

A. Kreuter¹
 G. Reimann²
 S. Esser³
 H. Rasokat⁴
 M. Hartmann⁵
 J. Swoboda⁶
 M. A. Conant⁷
 E. Tschachler⁸
 K. Arasteh⁹
 P. Altmeyer¹
 N. H. Brockmeyer¹

Screening und Therapie der analen intraepithelialen Neoplasie (AIN) und des Analkarzinoms bei HIV-Infektion

Screening and therapy of anal intraepithelial neoplasia (AIN) and anal carcinoma in patients with HIV-infection

Humane Papillomvirus-Infektionen (HPV) der Anogenitalregion gehören zu den häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen. Von den mehr als 100 genetisch unterschiedlichen Subtypen stellen Infektionen mit so genannten „Hochrisikotypen“, z.B. HPV-16 und HPV-18, einen Risikofaktor für die Entstehung anogenitaler Neoplasien dar. Die anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) ist hierbei als ein potenzieller Vorläufer des invasiven Analkarzinoms anzusehen (4,7,15,27,28,31,32). Seit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) in der Behandlung der HIV-Infektion ist es, nicht zuletzt durch eine signifikante Senkung der Mortalität und Morbidität und damit verlängerter Überlebenszeit, zu einem Anstieg der Inzidenz des Analkarzinoms bei HIV-Infizierten gekommen. Die bereits vor Beginn der HIV-Epidemie ermittelte Inzidenz des Analkarzinoms bei homosexuellen Männern ist mit einer Rate von ca. 35/100000 im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht. Diese Zahlen sind vergleichbar mit der Inzidenz des Zervixkarzinoms vor Einführung der zytologischen Vorsorgeuntersuchung. Bei beiden Tumorereignissen existieren, neben der Assoziation zur HPV-Infektion, mögliche Krebsvorstufen, die anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) und die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) (1,2,10,12,13,14,22,23,29,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,47,48,49,50). Die Etablierung der derzeitigen Screeningmethoden für CIN und anschließende standardisierte Therapie führte zu einer maßgeblichen Senkung der Inzidenz des Zervixkarzinoms. Trotz des deutlich erhöhten Risikos des Entstehens eines Analkarzinoms bei HIV-Infizierten, insbesondere bei Hochrisikopatienten, existiert bisher kein etabliertes Screeningprotokoll wie beim Zervixkarzinom.

kurzgefasst: In den letzten Jahren ist es, nicht zuletzt aufgrund der deutlich verlängerten Überlebenszeit unter HAART, zu einem Anstieg der Inzidenz des Analkarzinoms bei HIV-Infizierten gekommen.

Definitionen und Epidemiologie

Anale epitheliale Neoplasie

Die anale intraepitheliale Neoplasie wird nach histologischen Kriterien in drei Stadien eingeteilt. Stadium 1 ist auf das untere Drittel des Epithels beschränkt, im Stadium 2 reichen höhergradige Epithelveränderungen bis in die oberen Zweidrittel des Epithels, im Stadium 3 ist das gesamte Epithel betroffen. Es zeigen sich morphologische Veränderungen wie Kernpolarität, Kernpleomorphismus, Hyperchromatismus und Koilozytose. Meist bestehen diese Veränderungen ohne größere Entzündungsinfiltrate und stets ohne Durchbruch der Basalmembran (**Tab.1**). Die Einteilung der AIN ist an die Einteilung der CIN angepasst.

Analkarzinom

Das Analkarzinom kann aus dem Plattenepithel distal des Analrandes (Analrandkarzinom) oder aus dem Platten- und Zylinderepithel, das den Analkanal distal bzw. proximal der Linea dentata auskleidet, entstehen. Prädilektionsstelle ist der Übergang von Zylinderepithel des Rektums und Plattenepithel des Anus, die so genannte Transformationszone. Die meisten Tumore sind daher Plattenepithelkarzinome (ca. 65%) oder Übergangsepithelkarzi-

Institut

¹ Dermatologische Klinik (Leiter: Prof. Dr. P. Altmeyer) der Ruhr Universität Bochum

² Kompetenznetz HIV/AIDS

³ Dermatologische Klinik (Leiter: Prof. Dr. M. Goos) der Universität Essen

⁴ Universitäts-Hautklinik Köln (Leiter: Prof. Dr. T. Krieg)

⁵ Universitäts-Hautklinik Heidelberg (Leiter: Prof. Dr. D. Petzold)

⁶ Zytologisches Labor Bonn-Bad Godesberg (Leiter: Dr. J. Swoboda)

⁷ Department of Dermatology (Leiter: Prof. Dr. M. A. Conant), University of California Medical Center, San Francisco, USA

⁸ Universitäts-Hautklinik (Leiter: Prof. Dr. G. Stingl), Allgemeines Krankenhaus Wien, Österreich

⁹ Augusta Viktoria Krankenhaus (Leiter: PD. Dr. K. Arasteh), Berlin

Korrespondenz

Prof. Dr. N. H. Brockmeyer · Klinik für Dermatologie und Allergologie
 Ruhr-Universität Bochum · Gudrunstraße 56 · 44791 Bochum · Tel.: 0234/509-3474 · Fax: 0234/509-3472 ·
 E-Mail: N.Brockmeyer@derma.de

eingereicht: 7.5.2003 · akzeptiert: 31.7.2003

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 1957-1962 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Tab. 1 Histologische Stadien der analen intraepithelialen Neoplasie (AIN).

