

Das HPV-assoziierte Analkarzinom und seine Vorstufen

Andreas SALAT

Malignome Anus

- Histologie:
 - Plattenepithelkarzinom (C21.0, C44.5)
 - HPV assoziiert (90%) versus HPV-negativ
 - Adenokarzinom (C20.0)
 - Melanom (C43.5)
 - Paget-Karzinom
- Lokalisation
 - Analrand versus Analkanal

Malignome Anus

- Histolog
- Platter
- HPV
- Adeno
- Melan
- Paget-
- Lokalisa
- Analra



Epidemiologie

- HPV Hochrisiko Typen
 - Etwa 30 im Analbereich bekannt, überwiegend HPV 16
 - Sexuell übertragen, lebenslang Kontakt nicht verhinderbar
 - Primärinfektion 16.-25. Lj., Persistierende Infektionen (>30. Lj.)
 - Lange Latenz
- Häufigkeit:
 - Frauen > Männer
 - 2 Häufigkeiten
 - Frauen > 60.Lj., Männer 40.-50.Lj.
 - Inzidenz steigend (1,2/100000 EW/Jahr, etwa 90 neue Fälle jährlich)

Pathophysiologie

- Risikofaktoren
 - Immunschwäche
 - HIV-Infektion
 - Organtransplantation
 - Rauchen
- Cancerogenität
 - HPV-Protoonkogene E6 und E7 greifen p53 und rb an
 - Eingriff in den Zellzyklus
 - Verhinderung der Apoptose
 - Blockade der zellulären Reparaturmechanismen

Symptome

- Zunehmende Probleme mit Hämorrhoiden
- Neu aufgetretene und palpable Massen
- Rötliche Verfärbungen (bowenoide Läsionen)
- Imperativer Pruritus ani
- Kontinenzprobleme
- Blut am Papier
- Fötor bei Reinigungsproblemen (Ekzem)
- Schmerzen selten, erst spät auftretend
- Oftmals asymptomatischer Zufallsbefund

Differentialdiagnose

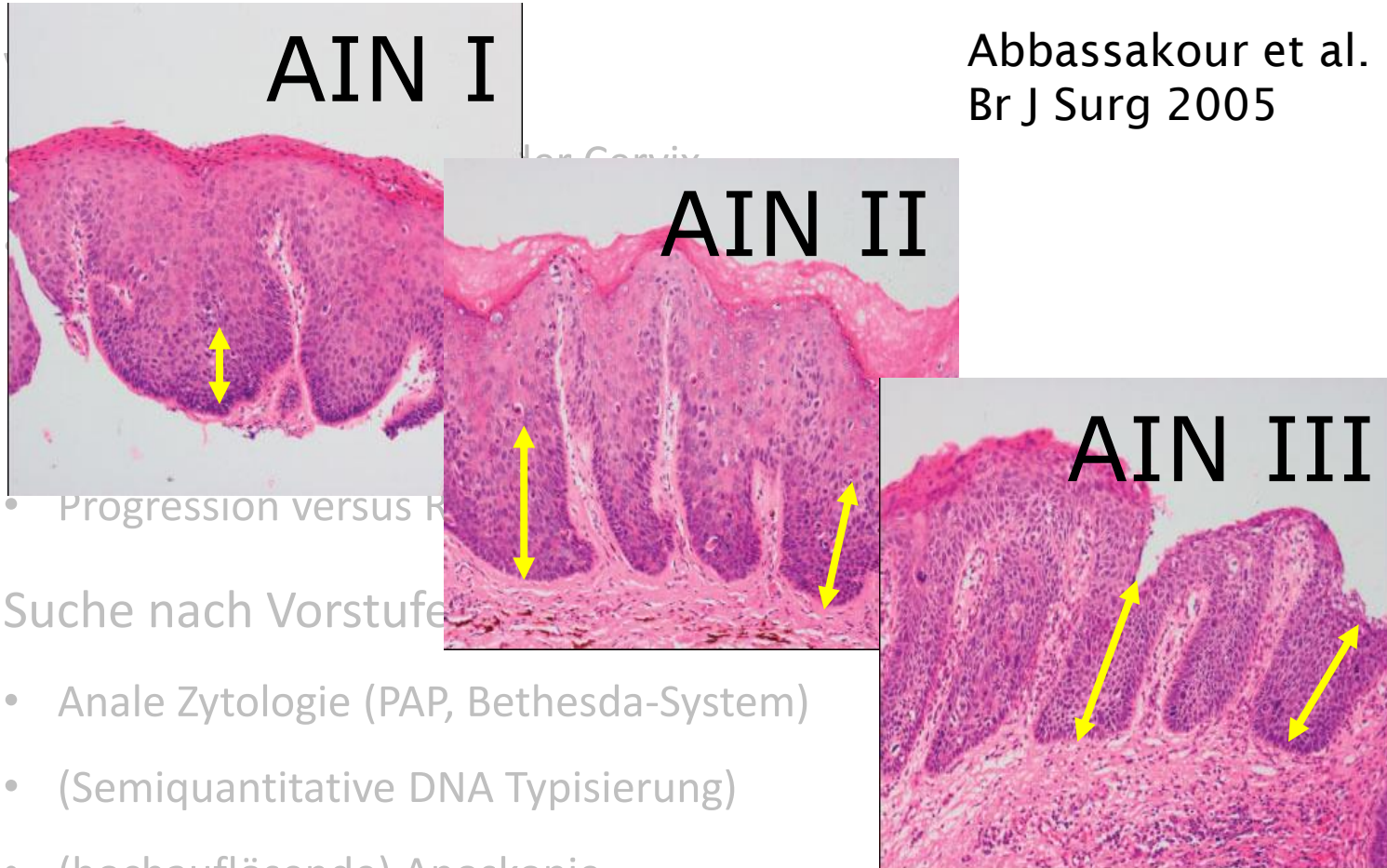
- Condylomata acuminata
- AIN
- Hämorrhoiden
- Condylomata lata
- Chronisches Ekzem
- Entzündete Marissen
- Chronische Analfissur, nicht abheilend, atypische Lokalisation
- Analvenenthrombosen

