences using a chi-square test. Continuous variables were analysed for group differences using a *t*-test. A Shapiro-Wilk test was performed first to assess metric variables for a normal distribution. In case of a non-normal distribution, the Mann-Whitney U-test was used. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier method. The risk groups were examined for differences in [progression-free] survival using a log rank test. For multivariate survival time analysis, a Cox regression was performed. To assess the influence of independent variables on survival time until death

or disease progression, hazard ratios [HRs] were estimated. The significance threshold was set at ≤ 0.05 .

3. Results

Initially, 44 patients diagnosed with CD and fistula-associated anorectal cancer were enrolled into the study. Of these, four were later excluded due to incomplete data.

The control cohort consisted of 40 matched patients with CD and perianal fistula but without cancer. The final analysis therefore included a cohort of 40 patients with CD fistula-associated anorectal cancer and a cohort of 40 control patients with fistulizing CD but without cancer.

According to the electronic records the first patient with fistula-associated cancer was diagnosed in 2005 and the last in 2019. The distribution of patients was similar across the four participating institutions: 12 patients from the 'Evangelisches Krankenhaus Kalk', Cologne, 11 patients from the 'Krankenhaus Porz', Cologne, eight patients from the 'Klinikum Leverkusen' and nine from the 'Universitätsklinik Mannheim'.

3.1. Clinical characteristics and risk factors for malignancy

Table 1 gives demographic and clinical data of the study subjects. The medical history showed some significant differences between patients with vs without fistula carcinoma. Compared to fistula patients without carcinoma, patients with malignancies associated with fistula had a diagnosis of CD in younger age [22.7 ± 8.4 vs 27.0 ± 10.1 years; $p = 0.04$]. In addition, the duration of CD was longer in patients with malignancy [25.8 ± 9.0 vs 19.6 ± 10.4 years; $p = 0.006$]. Localization of CD and other variables were not found to differ between the groups.

Fistula-related findings are presented in Table 2. Symptoms, anatomy, behaviour and management differed significantly between the two groups of patients, indicating clinical risks associated with the development of malignancy. In general, signs of complicated and severe fistulation including complex anatomy and chronic activity occurred significantly more often in patients

with malignancy associated with fistula. Intersphincteric and transsphincteric fistulation were predominant types of fistula in patients with cancer [$p = 0.032$].

In contrast, control patients more frequently experienced pain as the symptom leading to presentation [87.5% vs 42.5%, $p < 0.001$].

Almost all patients with perianal fistulas had received immunosuppressive therapy, and the type of immunomodulation was similar in the two groups. In both groups, similar numbers of patients had undergone symptomatic surgery such as incisions or seton drainage.

3.2. Diagnosis and indications for surgery

Altogether, malignancy was confirmed by preoperative histology in 33 out of 40 patients [82.5%]. In two patients [5.0%], persisting fistulation was the indication for surgery, while in one [2.5%], surgery was performed due to a suspicion of cancer, 33 [82.5%] had surgery following a confirmed diagnosis of fistula carcinoma and four [10.0%] had no oncological operation.

While in most cases [35.0%], endoscopic biopsy yielded the final diagnosis, targeted punch biopsy was feasible in selected patients [5.0%]. In patients with squamous cell carcinoma [SCC] around the fistula opening, diagnosis was obtained by open excision [5.0%]. Unfortunately, in some records, the method used for biopsy extraction was not clearly described.

Pelvic magnetic resonance imaging [MRI] was performed preoperatively in 28 out of 40 patients [70.0%]. In 12 patients [30.0%], the suspicion of cancer was confirmed. Data for three patients [7.5%] were missing.

3.3. Oncological details, management and outcomes

Adenocarcinoma [ADC] was the most common histopathological entity and was diagnosed in 33 patients [82.5%], while SCC was diagnosed in seven patients [17.5%]. Whereas tumour size often indicated cancer to be at an advanced stage, in contrast, node staging revealed more limited dissemination of cancer in the majority of patients. Details of postoperative staging are given in Table 3.

Table 1. Demographic and clinical characteristics and differences between patients with and without carcinoma associated with perianal fistula in Crohn's disease

	Cancer patients, $n = 40$	Control patients, $n = 40$	p -value
Gender			
Male	22 [55.0%]	23 [57.5%]	0.822
Female	18 [45.0%]	17 [42.5%]	
Mean age at first diagnosis [onset] of Crohn's disease, years	22.7 ± 8.4	27.0 ± 10.1	0.046
Extent of Crohn's disease			
Ileal	5 [12.5%]	6 [15.0%]	0.492
Colonic	8 [20.0%]	13 [32.5%]	
Ileocolonic	14 [35.0%]	9 [22.5%]	
Anorectal	13 [32.5%]	12 [30.0%]	
Extraintestinal manifestations	6 [15.0%]	8 [20.0%]	0.556
Duration of Crohn's disease, years	25.8 ± 9.0	19.6 ± 10.4	0.006
Comorbidities			
Diabetes mellitus	1 [2.5%]	1 [2.5%]	1.000
Cancer	1 [2.5%]	6 [15.0%]	0.108
Hypothyroidism	4 [10.0%]	4 [10.0%]	1.000
Others	12 [30.0%]	12 [30.0%]	1.000
Smokers	5 [12.5%]	3 [7.5%]	0.456
Family history for colorectal cancer	3 [7.5%]	0 [0.0%]	0.077

Table 2. Symptoms, anatomy, behaviour and management of patients with perianal fistula with and without associated malignancy

