



Deutsch-Österreichische Leitlinie Anale Dysplasien und Anal- karzinome bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik, Therapie

AWMF-Register-Nr.: 055 / 007

Federführung: Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)

unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften:

- Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
- Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)
- Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
- Gesellschaft für Virologie (GfV)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Klinische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (KAAD)
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ)
- Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte Nordrhein in der Versorgung HIV-Infizierter (NÄAGNO)
- DAGNÄ-Arbeitsgruppe Männermedizin (Vir+)
- Deutsche AIDS-Hilfe (DAH)

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	2
Epidemiologie	
Allgemeines	2
HIV-positive Frauen	4
Virologie	
Allgemeines	6
HPV-Nachweis	7
HPV-Prävalenz in Analkarzinomen HIV-positiver Patienten	7
HPV-DNA-Quantifizierung	8
HPV-Onkogen mRNA Nachweis	8
Empfehlungen zur HPV-Diagnostik	8
Histopathologische und zytologische Klassifikation der analen intraepithelialen Neoplasie	
Allgemeines	9
Histopathologische Grade der analen intraepithelialen Neoplasie	10
Einteilung der Analytologie entsprechend der Bethesda-Klassifikation	11
Diagnostik der analen intraepithelialen Neoplasie	
Analytologie	11
Hochauflösende (high-resolution [HR]) Anoskopie (anoscopy [A])	12
Materialgewinnung zur histopathologischen Beurteilung	12
Klinik der analen intraepithelialen Neoplasie	13
Therapie der analen intraepithelialen Neoplasie	14
Ablative Therapien und operative bei analer intraepithelialer Neoplasie	
Chirurgische Exzision/Elektrokauterisation	14
Infrarot-Koagulation	15
Laserablation	16
Photodynamische Therapie	16
Topische Therapien bei analer intraepithelialer Neoplasie	
Imiquimod	16
Podophyllotoxin	17
5-Fluorouracil	17
Trichloressigsäure	18
Präventive und therapeutische Vakzinierung	18
Therapie des Analkarzinoms	
Hintergrund	19
Praktische Durchführung der RT/Cht	20
Nebenwirkungen und Lebensqualität	21
Zusammenfassende Therapieempfehlungen	22
Posttherapeutisches Vorgehen	22
Besonderheiten bei HIV-positiven Patienten	23
Zusammenfassende Empfehlungen	23
Vorgehen beim Patienten mit schlechter Immunitätslage und/oder koinzidenten Infektionen oder Malignomen bzw. schlechtem Allgemeinzustand	24
Nachsorge	25
Algorithmus zur Prävention, Diagnostik und Therapie von Condylomata acuminata, analen intraepithelialen Dys/Neoplasien und Analkarzinomen bei HIV-Infizierten	26
Beschreibung des Algorithmus	27
Mitglieder der Leitliniengruppe	29
Literatur	30



Einleitung

Die Betreuung HIV-positiver Patienten hat in den letzten zwei Jahrzehnten große Fortschritte vollzogen. Dies zeigt sich vor allem in der ausgeprägten Verlängerung der Lebenserwartung durch den breiten Einsatz der antiretroviralen Therapie (ART). Dennoch sind angesichts der verbesserten Prognose der Patienten neue, teils ernste gesundheitliche Herausforderungen aufgetaucht. Inzwischen stellen Krebserkrankungen bei HIV-Infizierten eine der häufigsten Todesursachen dar. Nicht AIDS-definierende nehmen gegenüber AIDS-definierenden Neoplasien deutlich zu. Hierzu gehören neben Hodgkin-Lymphomen und Bronchialkarzinomen vor allem Analkarzinome. Diese Neoplasie wird analog zum Zervixkarzinom durch die Infektion mit Humanen Papillomaviren (HPV, v.a. Typen 16 und 18) hervorgerufen [105, 12, 46]. Eine ansteigende Inzidenz des Analkarzinoms und seiner Vorläufererkrankungen ist bei HIV-Infizierten trotz ART zu beobachten [133, 88, 44, 92].