Entstehung

- Vorstufen
 - Analog zu Vorstufen an der Cervix
 - Anale intraepitheliale Neoplasie
 - Drei Schweregrade (AIN I-III)
 - Hochgradige AIN ist Präkanzerose
 - Progression versus Regression
- Suche nach Vorstufen und deren Therapie ist Krebsprävention
 - Anale Zytologie (PAP, Bethesda-System)
 - (Semiquantitative DNA Typisierung)
 - (hochauflösende) Anoskopie

Entstehung

Abbassakour et al.
Br J Surg 2005



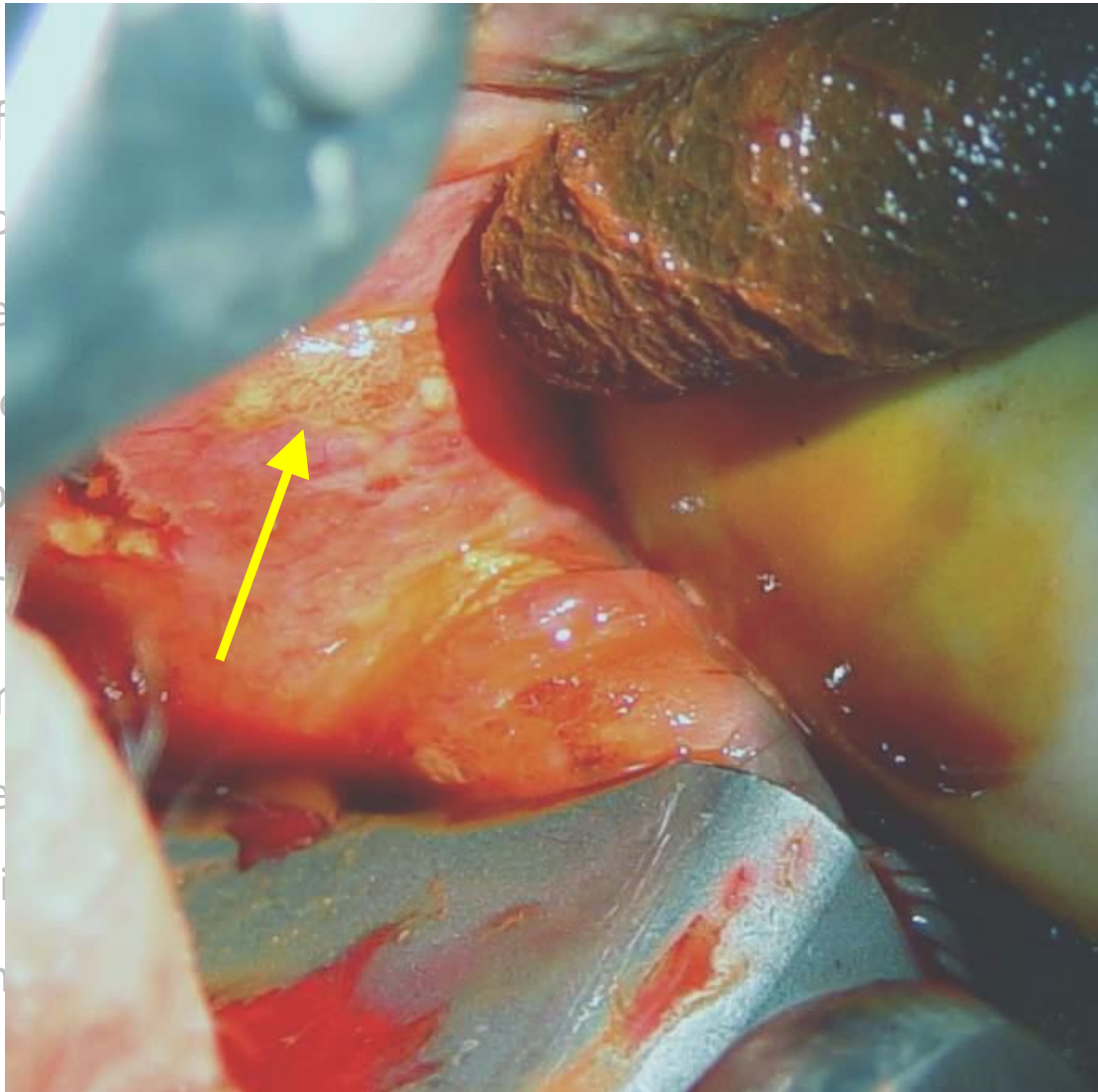
- Progression versus Regression
- Suche nach Vorstufen
 - Anale Zytologie (PAP, Bethesda-System)
 - (Semiquantitative DNA Typisierung)
 - (hochauflösende) Anoskopie

Entstehung

- Vorstufen
 - Analog zu Vorstufen an der Cervix
 - Anale intraepitheliale Neoplasie
 - Drei Schweregrade (AIN I-III)
 - Hochgradige AIN ist Präkanzerose
 - Progression versus Regression
- Suche nach Vorstufen und deren Therapie ist Krebsprävention
