

HPV-assoziierte Malignome des Gastrointestinaltrakts

Ösophagus, AIN, Analkarzinom: Epidemiologie, Risikofaktoren, Abklärung, Behandlung

Nachdem der Zusammenhang zwischen HPV-Infektion und Zervixkarzinom seit den Siebzigerjahren bekannt ist, wurde das humane Papillomavirus (HPV) auch als wichtiger, beeinflussbarer Risikofaktor für die Entstehung des Analkarzinoms und dessen Vorstufen identifiziert. Entsprechend werden ähnliche präventive Massnahmen und Screeningmassnahmen wie bei den genitalen Karzinomen empfohlen.

CLAUDIA HIRSCHI, TIMOTHY D. COLLEN, RALPH WINTERHALDER, PHILIPP GUT



Claudia Hirschi

Dieser Artikel wertet aktuelle Daten zu HPV-assoziierten gastrointestinalen Malignomen aus, welche sich in einigen Weltregionen (China, Südafrika, Japan und Alaska) gehäuft am Ösophagus manifestieren. Des Weiteren werden die Analneoplasien, die weltweit zugenommen haben, ihre Risikofaktoren sowie die heutigen Diagnostik- und Behandlungsoptionen besprochen.

HPV und Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Der Nachweis des HPV-Genoms bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus gelingt vor allem in geografischen Regionen mit sehr hoher Prävalenz dieser Krankheit. Die Bedeutung der HPV-Infektion des Ösophagus für Prävention und Therapie ist aber noch unklar.

In den Achtzigerjahren fiel die morphologische Ähnlichkeit der Condyloma acuminata mit den benignen Papillomata der plattenepithelialen Schleimhaut des Ösophagus zum ersten Mal auf. In der Folgezeit konnten HPV-Proteine immunhistochemisch in diesen Läsionen nachgewiesen werden. In 29 Studien, die mit insgesamt 239 Patienten durchgeführt und die bis 2002 publiziert wurden, konnten bei 51 Patienten (21,3%) HPV nachgewiesen werden. Das weitere Interesse richtete sich auf den Nachweis des HPV-Genoms bei Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Dieser variiert stark abhängig von der geografischen Herkunft der Patienten. Insbesondere in Hochrisikoregionen für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wie China, Südafrika, Japan und Alaska ist der Nachweis von HPV in den entspre-

chenden Proben sehr häufig, während in Europa und in den USA der Nachweis seltener gelingt. In einer chinesischen Metaanalyse mit 980 Karzinomen betrug die Prävalenz von HPV 46,9%, wobei in durchschnittlich 25% der Fälle HPV 16 und in 6,8% der Fälle HPV 18 nachgewiesen werden konnten (1). Durchschnittlich liegt die Detektionsrate von HPV mittels PCR bei 15,2%; die Rate liegt mittels In-situ-Hybridisierung mit 22,9% aber höher, was möglicherweise mit einer Kreuzhybridisierung mit einer DNA anderer Mikroorganismen zusammenhängt (2).

Die geografisch sehr unterschiedliche Verteilung des HPV-Nachweises bei Ösophaguskarzinomen lässt darauf schliessen, dass neben den bekannten Risikofaktoren (Zigarettenrauchen, Alkoholüberkonsum) sowohl diätetische Unterschiede (stark gesalzene, geräucherte, heisse Speisen) wie auch genetische Polymorphismen, die zu karzinogenetischen Interaktionen mit dem Virusgenom prädisponieren, bei der Krebsentstehung zusammenspielen (3). Inwiefern in Zukunft die HPV-Infektion der Ösophagusschleimhaut Ziel präventiver oder therapeutischer Interventionen sein wird, ist derzeit unklar.

Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN)

Der Analkanal zeigt ähnliche embryologische, histologische und pathologische Charakteristika wie der Zervikalkanal durch die Verschmelzung von endo- und ektodermalem Gewebe und die Ausbildung einer Verbindung zwischen Platten- und Zylinderepithel. Beide Lokalisationen können durch die Infektion mit HPV dysplastische Veränderungen zeigen.