Zwischen einer persistierenden HPV-Infektion und der Entwicklung eines Analkarzinoms können Jahre vergehen. Aufgrund der klinischen Bedeutung der genitoanal intraepithelialen Dys/Neoplasien als Vorläuferläsionen für ein Analkarzinom lässt sich Möglichkeit zur Früherkennung und damit die Notwendigkeit für ein Screeningprogramm ableiten [3, 81]. Bislang haben sich jedoch internationale Fachgesellschaften aufgrund mangelnder Evidenz noch nicht hierfür ausgesprochen [92]. Die vorliegenden Leitlinien geben erstmalig Empfehlungen für das Management der genitoanal HPV-assoziierten Läsionen bei HIV-Infizierten.

Epidemiologie

Allgemeines

Analkarzinome entwickeln sich von einer asymptomatischen persistierenden HPV-Infektion über gering- und höhergradige Dys/Neoplasien hin zum Karzinom [46]. Epidemiologische Daten unterstreichen die besondere klinische Relevanz der analen Malignome und ihrer Vorstufen bei HIV-Infizierten. Auch für Deutschland konnte mit 34 pro 100.000 Personenjahre eine hohe Inzidenz von Analkarzinomen gezeigt werden [92]. Die korrespondierenden Zahlen in der Normalbevölkerung liegen mit 0,3 bis 1 pro 100.000 Personenjahre, je nach Geschlecht, erheblich niedriger [92]. In einer aktuellen Studie aus Deutschland wurde bei 446 HIV-positiven Männern, die Sex mit Männern haben, (MSM) nur bei 26,0% ein unauffälliger



Untersuchungsbefund im Analkanal erhoben, wobei neben der klinischen Untersuchung auch Zytologie und hochauflösende Anoskopie einschließlich Biopsieentnahme zum Einsatz kamen [74]. Bei 36,5% zeigte sich eine niedriggradige anale Dysplasie, bei 35% eine hochgradige anale Dysplasie, und 2,5% der Patienten wiesen bereits ein Analkarzinom auf. Von besonderer Bedeutung ist die Beobachtung, dass bei den Patienten, die eine Therapie der prämaligen Läsionen ablehnten, die mediane Progressionszeit zum Karzinom bei nur 8,6 Monaten lag [74]. Diese kurze Zeitspanne unterstreicht die Notwendigkeit zur konsequenten rechtzeitigen Behandlung analer Dys/Neoplasien. In einer Übersichtsarbeit aus den USA wurden bei knapp 800 Patienten in 43% auffällige anale Zytologiebefunde erhoben. Diese Zahl stieg auf 62% bei männlichen Patienten mit rezeptivem Analverkehr, die korrespondierende Zahl lag bei 39% bei Frauen. Eine hochgradige anale Dys/Neoplasie wurde bei 27% gefunden, wiederum häufiger bei Männern [149]. In einer französischen Erhebung wurde bei 13% der Probanden eine anale Dys/Neoplasie diagnostiziert [3]. Es liegen Publikationen vor, die eine 60fach erhöhte Inzidenz der analen intraepithelialen Dysplasien bei HIV-Infizierten gegenüber der Normalbevölkerung dokumentieren [43].

Die überwiegende Mehrzahl der analen Malignome wird durch die persistierende Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) hervorgerufen [46]. Aufgrund des zu erwartenden klinischen Verlaufes werden Low-risk (LR) HPV-Typen, die Feigwarzen verursachen können, von High-risk (HR) HPV-Typen, die eine maligne Transformation von Epithelzellen und damit die Entwicklung von Analkarzinomen hervorrufen können, unterschieden. Die HPV-Infektion im genitoanalen Bereich ist mit >60% in der sexuell aktiven Bevölkerung weit verbreitet [100]. Bei HIV-infizierten Männern und Frauen sind persistierende anogenitale HPV-Infektionen, oft mit multiplen sowohl LR als auch HR HPV-Typen, häufig. 72-98% aller HIV-positiven MSM sind im Analbereich HPV-positiv, wobei die Prävalenzdaten aus neueren Studien über 90% liegen und HPV16 der am häufigsten gefundene HR-HPV-Typ ist (in ca. 40-50% aller HPV-positiven Abstriche) [74, 76, 104, 107, 122, 129]. HPV16 hat bei HIV-positiven Männern die niedrigste Clearance Rate aller HR-HPV-Typen [29, 79]. In einer französischen Querschnittstudie lag die Prävalenz histologisch bestätigter analer HPV-assoziiertes Läsionen bei 473 HIV-Positiven insgesamt in einer Größenordnung von mehr als 20% [3]. Bei MSM wurden bei 36% entsprechende Veränderungen gefunden. Die Mehrzahl wurde im Analkanal diagnostiziert. Als wesentliche Risikofaktoren für den Nachweis analer HPV-assoziiertes Veränderungen konnten das Alter, eine vordiagnostizierte HPV-Infektion, eine erniedrigte CD4-Zellzahl, rezeptiver Analverkehr, die Zahl monatlicher Sexualkontakte, die Anzahl unterschiedlicher Sexualpartner/innen