	Cancer patients, n = 40	Control patients, n = 40	p-value
Symptoms leading to diagnosis ^a			
Perianal pain	17 [42.5%]	35 [87.5%]	<0.001
Weight loss	1 [2.5%]	1 [2.5%]	1.000
Postoperative fistula persistence ^b	32 [80.0%]	20 [50.0%]	0.005
Chronic fistula activity	31 [77.5%]	20 [50.0%]	0.011
Fistula type			
Intersphincteric	5 [12.5%]	13 [32.5%]	0.032
Transsphincteric	35 [87.5%]	27 [67.5%]	0.032
Suprasphincteric	1 [2.5%]	3 [7.5%]	0.305
Extrasphincteric	9 [22.5%]	11 [27.5%]	0.606
Rectovaginal	12 [30%]	9 [22.5%]	0.612
Complex fistula	38 [95.0%]	29 [72.5%]	0.006
Abscess	27 [67.5%]	24 [60.0%]	0.485
Conservative management			
Steroids	19 [47.5%]	14 [35.0%]	0.256
Biologics	9 [22.5%]	15 [37.5%]	0.143
Thiopurines	21 [52.5%]	19 [47.5%]	0.655
No medication	1 [2.5%]	2 [5.0%]	0.556
Previous surgery			
1 to 3 operations	6 [15.8%]	10 [25.0%]	0.314
>3 operations	32 [84.2%]	30 [75.0%]	

^aSymptoms at diagnosis of malignancy or at the corresponding time point in controls.

^bDraining fistulation ≥4 weeks postoperatively [opening, setons].

Surgery was undertaken in 36 patients [90.0%] with proven or suspected cancer. In all of these patients, tumour resection was accomplished according to oncological intentions, while in 29 out of 36 [80.5%], tumour-free resection margins [R0] were achieved. Because, in most cases, the patients required extensive surgery, moderate to severe complications [grade I to III] occurred in 28 patients [77.7%]. One patient died within 29 days after surgery [grade IV].

In 4/40 patients [10%] the decision was not to pursue tumour resection. Three of the four patients without operation had end-stage disease and died within weeks. One patient with advanced SCC chose palliative radiotherapy. He moved thereafter to an unknown destination.

Conservative management was individually tailored and included various techniques and prescriptions of radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy [Table 4]: eight patients with ADC were treated with neoadjuvant chemotherapy. Three patients received 5-fluorouracil [5-FU], and one capecitabine. Adjuvant chemotherapy was administered in 15 patients with ADC; five were treated with 5-FU, two with capecitabine, and one with folic acid, 5-FU and oxaliplatin [FOLFOX].

Ten patients with ADC were treated with neoadjuvant radiotherapy and 11 with adjuvant radiotherapy. Three of the seven patients with SCC were treated according to the Nigro protocol.¹¹ Five received neoadjuvant radiotherapy and only one patient with SCC was treated with adjuvant radiotherapy.

Detailed follow-up data on management of the remaining patients were not available. At the end of the study, ten patients [25.0%] were still under ongoing oncological treatment, whereas 11 patients [27.5%] were no longer receiving cancer therapy.

Survival rates were 35/40 [87.5%] after 1 year and 26/40 [65.0%] after 5 years. Overall survival [OS] was

Table 3. Postoperative staging, management and course of fistula carcinoma

	n [%]
Histology	
Adenocarcinoma	33 [82.5%]
Mucinous	20 [50.0%]
Squamous cell carcinoma	7 [17.5%]
T1–T2	7 [19.4%]
T3–T4	27 [75.0%]
Perirectal nodal status [≥ N1]	9 [25.0%]
Metastasis [≥ M1]	7 [19.4%]
Positive surgical margins [≥ R1]	7 [19.4%]
Chemotherapy	
Neoadjuvant	13 [32.5%]
Adjuvant	16 [40.0%]
Radiotherapy	
Neoadjuvant	15 [37.5%]
Adjuvant	12 [30.0%]
Interoperative	2 [5.0%]
Palliative immunochemotherapy	5 [12.5%]
Surgery indicated by:	
Chronic active fistula	11 [27.5%]
Suspicion of carcinoma	1 [2.5%]
Diagnosis of carcinoma	24 [60.0%]
No surgery	4 [10.0%]
Oncological surgery	36 [90.0%]
Post-operative complications	
Local recurrence	19 [47.5%]
Overall progression	17 [45.5%]
Overall survival [months]	45.1 ± 28.6
Progression-free survival [months]	31.5 ± 32.5
1-year survival rate	87.5%
5-year survival rate	65.0%
Death	15 [37.5%]

Table 4. Hazard ratios for outcome parameters in patients with fistula-associated carcinoma

	HR	95% confidence interval	p-value
Cox-Regression for PFS			
Worse PFS:	4.306	[0.854; 21.697]	0.077
SCC vs ADC			
T3–T4 vs T1–T2	5.869	[0.535; 64.420]	0.148
Metastasis [≥ M1]	6.723	[1.730; 26.126]	0.006
vs no metastasis			
Positive surgical margins [≥ R1]	2.132	[0.519; 8.761]	0.029
Cox-Regression for OS			
Worse OS:	9.450	[1.395; 64.000]	0.021
SCC vs ADC			
T3–T4 vs T1–T2	1.337	[0.118; 15.160]	0.815
Metastasis [≥ M1]	36.650	[4.062; 330.648]	0.001
vs no metastasis			
Positive surgical margins [≥ R1]	6.747	[1.670; 27.261]	0.007

PFS, progression-free survival; OS, overall survival.

45.1 ± 28.6 months and PFS 31.5 ± 32.5 months. Local tumour recurrence occurred in 19 patients [47.5%], while 17 individuals [42.5%] experienced progression of the cancer and 15 [37.5%] died within the follow-up period.