 - Anale Zytologie (PAP, Bethesda-System)
 - (Semiquantitative DNA Typisierung)
 - (hochauflösende) Anoskopie

Entstehung

- Vorstuf
- Analo
- Anale
- Dro
- Ho
- Progr
- Suche r
- Anale
- (Semi
- (hoch



vention

Behandlung AIN

- AIN I wie Feigwarzen
 - Lokal destruktiv (N2, Kaustik, Laser)
 - Immunmodulatorisch (Imiquimod)
 - Katechine
- AIN II und III (<Tis)
 - patientenorientiert
 - Abtragung
 - Imiquimod 5% Creme
 - 35% TCA auf die Läsion
- AIN III (Tis)
 - Lokale Resektion im Gesunden

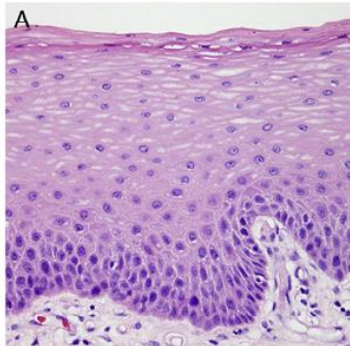
Klinische Primärdiagnostik

- Anamnese
 - Immunsuppression, frühere oder bestehende HPV-assoziierte Erkrankungen (Feigwarzen, auffälliger PAP zervikal, Konisation), Sexualanamnese
- Rektale Digitaluntersuchung
 - Verschiebbarkeit, Lokalisationsbeschreibung
 - Infiltration des Sphinkters, der Vagina
- Anoskopie mit Biopsie
 - p16, Ki67, isH-HPV

