Ein vernachlässigtes Problem:

Genitale Dysplasien als bedeutender Risikofaktor des Analkarzinoms

In den letzten Jahrzehnten wurde in einkommensstarken Ländern eine Zunahme der Häufigkeit des Analkarzinoms beobachtet, insbesondere bei Frauen mit vorbestehenden HPV-assoziierten genitalen Dysplasien und Karzinomen. Bei entsprechender Anamnese ist deshalb eine erhöhte Aufmerksamkeit für anale Veränderungen geboten, einschliesslich der Indikation für ein gezieltes Screening.

Leonie Zeeb-Vehling, Christiane Förster, Daniel Dindo

Die Bedeutung des Analkarzinoms bei Frauen

Die Inzidenz des Analkarzinoms beträgt zirka 2 Fälle pro 100 000 Personen, womit es zu den eher seltenen Karzinomen gehört. Die Häufigkeit ist in den vergangenen Jahrzehnten aber deutlich angestiegen (1). Besonders betroffen sind HIV-positive Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) – sie stellen die am stärksten belastete Patientengruppe dar *(Tabelle)*. Auch bei Frauen ist ein markanter Anstieg zu beobachten: Unter 26 analysierten Tumorarten weist das Analkarzinom bei Frauen die am schnellsten zunehmende Inzidenz auf – mit einer jährlichen Steigerung von 3,1% (2). Darüber hinaus zeigt es mit 3,7% pro Jahr auch den europaweit höchsten Anstieg der krebsbedingten Mortalität (3). Ein bedeutender Risikofaktor stellen hochgradige Dysplasien und Karzinome der Zervix und der Vulva dar *(Tabelle)*.

Leonie Zeeb-Vehling
(Foto: zVg)

HPV-Übertragung innerhalb des Genitaltrakts

Wie beim Zervixkarzinom besteht auch beim Analkarzinom ein klarer Zusammenhang mit Hochrisikotypen des humanen Papillomavirus (HPV), insbesondere mit dem Subtyp 16 (4). Während das Zervixkarzinom typischerweise zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr auftritt, liegt der Altersgipfel des Analkarzinoms bei Frauen deutlich höher im Bereich zwischen 55 und 65 Jahren. Mehrere Studien haben eine enge Korrelation zwischen dem Nachweis von Hochrisiko-HPV-Typen in zervikalem und analem Zellmaterial belegt (5). Besonders ausgeprägt ist diese Assoziation bei der Analyse einzelner HPV-Typen, was auf gemeinsame Übertragungswege schliessen lässt. Dabei scheint die Zervix eine mögliche Quelle für die Übertragung auf den Analkanal darzustellen – oder umgekehrt (6). Untersuchungen bei Frauen zeigen zudem, dass Analverkehr allein nicht als primärer Risikofaktor für eine HPV-Infektion im Analkanal zu werten ist. Entweder konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden oder der Einfluss war geringer als beispielsweise die Gesamtzahl der Sexualpartner. Diese Befunde legen nahe, dass eine Übertragung des Virus eher innerhalb des Genitaltrakts erfolgt, insbesondere vom Zervixbereich auf den Anus.

Anales Screening für Risikopatientinnen

Durch anale Screeningprogramme lässt sich die Zahl der Analkarzinome signifikant senken (7). Die anale Screeninguntersuchung umfasst eine jährliche anale Inspektion mittels High-Resolution-Anoskopie (HRA) sowie die Entnahme einer Bürstenzytologie. Derzeit liegt der Fokus des Screenings auf Hochrisikopatienten (HIV-positive MSM), während weibliche Risikopatientinnen oft nicht berücksichtigt werden. Auch bei den Frauen zeigt sich, dass HIV-positive Patientinnen häufiger von Analkarzinomen betroffen sind als HIV-negative Frauen. Interessanterweise zeigen jedoch HIV-negative Frauen mit einem zervikalen HPV16-Nachweis – insbesondere im Alter über 45 Jahren – ein ähnliches Risikoprofil für Analkarzinome auf wie HIV-positive Frauen (8). Daher wäre es gerechtfertigt, zervikal HPV16-positiven Frauen über 45 Jahren unabhängig vom HIV-Status ein anales Screening anzubieten.

Tatsächlich wird die Krankheitslast durch Analkarzinome bei Frauen in einkommensstarken Ländern weitgehend unab-

MERKPUNKTE:

- Die Inzidenz des Analkarzinoms nimmt stetig zu, insbesondere bei Frauen mit HPV-assoziierten genitalen Dysplasien und Karzinomen.
- HPV-induzierte Dysplasien betreffen den Genital- und den Analbereich gleichermassen.
- Eine spezialisierte anale Untersuchung sollte integraler Bestandteil des gynäkologischen Screenings bei Risikopatientinnen sein.
- Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen und Proktologen optimiert die Risikoerfassung und die Therapieerfolge.