SCC was associated with significantly poorer probability of survival in the log-rank test [$p = 0.019$]. Figure 1 [OS] and Figure 2 [PFS] display Kaplan curves for distant metastases [$\geq M1$], positive nodal status [$\geq N1$] and positive surgical margins [R1], all of which were associated with negative outcomes.

More patients at advanced stages of cancer [T3 or T4] experienced progression of disease [60.0% vs 14.3%] or death [48.1% vs 14.3%] than patients at stage T1 or T2, 59.0% vs 14.0%, respectively [both variables $p = 0.034$].

Multivariate cox regression showed both a tumour stage of $\geq M1$ and a surgical result of $\geq R1$ to have significant influence on both PFS and OS. In addition, a favourable trend was observed for

histology of ADC vs SCC on PFS [Table 4]. Tumour size [T stage] was significant in the univariate analysis but not in the multivariate analysis. Due to its strong collinearity with M1, it was not possible to calculate multivariate of the node state in the same Cox regression. However, as shown in the univariate analysis, the node state is a further factor indicative of a poor prognosis.

4. Discussion

The frequency of carcinoma associated with fistulizing perianal CD is low, with an incidence of $<1\%$ in these patients.⁶ Currently,

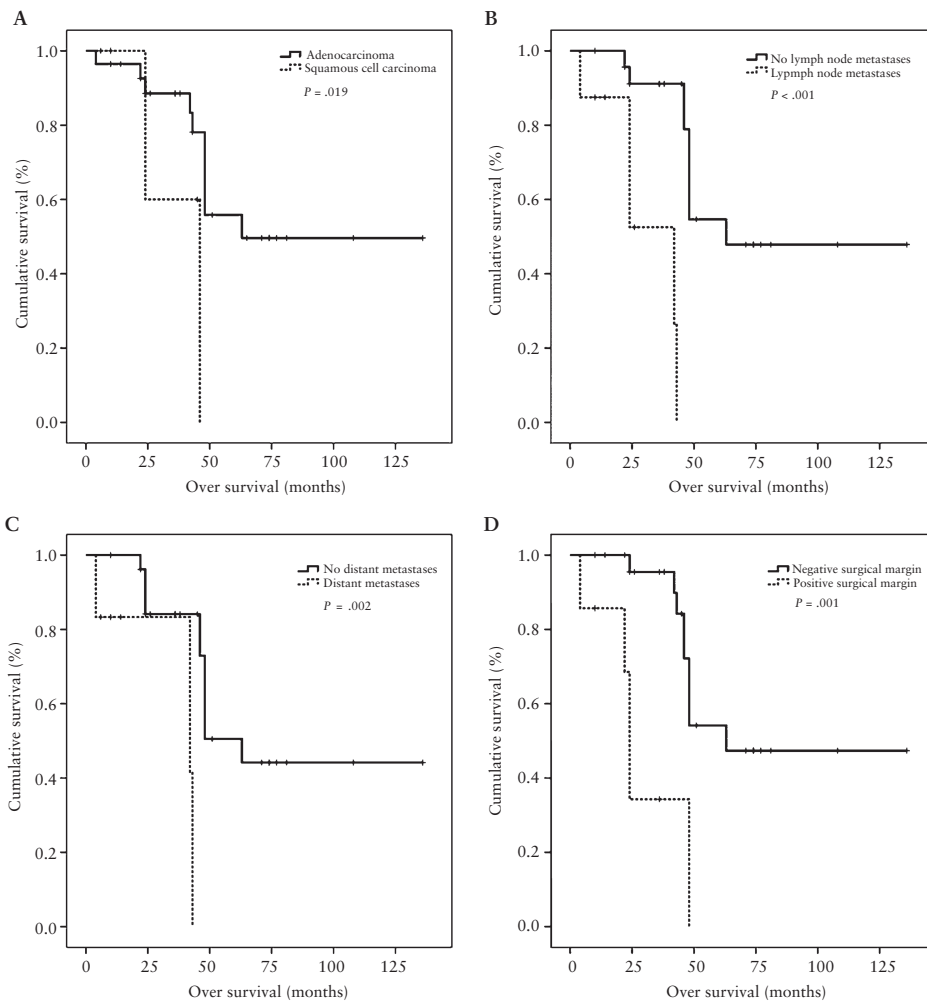


Figure 1. Kaplan-Meier overall survival curves of patients with perianal fistula-associated carcinoma in Crohn's disease stratified by [A] histology, [B] node metastases, [C] distant metastases and [D] surgical margin.