Timothy D. Collen



Ralph Winterhalder

Die Konsequenzen der AIN werden gleich gewertet wie bei der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN). Im englischen Sprachbereich spricht man auch von der «anal squamous intraepithelial lesion» (ASIL). Es wird unterschieden zwischen «low-grade intraepithelial lesion» (LSIL), was einer AIN Grad I entspricht, und «high-grade intraepithelial lesion» (HSIL), was einer AIN Grad II-III entspricht. Die HSIL können eine Progredienz zum Analkarzinom zeigen ähnlich wie die «CIN high-grade»-Dysplasie zum Zervixkarzinom.

Risikofaktoren für AIN

Risikofaktoren stellen die anale HPV-Infektion, rezeptiver analer Geschlechtsverkehr, HIV-Infektion und tiefe CD4+-Zahl dar. Weitere gefährdende Faktoren sind Zigarettenrauchen, i.v.-Drogenabusus, sexuelles Risikoverhalten und Immunsuppression, zum Beispiel nach Organtransplantation. Bei Frauen stellt die Anamnese von Zervix- und Vulvakarzinom respektive -dysplasie ebenfalls einen Risikofaktor dar.

Insbesondere HIV-positive Patienten sind oft mit mehreren HPV-Stämmen infiziert, was die Progression zu AIN und zum Analkarzinom fördert (4). Entsprechend zeigen HIV-positive Menschen eine höhere Inzidenz für AIN und Analkarzinom, insbesondere homosexuelle Männer (MSM). In einer Studie mit 357 HIV-positiven MSM litten 81% unter einer AIN und 95% unter einer HPV-Infektion. Die antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion (HAART) scheint die Inzidenz von AIN nicht zu senken (5).

Die HIV-Infektion stellt auch ein Risiko für AIN bei Frauen dar: In einer Studie mit 357 HIV-positiven im Vergleich zu 68 HIV-negativen Frauen mit sexuellem Risikoverhalten zeigte sich bei 26% der HIV-positiven Frauen (vs. 8% in der Kontrollgruppe) eine abnorme Analytologie (6).

Verlauf der analen HPV-Infektion

Die anale HPV-Infektion kann latent, subklinisch oder manifest als Kondylom vorliegen. Die latente Infektion kann Monate dauern oder gar nie klinisch manifest werden. Die subklinische Infektion kann mittels einer «high resolution»-Anoskopie entsprechend einer Kolposkopie bei CIN entdeckt werden.

Risikofaktoren für eine Progression einer HPV-Infektion zu einer «low- oder high-grade intraepithelial lesion» sind HIV-assoziierte Immunsuppression und die Infektion mit mehreren HPV-Subtypen. Insbesondere die Infektion mit dem HPV-Typ 16 ist, wie vom Zervixkarzinom her bekannt, mit der Progression zum Analkarzinom assoziiert. In einer Studie mit 346 HIV-positiven und 262 HIV-negativen MSM zeigten 62% respektive 36% eine Progression von einer LSIL zu einer HSIL innerhalb von 2 Jahren (7).

LSIL können analog zu CIN I spontan verschwinden. HSIL hingegen zeigen selten eine Spontanregredienz und sind als Vorstufen des Analkarzinoms entsprechend einer hochgradigen Zervixdysplasie zu behandeln.

Klinik und Abklärung

AIN sind oft asymptomatisch, können aber mit analem Brennen, Jucken, Blutungen und Ausfluss einhergehen.

Zur Abklärung einer symptomatischen HPV-Infektion gehört neben der Anamneseerhebung unter Beachtung der oben genannten Risikofaktoren, ein HIV-Test sowie die Analspektion und -palpation. Um eine intraanale Ausbreitung der HPV-Infektion (Kondylome) festzustellen, ist eine Anoskopie zwingend notwendig.

AIN-Screening

Obwohl die AIN pathophysiologisch mit den Dysplasien der Zervix zu vergleichen ist, gibt es keine randomisierten klinischen Studien, die den Nutzen des AIN-Screenings mittels Analytologie bei einer Risikopopulation dokumentiert. In der Schweiz wird zumindest die jährliche Analspektion und Palpation bei HIV-positiven Personen entsprechend den Richtlinien der Europäischen AIDS Clinical Society (EACS) empfohlen (8).

Von einem solch einfachen Screening dürften auch homosexuelle Männer ungeachtet des HIV-Status, Frauen mit Zervix- oder Vulvakarzinom und Organtransplantierte profitieren.