Tabelle:
Risikofaktoren und Inzidenz des Analkarzinoms

Risikofaktoren	Inzidenz pro 100 000	Auftreten (Alter)
MSM und TW mit HIV	> 70/100 000 > 100/100 000	30–44 45+
Frauen mit HIV	> 25/10 000	45+
MSW mit HIV	> 40/10 000	45+
MSM und TW ohne HIV	> 18/100 000 > 34/100 000	45–59 60+
Immunsupression (z.B. Transplantation)	25–50/100 000	nach 10 Jahren
Zervikales/vaginales Karzinom	9/100 000	45+
Zervikale/vaginale HSIL	8–10/100 000	45+
Vulväres HSIL oder Karzinom in der Vorgeschichte	40–50/100 000	nach einem Jahr

MSM: Männer, die Sex mit Männern haben. MSW: Männer, die Sex mit Frauen haben. TW: Transsexuelle Frauen. HSIL: Plattenepithel mit hochgradiger intraepithelialer Läsion.
Adaptiert aus Stier EA et al. (11) und Clifford GM et al. (9).

hängig vom HIV-Status beobachtet. Nicht nur zervikale Dysplasien erhöhen das Risiko für eine Analkarzinomentwicklung, sondern insbesondere auch vulväre. Während das Risiko, ein Analkarzinom zu entwickeln, beim Vorliegen einer CIN3 sechsfach erhöht ist und bei einem Zervixkarzinom neunfach, ist die Inzidenz bei einem vulvären Karzinom um das fünfzigfache erhöht (9)! Es konnte gezeigt werden, dass bei Frauen mit zervikalen, vaginalen oder vulvären Dysplasien in einer weiterführenden proktologischen Untersuchung mittels HRA hochgradige Dysplasien in 6–20% der Fälle festgestellt werden konnten (10). Frauen mit bereits bestehenden oder stattgehabten genitalen Dysplasien oder Karzinomen im Genitaltrakt sollten deshalb als Hochrisikogruppe für die Entwicklung analer Dysplasien und Karzinomen eingestuft werden.

Das Analkarzinom: Einteilung, Therapie und Prognose

Analkarzinome werden nach ihrem anatomischen Ursprungsort in Analkanal-Karzinome und Analrand-Karzinome unterteilt. Diese Unterscheidung ist nicht nur anatomisch, sondern auch bezüglich der Behandlung und Prognose von Bedeutung. Analkanal-Karzinome entstehen im inneren Teil des Analkanals, machen etwa 80–90% der Analkarzinome aus und sind in der Regel Plattenepithelkarzinome. Analrand-Karzinome liegen mit ihrem überwiegenden Gewebeanteil innerhalb eines Radius von 5 cm um die Anokutanlinie und sind deutlich seltener. Diese Karzinome können ebenfalls Plattenepithelkarzinome sein, es sind aber auch andere Zelltypen wie Adenokarzinome oder Basalzellkarzinome möglich, was die Diagnose und Behandlung komplexer macht.

Die TNM-Klassifikation für Analkarzinome unterscheidet sich von anderen Karzinomen, insbesondere in Bezug auf die Grösse (T) des Tumors. Bei Analkarzinomen wird nicht die Invasionstiefe des Tumors in umliegende Strukturen bewertet, sondern vielmehr die Ausdehnung des Tumors (T1: < 2 cm, T2: 2–5 cm, T3: > 5 cm, T4: Infiltration benachbarter Organe).

Die Behandlung von Analkarzinomen wird massgeblich durch das Tumorstadium und die Tumorlokalisation bestimmt. So stehen bei der Behandlung von Analkanal-Karzinomen eine Chemo- und Strahlentherapie im Vordergrund. Bei kleinen Karzinomen (T1) kann eine lokale R0-Resektion in Erwägung gezogen werden. Bei fortgeschrittenen Tumoren (> T2 oder bei Beteiligung der Lymphknoten) ist eine kombinierte Therapie aus Strahlen- und Chemotherapie empfohlen.

Bei einer frühzeitigen Diagnose von Analkarzinomen im Stadium I (T1N0M0) ist die Prognose sehr günstig mit einer hohen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 90–100%. Mit zunehmendem Tumorstadium ist jedoch eine deutliche Verschlechterung der Prognose zu beobachten. Prognostisch ungünstige Faktoren, die die Lebenserwartung signifikant reduzieren, sind Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung, eine Tumorgrösse von > 5 cm, männliches Geschlecht und eine HIV-Infektion.