(höhere Promiskuität), der Nachweis von HR-HPV-Typen und pathologische anale Zytologiebefunde identifiziert werden [3, 74, 137, 149]. Es liegen jedoch auch Berichte vor, die eine hohe Prävalenz der HPV-Infektion und von Analkarzinomen bei HIV-Infizierten dokumentieren, die anamnestisch keinen Analverkehr praktizieren [113]. Obwohl eine niedrige CD4-Zellzahl mit einer erhöhten Inzidenz von Analkarzinomen einhergeht, konnten der breite Einsatz der ART und die damit verbundene Immunrestitution bisher keinen Rückgang der Inzidenz von Analkarzinomen bewirken. Im Gegenteil, einige Kohorten zeigen sogar einen weiteren Anstieg. Ein positiver Einfluss der ART auf den Verlauf der prämaligen analen Läsionen darf nicht vorausgesetzt werden [100, 51].

In 357 Fällen mit der Diagnose einer hochgradigen analen intraepithelialen Neoplasie (AIN) konnte in einer Studie aus San Francisco bei 98% HPV nachgewiesen werden [104]. In der deutschen Studie bei MSM ließen sich HR-HPV-Typen bei allen Patienten mit Analkarzinom sichern [74]. Selbst in Analabstrichen HIV-Positiver mit normaler Zytologie werden regelmäßig HPV-DNA (80-90%) bzw. HR-HPV-DNA (ca. 70%) gefunden [74, 129]. Analabstriche von Patienten mit hochgradiger Dysplasie bzw. Analkarzinomen sind in 95-100% HR-HPV-DNA positiv [29, 74, 79, 104, 122, 129]. Dementsprechend liegen Sensitivität und Negativ Prädiktiver Wert (NPV) zur Erkennung von höhergradigen Zellatypien (HSIL/AIN2+) für den HR-HPV-DNA Nachweis bei 95-100%, mit geringeren Werten für Spezifität (16-26%) und Positiv Prädiktiven Wert (PPV) (20-28%) [122, 129]. Multiple HPV-Typen werden in bis zu 92% der Analabstriche HIV-positiver Patienten nachgewiesen [29, 79, 104, 122]. Bei HIV-Positiven mit AIN2/3 ist die Anzahl der HPV-Typen pro Analabstrich höher als bei Patienten mit normaler analer Histologie oder AIN1 (Median 5 versus 3,5 Typen) [122]. In einer Studie mit über 600 HIV-positiven Männern und Frauen zeigten sich anale Infektionen mit multiplen HPV-Typen als Risikofaktor für das Vorliegen einer abnormalen analen Zytologie [23]. Der Nachweis von 6 oder mehr verschiedenen analen HPV-Typen ist mit dem Vorliegen einer AIN assoziiert [104].

HIV-positive Frauen

Bei HIV-positiven Frauen wird das Zervixkarzinom bereits seit langem als AIDS-definierende Erkrankung in der CDC-Klassifikation eingestuft [17]. Die meisten Analkarzinome gehen wie beim Zervixkarzinom vom Plattenepithel aus und sind mit einer persistierenden HPV-Infektion assoziiert [143]. Eine anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) kann sich vergleichbar zu der Zervixkarzinomentstehung aus einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) zu einem invasiven Analkarzinom entwickeln [146]. Die



Krebsfrüherkennung des Zervixkarzinoms mittels Zervixzytologie und die Therapie von zervikalen Dys/Neoplasien (CIN) haben zu einer erheblichen Reduktion dieser Erkrankung geführt [89]. In einer großen dänischen Fall-Kontrollstudie fanden die Wissenschaftler eine starke Assoziation von Analkarzinomen zu CIN bzw. Zervixkarzinomen, die klar darauf hinweist, dass es gemeinsame Risikofaktoren gibt [57].