Die Zytologie des Analkanals zeigt bei HIV-positiven Männern eine Sensitivität von 50 bis 80%. Der Dysplasienachweis im Analkanal mittels Abstrich sollte eine hochauflösende Anoskopie mit Biopsie nach sich ziehen. Die hochauflösende

Anoskopie ist in der Schweiz jedoch wenig etabliert.

Behandlung

Es gibt keine formalen Richtlinien für das Management von zytologisch diagnostizierten, asymptomatischen AIN.

Die Behandlung von Kondylomen und LSIL ist theoretisch optional, da sie nicht direkt zu einem invasiven Karzinom fortschreiten und sich gelegentlich spontan zurückbilden. In den allermeisten Fällen wird jedoch eine lokale Therapie durchgeführt.

Perianale Läsionen, die als sichtbare und palpable Warzen imponieren, können durch eine *immunmodulatorische Therapie mittels Imiquimod (Aldara®)* behandelt werden. Der Erfolg einer intraanal Applikation von Imiquimod, die aufgrund der induzierten Entzündungsreaktion sehr schmerzhaft sein kann, wurde bis jetzt nur in kleinen, nicht verblindeten Studien dokumentiert.

Nachdem früher das anale Mapping mit Punchbiopsien im Uhrzeigersinn und erweiterten Resektionen bei HSIL-Nachweis Standard war, erfolgt die Behandlung von intraanal Läsionen anoskopisch mit lokal-ablativen Verfahren wie Laserablation, Elektrokauterablation, Argonplasmakoagulation in Lokal-, Regional- oder Allgemeinanästhesie. Bei sehr ausgedehnten Befunden müssen mehrere, schrittweise erfolgende Behandlungen durchgeführt werden, um Analstrikturen durch zirkuläre Vernarbungen zu vermeiden. Die Effizienz und Sicherheit dieses Vorgehens mit dem schrittweise durchgeführten ablativen Verfahren wurde in einem retrospektiven Review von 246 Patienten über 10 Jahre dokumentiert (9).

Bei 80% der Patienten musste nur eine Behandlung durchgeführt werden, die Rezidivrate war aber mit 57% nach durchschnittlich 19 Monaten hoch.

Eine anoskopische Nachkontrolle ist daher unentbehrlich, wobei es bezüglich Nachsorgeintervall und -dauer keine Richtlinien gibt. Eine initial 3- dann 6-monatliche Anoskopiekontrolle erscheint sinnvoll, insbesondere bei HSIL und anamnesticen Risikofaktoren (vgl. oben).

Die therapeutische Impfung hat das Potenzial über die stimulierte T-Zell-vermittelte Immunantwort gegenüber infizier-



Abbildung 1: Primärbefund



Abbildung 2: Nach 28 Gy



Abbildung 3: Nach Abklingen der Akutreaktion

ten Epithelzellen die AIN zu verbessern. Bis jetzt ist die HPV-Impfung für diese Behandlungsoption nicht zugelassen. In einer Phase-I-Studie mit dem Impfstoff gegen HPV 16 bei HIV-positiven Männern und Frauen konnte in zirka einem Drittel eine Regression von HSIL dokumentiert werden, und 60% dieser Patienten waren am Ende der Studie negativ für HPV-DNA (10).

Auch radiotherapeutisch können bei HSIL, in Analogie zur Behandlung des Analkarzinoms, Erfolge erzielt werden, jedoch mit deutlich geringeren Bestrahlungsdosen. Die Abbildungen 1 bis 3 zeigen das deutliche Ansprechen einer Bestrahlung mit 2D-konformierender Bestrahlungstechnik nach einer Gesamtdosis von nur 28 Gy (2,0 Gy Einzeldosis).

Analkarzinom

Aufgrund des speziellen Aufbaus des Analkanals als mukokutane Grenzzone können in diesem Bereich Karzinome von unterschiedlicher Histologie (Adenokarzinom, Melanom, Morbus Paget) entstehen. Der folgende Abschnitt beschränkt sich auf das eigentliche anale Plattenepithelkarzinom.

Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Plattenepithelkarzinom des Analkanals ist selten und macht in den USA nur 1,5% der gastrointestinalen Krebsleiden aus (11). Die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten hat aber deutlich zugenommen. Gemäss dem nationalen US-Krebsregister lag die jährliche Inzidenzrate bei Männern und Frauen zwischen 1973 und 1979 annähernd gleich hoch (1,06–1,39/100 000); sie hat sich dann zwischen 1994 und 2000 auf 2,04 bis 2,06/100 000 verdoppelt (12). Die Zunahme der Inzidenz ist mit der HPV-Infektion assoziiert. Frisch und Kollegen untersuchten 386 Analkarzinome und fanden eine HPV-Infektion bei 90% der betroffenen Frauen und bei 63% der betroffenen Männer (13). Weitere Risi-

kofaktoren sind: mehrere Sexualpartner, Zigarettenrauchen, rezeptiver Analverkehr und HIV-Infektion. Somit hat das Analkarzinom ätiologisch durchaus mehr Ähnlichkeit mit Malignomen des Genitaltrakts als mit gastrointestinalen Malignomen. Einen weiteren Risikofaktor stellt die Immunsuppression nach Organtransplantation mit einem 10- bis 100-fach erhöhten Risiko dar (14).

Insbesondere bei MSM ist die Inzidenz des Analkarzinoms deutlich erhöht. Die Inzidenz liegt bei 37/100 000 vor der HIV-Infektion und verdoppelt sich gemäss Schätzungen (15, 16). Leider hat die HIV-Therapie die Inzidenz des Analkarzinoms nicht gesenkt (17). Die Risikofaktoren sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Klinik

Rektaler Frischblutabgang ist das häufigste Symptom, das beim Analkarzinom zur Abklärung führt. Fremdkörpergefühl und Schmerzen kommen weniger häufig vor; 20% der Patienten sind asymptomatisch. Die genannten Symptome werden vom Patienten wie vom Arzt oft fälschlicherweise auf ein Hämorrhoidalleiden zurückgeführt, was die Diagnose verzögert. Eine Anamnese mit analen Kondylomen geht der Diagnose eines Analkarzinoms bei homosexuellen Männern in 50% der Fälle und bei Frauen und heterosexuellen Männern in 30% der Fälle voraus.

Staging

Das TNM-Stagingssystem basiert auf klinischen und bildgebenden Daten wie Tumorgrosse, Lymphknotenvergrösserung und Fernmetastasierung (vgl. Tabelle 2). Primärer Metastasierungsort sind die inguinalen Lymphknoten, ferner die perirektalen Lymphknoten entlang der Arteria iliaca interna. Fernmetastasierungen treten in Leber, Lunge und Peritoneum auf. Entsprechend gehört zu den Staginguntersuchungen eine Proktoskopie mit

Tabelle 1:

Risikofaktoren für Analkarzinom

Starke Evidenz

- ▲ HPV-Infektion (anogenitale Feigwarzen)
- ▲ rezeptiver Analverkehr
- ▲ Anamnese mit Geschlechtskrankheiten
- ▲ mehr als 10 Sexualpartner
- ▲ Anamnese mit Zervix-, Vulva- oder Vaginalkarzinom
- ▲ Immunsuppression nach Organtransplantation

Moderate Evidenz

- ▲ HIV-Infektion
- ▲ Langzeit-Steroidbehandlung
- ▲ Zigarettenrauchen

starrer Endosonografie und Biopsie sowie ein Abdomen- und Thorax-CT. Ein zunehmender Stellenwert wird möglicherweise in Zukunft die Fluoro-2-deoxy-D-Glucose-(FDG-)Positronenemissionstomografie-CT (PET-CT) einnehmen. Eine Studie mit 41 konsekutiven Patienten zeigt, dass die Sensitivität bezüglich inguinalem Lymphknotenbefall besser als bei der konventionellen CT-Untersuchung ist (29 vs. 16%) (18). Eine weitere Studie mit 61 konsekutiven Patienten zeigt eine verbesserte Sensitivität für Lymphknotenbefall (89 vs. 62%). Das Staging mit PET änderte lediglich bei 3 von 61 Patienten das Gesamtmanagement. Das Strahlenfeld wurde jedoch aufgrund des PET-CT bei 13% geändert. Der Benefit einer PET-CT-Untersuchung dürfte bei Primärtumoren von > 2 cm am grössten sein, da ein Lymphknotenbefall bei kleineren Tumoren unwahrscheinlich ist (19). Inwiefern sich durch ein PET-CT das Outcome verbessert, müsste in grösseren Studien mit längerem Follow-up untersucht werden. Die Kosteneffizienz ist ebenfalls nicht geklärt.

