

Analkarzinom

Management des lokalisierten Plattenepithelkarzinoms des Analkanals

Das Management des Plattenepithelkarzinoms des Analkanals (Analkarzinom) ist ein Paradebeispiel für eine multidisziplinäre und funktionserhaltende Behandlung. Das Ziel ist die lokale Tumorkontrolle mit Kontinenzerhalt. Seit den 80-er Jahren ist die Radio-Chemotherapie (RT-ChTh) mit 45-60Gy und Mitomycin-C (MMC)/5-FU Standard. Selten ist eine Salvage-Operation notwendig.

+ La gestion du carcinome squameux du canal anal (cancer anal) est un excellent exemple d'un traitement multidisciplinaire et de conservation de la fonction. Le but est le contrôle local de la tumeur avec la préservation de la continence. Depuis les années 80, la radio-chimiothérapie (RT-ChTh) avec de la mitomycine C et 45-60Gy (MMC) norme/5-FU est devenu standard. Rarement une chirurgie de sauvetage est nécessaire.

In den letzten Jahren hat sich im Management des Analkarzinoms vieles verändert. Als Hauptrisikofaktor wurde der humane Papillomavirus (HPV) identifiziert, und eine Vakzination bei Mädchen und Knaben wird diskutiert und insbesondere in den USA auch durchgeführt. Das Vorliegen von HPV-DNA und p16 haben prognostische Bedeutung. In der Diagnostik haben sich PET-CT und MRI als zuverlässige Staging-Methoden erwiesen. Wichtigste Neuerungen in der Therapie sind die Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT) zur Schonung der Risikoorgane sowie Toxizitätsreduktion, die Etablierung der kontinuierlichen RT. Cisplatin/5-FU kann als Alternative zu MMC/5-FU mit ähnlich guter Komplettremission und etwas weniger Hämatoxizität verwendet werden, allerdings fand sich in einer Studie (6) eine höhere Kolostomierate. Viele Langzeitüberlebende erfahren die Spätfolgen der Therapie, und gastrointestinale Symptome wie Inkontinenz können ein permanentes Stoma erfordern oder die Lebensqualität beeinflussen. Auf die frühzeitige Identifikation und Behandlung von Spätsymptomen sollte mehr Gewichtung gelegt werden.

Das Analkarzinom wird vom Perianalkarzinom abgegrenzt. Das Analkarzinom ist selten (Inzidenz 1.7/100 000), das mittlere Alter liegt bei 60 Jahren und zwei Drittel sind Frauen (1). 85% der Analkarzinome sind Plattenepithelkarzinome, 10% Adenokarzinome. Dieser Artikel handelt vom lokalisierten Plattenepithelkarzinom des Analkanals.

Pathologie

Die Nomenklatur von 2012 unterteilt die Präkanzerosen in low-grade (LSIL) und high-grade (HSIL) squamous intraepithelial lesion (1). Die LSIL entspricht dem AIN I (anale intraepitheliale Neoplasie I), und die HSIL kann in AIN II und AIN III eingeteilt



PD Dr. med.
Christoph Oehler
Chur

werden. Minimal invasive Karzinome (Tiefe < 3 mm ab Basalmembran, Länge < 7 mm) werden superficially invasive squamous cell carcinoma (SISCCA), grössere Karzinome invasive Analkarzinome genannt. Das Analkarzinom wird beschreibend mit histologischem Muster angegeben (Zellgrösse, basaloide Merkmale, Keratinisierungsgrad, Begleit-Präkanzerose).

Risikofaktoren

Hauptrisikofaktor für das Analkarzinom ist das sexuell übertragbare HPV. Am häufigsten nachweisbar sind HPV-16 (73%), HPV-18 (3.4-7%) und HPV-6/11/31 (1.4-4.1%). Das HPV persistiert in 1% der infizierten Personen, gefördert durch häufigen Sexualpartnerwechsel oder Analverkehr, und es können sich Präkanzerosen entwickeln. Bei immunsupprimierten Patienten (z.B. HIV-Infizierten oder Patienten unter Immunsuppression nach Organtransplantation) ist die HPV-Persistenz erhöht. Rauchen ist ein weiterer Risikofaktor. Beim Analkarzinom gibt es bisher keine Screening-Empfehlung für Risikogruppen. Die amerikanische FDA empfiehlt die HPV-Vakzination bei Knaben und Mädchen, da eine quadrivalente Vakzination (6/11/16/18) die Entwicklung von LSIL um 50% reduzierte.