HIV-positive Frauen haben im Vergleich zu HIV-negativen Frauen ein 7- bis 28fach höheres Risiko, an einem Analkarzinom zu erkranken [43, 26]. Eine große amerikanische Kohortenstudie [130] konnte nachweisen, dass das Risiko für ein Analkarzinom bei HIV-positiven Frauen (30/100000 Personenjahre) vergleichbar war mit dem Risiko heterosexueller HIV-positiver Männer (46/100000 Personenjahre). In einer großen prospektiven Studie in der HAART-Ära betrug die Prävalenz für eine AIN bei HIV-positiven Frauen 16% [58]. In einer amerikanischen Querschnittsstudie lag die Rate für eine high-grade AIN (HGAIN) bei HIV-positiven Frauen insgesamt bei 18,3% [149], wobei in der Untergruppe der Frauen mit Analverkehr sogar 27% von einem HGAIN betroffen.

Risikofaktoren für eine low-grade AIN (LGAIN) waren in der erstgenannten prospektiven Studie [58]: jüngeres Alter, rezeptiver Analverkehr und der Nachweis von analem HPV. Für eine HGAIN konnte als einziger signifikanter Risikofaktor der anale HPV-Nachweis onkogener Typen identifiziert werden. Eine zervikale Läsion und ein zervikaler HPV-Nachweis waren sowohl mit einem erhöhten Risiko für eine LGAIN als auch eine HGAIN assoziiert. HIV-positive Frauen sind im Analbereich in zwei verschiedenen Studien (80% bzw. 90%) häufiger HPV-positiv als an der Zervix (45% bzw. 83%). Für HR-HPV liegen die entsprechenden Werte bei 44% bzw. 85% (Anus) im Vergleich zu 19% bzw. 70% (Zervix) [58, 72]. Auch in anderen Untersuchungen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen analen und zervikalen Läsionen bei HIV-infizierten Frauen [62, 87]. Aufgrund der anatomischen Nähe ist eine Autoinokulation von HPV von der Zervix zum Anus wahrscheinlich und der rezeptive Analverkehr nicht Voraussetzung für eine anale HPV-Infektion [34]. Dies konnte auch in einer prospektiven Kohortenstudie bei HIV-positiven Frauen gezeigt werden [72]. Auch die Autoren der o. g. amerikanischen Untersuchung [149] verweisen auf die hohe Prävalenz von analen Dysplasien bei HIV-positiven Männern und Frauen unabhängig von Sexualpraktiken, die ein generelles Screening bei Vorliegen einer HIV-Infektion rechtfertigt.



Virologie

Allgemeines

Humane Papillomviren (HPV) sind DNA-Viren, deren Genom circa 8000 Basenpaare umfasst. Momentan kennt man über 150 komplett klassifizierte HPV-Typen, die in die fünf Genera aufgeteilt werden [9]. HPV replizieren in differenzierten mehrschichtigen Plattenepithelien von Haut und Schleimhaut. HPV-Typen, die den Anogenital-Trakt infizieren, werden bezüglich ihres onkogenen Potentials in Niedrig- (low risk, LR) und Hoch-Risiko- (high risk, HR) Typen aufgeteilt [9, 64, 93]. Persistierende Infektionen mit HR-HPV können zu verschiedenen anogenitalen Karzinomen wie dem Zervix- oder dem Analkarzinom führen. Gemäß einer aktuellen Klassifikation der WHO International Agency for Research on Cancer (IARC) gelten HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59 als menschliche Karzinogene, wobei eine (persistierende) HPV16-Infektion mit einem um vermutlich eine log-Stufe höheren Karzinomrisiko einhergeht als eine Infektion mit den restlichen HR-HPV-Typen [13, 64]. HPV68 gilt als "wahrscheinlich karzinogen für den Menschen" und HPV26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97 gelten als "möglicherweise karzinogen" [13, 64].