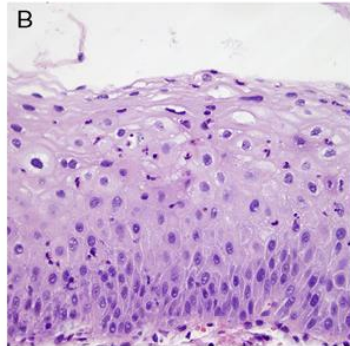
Klinische Primäragnostik

- Anam
- Imm
- Erkr
- Sext
- Rekta
- Vers
- Infil
- Anosl
- p16

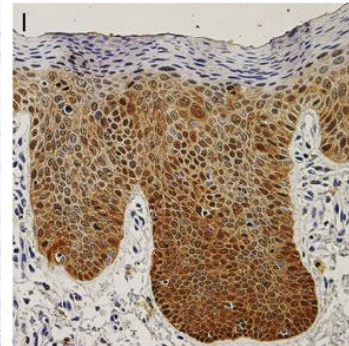
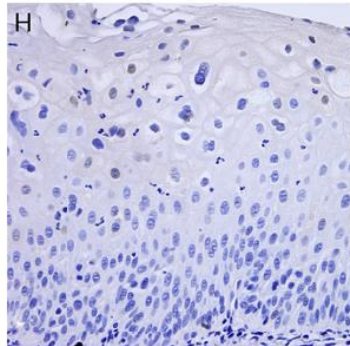
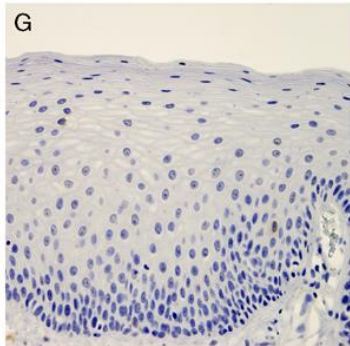
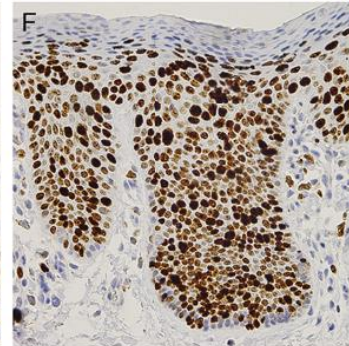
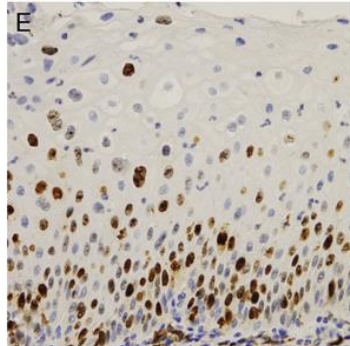
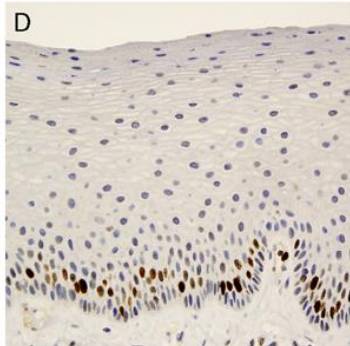
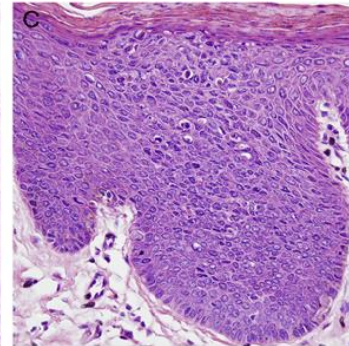
BENIGN SQUAMOUS MUCOSA



