

FRANZ MOSTHAF, KARLSRUHE

# Das HIV-assoziierte Analkarzinom

*Die Behandlung des Analkarzinoms bei HIV-Infizierten unterscheidet sich prinzipiell nicht von der bei HIV-negativen Personen. Bei kleineren Läsionen am Analrand ist die chirurgische Excision Mittel der Wahl. Bei allen anderen Tumoren steht heute die kombinierte Radiochemotherapie im Vordergrund.*

## ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE

Das Analkarzinom ist insgesamt eine seltene Entität und war bis vor wenigen Jahren vor allem eine Erkrankung der älteren Frau. Weltweit steigt derzeit allerdings die Inzidenz.

Diese beträgt in Deutschland ca. 1 pro 100.000 pro Jahr bei Frauen und 0,5 pro 100.000 pro Jahr bei Männern. Der Erkrankungsgipfel liegt bei nicht HIV-Infizierten in der 7. bis 8. Lebensdekade. Als Risikofaktoren sind bei nicht HIV-Infizierten ein früher erster Sexualverkehr, eine hohe Promiskuität, Geschlechtskrankheiten und der rezeptive Analverkehr beschrieben. Weiterhin scheint ein signifikanter Einfluss des Rauchens vorzuliegen.

Ohne Bedeutung sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

Ätiologisch ist ebenso wie beim Cervix-Karzinom eine Infektion mit humanen

Papillomaviren von Bedeutung, auch hier in erster Linie der Subtyp 16.

Mittlerweile sehr gut belegt ist eine 30- bis 100-fach erhöhte Inzidenz von Analkarzinomen bei HIV-infizierten Männern. Ursächlich ist hier neben der hohen Durchseuchungsrate mit humanen Papillomaviren offensichtlich die durch die HIV-Infektion verursachte langdauernde Immunsuppression und die durch die antiretrovirale Therapie bedingte längere Überlebenszeit der HIV-Infizierten, welche den betroffenen Patienten dann die Entwicklung eines Analkarzinoms „erleben lässt“.

## ANATOMIE

Der Analkanal zieht von der Anorektallinie zum Analrand. Die Linea dentata markiert den Übergang zwischen Schleimhaut und Plattenepithel. Unmittelbar über der Linea dentata liegt ein Übergangsepithel, da-

runter ein nicht verhornendes Plattenepithel, welches in die Perianalhaut übergeht (Abb. 1).

Die Lymphdrainage erfolgt in den einzelnen Abschnitten des Analkanals unterschiedlichen Wegen:

Proximal entlang der Arteria mesenterica inferior zu den perirektalen Lymphknoten. Unmittelbar oberhalb der Linea dentata zum System der internen iliakalen Lymphknoten. Das Epithel unterhalb der Linea dentata und die perianale Haut drainiert zu den inguinalen, femoralen und zu den externen iliakalen Lymphknoten.

## KLINIK

Kleine Karzinome finden sich manchmal als Zufallsbefund bei der Behandlung von Marissen.

Die größeren Karzinome sind meist im distalen Analkanal lokalisiert und äußern sich in Form von Ulcera mit erhabenem Randwall, nicht heilenden Perianalabszessen, Fisteln, Blutungen, Schmerzen, Inkontinenz. In fortgeschrittenen Stadien sind oft derbe Lymphknoten in der Leistenregion zu tasten. Insbesondere HIV-Infizierte scheinen häufig bei Diagnose bereits fortgeschrittene Stadien aufzuweisen.

## SCREENING UND DIAGNOSTIK

Bei HIV-Infizierten empfiehlt sich deswegen eine regelmäßige klinische Untersuchung der Analregion in sechs- bis 12-monatigen Abständen. Das Vorliegen von Condylomata acuminata (auch anamnestisch) sollte zur erhöhten Wachsamkeit führen!

Besonders geachtet werden sollte auf Ulcera mit erhabenem Randwall, Perianalabszesse, Fisteln und Lymphknoten in der Leistenregion.

Bei Frauen empfiehlt sich unbedingt auch die Untersuchung von Vulva, Vagina und Cervix, bei den Männern des Penis wegen der Gefahr HPV-assoziierte Karzinome bei normalerweise selber Ätiologie.