HPV gehören zu denen am weitesten verbreiteten sexuell übertragbaren Erregern, und bis zu/über 80% aller sexuell aktiven Männer und Frauen erwerben im Laufe ihres Lebens eine anogenitale HPV-Infektion. Bei den meisten Personen sind diese Infektionen transient (spontane HPV-Clearance innerhalb einiger Monate) und asymptomatisch [35, 125]. Persistierende Infektionen mit HR-HPV können infolge der Expression viraler Onkogene zunächst zu Krebsvorstufen, den intraepithelialen Neoplasien (CIN, zervikale intraepitheliale Neoplasie, AIN, anale intraepitheliale Neoplasie) führen, und im Laufe mehrerer Jahre zu invasiven Karzinomen wie dem Zervix- und dem Analkarzinom [21, 125, 158]. Im Gegensatz zu immunkompetenten, gesunden Personen sind persistierende HPV-Infektionen bei Immunsupprimierten wie HIV-Infizierten sehr häufig [74, 102, 104, 107]. Dementsprechend haben HIV-Infizierte im Vergleich zur Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung HPV-induzierter Karzinome [14, 31, 56, 59, 76, 104, 110, 130]. Bei HIV-infizierten Patienten erfolgt die Progression zu hochgradigen Dysplasien (HSIL, AIN2/3) bzw. zu invasiven Analkarzinomen schneller als bei HIV-negativen Patienten [74, 82, 108]. Darüber hinaus sind die Patienten bei Karzinom-Diagnose bis zu über zwei Dekaden jünger als HIV-negative Patienten [1, 74].



HPV-Nachweis

Für den Nachweis von HPV-DNA aus Genitalabstrichen oder Biopsien stehen momentan zahlreiche kommerzielle PCR (Polymerase Chain Reaction)-Verfahren sowie der so genannte Hybrid Capture Test zur Verfügung, die primär für den Nachweis von HPV-DNA im Rahmen des Pap-Screenings bzw. der CIN-Diagnostik bei Frauen gedacht sind [55, 116, 139, 154]. Beim Hybrid Capture Test wird, im Gegensatz zu PCR-Testformaten, die virale DNA vor der Hybridisierung nicht amplifiziert. PCR-Testformate verfügen über eine höhere analytische Sensitivität als der Hybrid Capture Test. Letzterer verfügt (aufgrund der höheren Nachweisgrenze) über eine etwas höhere klinische Spezifität als PCR-Formate (bei Frauen mit CIN2+), ist technisch leichter durchführbar, kaum anfällig für Kontaminationen, erlaubt jedoch keine umfassende Genotypisierung. Einige der kommerziell erhältlichen PCR-Testformate erlauben die Genotypisierung aller relevanten HR-HPV-Typen [116]. Zur umfassenden Genotypisierung zahlreicher LR- und HR-HPV-Typen stehen gut validierte, nicht-kommerzielle PCR-basierte Testverfahren zur Verfügung [65, 126, 141, 154]. Die HPV-Genotypisierung ist für den Nachweis einer typ-spezifischen, persistierenden HPV-Infektion, für die Erkennung von Ko-Infektionen mit multiplen HPV-Typen sowie für die Erkennung von HR-HPV-Typen mit besonders hohem onkogenem Potenzial wie HPV16 wichtig.

HPV-Prävalenz in Analkarzinomen HIV-positiver Patienten

Analkarzinome HIV-infizierter Patienten sind zu nahezu 100% HR-HPV-DNA positiv [74, 157]. Die Mehrheit (65-75%) aller Analkarzinome wird durch HPV16 verursacht [21, 30, 63, 129, 157]. Bei HIV-Infizierten verschiebt sich das Verhältnis von HPV16-positiven Analkarzinomen zu nicht-16-HR-HPV-positiven Analkarzinomen zugunsten Letzterer, wobei vorwiegend Analrand-Karzinome durch andere HR-HPV-Typen als HPV16 verursacht werden (Abramowitz et al. 2010, Kreuter et al. 2010) [2, 74]. In Analkarzinomen ist auch bei HIV-positiven Patienten HPV16 vorherrschend. In Adenokarzinomen findet man häufig andere HR-HPV-Typen als HPV16 [74, 157]. Neben HPV16 wurden folgende HR-HPV-Typen in Analkarzinomen gefunden: HPV18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, 68, 73 und 82. Vereinzelt wurden auch die LR-HPV-Typen 6 und 11 in Analkarzinomen nachgewiesen [2, 21, 30, 63, 73, 74]. Infektionen mit multiplen HR-HPV-Typen kommen insbesondere bei Analkarzinomen HIV-positiver Patienten vor, sind aber wesentlich seltener als bei AIN [2, 30, 74].