50 bis 60% der Patienten befinden sich bei Diagnose in einem T₁/T₂-Stadium und haben eine gute Fünf-Jahres-Überlebensrate von 80 bis 90%. 10% der Patienten weisen bei Diagnose Lymphknotenmetastasen vor. Patienten, die sich im T₄-Stadium präsentieren, haben bereits in 20 bis 60% der Fälle Lymphknotenmetastasen. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate in einem T₄-Stadium ist mit < 50% deutlich geringer.

Tabelle 2:

TNM-Klassifikation des Analkarzinoms (TNM 7. Auflage 2010)

Primärtumor	T _x	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	T ₀	kein Anhaltspunkt für Primärtumor
	T _{is}	Carcinoma in situ
	T ₁	Tumor ≤ 2 cm
	T ₂	Tumor > 2 cm aber ≤ 5 cm
Regionäre Lymphknoten	T ₃	Tumor > 5 cm
	T ₄	Tumor jeder Grösse mit Infiltration benachbarter Organe (Blase, Vagina, Urethra)
Regionäre Lymphknoten	N _x	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
	N ₀	keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N ₁	Metastasen in perirektalen Lymphknoten
	N ₂	Metastasen in inguinalen Lymphknoten unilateral oder in Lymphknoten entlang der A. iliaca unilateral
	N ₃	Metastasen in perirektalen und inguinalen Lymphknoten und/oder iliakal bilateral
Fernmetastasen	M _x	Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
	M ₀	keine Fernmetastasen
	M ₁	Fernmetastasen vorhanden

Therapie des Analkarzinoms

Einen wesentlichen Bestandteil der kombinierten nicht chirurgischen Behandlung stellt die perkutane Radiotherapie dar. Dabei werden der Primärtumor sowie (bei entsprechender Indikation) die bilateralen inguinalen und iliakalen Lymphabflussregionen in das zu bestrahlende Zielvolumen eingeschlossen. Es werden Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy verwendet, die nicht befallenen Lymphabflussregionen erhalten 36,0 bis 45,0 Gy, die befallenen Lymphabflussregionen und der Primärtumor werden bis maximal 60,0 Gy bestrahlt. Die früher verwendete, sogenannte 3-Felder-Box, welche über knöcherne «landmarks» eingestellt wurde, ist heute weitgehend durch eine CT-gestützte Planung eventuell auch unter zusätzlicher Verwendung eines PET/CT ersetzt worden. Dabei werden sowohl der Primärtumor wie auch die Lymphabflusswege als Zielvolumen identifiziert, und es wird ein sogenannter dreidimensionaler konformierender Bestrahlungsplan erstellt. Mittels intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) können kleine Dosispakete über mehrere Bestrahlungsfelder derart konfiguriert werden, dass die erforderliche Bestrahlungsdosis sich bestmöglich an das Zielvolumen anpasst. Eine neuere Entwicklung dieser Technik, welche im Luzerner Kantonsspital Anwendung findet,

ist die Rapid-Arc®-Technik (Abbildung 5). Dabei wird in einer Rotationsbestrahlung die Dosis über Anpassungen des Strahls an das Volumen abgegeben, die Dosisverteilung hinsichtlich der Toleranzdosen der Risikoorgane ist dabei deutlich besser (Abbildung 4 und 6: braun = Rektum, violett und blau = Hüftköpfe). Zum einen zeigt sich dabei eine sehr gute Konformierung an das zu bestrahlende Volumen, zum anderen ist die Zeit pro Bestrahlungssitzung mit knapp 2 Minuten deutlich kürzer als bei einer herkömmlichen Bestrahlung mittels IMRT.