Grad	Dysplasie	Grad der intraepithelialen Läsion	Krebsvorstufe	Histologie
AIN 1	Milde Dysplasie	Low-grade = unteres Epidermidrittel	Nein	Geringe Zellkernatypie, Koilozytose möglich, Zellen mit vergrößertem irregulären Kern, umgeben von einem Hof, Anzeichen des zytopathischen Effektes von HPV
AIN 2	Moderate Dysplasie	High-grade = untere und mittlere Epidermis	Möglich	Die Hälfte des Epithels ist durch kleine basaloide Zellen mit erhöhter Kern/Zytoplasma-Ratio ersetzt
AIN 3	Schwere Dysplasie	High-grade = gesamte Epidermis betroffen	Wahrscheinlich	Fast alle Zellen des normalen Epithels sind durch kleine basaloide Zellen mit erhöhter Kern/Zytoplasma-Ratio ersetzt

nome (ca. 25%). Selten sind Adenokarzinome, kleinzellige Karzinome, Basalzellkarzinome oder Melanome des Analkanals. Das Staging des Analkarzinoms orientiert sich an der Stadieneinteilung nach Dukes und hängt, abgesehen von der Lymphknotenbeteiligung, vom Grad der Invasion ab. Die AJCC/UICC-Klassifikation (American Joint Committee on Cancer, Union International Contre le Cancer) bezieht zusätzlich die Größe des Primärtumors und das Ausmaß der Lymphknotenbeteiligung in Betracht.

kurzgefasst: Die AIN wird histologisch in drei Stadien eingeteilt. Bei den Analkarzinomen überwiegen von der Transformationszone ausgehende Plattenepithelkarzinome, die Stadieneinteilung erfolgt nach AJCC/UICC.

AIN und Analkarzinom vor der HAART-Ära

Im Gegensatz zur CIN wurde die AIN erst Anfang der 90er-Jahre beschrieben. In den USA, besonders in San Francisco und Seattle, wurden Kohorten HIV-positiver und HIV-negativer homosexueller Männer vor der HAART-Ära bezüglich HPV-Infektion und AIN evaluiert. In „cross-sektionalen“ Analysen der Prävalenz der analen HPV-Infektion konnte gezeigt werden, dass bei der überwiegenden Zahl der HIV-positiven Männern eine anale HPV-Infektion bestand, in einem Großteil der Fälle auch bei HIV-negativen homosexuellen Männern. So berichteten Critchlow et al. 1992 in 93% der HIV-positiven sowie 61% der HIV-negativen homosexuellen Männer eine anale HPV-Infektion mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (4). Infektionen mit mehreren onkogenen HPV-Subtypen sind bei HIV-Infizierten häufig (30). Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden insgesamt mehr als 70 HPV-Typen klassifiziert, und vermutlich nochmals so viele HPV-Typen werden in den nächsten Jahren definiert werden. Im Anogenitaltrakt findet man mehr als 23 so genannte mukosale HPV-Typen (51). Niedrigrisiko (Low risk)-Varianten sind die Subtypen 6, 11, 42, 43 und 44, die in Condylomata acuminata und bei der niedriggradigen Dysplasie (AIN1) gefunden werden können. Hochrisikosubtypen (High risk) umfassen die Subtypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 53, 55, 56, 58, 59 und 68 (51). Diese Typen sind häufiger mit einer hochgradigen Dysplasie (AIN2 und 3) sowie dem invasiven Karzinom assoziiert. HIV-infizierte Frauen haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein 16fach erhöhtes Risiko der Entstehung eines Analkarzinoms, HIV-infizierte Männer sogar ein 60faches Risiko der Entstehung einer AIN und 37faches Risiko der Entstehung eines Analkarzinoms (11).

In einer weiteren Untersuchung zum Analkarzinom wurde HPV-Subtyp 16 am häufigsten nachgewiesen (13). Infektionen mit mehreren HPV-Subtypen waren bei HIV-Positiven (73%)

deutlich häufiger als bei HIV-Negativen (23%). Die Prävalenz des Analkarzinoms war bei HIV-Positiven höher als bei HIV-Negativen, mit reziproker Korrelation zur CD4-Zellzahl.

