

FRANZ MOSTHAF, KARLSRUHE

Neue Leitlinie Analkarzinom

Die neue S3-Leitlinie, an deren Erstellung 26 Fachgesellschaften und Organisationen beteiligt waren, formuliert evidenzbasierte Standards und Grundlagen zur interdisziplinären und sektorenübergreifenden Versorgung. Hier ein Überblick für HIV-Behandler und Infektiologen.

Als Analkarzinome bezeichnet werden Plattenepithelkarzinome des Analkanals und des Analrandes. **Analkanal-karzinome** sind mindestens teilweise so weit im Analkanal gelegen, dass eine Sichtbarkeit des makroskopischen Tumorbefundes unter Spreizung der Nates nicht oder nicht vollständig gegeben ist.

Analrandkarzinome sind unter Spreizung der Nates makroskopisch vollständig sichtbar und liegen mit ihrem überwiegenden Gewebeanteil innerhalb eines Radius von 5 cm um die Linea anocutanea.

KLASSIFIKATION

Die **Klassifikation** der Analkarzinome erfolgt nach dem **TNM-System**. Über diese Klassifikation hinaus gibt es weitere **Risikofaktoren** wie Ulzeration, die Tumorfreiheit des Schnittrandes nach OP, Grad der Entdifferenzierung und Ausmaß der betroffenen Zirkumferenz des Analkanals.

EPIDEMIOLOGIE

Trotz differenter ICD-Kodierung beschränken sich die Angaben zur Häufigkeit meist auf das Analkanalkarzinom. Hier wird in der westlichen Welt eine Inzidenz von 1 bis 2 pro 100.000

Einwohner/Jahr angegeben. Sie hat sich in den letzten 30 Jahren verdreifacht. Der Altersgipfel liegt in der 5-7 Lebensdekade.

Assoziiert mit der Inzidenz sind u.a.: HPV-bedingte anogenitale Vorerkrankungen, andere sexuell übertragbare Infektionen und rezektiver Analverkehr. Epidemiologisch besteht das höchste Risiko für die Entwicklung eines Analkarzinoms bei HIV-positiven MSM (>100-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung). Auch eine HIV-Infektion stellt einen Risikofaktor für die Erkrankung dar. Ursächlich scheint der Zusammenhang mit der Immundefizienz zu sein. So zeigt sich auch für organtransplantierte Patient*innen im Vergleich zu Immunkompetenten ein vielfach erhöhtes Risiko für HPV-assoziierte anogenitale intraepitheliale und invasive Neoplasien, einschließlich AIN (Analkarzinom in situ) und des Analkarzinoms. Weiterhin ist Nikotinabusus ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Analkarzinomen.

Die 1-Jahres-Überlebensrate bei Analkanalkarzinomen liegt in Europa bei 81% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 56%. Keine verlässlichen Daten zu den überlebensbezogenen Endpunkten gibt es in Abhängigkeit vom HIV-Infektionsstatus und der Suffizienz der antiretroviralen Therapie.

SCREENING

Die Leitlinie empfiehlt allen HIV-negativen Personen mit erhöhtem Risiko,

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

Tab 1 **TNM-Klassifikation des Analkarzinoms nach AJCC 2017¹, 8. Edition**

Stadium	Primärtumor	Regionäre Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	T3, T4	N1	M0
IV	jegliches T	jegliches N	M1

Tab 2 Stadieneinteilung des Analkarzinoms nach AJCC 2017¹, 8. Edition

also Frauen mit HPV-bedingten genitalen Dysplasien/Karzinomen (Vulva, Vagina, Zervix) in der Anamnese, Organtransplantierten und sonstige erheblich immunkompromittierten Patient*innen sowie MSM (Männer, die Sex mit Männern haben) mit Angabe von rezeptivem Analverkehr mit häufig wechselnden Partnern, mindestens alle 36 Monate eine Screening-Untersuchung zur Detektion inzidenter Analkarzinome und ihrer Präkanzerosen anzubieten.

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

ety (EACS)-Leitlinie 2019 empfiehlt ein Analkarzinom Screening alle 1-3 Jahre für HIV-positive MSM und für HIV-positive Patient*innen mit HPV-bedingten Dysplasien wie AIN, PIN, CIN, VAIN, und VIN in der Anamnese, wobei diese Empfehlung als Expertenmeinung eingestuft ist.