Ab den Sechzigerjahren wurde das Analkarzinom routinemässig chirurgisch mittels abdominoperinealer Resektion therapiert. Eine Gruppe um Nigro konnte 1974 erstmals zeigen, dass eine präoperative Radio- und Chemotherapie bei den ersten drei Patienten zu einer pathologisch kompletten Remission führte, die Mehrheit der so behandelten Patienten konnte geheilt werden (Fünf-Jahres-Überleben 67% und kolostomiefreies Fünf-Jahres-Überleben 59%) (20, 21). Diese Effektivität wurde in der Folge von verschiedenen Gruppen bestätigt, mit lokalen Rückfallraten von 14 bis 37% und Fünf-Jahres-Überlebensraten von 72 bis 89% (22–24). Aufgrund dieser Daten wurde die konkomittierende Radio- und Chemotherapie mit Fluorouracil und Mitomycin zum Standard in der Behand-

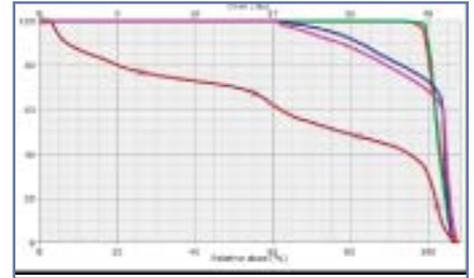


Abbildung 4: DVH 3-D-konformierende RT

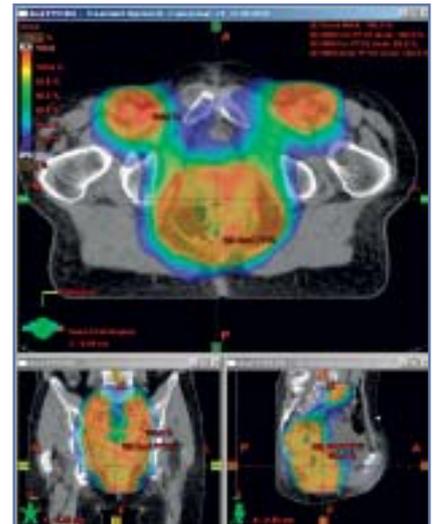


Abbildung 5: IMRT/Rapid-Arc-RT

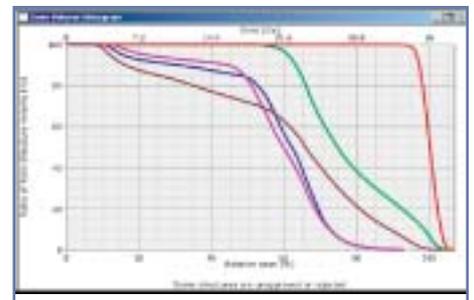


Abbildung 6: DVH IMRT/Rapid-Arc-RT

lung des Plattenepithelkarzinoms des Analkanals.

Mitomycin hat nur einen fraglichen radiosensibilisierenden und mässig antiproliferativen Effekt in der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms. Nieren-, Lungen- und Knochenmarktoxizität sind typische Nebenwirkungen. Dagegen ist Cisplatin eine sehr aktive Substanz in der Therapie des Plattenepithelkarzinoms. In der RTOG-98-11-Studie wurde Cisplatin mit Mitomycin verglichen. Dabei fand sich kein Unterschied beim krankheitsfreien Fünf-Jahres-Überleben (54 vs. 60%), aber die Notwendigkeit einer Am-

Tabelle 3:

Follow-up nach kompletter Remission nach NCCN-Guidelines

(National Comprehensive Cancer Network)

Alle 3 bis 6 Monate während 5 Jahren:

- ▲ rektale Untersuchung
- ▲ Anoskopie
- ▲ inguinale Lymphknotenpalpation
- ▲ bei T₃/T₄-Tumoren oder initialem Lymphknotenbefall zusätzlich:
Thorax- und Abdomen-CT jährlich 3 Jahre lang

Cave: Nach Radiochemotherapie eines Analkarzinoms sollte auf Biopsien von verdächtigen Läsionen verzichtet werden, bis die akute Strahlenreaktion verschwunden ist, was mindestens 3 Monate dauern kann. Wundheilungsstörungen und ausgedehnte Nekrosen nach Biopsien wurden beobachtet.

putation war signifikant häufiger mit Cisplatin (19 vs. 10%) (25). In der ACT-II-Studie mit 940 Patienten zeigten diejenigen im Mitomycinarm mehr hämatologische Toxizität (Grad 3 und 4: 25 vs. 13%) mit identischer pathologisch kompletter Remissions- (95%) und Drei-Jahres-Kolostomieeraterate (13,7 vs. 11,3%) (26). Mitomycin in Kombination mit Fluorouracil wird weiterhin als Standard betrachtet. Hinweise für einen Benefit einer Induktions- oder adjuvanten Therapie gibt es nicht.