Bei suspektem, inspektorischem Befund wird eine Rektoskopie bzw. Proktoskopie

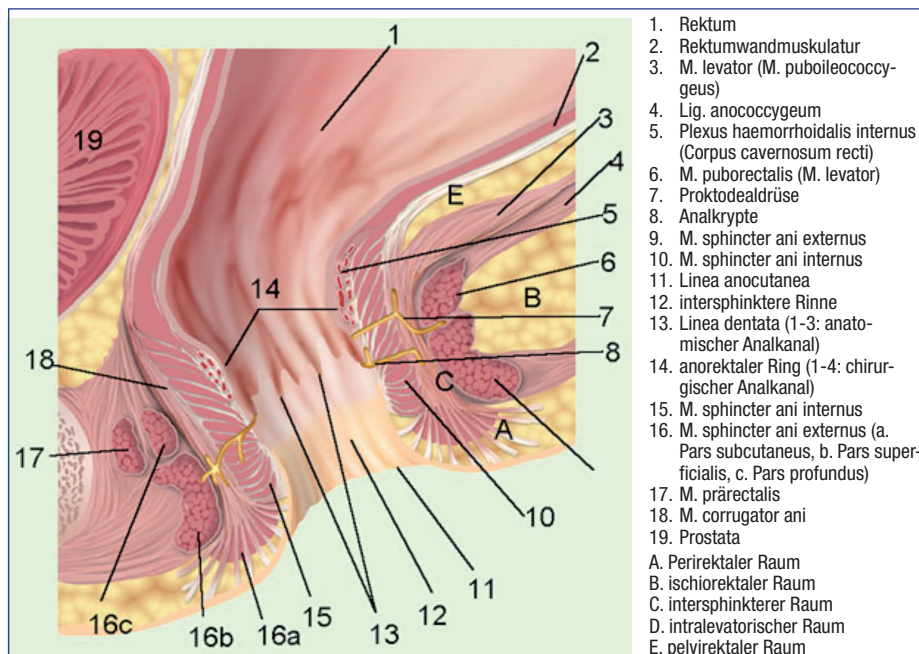


Abb. 1: Topographie des Analkanals – [www.charite.de/Chirurgie/Manual](http://www.charite.de/Chirurgie/Manual)

## Die Stadieneinteilung des Analkarzinoms erfolgt nach dem TNM-System

<b>Tx</b>	Primärtumor nicht beurteilbar
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor ≤ 2 cm
<b>T2</b>	Tumor > 2-5 cm
<b>T3</b>	Tumor > 5 cm
<b>T4</b>	Tumor infiltriert andere Organe (Vagina, Urethra, Blase, Sacrum): Analkanal Tumor infiltriert tiefe Strukturen (Skelettmuskulatur oder Knorpel): Analrand
<b>N</b>	Lymphknoten sind perirektal, intern iliacal und inguinal
<b>Nx</b>	Lymphknoten nicht beurteilbar
<b>N0</b>	Keine Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Lymphknotenmetastasen perirektal
<b>N2</b>	Lymphknotenmetastasen unilateral intern iliacal und/oder inguinal
<b>N3</b>	Lymphknotenmetastasen perirektal und/oder bilateral intern iliacal oder inguinal
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

NB: Lymphknotenstadien unterscheiden sich bei Lokalisation am Analrand bzw. Analkanal.

Die Stadieneinteilung des Analkarzinoms erfolgt nach dem TNM-System

empfohlen, welche bei schmerzhaften Analfissuren am besten in Narkose erfolgt. Als ergänzende diagnostische Maßnahmen kommen die Endosonographie und bildgebende Verfahren wie Computertomographie und MRT in Frage. Im Rahmen des Stagings empfiehlt sich eine Bildgebung der Leber und eine Röntgen-Thorax Untersuchung, um eine evtl. Metastasierung auszuschließen. Bei vorliegender Symptomatik erscheint auch eine parallele Untersuchung auf Lues, Gonorrhoe und Chlamydien sinnvoll.