AIN1



AIN3



rte
ion),

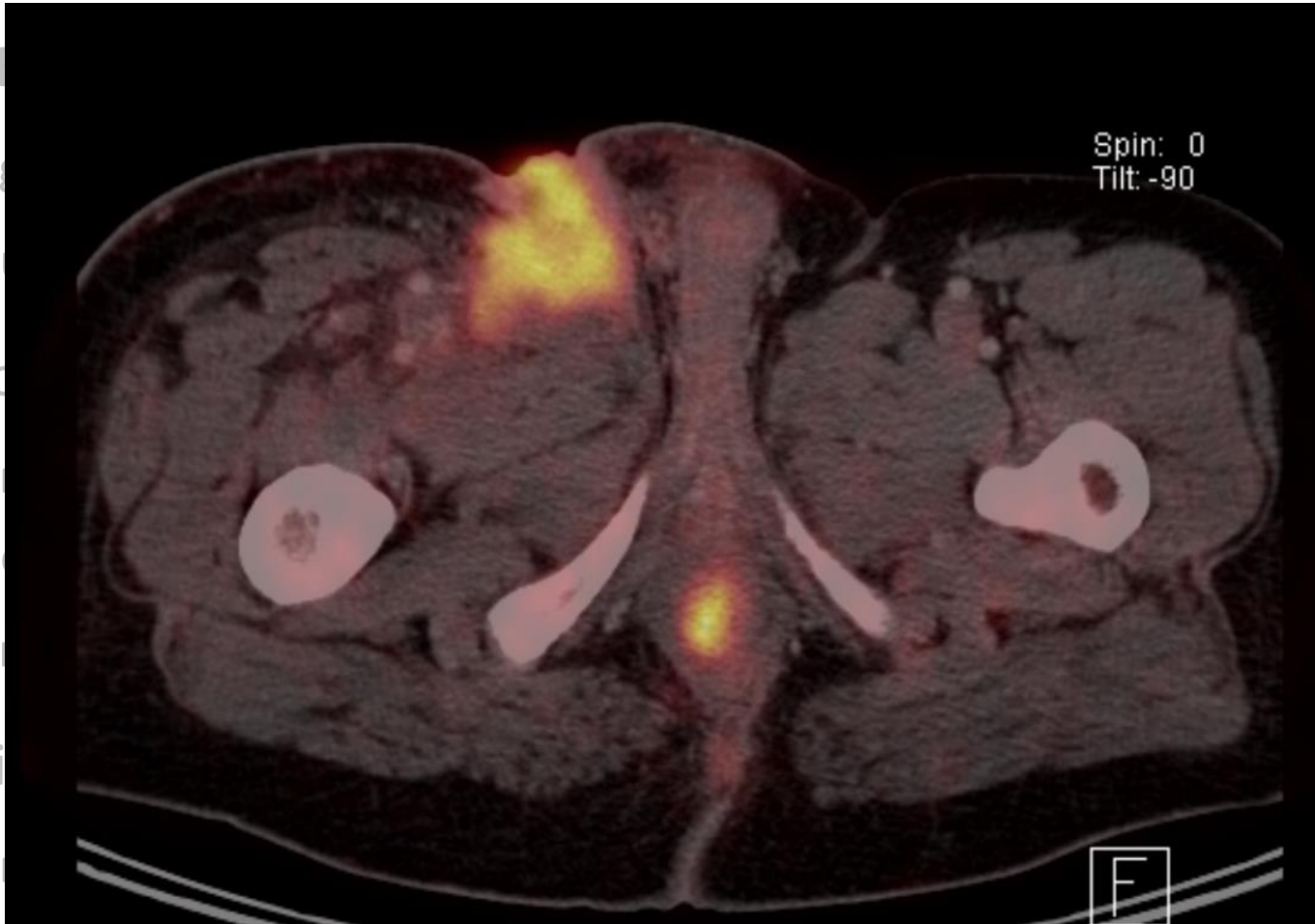
Pirog et al.
Am J Surg
Pathol 2010

Zusatzdiagnostik

- MR-Becken
 - Regionale Lymphknoten, Ausdehnung und Infiltration
 - Beurteilung einer eventuellen Resektabilität
- Fusions-PET-CT
 - Korrelation stoffwechselaktiver (suspekter) Areale mit Lymphknoten oder Tumormassen (Primärtumor, Metastasen)
 - Verlaufsbeurteilung des Therapieansprechens
- (Fusions-PET-MR)
 - Kombiniert Vorteile beider Untersuchungen, kaum verfügbar

Zusatzdiagnostik

- MR-
• Re
• Be
• Fusi
• Ko
od
• Ve
• (Fusi
• Ko



en

Zusatzdiagnostik

- MR-Becken
 - Regionale Lymphknoten, Ausdehnung und Infiltration
 - Beurteilung einer eventuellen Resektabilität
- Fusions-PET-CT
 - Korrelation stoffwechselaktiver (suspekter) Areale mit Lymphknoten oder Tumormassen (Primärtumor, Metastasen)
 - Verlaufsbeurteilung des Therapieansprechens
- (Fusions-PET-MR)
 - Kombiniert Vorteile beider Untersuchungen, kaum verfügbar