Mit fallender CD4-Zellzahl steigt das Risiko der Entwicklung einer analen intraepithelialen Neoplasie. Critchlow et al. beobachteten 158 HIV-positive und 147 HIV-negative homosexuelle Männer bezüglich des Risikos der Entwicklung einer AIN über 21 Monate (5). Hier zeigten 15% der HIV-Positiven und 5% der HIV-Negativen eine AIN, häufigste HPV-Subtypen waren 16 und 18. Palefsky et al. untersuchten 277 HIV-positive und 221 HIV-negative homosexuelle Männer über einen Zeitraum von 4 Jahren bezüglich der Entwicklung einer AIN (30). Es entwickelten 49% der HIV-Positiven und 17% der HIV-Negativen eine AIN.

kurzgefasst: Vor der HAART-Ära war die Inzidenz der AIN sowohl bei HIV-positiven als auch bei HIV-negativen homosexuellen Männern deutlich erhöht, die höchste Inzidenz zeigen HIV-positive homosexuelle Männer mit niedriger CD4-Zellzahl, häufigste HPV-Subtypen sind HPV-16 und 18.

AIN und Analkarzinom in der HAART-Ära

Zu Beginn der HAART-Ära erhoffte man sich neben der Suppression der HIV-Replikation eine Restitution der Immunantwort auf eine zusätzlich bestehende HPV-Infektion sowie die Regression der AIN im Stadium 2 und 3 zu AIN Stadium 1 oder Normbefund. Bei anderen bestehenden virusassoziierten Erkrankungen, wie dem humanen Herpesvirus-8 (HHV-8)-assoziierten Kaposi-Sarkom, sind klinisch komplette Remissionen allein unter HAART beschrieben (8). Es zeigte sich jedoch, dass HAART nur wenig Einfluss auf die AIN hat, im Gegenteil wird anscheinend durch die deutliche Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten die Möglichkeit der Entwicklung von AIN und Analkarzinomen begünstigt (17). Palefsky et al. zeigten an 50 HIV-positiven Männern, die eine HAART begonnen hatten, dass in 74% der Fälle die antiretrovirale Therapie nicht zu einer Regression der AIN geführt hat (31). Eine Regression trat nur bei wenigen Patienten mit hoher CD4-Zellzahl zum Beginn der HAART auf. Diejenigen, die eine Progression der AIN aufwiesen, hatten niedrige CD4-Zellzahlen.

Die Immunsuppression scheint eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der AIN bei HIV-Infizierten zu spielen. Die genauen Mechanismen der Interaktion zwischen HIV und HPV sind bisher noch unklar, jedoch scheint durch die bestehende HIV-Infektion die zellvermittelte Immunantwort gegen HPV geschwächt zu sein. Die Immunantwort auf HPV 16 E6- und E7-

Protein bei HIV-Infizierten mit niedriger CD4-Zellzahl ist deutlich geringer als bei solchen mit hoher CD4-Zellzahl (33). Ein weiterer Mechanismus der HIV/HPV-Interaktion könnte darin bestehen, dass HIV-1 die Expression der Onkogene L1, E6 und E7 von HPV16 in den infizierten Keratinozyten erhöht (25, 31). Diese Proteine regulieren das Tumorsuppressorgen p53 herab und induzieren chromosomale Veränderungen, die dann im letzten Schritt zu einer malignen Transformation führen (16, 26, 45, 46).

Diagnostik

Die Diagnostik berücksichtigt das biologische Verhalten des Analkarzinoms sowie seine lokoregionäre destruierende Wachstumsneigung. Das Analkarzinom kann schon sehr früh den Analkanal und die Sphinkteren infiltrieren. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren besteht das Risiko der Infiltration von Prostata und Vagina. Die hochsitzenden, selteneren Analkarzinome metastasieren in die inferioren Mesenteriallymphknoten, Karzinome des mittleren Analkanals metastasieren in die pelvinen Lymphknoten, tiefsitzende Analkarzinome in die inguinalen Lymphknoten. Fernmetastasierung ist selten und erfolgt am häufigsten in Leber und Lunge. Die digitale Untersuchung wird heute routinemäßig ergänzt durch eine Proktoskopie und möglichst eine zusätzliche Endosonographie des Anus und Rektums sowie Computertomographie des Abdomens und des Beckens zum Ausschluss von retroperitonealen Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Verdächtige inguinale Lymphknoten sollten biopsiert oder besser gleich entfernt werden. Mit diesen diagnostischen Maßnahmen ist in der Regel eine genaue Stadieneinteilung möglich.

kurzgefasst: Insgesamt ist die Pathogenese HIV-assoziiert er Tumorerkrankungen komplex und bisher nicht vollständig verstanden. Aufgrund der beschriebenen pathogenetischen Gemeinsamkeiten von AIN und CIN und des zunehmenden Risikos der Entwicklung eines Analkarzinoms bei HIV-Infizierten unter lebensverlängernder HAART ist ein routinemäßiges Screeningprogramm indiziert.