### THERAPIE

Bis in die Mitte der achtziger Jahre war das Analkarzinom eine Domäne der Chirurgie. Die lokale Excision ist auch heute noch die Methode der Wahl für kleine Tumore am Analrand, welche ein gleiches Wachstumsverhalten wie andere Hauttumore zeigen. Dieses operative Vorgehen hat sich allerdings im Analkanal auch bei kleinen Tumoren nicht bewährt. Für die größeren Tumore war früher die abdomino-perineale Excision empfohlen. Diese war allerdings mit einer hohen Lokalrezidivrate von 50% assoziiert, bei einer 5-Jahresüberlebensrate von 50-70%.

reicht man eine exzellente lokale Kontrolle durch die Hinzunahme von 5-FU und Mitomycin, wohingegen die Ergänzung um Cisplatin als drittes Zytostatikum bei schlechter Verträglichkeit lediglich zu erhöhter Morbidität führt.

Die Strahlendosis lag bei allen Untersuchungen zwischen 40 und 50 Gy, wobei zum Teil ein boost von 15 Gy verabreicht wurde. Unklar ist, ob beim lokal fortgeschrittenen Karzinom die primäre Erhöhung der Dosis die Behandlungsergebnisse verbessert.

Ein neoadjuvanter Therapieansatz führte weder zur Verbesserung der lokalen Kontrolle noch zur Reduktion der Fernmetastasierung, sondern verminderte die kolostomiefreie Überlebensrate.

### AKTUELLES VORGEHEN

Zusammenfassend wird für die Primärtherapie im Moment folgendes Vorgehen empfohlen:

- Eine lokale Excision nur bei gut differenzierten Analrandkarzinomen (T1, N0) d.h. <2 cm im Durchmesser und ohne Hinweis für eine Lymphknotenbeteiligung!
- In allen anderen Fällen eine kombinierte Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin und einer Strahlendosis von 45-50 Gy, bzw. erhöhter Strahlendosis falls zur Erholung der Haut die Therapie im Intervall durchgeführt werden muss.

Bei T1-Tumoren wurde zeitweise von einigen Untersuchern die alleinige Bestrahlung propagiert. Verschiedene Phase-II Studien haben mittlerweile gezeigt, dass die kombinierte Radiochemotherapie auch hier wie bei größeren Tumoren dem rein strahlentherapeutischen Vorgehen überlegen ist. Bei der kombinierten Radiochemotherapie er-

reichte man eine exzellente lokale Kontrolle durch die Hinzunahme von 5-FU und Mitomycin, wohingegen die Ergänzung um Cisplatin als drittes Zytostatikum bei schlechter Verträglichkeit lediglich zu erhöhter Morbidität führt.

- Als Zytostatika sollten 5-FU und Mitomycin gewählt werden. Diese Kombination scheint effektiver und verträglicher zu sein als 5-FU mit Cisplatin oder Mitomycin mit Cisplatin, oder eine Mono- bzw. Dreifachtherapie.
- Am effektivsten ist die ununterbrochene Radiochemotherapie mit 45-50 Gy, welche für alle T1-2, N0 Tumore empfohlen wird.
- Bei fortgeschrittenen Tumoren können höhere Strahlendosen benötigt werden, insbesondere wenn eine Unterbrechung der Radiation aus Toxizitätsgründen notwendig wird.

Mit dieser Vorgehensweise werden kolostomiefreie Überlebensraten von 60-95% und komplette Remissionen bis 85% erreicht.

Eine postoperative Radiochemotherapie sollte immer dann erwogen werden, wenn bei der Operation von Marisken ein Karzinom diagnostiziert und dieses nicht sicher in toto excidiert wurde oder wenn in den seltenen Fällen der radikalen Chirurgie als Primärtherapie der Resektionsrand nicht tumorfrei war.

Ein klinisches Staging sollte nach sechs bis acht Wochen erfolgen. Besonderes Augenmerk sollte auf die Inguinalregion gelegt werden. MRT-Befunde können die klinische Untersuchung gut ergänzen und als weitere Ausgangsbefunde dienen, allerdings auch zu einem „overstaging“ führen und sollten deswegen immer im Kontext interpretiert werden.

Verdächtige Befunde sollten histologisch abgeklärt werden.

Nur bei ausgedehntem Resttumor sollte eine Rektumexstirpation erfolgen. ■

Dr. Franz Mosthaf  
Gemeinschaftspraxis für Hämatologie, Onkologie  
und Infektiologie Zentrum für ambulante Onkologie  
Kriegsstraße 236 · D-76135 Karlsruhe  
E-Mail: mosthaf@onkologie-ka.de  
Literatur beim Verfasser