Die Massnahmen in der Nachsorge nach kompletter Remission sind in *Tabelle 3* zusammengefasst.

Zusammenfassung

Die HPV-Infektion stellt einen wichtigen, beeinflussbaren Risikofaktor für das Plattenepithelkarzinom des Analkanals und dessen Vorstufen (anale intraepitheliale Neoplasie) dar. Insbesondere Risikopopulationen sollten hinsichtlich chronischer, analer HPV-Infektionen vorsorglich untersucht werden. Die Behandlung der analen, intraepithelialen Dysplasien erfolgt meistens durch lokal-ablative Verfahren ähnlich den zervikalen, intraepithelialen Neoplasien. In ausgesuchten Fällen kann eine perkutane Radiotherapie erwogen werden. Die Therapie der Wahl bei der Behandlung des Analkarzinoms besteht in einer kombinierten Radiochemotherapie, welche mit einem Fünf-Jahres-Überleben von 60 bis 86% bei einem T₁₋₃-Stadium und weniger als 50% bei einem T₄-Stadium einhergeht.

Die Bedeutung der HPV-Infektion bei der Entstehung, Prävention und Therapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist noch unklar. ▲

Dr. med. Claudia Hirschi
Leitende Ärztin Klinik für Gastroenterologie
Luzerner Kantonsspital (LUKS)
6000 Luzern 16
E-Mail: claudia.hirschi@ksl.ch

Koautoren:
Dr. med. Timothy D. Collen²,
Dr. med. Ralph Winterhalder³,
Dr. med. Philipp Gut²
²Klinik für Radio-Onkologie LUKS
³Klinik für Medizinische Onkologie LUKS

Quellen:

1. Li Sy et al.: Meta analysis on etiological relationship between human papillomavirus and esophageal carcinoma. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2009; 23(2): 85-7 (Artikel in chinesisich, Abstract in englisch).
2. Syrjänen KJ: HPV infections and oesophageal cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 721-28.
3. Zheng S: A place to learn more on oesophageal cancer. Part 1: behavioural and environmental risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(8): 917-25.
4. Palefsky JM et al.: Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect dis* 1998; 177(2): 361-67.
5. Palefsky JM: Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005; 19: 1407-14.
6. Holly EA: Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(11): 843-49.
7. Palefsky JM: High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998; 12(5): 495-503.
8. www.europeanidsclinicalociety.org/guidelines.asp
9. Pineda CE: High Resolution Anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 829-37.

10. Palefsky JM: A trial of SGN-00101 (HspE7) to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals. *AIDS* 2006; 20(8): 1151-55.
11. Ryan DP et al.: Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000; 342: 792-800.
12. Johnson LG et al.: Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology and end results experience 1973-2000. *Cancer* 2004; 101: 281 ff.
13. Frisch M et al.: Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999; 59: 753-57.
14. Adami J: Cancer Risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *British Journal of Cancer* (2003) 89, 1221-1227, Penn I.: Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 Cases. *Cancer* 1986; 58(3): 611-16.
15. Melbye M et al.: High incidence of anal cancer among AIDS patients. *Lancet* 1994; 343: 636-39.
16. Goedert JJ et al.: Spectrum of AIDS - associated malignant disorder. *Lancet* 1998; 351: 1833-39.
17. Palefsky JM et al.: Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005; 19: 1407-14.
18. Cotter SE et al.: FDG-PET/CT in the evaluation of canal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 720-25.
19. Wington E et al.: The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100(5): 693-700.
20. Nigro N et al.: Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 354 ff.
21. Leichman L et al.: Cancer of the anal canal. Model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am J Med* 1985; 78: 211 ff.
22. Gerard JP et al.: Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatin. Long-term results in 95 patients. *Radiother Oncol* 1998; 46: 249 ff.
23. Sischy B et al.: Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: interim report on Radiation Therapy Oncology Group study no. 8314. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 850 ff.
24. Martenson JA et al.: Results of combined modality therapy for patients with anal cancer (E7283). Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 1995; 76: 1731 ff.
25. Ajani JA et al.: Fluorouracil, mitomycin and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1914-21.
26. James R et al.: A randomized trial of chemotherapy using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/FU in squamous cell carcinoma of the anus. *J Clin Oncol* 2009; 27: 797 ff.