Screening

Die Ähnlichkeiten in der Morphologie von Zervixkarzinom und Analkarzinom führen zu der Hypothese, dass ein Screeningprogramm die Inzidenz des Analkarzinoms ähnlich der Reduktion der Inzidenz des Zervixkarzinoms durch Zervixzytologie und weiterführender Diagnostik bewirken könnte. Dieses Programm ist relevant für alle HIV-Infizierten. Hochrisikogruppe sind homosexuelle Männer mit einer lange bestehenden HIV-Infektion, einer Anamnese mit häufigem ungeschützten rezeptiven Analverkehr sowie einer niedrigen CD4-Zellzahl. Weitere Risikogruppen sind kurzzeitig HIV-Infizierte mit länger bestehenden Condylomata acuminata, HIV-positive Frauen mit hochgradigem CIN/Zervixkarzinom oder vulvärer intraepithelialer Neoplasie (VIN)/Vulvakarzinom sowie drogengebrauchende Männer und Frauen mit niedriger CD4-Zell-Zahl (**Tab.2**).

Tab.2 Hochrisikogruppen zur Entwicklung eines AIN/Analkarzinoms.

1. HIV-positive homosexuelle Männer, rezeptiver Analverkehr, langfristig bestehende HIV-Infektion, niedrige CD4-Zellzahl
2. HIV-positive Frauen, Anamnese eines CIN/Zervixkarzinoms oder VIN/Vulvakarzinoms
3. HIV-infizierte heterosexuelle drogengebrauchende Männer, niedrige CD4-Zellzahl
4. Kurzzeitige HIV-Infektion, langfristig bestehende Condylomata acuminata oder niedriggradige AIN (AIN1)

Tab.3 Screeningvorschlag für AIN und Analkarzinom bei HIV-infizierten Patienten.

Kein AIN	AIN1	AIN 2 +3
↓	↓	↓
	Topische Therapie	Invasive Therapie, topische Nachbehandlung
	↓	↓
12-monatige Kontrolle	Verlaufskontrolle alle 6 Monate	Verlaufskontrolle alle 3 Monate

Das Anal-Screeningprogramm umfasst neben Anamnese und Inspektion auch einen intraanal und perianalen Abstrich zur zytologischen Aufarbeitung. Zeigt sich in der klinischen Untersuchung eine suspekta Läsion, so sollte unabhängig vom zytologischen Befund eine Probebiopsie zur histologischen Aufarbeitung erfolgen.

Zeigt sich klinisch, zytologisch (ggf. auch histologisch) ein Normalbefund, sollten 12-monatige Kontrolluntersuchungen erfolgen. Bei AIN1 sollten nach Therapie 6-monatige Verlaufskontrollen erfolgen. Bei AIN2 und AIN3 sind nach Therapie 3-monatige Kontrolluntersuchungen je nach Klinik und Befund indiziert (**Tab.3**).

Anamnese

Erstdiagnose der HIV-Infektion, Infektionsmodus, Sexualverhalten, Immunstatus (CD4-Zellzahl/HIV-RNA im Plasma), Stadium der HIV-Infektion, opportunistische Infektionen, bisherige HAART, allgemeine Krankheitsgeschichte (internistische Begleiterkrankungen), weitere sexuell übertragbare Erkrankungen (insbesondere Condylomata acuminata) in der Vorgeschichte werden dokumentiert. Die weitere spezielle (krankheitsspezifische) Anamnese erfasst Blutungen, Missempfindungen, Juckreiz, Brennen, Fremdkörpergefühl oder Schmerzen im Analbereich. Des Weiteren wird eine komplette Stuhlanamnese (Häufigkeit, Beschaffenheit, Frequenz, Blutauflagerungen) erhoben.

Inspektion und klinische Untersuchung

Auffällige makroskopische Befunde der Perianalregion sind leukoplakische, ekzematöse, papillomatöse, papulöse und plaqueartige Hautveränderungen. Zur besseren Unterscheidung von der Umgebung empfiehlt sich die Aufbringung von 3% Essigsäure, wodurch die Läsionen weißlich imponieren. Induration und Ulzeration sind meist ein Anzeichen für ein bereits bestehendes invasives Wachstum. Aufgrund der hieraus hervorgehenden Va-

riabilität des klinischen Befundes ist eine Probebiopsie/Exzision der betroffenen Areale mit anschließender histologischer Untersuchung indiziert. Auch bei klinisch nicht malignomsuspekten Condylomata acuminata sollte immer vor deren Behandlung eine repräsentative Probebiopsie zur histologischen Untersuchung und Ausschluss einer subklinischen AIN erfolgen.

Bei der klinischen Untersuchung erfolgt eine sorgfältige Inspektion und Palpation der gesamten Perianalregion sowie eine Palpation der inguinalen Lymphknoten.