Stadien-Einteilung

- Tis: auf die Mukosa/Anoderm beschränkt, T1: bis 2 cm, T2: >2 und <5cm, T3: >5cm, T4: Infiltration umliegender Organe (Urethra, Blase, Vagina)
- N1: Lymphknotenbefall perirektal, extern iliakal und/oder intern iliakal, Leiste
- N2: Lymphknotenbefall iliakal und/oder Leiste auf der Tumorseite
- N3: Lymphknotenbefall perirektal und Leiste, und/oder iliakal beidseits, und/oder Leiste beidseits
- M1: Metastasen Leber, Lunge
- Stage
 - I: T1, N0, M0
 - IIA: T2, N0, M0, IIB: T3, N0, M0
 - IIIA:T1 oder T2, N1,M0
 - IIIB: T4, N0, M0
 - IIIC: T3 oder T4, N2 oder 3, M0
 - IV: M1

Behandlung Analkarzinom 1. Wahl

- Kombinierte Chemo/Radiatio (nach Nigro)
 - Intensitätsmodulierte Strahlentherapie lokoregional 50 bis 60 Gy (2x3 Wochen)
 - Kombination mit
 - 5-FU (750-1000mg/m² d1-5 und d29-33) und
 - Mitomycin C (10-15mg/m² d1 und d29)
 - Gute Verträglichkeit, ambulant durchführbar
 - Sehr gutes Ansprechen, „Sonnenbrand“ lokal, radiogene Proktitis
 - Erfolgsbeurteilung nach bis zu 6 Monaten Zuwartezeit

Behandlung Analkarzinom 1. Wahl

- Lokale Resektion
 - Bei bis zu T3 großen Analrandkarzinomen mit oder ohne plastische Deckung möglich
 - Sicherheitsabstand 2cm
 - Sphinktererhalt!
 - Bei T1 Analkanalkarzinomen
 - z.B. Exzisionsbiopsie in sano, Zufallsbefund
- KEINE Indikation für Induktions oder adjuvante Chemotherapie!

Ergebnisse CRT

- Bei 80% nach kompletter CRT kein klinisch fassbarer Resttumor
- 5a-Überleben bei T1 oder T2, N0: 80%
- 5a-Überleben bei >T2 und N+: 50%
- Schlechte Prognose in den seltenen M1-Situationen

Behandlung Analkarzinom 2. Wahl

- Abdominoperineale Rektumexstirpation
 - Bei Therapieversagen der CRT (salvage)
 - Wenn keine Strahlenreserve über
 - Nach Vorbehandlung anderer Malignome in der Region
 - Definitives Kolostoma
 - Hohe Infektionsraten des perinealen Zugangs
 - Myokutaner Rektus abdominis Lappen
 - „großer Eingriff“
- Systemische Therapie
 - Wenn CRT nicht möglich oder R0-Resektion nicht erzielbar

Nachsorge

- In den ersten beiden Jahren
 - Alle 3-MO klinisch und TU-Marker (SCC und Cyfra)
 - Alle 6 Monate Bildgebung (MR, CT Throax und Abdomen)
- 3.-5. Jahr: alle 6 Monate klinisch, Bildgebung jährlich
- Hinweisen auf erhöhte Inzidenz anderer HPV-assoziiierter Malignome (gynäkologische Kontrollen!)

Offene Fragen

- Wie effektiv kann das/die derzeit angewandte Screening/Früherkennung (anale Zytologie, HRA) mit adäquater Folgetherapie das Auftreten des Karzinoms verhindern?
- Braucht jedes T1-Karzinom eine prophylaktische Bestrahlung des Lymphabflussgebietes?
- Bringt die Zugabe eines EGFR-AK zur kombinierten Chemo/Radiatio einen zusätzlichen Therapieerfolg in der Primärtherapie?
- Welchen Stellenwert hat der EGFR-AK im palliativen Setting?

TAKE HOME Message

- Analkarzinom ist eine Infektionskrankheit und generell selten
- definierte Risikogruppen
- gute Behandlungsergebnisse
- Zentrumserkrankung
- Screening/Früherkennung möglich
- Effektive Impfung vorhanden
- Deutlicher Rückgang zu erwarten

- Bei Fragen steht das TU-Board Analkarzinom des Comprehensive Cancer Center (CCC) der Meduni Wien gerne mit Rat und Tat zur Verfügung
- www.ccc.ac.at
- Leiter des TU-Boards:
ao. Univ. Prof. Dr. Andreas Salat
andreas.salat@meduniwien.ac.at
+43-1-40400-56210