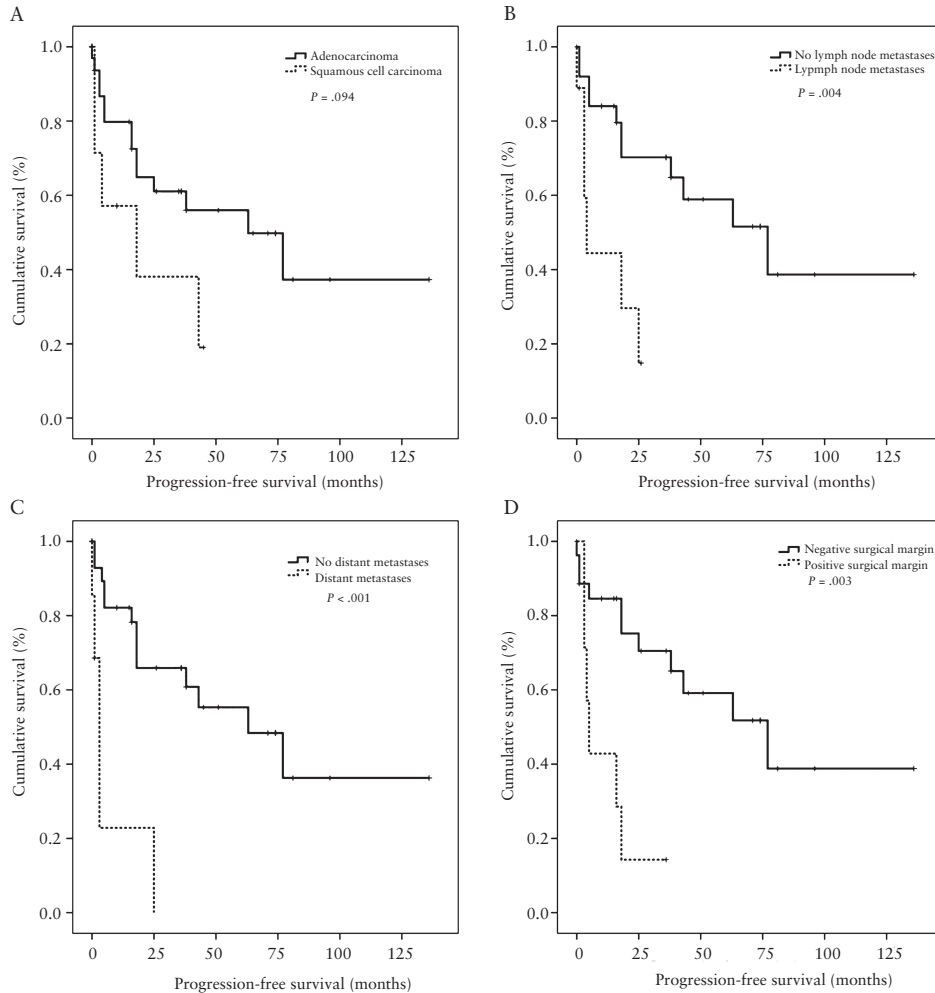


Figure 2. Kaplan-Meier progression-free survival curves of patients with perianal fistula-associated carcinoma in Crohn's disease stratified by [A] histology, [B] node metastases, [C] distant metastases and [D] surgical margin.

information on clinical presentation, diagnosis, management and prognosis is very sparse. The available data originate mainly from two systematic reviews that were published in parallel, including 61 and 65 patients from 34 and 23 uncontrolled case series, respectively, with only sparse follow-up data.^{3,4}

The largest case series to date covers 19 patients but lacks data on oncological management and outcomes.⁶ We report numerous clinical aspects of fistula-associated carcinoma in CD based on a controlled cohort study in 40 patients.

Transformation to colonic malignancy in CD is time-dependent. Recommendations propose to begin cancer screening 8 years after diagnosis of CD.¹² In our study, the average duration of CD in patients

with fistula-associated carcinoma was longer than in patients without carcinoma, 25.8 vs 19.6 years, respectively. However, in certain cases, malignant transformation may set in much earlier, depending on individual risk factors. A systematic review described a mean time until diagnosis of a fistula-associated carcinoma of 11.5 years, with a later diagnosis in males than in females.³ It might be too simplistic to focus on just one single factor: an increased risk has been reported for fistulas of the transsphincteric type, as previously described in two series of six and four cases.^{4,5} We identified transsphincteric and intersphincteric fistulas, complexity and persistent activity as risk factors. In addition, persistent activity after symptomatic surgery [e.g. setons, incisions] may indicate malignant transformation.

While the exact pathogenesis of fistula-associated carcinoma is not clear, malignant transformation can be likened to the dysplasia/carcinoma paradigm in long-standing colitis.⁵

Immunophenotyping of fistula carcinomas in CD showed expression of MUC 5 and CK20 in seven of seven adenocarcinomas analysed. These proteins are highly specific for rectal-type mucosa, supporting the theory that perianal fistula carcinoma develops from rectal epithelium of the ulcer wall that has migrated deep into the non-epithelialized part of the ulcer.^{13,14}

In IBD, repeated episodes of colonic inflammation are associated with various tumorigenic changes. An early step of inflammatory carcinogenesis is DNA methylation. This is followed by a sequence of contributive events dissimilar to those involved in the development of sporadic colorectal carcinoma.¹⁵ These findings are confirmed by a large case-control study describing perianal fistula-related colorectal ADC as typically manifesting in young patients with long-standing anorectal inflammation.¹⁶ In line with this, our study demonstrates fistula activity to be a strong risk factor for the development of fistula-associated carcinoma.

If chronic inflammation is a risk factor for cancer development, consequent anti-inflammatory treatment of fistulizing CD would be expected to have positive effects. None of our patients pretreated with biologics had positive lymph nodes or distant metastases at the time of tumour diagnosis.

Biologics not only improve clinical symptoms of active Crohn's fistula, but also achieve objective healing, as disclosed by MRI.¹⁷ Mucosal healing is probably a preventive factor for fistula carcinoma progression. Drug therapies for the underlying CD in patients with fistula-associated carcinoma were described in a systematic review of 22 publications including 39 patients.³ The majority, 15 patients, were treated with corticosteroids, while seven received azathioprine or 6-mercaptopurine. Only two patients were treated with infliximab. In another study, four patients were treated with infliximab, notably without success.⁵

Surgical interventions have been reported only rarely, in small numbers of patients.¹⁸ One case series describes abdominoperineal resection in six patients [four male, two female] with fistula-associated anal ADC, reporting that the two females additionally underwent resection of the posterior vaginal wall and, in one case, hysterectomy.⁴ Postoperative complications occurred in five out of six patients. In our study, oncological surgery was performed in 90% of the patients, with R0 resection accomplished in 80%.