Die genitale Dysplasie: ein multidisziplinärer Approach

Die Integration eines analen bzw. proktologischen Screenings bei genitalen Dysplasien ist aufgrund der vorliegenden Daten zwingend: Die frühzeitige Identifikation und Therapie analer Dysplasien mittels HRA ermöglicht eine signifikante Reduktion der Analkarzinomfälle. Die heutzutage viel zitierte ANCHOR-Studie zeigt, dass die Untersuchung von Risikopatientinnen und -patienten und die Behandlung von präkanzerösen Läsionen das Risiko, an einem Analkarzinom zu erkranken, signifikant senken kann (7). Ausserdem erleichtert die Kombination aus gynäkologischem und proktologischem Screening die Risikostratifizierung, insbesondere bei Frauen mit persistierenden HPV-Infektionen und hochgradigen Dysplasien. Darüber hinaus ermöglichen integrative Therapieansätze eine optimierte Therapieplanung, die langfristig zu besseren onkologischen Ergebnissen führt. Zudem wird der Aufwand der Therapie reduziert und die Morbidität im späteren Krankheitsverlauf verringert.

Ein umfassendes Screeningprogramm trägt schliesslich auch zur Aufklärung und Patientenberatung bei, indem es den Zusammenhang zwischen HPV-Infektionen und analen Dysplasien verdeutlicht und die oftmals stigmatisierte Wahrnehmung analer Erkrankungen reduziert.

HPV kennt keine Organgrenzen!

Zahlreiche Studien legen dar, dass HPV-assoziierte Dysplasien nicht ausschliesslich im genitalen Bereich auftreten, sondern häufig auch anal. Untersuchungen von Palefsky und Kollegen (7) bis hin zu neueren Studien von Stier EA und Kollegen (11) belegen den dringenden Bedarf der Etablierung eines integrativen, interdisziplinären Vorgehens in der klinischen Routine.

Für die erfolgreiche Umsetzung dieses Ansatzes ist es essenziell, das bestehende Screeningprotokoll für Hochrisikopatienten zu erweitern. Patientinnen mit bekannten gynäkologischen HPV-Infektionen (insbesondere HPV16), dysplastischen Veränderungen oder Karzinomen sollten standardmässig auch einer analen Untersuchung unterzogen werden – in

enger Kooperation mit spezialisierten Proktologen, um so die gebündelte Expertise beider Disziplinen zu nutzen. Ein solches Vorgehen fördert das frühzeitige Erkennen und Behandeln analer Präkanzerosen, senkt das Risiko eines progressiven Krankheitsverlaufs und verbessert die Prognose der betroffenen Patientinnen.

Die wissenschaftliche Evidenz macht deutlich, dass eine isolierte Betrachtung der zervikalen bzw. vulvären Läsionen nicht ausreicht. Nur durch eine umfassende Betrachtung des gesamten anogenitalen Risikoprofils und durch eine systematische Integration des proktologischen Aspekts in die Diagnostik können wir eine individuell angepasste, zielgerichtete Therapie sicherstellen. Dies ist ein entscheidender Schritt, um Behandlungsverzögerungen zu minimieren und die Therapieerfolge in der onkologischen Prävention zu maximieren. □

Dr. med. Leonie Zeeb-Vehling

Dr. med. Christiane Förster

PD Dr. med. Daniel Dindo
(Korrespondenzadressse)
E-Mail: proctomed@hin.ch

Klinik Hirslanden
Proctomed, Chirurgisches Zentrum Zürich
8032 Zürich

Referenzen:

1. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Anal Cancer. Abgerufen am 15. April 2025
2. Deshmukh AA, Suk R et al.: Recent Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality in the United States, 2001-2015. J Natl Cancer Inst. 2020;112(8):829-838.
3. Smittenaar CR, Petersen KA et al.: Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035. Br J Cancer. 2016;115(9):1147-1155.
4. Gilbert, Duncan C et al.: Increased risk of second cancers at sites associated with HPV after a prior HPV-associated malignancy. A systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2019;120(2):256-268.
5. Lin Ch et al.: Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. Lancet Infect Dis. 2019;19(8):880-891.
6. Hernandez B et al.: Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(11 Pt 1):2550-2556.
7. Palefsky JM et al.: Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. N Engl J Med 2022;386:2273-228.
8. Lin C, Franceschi S et al.: Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2018;18(2):198-206.
9. Clifford GM, Georges D et al.: A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. Int J Cancer. 2021;148(1):38-47.
10. Fokom Domgue J, Messick C et al.: Prevalence of high-grade anal dysplasia among women with high-grade lower genital tract dysplasia or cancer: Results of a pilot study. Gynecol Oncol. 2019;153(2):266-270.
11. Stier, E A et al.: International anal neoplasia society's consensus guidelines for anal cancer screening. Int J Cancer. 2024;154(10):1694-1702.