Screening-Methoden sind neben der Inspektion, die digitale rektale Untersuchung, die Analytologie, der HR-HPV-Nachweis sowie die Proktoskopie oder hochauflösende Anoskopie (HRA) ggf. mit Biopsie-Entnahme. Als Goldstandard gilt die HRA mit gezielter Biopsie suspekter Läsionen nach Gewebefärbungen mit Essigsäure und Lugol'scher. In Deutschland steht die HRA jedoch nicht flächendeckend zur Verfügung, deshalb empfiehlt die Deutsch-Österreichischen Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinom bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik, Therapie“ für HIV-positive Patient*innen einmal pro Jahr Inspektion, Palpation und Analytologie. Bei Hochrisiko-Patient*innen (Patient*innen mit Kondylomen, HPV-assoziierten Dysplasien oder Analkarzinom in der Anamnese oder gegenwärtig) wird direkt beim ersten Besuch und dann alle 3 Jahre eine HRA empfohlen.

Weder die Sensitivität und Spezifität noch negativer und positiver prädiktiver Wert eines einmaligen Analytolo-

ogie-Screenings für HG-AIN/Analkarzinom sind zufriedenstellend. Deshalb sind wie beim Pap-Screening der Zervix wiederholte Abstriche in regelmäßigen Intervallen sowie die HRA mit Biopsie bei auffälligen zytologischen Befunden indiziert.

DIAGNOSTIK BEI VERDACHT

Zur Diagnostik gehören eine ausführliche Anamnese einschließlich der Abklärung von Risikofaktoren wie Immundefizienz einschließlich HIV-Infektion, rezeptiver Analverkehr, Vorerkrankungen mit HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen und Nikotinabusus. Bei der notwendigen Ganzkörperuntersuchung sollte ein besonderer Fokus auf die Analregion und die Leistenlymphknoten gelegt werden. Standard sind die proktologische Untersuchung inkl. digital-rektaler Untersuchung, Proktoskopie, ggf. Rektoskopie, ggf. analer Endosonographie und ggf. Kolposkopie. Eine histopathologische Diagnosesicherung ist anzustreben. Bei Verdacht auf ein Analrandkarzinom von bis zu 2 cm Durchmesser ohne Infiltration des Sphinkterapparats oder benachbarter Organe, sollte bereits zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung eine therapeutische R0-Exzision mit Sicherheitsabstand von 0,5 cm angestrebt werden. Bei Verdacht auf ein Analkanalkarzinoms von bis zu 2 cm Durchmesser ohne Sphinkterinfiltration und guter Mobilität kann bereits zum Zeitpunkt des Verdachtes die komplette Läsion als Exzisionsbiopsie mit einem Sicherheitsabstand von 0,5 cm entfernt werden. (Dies ist jedoch ausgesprochen selten und nur denkbar bei Patienten, bei denen das Analkanalkarzinom im Bereich eines Hämorrhoidal-/Analprolaps auftritt, sodass dieses mit 0,5 cm Abstand reseziert werden kann.)

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Johannes Bogner, München
 Dr. Stefan Esser, Essen
 Prof. Gerd Fätkenheuer, Köln
 Dr. Heribert Knechten, Aachen
 PD Dr. Christian Hoffmann, Hamburg
 Ulrich Marcus, Berlin
 Prof. Jürgen Rockstroh, Bonn
 Prof. Bernd Salzberger, Regensburg
 Dr. Hauke Walter, Berlin

Chefredaktion

Dr. Ramona Pauli
 Am Sportplatz 1 · 82041 Oberhaching
redaktion@hivandmore.de

Redaktion

Andrea Warpakowski, Itzstedt
 Daniel Pauli, Erlangen

Grafische Gestaltung

Renate Ziegler, Lauterbach

Internet

www.hivandmore.de

Anzeigenverwaltung

Tel.: 0 89 - 64 91 92 20

Druck

awi-printmedien, München

Erscheinungsweise

viermal jährlich

Bezugsbedingungen

Einzelpreis: 20,- € zzgl. Versandkosten
 Jahresabonnement: 70,- €
 inkl. MwSt. und Versandkosten
 Abonnements müssen drei Monate vor
 Jahresende gekündigt werden.

Bankverbindung

andmore-Media GmbH
 Apotheker- und Ärztebank
 IBAN DE44 3006 0601 0005 4897 60
 BIC DAAEDED3

Copyright

ISSN: 1862-3034

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt
 der Verlag das alleinige und ausschließliche
 Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen
 Publikationsmedien sowie Übersetzungen
 in fremde Sprachen. Wiedergabe, auch
 auszugsweise, nur nach Genehmigung
 durch den Verlag und mit Angabe der Quelle.