There are no protocols for chemo- and radiotherapy in this situation. In our cohort, three of the seven patients with SCC were treated according to the Nigro protocol.¹¹ Patients with SCC fared significantly worse in terms of OS and tended to have reduced PFS compared with patients with ADC. Conservative management of anorectal carcinoma currently comprises multiple modalities, including neoadjuvant radio-chemotherapy. However, IBD is considered a relative contraindication to radiotherapy, due to the perceived increased risk of disease exacerbation and bowel toxicity. External beam radiotherapy has been associated with an increase in both acute and late toxicity in patients with IBD.¹⁹

Three patients with SCC and eight with ADC were treated with neoadjuvant chemotherapy, mostly with capecitabine and 5-FU. No unexpected or specific adverse events were documented. Meticulous cleaning was achieved using seton drainages and deep incisions and the patients were given consequent anti-inflammatory therapy for CD prior to radiotherapy. No distinct toxicity was documented. However, current chemotherapeutic options certainly leave room for improvement. Recently, it was reported that oxaliplatin,

administered as part of preoperative and postoperative chemotherapy, had a relevant impact on OS in patients under 60 years of age.²⁰ In our cohort, the average age was 48.5 years, a possible indicator for future chemotherapeutic strategies. Another of our findings that may guide future developments in oncological therapy is the detection of a higher proportion of mucinous adenocarcinomas in comparison to sporadic colorectal carcinomas, confirming earlier observations.²¹

Many of our patients had advanced tumours, pointing toward delayed diagnosis. The average delay in diagnosis of Crohn's fistula tract ADC has been reported to be 6.2 months, compared with a delay of 5.4 months in patients with SCC.³ In another review, a diagnostic delay of 11 months has been described.⁴ All our patients were undergoing regular clinical follow-up and therapy for CD, and the majority had undergone pelvic MRI. The detection rate from this procedure was disappointing. This confirms other studies that show limited usefulness of imaging techniques for fistula-associated cancer, possibly due to their incapacity to distinguish inflammation from cancer.⁵ Consequently, preoperative diagnosis was always made on the basis of biopsies. While precise numbers and techniques are not recorded, false negative results, in particular, are reported in some patients.^{4,5}

Follow-up data after diagnosis of fistula-associated carcinoma are sparse. One review describes survival in 29 of 59 patients [49.1%] during a median follow-up of 20.5 months [range 3–60 months], with 26% of the patients surviving abdominoperineal resection after 5 years.⁴

Positive nodal status was identified as a predictor for poor outcomes. A study in 14 patients with perianal fistula-associated ADC, ten of whom had underlying CD, demonstrated complete response in all patients who underwent neoadjuvant chemoradiation followed by abdominoperineal resection.²²

Although the mean overall survival of 45 months and 5-year survival rate of 65% in our study certainly indicate a poor overall prognosis, a worst-case scenario can be avoided. Intensive multimodal oncological management encompassing aggressive surgery and a variety of conservative therapies seems to be the major determinant of survival rates. This strategy presents considerable challenges and thus necessitates a high level of expertise among the treating physicians and high-quality patient care.

Risk factors for a particularly poor prognosis are metastasis, positive lymph nodes, histology of SCC and R1 resection. The risk factors metastasis and node positivity can be improved by earlier diagnosis, and the risk factor R1 resection by employing even more advanced surgical techniques.

Our study has several limitations. First, it is a retrospective chart review of a rare outcome; therefore, the results may not be generalizable. Second, the inclusion of patients from four different centres with possible heterogeneity in clinical practice may be a confounding factor for interpretation of the results. On the other hand, it serves to avoid one-sided bias. In addition, the observation period was very long, with patient follow-up data being collected from 15 years of hospital records. This certainly entails the possibility that over time, especially due to the increasing clinical expertise of the treatment centres, different therapeutic choices will have been made that could have had a direct impact on the patients' prognosis.

In conclusion, fistula-associated carcinoma in CD is a rare event, but is a pending threat for patients. Trans- and intersphincteric fistula types, long-standing disease, complexity of fistulation and persistent inflammatory activity are risk factors for the development of malignancy. The presence of these factors should prompt an intensification

of patient care, encompassing regular anal examination [if necessary under anaesthesia] and endoscopy with routine biopsies, including cytology from curettage performed during seton drainage placement. Early diagnosis and avoidance of advanced cancer are key to a positive prognosis. Moreover, effective anti-inflammatory treatment of active perianal fistula in CD may be preventative against fistula-associated malignancies. Intensive, multimodal and interdisciplinary oncological treatments are prerequisites for the optimization of survival outcomes.

Funding

None.

Conflicts of Interest

All authors declare that they have no conflicts of interest related to this article.

Author Contributions

All authors made substantial contributions to all of the following: [1] the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, [2] drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and [3] final approval of the version to be submitted.

Data Availability Statement

All data underlying this article are available within the article.

Acknowledgments

The authors would like to thank Elena Gilman for comments and assistance in data analysis.