HPV-DNA-Quantifizierung

Die HPV-DNA Quantifizierung (Viruslastbestimmung z. B. mittels Echtzeit-PCR) hat das Potential, im Vergleich zum qualitativen HPV-DNA-Nachweis die klinische Spezifität der HPV-Diagnostik bezüglich der AIN-Detektion zu erhöhen bzw. die Wahrscheinlichkeit einer späteren AIN/Analkarzinom-Entwicklung vorherzusagen. Für diese Fragestellungen liegen für anale Proben HIV-infizierter Patienten nur wenige Studien vor mit widersprüchlichen Resultaten und es ist - ähnlich wie bei Zervixabstrichen von Frauen - schwierig, einen klinisch relevanten Schwellenwert der Viruslast festzulegen, da man hohe HPV-DNA-Lasten auch in Abstrichen mit normaler Zytologie findet [41, 55, 150]. Einige Untersuchungen fanden eine Assoziation einer erhöhten HPV16-DNA-Last mit AIN2/3 [123]. In einer weiteren Studie konnten keine signifikanten Unterschiede der Typ-spezifischen HPV-DNA-Lasten zahlreicher LR- und HR-HPV-Typen bei HIV-positiven Männern mit unauffälliger und auffälliger analer Zytologie entdeckt werden [112].

HPV-Onkogen mRNA Nachweis

Für den Nachweis von HPV-Onkogen mRNA in Genitalabstrichen stehen momentan drei kommerzielle Testsysteme zu Verfügung, die E6/E7-Onkogen-mRNA von 5 bzw. von 14 HR-HPV-Typen detektieren [15, 95, 139]. Für Zervixabstriche (HIV-negativer Frauen) konnte gezeigt werden, dass die HPV-Onkogen-mRNA-Detektion im Vergleich zum HR-HPV-DNA-Nachweis eine höhere Spezifität bei etwas niedrigerer oder ähnlicher Sensitivität bezüglich der Erkennung von CIN2+ aufweist [15, 55, 139]. Für Analabstriche HIV-infizierter Patienten liegen wenige Studien vor. Eine Untersuchung fand bei HIV-infizierten Männern keine Unterschiede der HPV16, 18 und 31 E6-Onkogen-Transkripte bei normalen analen Proben im Vergleich zu AIN-Proben verschiedener histologischer Grade [123]. Eine andere zeigte, dass der Nachweis von HR-HPV-Onkogen mRNA im Vergleich zum HR-HPV-DNA-Nachweis erhöhte Spezifität (46% vs. 26%) und PPV (25% vs. 20%) bei gleicher Sensitivität (95%) und ähnlichem NPV (98% vs. 97%) bezüglich der Erkennung von HSIL/AIN2+ bei HIV-positiven Männern aufweist [27]. Bei 39% der Männer mit normalem analen Befund war HR-E6/E7 mRNA nachweisbar, im Vergleich zu 95% bei Männern mit HSIL/AIN2+.

Empfehlungen für die HPV-Diagnostik

Angesichts der sehr hohen HPV-DNA Prävalenz in Analabstrichen HIV-positiver Männer und Frauen, auch in Analabstrichen mit normaler Zytologie, ist das regelmäßige HPV-DNA-Screening im Rahmen der