Prognostische Faktoren

HPV-DNA und der Surrogatmarker p16 haben prognostische Bedeutung. 80% der Analkarzinome sind HPV-DNA positiv, 80-90% p16 positiv, und eine gleichzeitige Expression korreliert mit einem längeren Gesamt- und progressionsfreien Überleben. Ein p16-Score > 244 (15% der Patienten) kann mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert sein. HPV-assoziierte Karzinome behalten einen p53 wild-type, was das gute Ansprechen auf RT-ChTh erklärt (2). Ein hohes Verhältnis von Ki67 zur EGFR-Expression oder ein tiefes Hämoglobin vor (< 130 g/L) und unter (< 121 g/L) Therapie sind negative prognostische Faktoren.

Diagnostik und Staging

Symptome des Analkarzinoms sind Blutabgang (45%), Schmerzen oder ein Fremdkörpergefühl (30%). Die Diagnosestellung erfolgt histologisch. Die Aufarbeitung umfasst die Erhebung der Risikofaktoren, die Untersuchung der Leisten und die digital-rektale Exa-

Therapie

Die RT-ChTh mit MMC/5-FU hat in allen Stadien seit den 80-er Jahren die Chirurgie als Standardtherapie abgelöst (Tabelle 1) (3-8). Randomisierte Studien mit mehrheitlich T3-4N1 Analkarzinomen zeigten eine lokale Tumorkontrolle von 66–69% mit RT-ChTh und 43–55% mit RT alleine (3, 4). Frühe Stadien (T1-2N0) waren in den randomisierten Studien unterrepräsentiert. In retrospektiven Studien erreichte die RT-ChTh eine lokale Tumorkontrolle von annähernd 100% (T1) oder 83–85% (T2) verglichen mit 81–88% (T1 N0), 91% (Tis, T1 < 1 cm, N0) oder 70–78% (T2) mit RT alleine. Die 3D-konformale Radiotherapie (3D-CRT) mit ChTh kann toxisch sein mit Grad 3–4 Myelosuppression, Dermatitis oder Diarrhoe in bis zu 73% (7). Weiter kann es zu Proktitis mit Stuhldranggefühl, Flatulenz und Tenesmen, als auch Zystitis-/Urethritis-Symptomatik mit Pollakisurie und Dysurie kommen. HIV-Positivität ist keine Kontraindikation für die RT-ChTh. Insgesamt resultiert die RT-ChTh in einem äquivalenten Tumorsprechen und Gesamtüberleben, jedoch erhöhter Rezidivrate (9). Bei

Patienten mit einem initialen CD4 Wert < 200/mm³ ist die Toxizität erhöht und eine MMC Dosisreduktion angemessen.

Radiotherapie

Die IMRT gilt aufgrund der RTOG 0529 Studie als Standardmethode beim Analkarzinom (10). Sie resultiert verglichen mit der 3D-CRT in einer Schonung der Risikoorgane wie Haut, Weichteilgewebe, Dünndarm, Blase, Femurköpfe, externe Genitalien sowie Knochenmark und somit geringerer Toxizität. Neuere Methoden wie die RapidArc RT erreichen eine verbesserte Dosishomogenität im Planungsvolumen (PTV) sowie eine verkürzte Behandlungszeit. Grundsätzlich besteht eine Dosis-Wirkung Beziehung bis 54Gy–60Gy. Dosen über 60Gy zeigten keinen zusätzlichen Nutzen (8). Der HPV-Status wird noch nicht zur Dosisanpassung empfohlen.

Bestrahlungsvolumen und Dosierungen: Radioonkologen finden Zusammenfassungen von Planungsvolumen und Dosierungen in Atlanten (RTOG, AGITG) und Leitlinien (NCCN, ESMO) (Tabelle 2) (2, 11, 12).