References

- Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875–80.
- Mahadev S, Young JM, Selby W, Solomon MJ. Quality of life in perianal Crohn's disease: what do patients consider important? *Dis Colon Rectum* 2011;54:579–85.
- Thomas M, Bienkowski R, Vandermeer TJ, Trostle D, Cagir B. Malignant transformation in perianal fistulas of Crohn's disease: a systematic review of literature. *J Gastrointest Surg* 2010;14:66–73.
- Iesalnieks I, Gaertner WB, Glass H, et al. Fistula-associated anal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1643–8.
- Ogawa H, Haneda S, Shibata C, et al. Adenocarcinoma associated with perianal fistulas in Crohn's disease. *Anticancer Res* 2013;33:685–9.
- Shwaartz C, Munger JA, Deliz JR, et al. Fistula-associated anorectal cancer in the setting of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2016;59:1168–73.
- Lightner AL, Moncrief SB, Smyrk TC, et al. Long-standing Crohn's disease and its implication on anal squamous cell cancer management. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:661–6.
- Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992;135:180–9.
- Ruel J, Ko HM, Roda G, et al. Anal neoplasia in inflammatory bowel disease is associated with HPV and perianal disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e148.
- American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125:1503–7.
- Nigro ND. An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1984;27:763–6.
- Abraham BP. Cancer surveillance in ulcerative colitis and Crohn's disease: new strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32:32–7.
- Nishigami T, Kataoka TR, Ikeuchi H, et al. Adenocarcinomas associated with perianal fistulae in Crohn's disease have a rectal, not an anal, immunophenotype. *Pathology* 2011;43:36–9.
- Bataille F, Rohrmeier C, Bates R, et al. Evidence for a role of epithelial mesenchymal transition during pathogenesis of fistulae in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1514–27.
- Scarpa M, Castagliuolo I, Castoro C, et al. Inflammatory colonic carcinogenesis: a review on pathogenesis and immunosurveillance mechanisms in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014;20:6774–85.
- Beaugerie L, Carrat F, Nahon S, et al.; Cancers et Surrisque Associé aux Maladies Inflammatoires Intestinales En France Study Group. High risk of anal and rectal cancer in patients with anal and/or perianal Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:892–9.e2.
- Lee T, Yong E, Ding NS. Radiological outcomes in perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *JGH Open* 2020;4:340–4.
- Schlörliche E, Zimmermann M, Hoffmann M, et al. [Surgical treatment and prognosis of rectovaginal fistulae according to their origin]. *Zentralbl Chir* 2012;137:390–5.
- Tromp D, Christie DR. Acute and late bowel toxicity in radiotherapy patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27:536–41.
- Hofheinz RD, Arnold D, Fokas E, et al.; German Rectal Cancer Study Group. Impact of age on the efficacy of oxaliplatin in the preoperative chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy of rectal cancer: a post hoc analysis of the CAO/ARO/AIO-04 phase III trial. *Ann Oncol* 2018;29:1793–9.
- Galata C, Hirsch D, Reindl W, et al. Clinical and histopathologic features of colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:635–40.
- Gaertner WB, Hagerman GF, Finne CO, et al. Fistula-associated anal adenocarcinoma: good results with aggressive therapy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1061–7.

4. Diskussion

Das perianal-fistelassoziierte Karzinom ist ein sehr aggressiver Tumor, der gekennzeichnet ist von einer meist schwierigen und leider häufig zu späten Diagnose (29). Die Symptome eines fistelassoziierten Karzinoms sind unspezifisch und erlauben keine Differenzierung zu chronisch-entzündlichen Fistelbeschwerden. Patienten mit langjährigen Fistelleiden sind an Schmerzen, Blutungen und chronische Fistelaktivität gewöhnt (30). Aufgrund des fehlenden Vorliegens spezifischer Symptome hat das Screening dieser Patientengruppe einen besonderen Stellenwert.

Die Entstehung eines Malignoms bei Morbus Crohn ist zeitabhängig. Als allgemeine Empfehlung wurde vorgeschlagen, 8 Jahre nach der Diagnose von Morbus Crohn mit der Krebsvorsorge zu beginnen (31).

In unserer Arbeit beträgt die durchschnittliche Dauer des Morbus Crohn bei Patienten mit fistelassoziiertem Karzinom $25,8 \pm 9,0$ J., was im Vergleich zu Patienten ohne Karzinom einen längeren Krankheitsverlauf darstellt (25.8 ± 9.0 vs. 19.6 ± 10.4 ; $p=0.006$).

Darüber hinaus scheint es wahrscheinlich, dass die Dauer der Fistelbildung an sich in diesem Szenario eine Schlüsselrolle spielen kann. Fast alle Patienten in unserer Studie hatten zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose eine perianale Fistel, die seit über 5 Jahren bestand.

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Risikofaktoren für die Entwicklung von Malignität gezeigt: lange Krankheitsdauer, transsphinktäre Fisteltypen, Komplexität der Fistel und anhaltende Entzündungsaktivität. Dies könnte eventuell zur Früherkennung von Patienten mit erhöhtem Krebsrisiko beitragen, für die ein Screening-Programm sinnvoll sein könnte. Yamamoto et al. schlugen für Patienten mit einer Krankheitsgeschichte von mehr als 10 Jahren ein jährliches Screening durch rektale Untersuchung, Endosonographie und MRT vor. Besteht ein konkreter Verdacht auf Malignität, sollte alle 6 Monate eine Curettage mit Zytologie und Biopsie durchgeführt werden (1).

Ob ein MRT jährlich durchgeführt werden sollte, muss kritisch betrachtet werden. Eine retrospektive Studie von Led et al. analysierte die MRT-Ergebnisse von 6 Patienten mit perianal-fistelassoziierten Karzinomen. Hier zeigte sich, dass die Fistelwand in der Krebsgruppe dicker war als in der Kontrollgruppe. Die Wanddicke allein reichte jedoch nicht aus, um eine gutartige von einer bösartigen Erkrankung zu unterscheiden. Ebenso war eine signifikante Adenopathie sowohl bei Patienten mit als auch ohne Krebs zu erkennen. Daraus folgt, dass keiner dieser Faktoren für sich allein als diagnostischer Indikator für Malignität verwendet werden kann (32). Dies könnte auf die Schwierigkeit zurückgeführt werden, im MRT

zwischen Entzündung und Tumor zu unterscheiden (33). Dies unterstreicht umso mehr die enorme Aussagekraft der Biopsie als einziges zuverlässiges Diagnose- und Screening-Instrument für diese spezielle Patientengruppe.