AIN/Analkarzinom-Früherkennung in dieser Patientengruppe nicht sinnvoll [27]. Auch für die HPV-DNA-Quantifizierung und für den HPV-Onkogen-mRNA Nachweis liegen momentan keine Studien vor, die deren Einsatz im Rahmen eines regelmäßigen AIN/Analkarzinom-Screenings HIV-positiver Patienten nahe legen, wobei der HPV-mRNA Nachweis bezüglich Spezifität zur Erkennung von HSIL/AIN2+ dem HPV-DNA Nachweis überlegen ist [129]. Da fast alle hochgradigen analen Dysplasien und Analkarzinome HIV-positiver Patienten HR-HPV-positiv sind [2, 74], kann man erwägen, bei HIV-positiven Patienten im Rahmen des AIN-Screenings einmalig (oder mehrmalig in größeren Zeitabständen) einen HR-HPV-DNA-Nachweis oder einen HR-HPV-mRNA-Nachweis durchzuführen. Da ein Großteil der Analkarzinome HIV-positiver Patienten HPV16-bedingt ist und da HPV16 über ein circa 10fach so hohes onkogenes Potential verfügt wie andere HR-HPV-Typen [2, 30, 31, 74], kann dabei auch eine HPV-Genotypisierung erwogen werden. Im Fall der HPV-Negativität (HR-DNA ca. 15-20%, HR-mRNA ca. 40% negativ bei einmaliger Testung HIV-Positiver) ist das Risiko für die Entwicklung einer AIN/eines Analkarzinoms in der näheren Zukunft gering. Bei Nachweis von HPV16 (oder bei Nachweis von multiplen HR-HPV-Typen) ist das AIN/Analkarzinom-Risiko höher als bei Nachweis anderer HR-HPV-Typen (oder bei Nachweis einer HR-HPV-Monoinfektion)[23, 29, 31, 79, 104, 108, 123].

Histopathologische und zytologische Klassifikation der analen intraepithelialen Neoplasie

Allgemeines

Analkarzinom und Zervixkarzinom zeichnen sich durch verschiedene biologische Gemeinsamkeiten aus. Neben ähnlicher Histologie entstehen beide Tumorentitäten häufig im Bereich der so genannten „Transformationszone“, dem Übergang von Zylinderepithel zu Plattenepithel. Beide Tumorerkrankungen werden durch Infektionen mit HPV verursacht [44]. Sowohl Anal- als auch Zervixkarzinom entstehen aus Vorläuferläsionen, die als „Dysplasie“ oder „intraepitheliale Neoplasie“ bezeichnet werden. Aufgrund der gemeinsamen histopathologischen Charakteristika ist die Nomenklatur zur analen Dysplasie an die der zervikalen Läsionen angelehnt [109]. Die histopathologische Einteilung der AIN erfolgt je nach Ausdehnung dysplastischer Zellen in drei Grade (AIN1: unteres Epidermisdrittel betroffen; AIN2: untere Zweidrittel der Epidermis betroffen; AIN3: gesamte Epidermis betroffen) [37].

Die histopathologische Einteilung der AIN ist in **Abbildung 1** dargestellt.



Abb. 1: Histopathologische Grade der analen intraepithelialen Neoplasie

Grad der AIN	Dysplastische Zellen innerhalb des Epithels	Entsprechender Grad in der Zytologie
Grad 1	unteres Drittel	LSIL
Grad 2	untere Zweidrittel	HSIL
Grad 3	gesamtes Epithel	

aus: [37]

Abkürzungen: AIN - anale intraepitheliale Neoplasie; LSIL - low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL - high-grade squamous intraepithelial lesion

Condylomata acuminata sind von AIN1 Läsionen histopathologisch abzugrenzen. Obwohl das Auftreten von Condylomata acuminata mit dem vermehrten Auftreten von Analkarzinomen assoziiert ist [60], gilt die Möglichkeit einer malignen Transformation direkt aus Feigwarzen als umstritten. Condylomata acuminata entwickeln sich aufgrund persistierender HPV-Infektionen und insuffizienter immunologischer Kontrolle. Beides sind auch die Voraussetzungen für das Auftreten von AIN, aus denen sich ein Analkarzinom entwickeln kann. Allerdings werden Feigwarzen durch LR HPV und Analkarzinome durch HR HPV Typen verursacht. Somit weisen Condylomata acuminata auf die ausbleibende Eradikation und Kontrolle einer HPV-Infektion hin.