Herausgeber

Dr. med. Ramona Pauli, München

Hinweis

Die Textinhalte geben die Autorenmeinung
 wieder und stimmen nicht zwangsläufig mit der
 Meinung des Herausgebers bzw. des wissen-
 schaftlichen Beirates überein. Die Abbildun-
 gen in den Beiträgen stammen, wenn nicht
 anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren.
 Für die Richtigkeit der wissenschaftlichen Bei-
 träge sind die Autoren verantwortlich. Der Leser
 wird darauf hingewiesen, Handlungsweisungen
 und Dosisrichtlinien kritisch zu überprüfen, der
 Herausgeber übernimmt keine Verantwortung.

Zur Detektion lokoregionärer Lymph-
 knotenmetastasen soll eine MRT des
 Beckens durchgeführt werden. Ergän-
 zend sollte die Durchführung einer
 PET/CT erfolgen. Die PET-Unter-
 suchung ist allerdings keine Leistung
 der gesetzlichen Krankenversicherung
 und die Kostenübernahme somit nicht
 gesichert. Die histo- oder zytopa-
 thologische Sicherung suspekter
 Lymphknoten ist wegen fehlender
 therapeutischer Konsequenzen nicht
 erforderlich. Bei Frauen mit Analkarzi-
 nom ist ein Zervixkarzinomscreening
 indiziert.

THERAPIE

Analrandkarzinome mit einem Durch-
 messer <2 cm ohne regionale oder
 Fernmetastasen (Stadium I) sollen
 unter Berücksichtigung eines adäqua-
 ten Sicherheitsabstands (0,5 cm) lokal
 exzidiert werden.

Analkanalkarzinome mit einem Durch-
 messer <2 cm ohne regionale oder
 Fernmetastasen (Stadium I) sollten
 mittels primärer kombinierter Radio-
 chemotherapie behandelt werden.
 Bei älteren oder multimorbiden

Patient*innen mit Analkanalkarzinom
 mit einem Durchmesser <2 cm ohne
 regionale oder Fernmetastasen (Sta-
 dium I) kann anstatt einer kombinier-
 ten Radiochemotherapie die Durch-
 führung einer alleinigen Radiotherapie
 erwogen werden.

Analkarzinome der Stadien II-III sollen
 mit einer kombinierten Radiochemo-
 therapie behandelt werden. Die Dosis
 der Radiotherapie soll nicht mehr als
 59,4 Gy betragen. Das Chemothera-
 pie-Regime soll aus Mitomycin und
 5-FU bestehen. Bei Analkarzinomen
 im Stadium IV, d.h. mit Fernmetas-
 tasen, soll die Behandlungsplanung im
 Rahmen eines interdisziplinären
 Tumorboards erfolgen.

**BESONDERHEITEN BEI
HIV-POSITIVEN PATIENTEN**

Bei der Behandlung von Menschen mit
 HIV müssen insbesondere Medika-
 menteninteraktionen der Chemo-
 therapie, antiretroviralen Therapie,
 Prophylaxen und Suppressionsthera-
 pien beachtet werden:

- Einsatz Tenofovir-haltiger Medi-
 kamente aufgrund der potenziell
 nephrotoxischen Wirkung von
 Mitomycin nur mit Vorsicht und
 unter Kontrolle der Nierenfunktion
- Bei Gabe von Zidovudin mögliche
 Verstärkung der Chemotherapie-
 induzierten Granulozytopenie
- Kein Einsatz von Brivudin während
 der Verabreichung von 5-FU auf-
 grund möglicher Erhöhung der Ser-
 umspiegel von 5-FU und erhöhter
 Toxizität.

Bei HIV-positiven Patient*innen mit
 schlechter Immunitätslage und/oder
 koinzidenten Infektionen oder Mali-
 gnomen, bzw. schlechtem Allgemein-
 zustand empfiehlt sich ein der Situa-
 tion angepasstes Vorgehen (z.B. Pallia-



ANAL CANCER
AWARENESS

© Adobe Stock

Am 18. März 2021 war Anal Cancer Awareness Day

tion, reduzierte Strahlendosis, verlängerte Applikationsintervalle der Radiochemotherapie, Verzicht auf Mitomycin, ggf. frühzeitige Infektophylaxen bereits vor Einleitung der Radiochemotherapie).