Bestrahlungsdauer: Ein split-course Schema oder ungeplante RT-Unterbrüche resultieren in einer schlechteren Tumorkontrolle. Es besteht eine inverse Korrelation zwischen der Gesamtbehandlungsdauer und dem langfristig kolostomiefreien Überleben. Es wird angenommen, dass eine Induktions-ChTh dieses verschlechtert.

Elektive inguinale Lymphknotenbestrahlung (INRT): Die INRT ist Standard, ein Weglassen bei T1-2N0 Tumoren wird jedoch diskutiert. Ohne INRT beträgt das Risiko für inguinale Rezidive 7.5–16% (T1-2N0) oder 30% (T3-4N0) in der prä-PET-CT Ära. Mit

TAB. 1 Randomisierte Studien mit Radio-Chemotherapie für das Analkarzinom

Studie	Pat	Behandlungsarm	LRC (5J)	CFS (5J)	PFS (5J)	DFS (5J)	Os (5J)
UKCCCR ACT I (1996)	585	RT + 5-FU/MMC	66	47		69	42
		RT alleine	43	37		58	36
EORTC (Bartelink 1997)	110	RT + 5-FU/MMC	68	72	60		58
		RT alleine	50	40	44		53
RTOG 87-04 (Flam 1996)	310	RT + 5-FU		59 (4J)		51 (4J)	68 (4J)
		RT + 5-FU/MMC		71 (4J)		73 (4J)	75 (4J)
RTOG 98-11 (Ajani 2008)	644	RT + 5-FU/MMC	75	90		60	75
		Induktion-Cisplatin → RT + 5-FU/Cisplatin	67	84		54	70
ACT II (James 2013)	940	RT + 5-FU/MMC	89		73		
		RT + 5-FU/Cisplatin	87		72		
		RT + 5-FU/MMC → adjuvant 5-FU/Cisplatin	88		73		
		RT + 5-FU/Cisplatin → adjuvant 5-FU/Cisplatin	88		74		
ACCORD-03 (Peiffert 2012)	307	Induktion-5-FU/Cisplatin → RT (Standard Boost) + 5-FU/MMC	72 (LC)	70		64	77
		Induktion-5-FU/Cisplatin → RT (Hochdosis Boost) + 5-FU/MMC	88 (LC)	82		78	89
		RT (Standard Boost) + 5-FU/Cisplatin	84 (LC)	77		67	81
		RT (Hochdosis Boost) + 5-FU/Cisplatin	78 (LC)	73		62	76

5FU, 5-fluorouracil; ACT, Anal Cancer Trial; CFS, colostomy-free survival; DFS, disease-free survival; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; LRC, locoregional control; LC, local control; MMC, mitomycin C; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RT, Radiotherapie; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; UKCCCR, United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research.

TAB. 2 NCCN Leitlinien für Bestrahlungsvolumen für das Analkarzinom

PTV	Dosis (Gy)
Primärtumor und positive Lymphknoten	54– 59.4 / 1.8
Pelviner Lymphabflusses caudal bis Unterrand Sakroiliacalgelenk	45 / 1.8
Pelviner Lymphabfluss cranial - bis LWK5/SWK1 (Frühkarzinom) - bis Aortenbifurkation (Fortgeschrittenes Stadium)	30.6 / 1.8
Inguinale Lymphknoten	36 / 1.8
PTV, planned target volume; Gy, Gray.	

mination (DRE) zur lokalen Beurteilung und des Sphinktertonus, die Endosonografie, das Becken-MRI, das thorako-abdominale CT oder PET-CT und eine gynäkologische Untersuchung. Die Stadieneinteilung basiert auf der TNM-Klassifizierung. Bei Diagnosestellung sind 25% der Analkarzinome im Stadium I, 52% im Stadium II, 17% im Stadium III und 6% im Stadium IV. Die Tumordinfiltrationstiefe kann am besten mit der Endosonografie (T1) und dem MRI (T2-4) erkannt werden. Die gynäkologische Untersuchung dient dem Ausschluss einer Scheideninfiltration und eines Zervixkarzinomes. Das PET-CT (99% Sensitivität) führt verglichen mit dem CT in 41% der Patienten zu einer TNM-Änderung (1). Eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie wird trotz hoher Sensitivität nicht routinemässig empfohlen. Bei HIV-positiven Patienten ist wegen falsch-positiven PET-Befunden eine Biopsie empfohlen.