Analzytologie, Proktoskopie und HPV-Diagnostik

Im weiteren sollte die Analzytologie durchgeführt werden, wobei wie bei der Zervixdiagnostik die Färbung nach Papanicolaou zur Anwendung kommt. Zur Beurteilung der gesamten Analregion sollten peri- als auch intraanal Abstriche erfolgen. Als Alternative neben dem konventionellen Abstrich kommt die Flüssig-Zytologie (liquid based cytology) mit signifikant höherer Sensitivität bei ähnlicher Spezifität in Frage. Diese Diagnostik wird jedoch in der Bundesrepublik Deutschland bisher nur in wenigen zytologischen Schwerpunkteinrichtungen durchgeführt. Bei allen Patienten sollte auch bei klinisch unauffälliger Perianalregion eine Proktoskopie erfolgen. Zeigt sich in der Analzytologie eine AIN oder zeigt sich bei der klinischen Untersuchung eine suspekte Läsion, so werden Probebiopsien zum histologischen Grading und zur HPV-Diagnostik entnommen. Die teilweise geringe Korrelation des analzytologischen und histologischen Befundes macht diese Diagnostik unverzichtbar. HPV-Subtypen können mittels PCR oder „In-situ-Hybridisierung“ aus Zytologie oder Probebiopsie ermittelt werden. Goldstandard hierfür ist die PCR-Methode, wobei die Sensitivität bei 89% und die Spezifität bei 94% liegt (16). Dies ist auch in Anbetracht auf das weitere therapeutische Vorgehen wichtig. Bei den Subtypen HPV 6 und 11 ist im Vergleich zu HPV 16 und 18 von keiner onkogenen Potenz auszugehen. Da der prädiktive Wert der qualitativen HPV-Bestimmung als zu gering eingestuft wird, werden quantitative Messungen der HPV-DNA verschiedener Subtypen in Zukunft an Bedeutung gewinnen. Bei Verdacht auf invasives Wachstum sollte frühestmöglich eine histologische Abklärung, ggf. ergänzende Endoskopie der suspekten Läsion erfolgen.

kurzgefasst: Neben Anamnese und klinischer Untersuchung umfasst das Screeningmodell peri- und intraanale Abstriche zur zytologischen Diagnostik, wobei die Flüssig-Zytologie den konventionellen Abstrichen überlegen zu sein scheint. Bei klinisch sowie zytologisch suspekten Befunden erfolgen Probebiopsien zum histologischen Grading und zur HPV-Diagnostik.

Therapierichtlinien

Hauptziel des Analscreeningprogrammes ist die Selektion des Hochrisikopatienten sowie die Verhinderung des Entstehens eines Analkarzinoms durch frühestmöglichen Nachweis von möglichen Präkursorläsionen und deren adäquate Therapie. Derzeitig existieren noch keine Standardrichtlinien zur Behandlung der AIN.

AIN bei perianaler Lokalisation

Aufgrund der deutlichen Zunahme der AIN und des invasiven Analkarzinoms bei HIV-Infizierten innerhalb der letzten Jahre sollte bereits eine AIN1 behandelt werden. Zur Anwendung kommen, ähnlich der Therapie der Condylomata acuminata, in erster Linie topisch anwendbare Substanzen wie Trichloressigsäure, Podophyllin, Imiquimod oder Interferon- β -Gel (3,9,18). Intraläsional kann Interferon- α appliziert werden. Bei therapeutischem Nichtansprechen oder multiplen Befunden kann eine elektrokaustische Abtragung mittels Kugel oder Schlinge, Laserablation (z.B. CO₂-Laser), Infrarot-Koagulation oder Kryotherapie erfolgen. Therapie der ersten Wahl kleinerer Läsionen (1–2 cm²) bei der AIN2 und 3 ist die Exzision.

Bei zirkumferentem oder großflächigem perianalen Befall richtet sich das therapeutische Vorgehen nach dem Grad der AIN, wobei prinzipiell AIN 2 und 3 aggressiver behandelt werden als AIN1. Bei AIN 2 und 3 sind die medikamentös-topischen Verfahren meist nicht ausreichend, und es sollte entweder eine Zerstörung durch Elektrokoagulation, Kryotherapie oder Laser oder aber eine Exzision durchgeführt werden. Die Nachbehandlung sollte topisch wie bei der AIN 1 erfolgen. Vor Exzision größerer Areale müssen Therapieerfolg und mögliche postoperative Komplikationen (Blutungen oder Strikturgefahr) abgewogen werden. Postoperative Wundheilungsstörungen, Stenosen oder Wundinfektionen sollten jedoch gerade bei niedriger CD4-Zellzahl bedacht werden.