Das jeweilige therapeutische Vorgehen soll in enger Absprache zwischen HIV-Behandler*in, Onkologie, Radioonkologie und Chirurgie unter Berücksichtigung der Patientenwünsche erfolgen und ist bei Änderung des Zustandes jeweils neu zu überdenken.

HPV-IMPfung

Eine therapeutische Wirkung der prophylaktischen Impfstoffe bei bereits vorliegenden HPV-Infektionen bzw. bei bereits vorhandenen HPV-bedingten Läsionen ist bisher in kontrollierten Studien nicht nachgewiesen. Darüber hinaus lassen auch theoretische Überlegungen zum Wirkmechanismus der Impfung keinen Effekt der prophylaktischen HPV-Impfstoffe bei bereits vorliegenden Läsionen erwarten. Eine 2018 publizierte kontrollierte Phase-3-Studie an HIV-positiven Patienten, die 27 Jahre oder älter waren, wurde vorzeitig gestoppt, da der quadrivalente Impfstoff weder neue persistierende anale Infektionen verhinderte, noch einen Einfluss auf auffällige anale zytologische Befunde oder auf histologisch bestätigte hochgradige AIN (bHSIL, high grade squamous intraepithelial lesion on histologic analysis of anal biopsies) hatte. Zur Wirkung der prophylaktischen HPV-Impfstoffe bei Patienten mit invasivem Analkarzinom gibt es bisher keine Studien. Daher soll eine HPV-Impfung mit dem Ziel eines therapeutischen Nutzens im Rahmen der Behandlung des Analkarzinoms **nicht** erfolgen. Im Einzelfall kann man die HPV-Impfung erwägen, um dadurch einen

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

Legende: Untersuchungen in Klammern sind für Patient*innen mit erhöhtem Risiko empfohlen. Dies umfasst alle Patient*innen mit Analkarzinom ab Stadium IIB sowie stadienunabhängig alle HIV-positiven und anderweitig immunkompromittierten Patient*innen.

¹gilt ab Stadium IIA, für Analrandkarzinome nach Radiochemotherapie und für Analkanalkarzinome unabhängig von der primären Therapie.

*CAVE: Die PET-Untersuchung ist im Rahmen der Diagnostik bei Analkarzinomen nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).

Tab 3 **Nachsorgeuntersuchungen bei Patient*innen mit Analkarzinom nach erfolgreichem Therapieabschluss einer Behandlung in kurativer Intention**

Schutz vor zukünftigen, bisher nicht stattgehabten Infektionen mit durch die Impfung abgedeckten HPV-Typen zu bewirken. Ein solche Impfung ist off-label, d.h. die Patient*innen sind darüber aufzuklären, dass es sich um eine Maßnahme handelt, die nach aktueller klinischer Studienlage keinen therapeutischen Nutzen bezüglich des Analkarzinoms und auch keinen Nutzen hinsichtlich einer Prophylaxe zukünftiger sonstiger HPV-assoziiierter anogenitaler Läsionen hat.

NACHSORGE

Die Nachsorge beginnt unabhängig vom Krankheitsstadium mit erfolgreichem Abschluss einer Behandlung in kurativer Intention. Nach primärer Radiochemotherapie beginnt sie nach Feststellung einer vollständigen lokoregionalen Remission (und somit 26 Wochen nach Beginn der Behandlung) und beinhaltet Anamnese sowie klinisch-instrumentelle und bildgebende Untersuchungen.

Zur Response-Evaluation nach kombinierter Radiochemotherapie soll eine klinische Untersuchung (digital-

rektale Untersuchung, Proktoskopie) 11 Wochen, 18 Wochen und 26 Wochen nach Beginn der Radiochemotherapie erfolgen. Die Indikation zur Durchführung weiterführender Diagnostik (Gewebeprobe mit histopathologischer Untersuchung, weiterführende Bildgebung) soll bei Verdacht auf einen residuellen lokalen Tumor (stabiler Befund, reduzierter, aber persistierender Lokalbefund) frühestens 26 Wochen nach Beginn der kombinierten Radiochemotherapie gestellt werden.

Dr. Franz Mosthaf
Kriegsstraße 236 · 76135 Karlsruhe
www.Onkologie-ka.de

Literatur:
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hiv-assoziiertes-analkarzinom/@@guideline/html/index.html>