TAB. 3 Nachsorgeempfehlungen für das Analkarzinom

Parameter	ASCRS (2008)	UK ACT II (2009)	NCCN (2015)	ESMO (2014)
Anamnese und Klinik, DRE, Anoskopie, Proktoskopie, inguinale Lymphknoten	Nach 6-12 Wochen, dann alle 3-6 Mte	1J: alle 2 Mte 2J: alle 3 Mte 3-5J: alle 6 Mte	Nach 8-12 Wochen, dann alle 3-6 Mte für 5J	Nach 8 Wochen, dann 1-2J: alle 3-6 Mte 3-5J: alle 6-12 Mte (Hochrisikopatienten)
CT Thorax-Abdomen-Pelvis	Fortgeschrittene Stadien	1J. Alle 6 Mte 2-3J: jährlich	Hochrisikopatienten: nach 6 Mte, 9 Mte, 1J, 2J, 3J	Nicht empfohlen
MRI Becken	Nicht empfohlen	Hochrisikopatienten oder residuellemr Tumor: Alle 6 Mte	Nicht empfohlen	Alle 6 Mte bis 3J (von einigen empfohlen)
Biopsie	kontrovers	Nicht diskutiert	Nicht empfohlen	Nur suspekte Läsionen

ACT, Anal Cancer Trial; ASCRS, American Society of Colorectal Surgeons; ESMO, European Society for Medical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network. Hochrisikopatienten sind definiert als T3-4, N1, residueller Tumor.

der INRT wird das isolierte inguinale Rezidivrisiko auf 1-2% reduziert. Das PET-CT mit einem negativ-prädiktiven-Wert von 100% und die Sentinel-Lymphonodektomie können helfen, Patienten mit T1-2N0 Stadien für einen INRT-Verzicht zu selektionieren.

Brachytherapie: Die Brachytherapie ermöglicht, 2-3 Wochen nach externer RT lokal eine hohe Dosis zu verabreichen (1). Die Brachytherapie kann entweder mittels interstitiellen low-dose-rate (LDR-) Implantaten mit 10-25Gy über 3-4 Tage oder mittels high-dose-rate (HDR-) Iridium-192 Quellen via Afterloading-System von intraluminär her oder interstitiell mit 2x4-6Gy oder 7x2Gy appliziert werden. Es können die Proktitisrate und die Tumorkontrolle verbessert werden.

Chemotherapie

Die RT-ChTh mit MMC und kontinuierlich 5-FU in Woche 1 und 5 (MMC 10 mg/m² und 5-FU 4x1000 mg/m²) wurde mit drei Studien etabliert [3-5]. Die Zugabe von MMC zu 5-FU ist mit einer erhöhten Hämatoxizität bis Grad V (2.7%) verbunden (5). Deswegen wurde Cisplatin als Alternative untersucht. Weder die RTOG 98-11 noch die ACT II Studie zeigten einen Vorteil für Cisplatin/5-FU (6, 7). Die Kombination von MMC/Cisplatin kann aufgrund erhöhter Toxizität nicht empfohlen werden. Capecitabine wurde untersucht und wird in den NCCN Leitlinien als Alternative zu 5-FU aufgeführt. Eine Induktions-ChTh zeigte keinen Vorteil (8). Die Kombination ChTh / Cetuximab ist zu toxisch.

Nachsorge

Im 1. Jahr wird eine klinische und endosonografische Kontrolle nach 6 Wochen und alle 3 Monate, im 2. Jahr alle 3-6 Monate, im 3.-5. Jahr alle 6-12 Monate empfohlen (2) (Tabelle 3). Eine Biopsie kann bei suspektem Befund vorgenommen werden und sollte wegen Wundheilungsstörung nicht zu früh erfolgen. Der optimale Zeitpunkt zur Evaluation des kompletten Ansprechens liegt eher bei 26 Wochen statt 11 Wochen (ACT II). Im Falle eines Lokalrezidivs, meist innerhalb von 3 Jahren (10-30%), ist eine Salvage-Operation indiziert. Eine Kontrolle mittels CT Thorax-Abdomen oder optional PET-CT/MRI wird in Risikosituationen alle 6-12 Monate für 3 Jahre empfohlen.