AIN bei intraanaler Lokalisation

Die Behandlung intraanaler Areale ist aufgrund der Topographie des Analkanals schwieriger als perianal. Die Indikation zu einer invasiven Intervention mit dem Ziel der kompletten Exzision sollte hier früher gestellt werden, da fortgeschrittene Befunde schwieriger saniert werden können. Dies ist jedoch meist nur in spezialisierten Schwerpunkteinrichtungen realisierbar. Kleinere und mittelgroße Areale aller AIN-Stadien und Condylomata acuminata werden, wenn möglich, exzidiert. Aufgrund der Topographie wird jedoch meistens die elektrokaustische Abtragung gewählt. Topische Therapeutika sind aufgrund der Positionierung schwieriger anwendbar und spielen in der Nachbehandlung eine wichtige Rolle. Bei zirkumferentem intraanalen Befall wird abhängig von den operativen Möglichkeiten eine komplette Sanierung in mehreren Etappen angestrebt.

Bis dato existieren keine Daten zum therapeutischen Erfolg und Verlauf aller oben beschriebenen invasiven und nichtinvasiven Behandlungsmodalitäten, so dass alle Therapieschemata im Rahmen von klinisch auswertbaren Studien erfolgen sollten.

Neue Therapieansätze – HPV-Vakzine in der Behandlung der AIN

Neue Therapieansätze richten sich gezielt auf die bestehende HPV-Infektion. Mittels therapeutischer Vakzinierung soll die zellvermittelte Immunantwort auf HPV gesteigert werden. Erste klinische Studien zur Vakzinierung bei CIN waren vielversprechend, auch über den erfolgreichen Einsatz bei homosexuellen immunkompetenten Männern mit AIN wurde berichtet (20). Für die Immunprophylaxe werden DNA-freie Viruspartikel

(VLP) verwendet. Da VLPs hochspezifisch wirken, müssen verschiedene HPV-Typen in eine effiziente Prophylaxe eingeschlossen werden. Impfstoffe bei bereits bestehenden Läsionen sollen das Immunsystem zur Abstoßung HPV-positiver Zellen anregen. Da diese Reaktion wahrscheinlich auch typenspezifisch verläuft, ist eine HPV-Diagnostik mittels PCR-basierter Verfahren oder Hybridisierungsverfahren notwendig. Derzeit sind verschiedene Impfstoffe in der präklinischen oder klinischen Entwicklung. Der Impferfolg, sowohl bei prophylaktischer als auch therapeutischer Impfung, ist jedoch bei HIV-Infizierten, abhängig vom Grad der Immundefizienz, geringer als im immunkompetenten Normalkollektiv. Selbst wenn der Einsatz von Vakzinen nur zu Regressionen und Größenreduktion betroffener Läsionen führen sollte, könnte dies in Kombination mit konventionellen Therapieansätzen neue Behandlungsstrategien ermöglichen (6, 19–21, 24).

Therapie bei Analkarzinom

Daten aus prospektiven, randomisierten Studien, die den Stellenwert unterschiedlicher Therapien begründen können, sind derzeit noch nicht verfügbar. Generell gilt jedoch, dass die Behandlung des invasiven Analkarzinoms wie beim HIV-1-nicht-Infizierten erfolgen sollte. Kleine Läsionen werden exzidiert, größere mit der Kombination von Exzision und Radiotherapie oder Radiochemotherapie behandelt. Die Therapie richtet sich für HIV-positive und HIV-negative nach den Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Lokale und lokoregionale Erkrankungen

Bei der sphinktererhaltenden Radiochemotherapie werden anatomische Strukturen und Funktionen erhalten, die Heilungschancen sind identisch der radikalen Operation mit Anlage eines Anus praeter. Sie gilt heute als Therapie der ersten Wahl. Die alleinige Radiotherapie verlangt Strahlendosen von 60 Gy. Eine abdominoperineale Rektumresektion kann nötig werden bei lokoregionärem Rezidiv, Strahlenfibrose oder Proktitis. In der Regel wird deshalb die kombinierte Radiochemotherapie mit Mitomycin C (10 mg/m², Tag 1 und 29) und 5-FU (1000 mg/m², Tag 1–5 und Tag 29–33) und eine Radiotherapie bis maximal 50 Gy (1,8 Gy tgl.) durchgeführt. Eine gleichzeitig prophylaktische Mitbehandlung von Lymphknoten ist nicht erforderlich. Eine Lymphknotendissektion oder eine Bestrahlung nach operativer Entfernung eines befallenen Lymphknoten ist bei Lymphknotenmetastasen notwendig und ausreichend.

Fernmetastasierung

Der Wert einer palliativen Chemotherapie in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht bekannt. Am häufigsten kommen Mitomycin und Fluorouracil zum Einsatz, die Remissionen sind jedoch selten und kurz.

kurzgefasst: Bei AIN1 kann eine rein topische Therapie versucht werden, im Stadium 2 und 3 sollte invasiv therapiert und anschließend topisch nachbehandelt werden. Die Therapie des Analkarzinoms entspricht für HIV-positive und HIV-negative gleichermaßen den Richtlinien der AWMF.