Es ist wahrscheinlich, dass der Zustand der chronischen Entzündung einer der Schlüsselprozesse bei der Entwicklung von perianal-fistelassozierten Karzinomen ist. In diesem Kontext bleibt die Rolle der biologischen Therapien unklar. Diese können zwar zu einer Remission der Krankheit führen (34), doch wurde in einigen Studien beobachtet, dass die Infliximab-Therapie mit einem erhöhten Risiko der Krebsentwicklung verbunden ist (35).

Andererseits stellten Baugerie et al. bei Patienten, die mit immunsuppressiven Therapien behandelt wurden, keine Zunahme der Häufigkeit von perianal-fistelassozierten Tumoren fest (13). In unserer Studie konnten wir feststellen, dass keine der mit Biologika behandelten Patienten zum Zeitpunkt der Tumordiagnose Lymphknoten- oder Fernmetastasen aufwies. Um dies weiter aufzuklären, sollten dringend neue Studie durchgeführt werden.

Da es keine genauen Leitlinien für die Therapie dieser Tumorform gibt, müssen die Behandlungsentscheidungen individuell getroffen und vor allem in einem multidisziplinären Kontext diskutiert werden (36). Die chirurgische Resektion des Tumors bleibt natürlich eine der wichtigsten Säulen der Therapie (1). In unserer Studie wurde bei 36 Patienten (90,0 %) mit nachgewiesenem oder vermutetem Krebs eine Operation durchgeführt. Bei 29 von 36 (80,5 %) Patienten wurden tumorfreie Resektionsränder (R0) erreicht.

Leider sprechen muzinöse Adenokarzinome nicht gut auf die Radiochemotherapie an (37). In der vorliegenden Arbeit wurde bei 15 Patienten mit Adenokarzinom eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt: 10 Patienten mit Adenokarzinom wurden mit neoadjuvanter und 11 mit adjuvanter Strahlentherapie behandelt. In Übereinstimmung mit anderen Studien (28) wurden 3 von 7 Patienten nach dem Nigro-Protokoll (38) behandelt. Auf der Grundlage der derzeit in der Literatur verfügbaren Daten ist es nicht möglich, eine allgemeine Empfehlung zur Radiochemotherapie abzugeben. Chemo- und Strahlentherapie, einzeln oder in Kombination, können vor der Operation oder als adjuvante Therapie nach der Operation eingesetzt werden.

Die Prognose bei Patienten mit fistelassozierten Karzinomen ist schlecht, insbesondere bei solchen mit Plattenepithelkarzinomen (39). In unserer Studie waren Plattenepithelkarzinome im Log-Rank-Test mit einer signifikant schlechteren Überlebensrate verbunden ($p=0.019$). Folgende Risikofaktoren sprechen für eine besonders schlechte Prognose: Metastasierung, positive Lymphknoten, Plattenepithelkarzinom-Histologie und R1-Resektion.

Abschließend ist zu betonen, dass aufgrund der schlechten Prognose und des Mangels an wirksamen therapeutischen Alternativen der wesentliche Schlüssel zur erfolgreichen Behandlung dieser Patienten eine frühzeitige Diagnose bleibt.

Es ist entscheidend, auf jede Verschlechterung der klinischen Symptome einer lange bestehenden perianalen Erkrankung wie Schmerzen, Ausfluss oder Blutungen, die auf eine medizinische Behandlung nicht ansprechen, zu achten. Wiederholte Biopsien und vor allem eine Untersuchung unter Narkose werden dringend empfohlen.

Mit dieser Arbeit wurde versucht, einen Beitrag zur Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Verfahren bei Patienten mit Karzinomen zu leisten, leider mit allen Einschränkungen, die eine retrospektive Studie mit sich bringt, jedoch immerhin in Form einer Fallkontrollstudie.

Eines ist sicher: die einzige Möglichkeit, diese Patienten erfolgreich zu behandeln, besteht darin, einen interdisziplinären Ansatz zu verfolgen. Weiterhin bleibt es eine wichtige Aufgabe, Studien zu organisieren, die detaillierte Kenntnisse zur Diagnose, Behandlung und Vorsorge dieser seltenen, aber schwerwiegenden Erkrankung liefern.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Yamamoto T, Kotze PG, Spinelli A, Panaccione R. Fistula-associated anal carcinoma in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 917–25.
- 2 Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590–605.
- 3 Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390: 2769–78.
- 4 Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre J-P. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244–50.
- 5 Lin S-N, Zheng D-P, Qiu Y, Zhang S-H, He Y, Chen B-L, Zeng Z-R, Mao R, Chen M-H. Classifying Crohn's disease into colon-involving versus non-colon-involving groups is a better predictor of clinical outcomes than the Montreal classification. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820968732.
- 6 Alfredsson J, Wick MJ. Mechanism of fibrosis and stricture formation in Crohn's disease. *Scand J Immunol* 2020; 92: e12990.
- 7 Mahmoud NN, Halwani Y, Montbrun S de, Shah PM, Hedrick TL, Rashid F, Schwartz DA, Dalal RL, Kamiński JP, Zaghiyan K, Fleshner PR, Weissler JM, Fischer JP. Current management of perianal Crohn's disease. *Curr Probl Surg* 2017; 54: 262–98.
- 8 Bailey & Love's. SHORT PRACTICE OF SURGERY, 26th edn. .
- 9 Steinhart AH, Panaccione R, Targownik L, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Afif W, Bernstein CN, Bitton A, Borgaonkar M, Chauhan U, Halloran B, Jones J, Kennedy E, Leontiadis GI, Loftus EV, Meddings J, Moayyedi P, Murthy S, Plamondon S, Rosenfeld G, Schwartz D, Seow CH, Williams C. Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus. *J Can Assoc Gastroenterol* 2018; 1: 141–54.
- 10 Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 652–64.
- 11 Pogacnik JS, Salgado G. Perianal Crohn's Disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2019; 32: 377–85.
- 12 Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M. Guidelines for medical treatment of Crohn's perianal fistulas: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 737–52.
- 13 Beaugerie L, Carrat F, Nahon S, Zeitoun J-D, Sabaté J-M, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F, Allez M, Fléjou J-F, Kirchgessner J, Svrcek M, Cancers et Surrisque Associé aux Maladies Inflammatoires Intestinales En France Study Group. High Risk of Anal and Rectal Cancer in