Langzeitüberlebende erfahren die Spätfolgen der RT-ChTh. Lebensqualität, Sozialleben und Selbstwertgefühl können durch Stuhl-dranggefühl und Inkontinenz, Diarrhoe, Nausea, Flatulenz oder Gesässschmerzen vermindert sein. Die Sexualfunktion wird bei Frauen und Männern durch die Bestrahlung negativ beeinflusst

mit Dysfunktion wie Dyspareunie, aber auch vermindertem sexuellen Interesse und Attraktivität. Langzeitkomplikationen umfassen anale Ulzera, Strikturen, Stenosen oder Fisteln. Studien zeigen, dass mehr Gewichtung auf die Identifikation und Behandlung dieser Symptome gelegt werden sollte (1).

PD Dr. med. Christoph Oehler

Klinik für Radio-Onkologie
Kantonsspital Graubünden
Christoph.Oehler@ksgr.ch

Take-Home Message

- ◆ Ziel der Behandlung ist die lokale Tumorkontrolle mit Kontinzenzerhalt
- ◆ Die Radio-Chemotherapie mit IMRT und mindestens 45 -50.4 Gy und Boost von 15 – 20 Gy, kombiniert mit MMC/5-FU ist Standardtherapie
- ◆ Die Radio-Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU anstelle von MMC/5-FU hat eine ähnlich gute Komplettremission und Toxizität, etwas weniger Hämotoxizität aber höherer Kolostomieerate.
- ◆ Der Fokus der Nachsorge sollte auf der Erkennung einer Tumorpersistenz nach 26 Wochen und eines Lokalrezidivs innerhalb der ersten 3 Jahre mit Möglichkeit einer Salvage-Operation liegen
- ◆ Mehr Gewichtung sollte auf die frühzeitige Identifikation und Behandlung von therapiebedingten Langzeitsymptomen gelegt werden

Messages à retenir

- ◆ Le but du traitement est le contrôle local de la tumeur avec la préservation de la continence
- ◆ La radio-chimiothérapie avec IMRT et au moins 45 Gy -50,4 et Boost 15-20 Gy, combiné avec MMC/5-FU est le traitement standard
- ◆ La radio-chimiothérapie avec cisplatin/5-FU à la place de MMC/5-FU a montré une aussi bonne rémission complète et une aussi bonne toxicité, un taux de hémotoxicité réduite cependant des taux de colostomie plus élevés.
- ◆ L'objectif du suivi devrait être accordé à la détection d'une persistance de la tumeur après 26 semaines et à une récurrence locale dans les 3 premières années, avec possibilité d'une chirurgie de sauvetage
- ◆ Plus de poids devrait être accordé à l'identification précoce et au traitement des symptômes à long terme liés au traitement

Literatur:

1. Shridhar, R., et al., Anal cancer: current standards in care and recent changes in practice. *CA Cancer J Clin*, 2015. 65(2): p. 139-62.
2. Glynne-Jones, R., et al., Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2014. 25 Suppl 3: p. iii10-20.
3. UKCCCR, Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet*, 1996. 348(9034): p. 1049-54.
4. Bartelink, H., et al., Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*, 1997. 15(5): p. 2040-9.
5. Flam, M., et al., Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*, 1996. 14(9): p. 2527-39.
6. Ajani, J.A., et al., Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008. 299(16): p. 1914-21.
7. James, R.D., et al., Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(6): p. 516-24.
8. Peiffert, D., et al., Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol*, 2012. 30(16): p. 1941-8.
9. Oehler, C., et al., HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*, 2008. 26(15): p. 2550-7.
10. Kachnic, L.A., et al., RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 86(1): p. 27-33.
11. Ng, M., et al., Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83(5): p. 1455-62.
12. Myerson, R.J., et al., Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 74(3): p. 824-30.