Ausblick

Ähnlich dem Zervixkarzinom scheint das Analkarzinom durch frühe Diagnostik und Therapie seiner Vorläuferläsionen, der AIN, verhinderbar zu sein. Die dramatische Zunahme dieses Karzinoms HIV-Infizierter fordert Früherkennungsuntersuchungen. Der oben beschriebene Zusammenhang zwischen HPV-Infektion und der Entstehung einer AIN bzw. Analkarzinom bei HIV-Infizierten sollte Anlass dazu geben, ein standardisiertes Screeningprogramm zu etablieren. Randomisierte Interventionsstudien sollten die Frage beantworten, ob zytologische und histologische Materialgewinnung einschließlich HPV-Diagnostik, frühestmöglicher Intervention mit anschließender Nachsorge zu einer Reduktion der Inzidenz des Analkarzinoms führen.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- Bontkes HJ, de Gruijl TD, Walboomers JM et al. Immune responses against human papillomavirus (HPV) type 16 virus-like particles in a cohort study of woman with cervical intraepithelial neoplasia. Systemic but not local IgA responses correlate with clearance of HPV-16. *J Gen Virol* 1999; 80: 409–417
- Cleary RK, Schaldebrand JD, Fowler JJ, Schuler JM, Lampman RM. Perianal Bowen's disease and anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 945–951
- Conant MA. Immunomodulatory therapy in the management of viral infections in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2002; 43: 27–30
- Critchlow CW, Holmes KK, Wood R et al. Association of human immunodeficiency virus and anal human papillomavirus infection among homosexual men. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1673–1676
- Critchlow CW, Surawicz CM, Holmes KK et al. Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. *AIDS* 1995; 9: 1255–1262
- De Jong A, O'Neill T, Khan AY et al. Enhancement of human papillomavirus (HPV) type 16 E6 and E7-specific T-cell immunity in healthy volunteers through vaccination with TA-CIN, an HPV16 L2E7E6 fusion protein vaccine. *Vaccine* 2002; 20: 3456–3464
- Duggan MA, Boras VF, Inoue M, McGregor SE, Robertson DI. Human papillomavirus DNA determination of anal condylomata, dysplasias and squamous carcinoma with in-situ hybridization. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 16–12
- Dupont C, Vasseur E, Beauchet A et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *CISIH 92. Centre d'information et de soins de l'immunodeficiency humaine. AIDS* 2000; 14: 987–993
- Fife KH, Ferenczy A, Jr. Douglas JM, Brown DR, Smith M, Owens ML. Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily, or three times a day. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 226–231