Patients With Anal and/or Perianal Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 892-899.e2.

14 Marzo M, Felice C, Pugliese D, Andrisani G, Mocci G, Armuzzi A, Guidi L. Management of perianal fistulas in Crohn's disease: an up-to-date review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1394-403.

15 Dignass AU. Mechanisms and modulation of intestinal epithelial repair. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 68-77.

16 Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J-P, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650-6.

17 Rutgeerts P. Review article: treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 106-10.

18 Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, Feagan BG, Mayer L, Johnson T, Galanko J, Martin C, Sandler RS. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 380-8.

19 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.

20 Im JP. Adalimumab or infliximab: which is better for perianal fistula in Crohn's disease? *Intest Res* 2017; 15: 147-8.

21 Khalif IL, Nanaeva BA, Shapina MV, Vardanyan AV. Certolizumab pegol in treatment of Crohn's disease with perianal lesions. *Ter Arkh* 2018; 90: 50-4.

22 Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, Guizzetti L, Feagan BG, Lobo AJ, Jairath V. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1879-92.

23 de Groof EJ, Sahami S, Lucas C, Ponsioen CY, Bemelman WA, Buskens CJ. Treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-tumour necrosis factor treatment. *Colorectal Disease* 2016; 18: 667-75.

24 Kasperek MS, Glatzle J, Temeltcheva T, Mueller MH, Koenigsrainer A, Kreis ME. Long-term quality of life in patients with Crohn's disease and perianal fistulas: influence of fecal diversion. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2067-74.

25 Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1097-104.

26 Lightner AL, Moncrief SB, Smyrk TC, Pemberton JH, Haddock MG, Larson DW, Dozois EJ, Mathis KL. Long-standing Crohn's disease and its implication on anal squamous cell

- cancer management. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 661–6.
- 27 Thomas M, Bienkowski R, Vandermeer T et. al. Malignant transformation in perianal fistulas of Crohn's disease: a systematic review of literature. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 66–73.
- 28 Shwaartz C, Munger J, Deliz J et. al. Fistula-Associated Anorectal Cancer in the Setting of Crohn's Disease. *Diseases of the Colon and Rectum* 2016; 59: 1168–73.
- 29 Massit H, Edderaï M, Saouab R, Seddik H, El Fenni J, Benkirane A. Adenocarcinoma arising from chronic perianal crohn's disease: a case report. *Pan Afr Med J* 2015; 22: 140.
- 30 Gaertner WB, Hagerman GF, Finne CO, Alavi K, Jessurun J, Rothenberger DA, Madoff RD. Fistula-associated anal adenocarcinoma: good results with aggressive therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1061–7.
- 31 Abraham BP. Cancer surveillance in ulcerative colitis and Crohn's disease: new strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32: 32–7.
- 32 Lad SV, Haider MA, Brown CJ, Mcleod RS. MRI appearance of perianal carcinoma in Crohn's disease. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 1659–62.
- 33 Ogawa H, Haneda S, Shibata C, Miura K, Nagao M, Ohnuma S, Kohyama A, Unno M. Adenocarcinoma associated with perianal fistulas in Crohn's disease. *Anticancer Res* 2013; 33: 685–9.
- 34 Argollo M, Fiorino G, Hindryckx P, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Novel therapeutic targets for inflammatory bowel disease. *J Autoimmun* 2017; 85: 103–16.
- 35 Williams CJM, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 447–58.
- 36 Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, de Buck van Overstraeten A, Burke JP, Buskens CJ, Colombo F, Dias JA, Eliakim R, Elosua T, Gecim IE, Kolacek S, Kierkus J, Kolho K-L, Lefevre JH, Millan M, Panis Y, Pinkney T, Russell RK, Shwaartz C, Vaizey C, Yassin N, D'Hoore A. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 1–16.
- 37 Sengul N, Wexner SD, Woodhouse S, Arrigain S, Xu M, Larach JA, Ahn BK, Weiss EG, Nogueras JJ, Berho M. Effects of radiotherapy on different histopathological types of rectal carcinoma. *Colorectal Dis* 2006; 8: 283–8.
- 38 Nigro ND, Vaitkevicius VK, Buroker T, Bradley GT, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 73–5.
- 39 Benjelloun EB, Abkari M, Ousadden A, Ait Taleb K. Squamous cell carcinoma associated anal fistulas in Crohn's disease unique case report with literature review. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e232–5.