- ¹⁰ Frazer IH, Medley G, Crapper RM, Brown TC, Mackay IR. Association between anorectal dysplasia, human papillomavirus and human immunodeficiency virus in homosexual men. *Lancet* 1986; 2: 657–660
- ¹¹ Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1500–1510
- ¹² Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999; 59: 753–757
- ¹³ Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 1350–1358
- ¹⁴ Goldstone SE, Winkler B, Ufford LJ, Alt E, Palefsky JM. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions and squamous-cell carcinoma in men who have sex with men as seen in a surgical practice. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 690–698
- ¹⁵ Haerting J, Durst M. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89: 529–534
- ¹⁶ Haga T, Kim SH, Jensen RH, Darragh T, Palefsky JM. Detection of genetic changes in anal intraepithelial neoplasia (AIN) of HIV-positive and HIV-negative men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 256–262
- ¹⁷ Horster S, Thoma-Greber E, Siebeck M, Bogner JR. Is anal carcinoma a HAART-related problem? *Eur J Med Res* 2003; 8: 142–146
- ¹⁸ Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, Kapp A, Brodersen JP. Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol* 2002; 147: 757–759
- ¹⁹ Kaufmann AM, Stern PL, Rankin EM et al. Safety and Immunogenicity of TA-HPV, a recombinant Vaccinia Virus expressing modified human papillomavirus (HPV)-16 and HPV-18 E6 and E7 genes, in women with progressive cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3676–3685
- ²⁰ Klencke B, Matijevic M, Urban RG et al. Encapsulated plasmid DNA treatment for human papillomavirus 16-associated anal dysplasia: a Phase I study of ZYC101. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1028–1037
- ²¹ Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645–1651
- ²² Litle VR, Leavenworth JD, Darragh TM et al. Angiogenesis, proliferation and apoptosis in anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 346–352
- ²³ Melbye M, Cote TR, Kessler L, Gail M, Biggar RJ the AIDS/Cancer Working Group. High incidence of anal cancer among AIDS patients. *Lancet* 1994; 343: 636–639
- ²⁴ Muderspach L, Wilczynski S, Roman L et al. A phase I trial of a human papillomavirus (HPV) peptide vaccine for women with high-grade cervical and vulvar intraepithelial neoplasia who are HPV 16 positive. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3406–3416
- ²⁵ Nakagawa M, Stites DP, Palefsky KM, Kneass Z, Mossicki AB. CD4-positive and CD8-positive cytotoxic T lymphocytes contribute to human papillomavirus type 16 E6 and E7 responses. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 494–498
- ²⁶ Nakagawa M, Stites DP, Pates S et al. Persistence of human papillomavirus type 16 infection is associated with lack of cytotoxic T lymphocyte response to the E6 antigens. *J Infect Dis* 2000; 182: 595–598
- ²⁷ Palefsky JM, Gonzales J, Greenblatt RM, Ahn DK, Hollander H. Anal intraepithelial neoplasia and anal papillomavirus infection among homosexual males with group IV HIV disease. *JAMA* 1990; 263: 2911–2916
- ²⁸ Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, Lamborn K, Hollander H. Natural history of anal cytologic abnormalities and papillomavirus infection among homosexual men with group IV HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1992; 5: 1258–1265
- ²⁹ Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001; 183: 383–391
- ³⁰ Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N, Berry JM, Darragh TM. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998; 12: 495–503
- ³¹ Palefsky JM. Anal Squamous Intraepithelial Lesions in Human Immunodeficiency Virus-Positive Men and Women. *Semin Oncol* 2000; 27: 471–479
- ³² Palefsky LM, Holly EA, Gonzales J, Berline J, Ahn DK, Greenspan JS. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 1014–1019
- ³³ Petter A, Heim K, Guger M et al. Specific serum IgG, IgM and IgA antibodies to human papillomavirus types 6:11:16:18 and 31 virus-like particles in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Gen Virol* 2000; 81: 701–708
- ³⁴ Rabkin CS, Biggar RJ, Melbye M, Curtis RE. Second primary cancers following anal and cervical carcinoma: evidence of shared etiologic factors. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 54–58
- ³⁵ Schneider A, Hoyer H, Lotz B et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89: 529–534
- ³⁶ Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet* 1992; 340: 1271–1273
- ³⁷ Scholefield JH, Sonnex C, Talbot IC, Palmer JG, Whatrup C, Mindel A. Anal and cervical intraepithelial neoplasia: possible parallel. *Lancet* 1989; 2: 765–759
- ³⁸ Sobhani I, Vuagnat A, Walker F et al. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. *Gastroenterology* 2001; 120: 857–866
- ³⁹ Soler C, Allivert P, Chardonnet Y, Cros P, Mandrand B, Thivolet J. Detection of human papillomavirus types 6:11:16 and 18 in mucosal and cutaneous lesions by the multiplex polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 1991; 35: 143–157
- ⁴⁰ Strand A, Andersson S, Zehbe I, Wilander E. HPV prevalence in anal warts tested with the MY09/MY11 SHARP signal system. *Acta Derm Venerol* 1999; 79: 226–229
- ⁴¹ Syrjanen K, Hakama M, Saarikoski S et al. Prevalence, incidence and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a non-selected Finnish female population. *Sex Transm Dis* 1990; 17: 15–19
- ⁴² Syrjanen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1996; 65: 45–53
- ⁴³ Taxy JB, Gupta PK, Gupta JW, Shah KV. Anal cancer, microscopic condyloma and tissue demonstration of human papillomavirus capsid antigen and viral DNA. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1127–1131
- ⁴⁴ Ter Harmsel B, Smedts F, Kuijpers J, van Muyden R, Oosterhuis W, Quint W. Relationship between human papillomavirus type 16 in cervix and intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 46–50
- ⁴⁵ Watanabe S, Kanda T, Yoshiike K. Human papillomavirus type 16 transformation of primary human embryonic fibroblasts requires expression of open reading frames E6 and E7. *J Virol* 1989; 63: 965–969
- ⁴⁶ Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990; 248: 76–79
- ⁴⁷ Wexner SD, Milsom JW, Dailey TH. The demographics of anal cancers are changing. Identification of a high risk population. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 942–946
- ⁴⁸ Williams AB, Darragh TM, Vranizan K, Ochia C, Moss AR, Palefsky JM. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 205–211
- ⁴⁹ Williams GR, Love SB, Talbot IC, Northover JMA. HPV-positive and HPV-negative anal cancers. *J Pathol* 1996; 180: 378–382
- ⁵⁰ Zaki SR, Judd R, Coffield LM, Greer P, Rolston F, Evatt BL. Human papillomavirus infection and anal carcinoma. Retrospective analysis by in-situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 1992; 140: 1245–1355
- ⁵¹ Zbar AP, Fenger C, Efron J, Beer-Gabel M, Wexner SD. The pathology and molecular biology of anal intraepithelial neoplasia: comparisons with cervical and vulvar intraepithelial carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 203–215