Die zytologische Beurteilung erfolgt entsprechend der überarbeiteten Bethesda-Klassifikation von 2001 [134]. Dabei werden neben Normalbefunden im Wesentlichen niedriggradige Dysplasie (LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion) und hochgradige Dysplasie (HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion) sowie ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) und ASC-H (atypical squamous cells, cannot exclude HSIL) unterschieden. Hierbei entspricht zytologisch LSIL histopathologisch der AIN1/Condylomata acuminata und HSIL der AIN2-3 oder bereits einem Analkarzinom. Während die Rolle der AIN1 bei der Tumorprogression kontrovers diskutiert wird und AIN1/LSIL eher als „gutartige“ Ende des Spektrums analer intraepithelialer Neoplasien mit Tendenz zur Spontanregression angesehen wird, sind AIN2 und 3 potentielle Vorläuferläsionen des Analkarzinoms [40].



Einteilung der Analytologie entsprechend der Bethesda-Klassifikation

N	normal
ASC-US	atypical squamous cells of undetermined significance
ASC-H	atypical squamous cells, cannot exclude HSIL
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion
CA	squamous cell carcinoma

nach: [40, 72]

Diagnostik der analen intraepithelialen Neoplasie

Analzytologie

Die Durchführung der Analytologie ist an die entsprechenden Kautelen der Zervixzytologie angelehnt. Die klinische Effektivität und Kosteneffizienz der Analytologie als Screeninguntersuchung bei Hochrisiko-Patienten gilt mittlerweile als belegt [48]. Das eigentliche AIN-Screening sollte in Steinschnittlage oder Linksseitenlage nach Sims (left lateral decubitus position) erfolgen. Wenn möglich, sollte der Patient auf den Verzicht von rezeptivem Analverkehr und Klistieren 24 Stunden vor der Untersuchung hingewiesen werden, da sonst oftmals zu wenig aussagefähige Zellen für die Analytologie gewonnen werden können. Zur Anfertigung zytologischer Abstriche wird ein mit NaCl-befeuchteter konventioneller Wattetupfer auf einem Holzstäbchen in den Analkanal bis zum Widerstand an der distalen Rektumwand eingeführt, dann langsam unter zirkulärer Bewegung herausgezogen und auf einem Objektträger ausgerollt und (je nach Erfordernis der kooperierenden Pathologie) mit zytologischer Fixierlösung besprüht [10, 75, 77]. Statt Wattetupfern können auch Dacron-Tupfer zur Materialgewinnung verwendet werden. Neben dieser konventionellen Abstrichtechnik wird auch die ThinPrep-Technik mit Abstrichbürstchen zur Gewinnung von Zellmaterial verwendet [28]. Nach dem Bürsten der Transformationszone und Umgebung wird das Bürstchen im Behälter des jeweiligen Patienten mit der ThinPrep-Lösung ausgeschüttelt bzw. ausgewaschen. Die weitere Bearbeitung erfolgt im Zytologielabor.



Hochauflösende (high-resolution [HR]) Anoskopie (anoscopy [A])

Im Anschluss an die Inspektion und ggf. Palpation der Genitoanalregion sowie der Gewinnung von Zellmaterial wird eine in 3%iger Essigsäure getränkte Kompresse oder getränkter großer Stieltupfer in den Analkanal eingeführt und dort für wenige Minuten belassen. Essigsäure färbt dysplastisches Epithel weiß, dies kann jedoch auch bei normalem Zylinderepithel oder bei physiologischerweise entstandenem metaplastischen Epithel auftreten. Nach Entfernung der Kompresse wird ein konventionelles Anoskop (zum Beispiel ein einmalig verwendbares Anoskop aus Plastik, Cooper Surgical, Trumbull, CT, USA) oder ein Proktoskop in den Analkanal eingeführt. Mit Hilfe eines gynäkologischen Kolposkops (zum Beispiel Kolposkop FC 150, Zeiss, Oberkochen) wird bei der HR Anoskopie in einem Abstand von etwa 30 cm die gesamte Zirkumferenz des distalen Rektums, Transformationszone (Linea dentata), Analkanal und Perianalregion in bis zu 30facher Vergrößerung untersucht. Neben 3%iger Essigsäure kann auch Lugolsche Lösung (Jodprobe) zur besseren Darstellung intraanaler Dysplasien angewendet werden. Normales, nicht verhornendes Plattenepithel der gesunden Analschleimhaut speichert Glykogen und färbt sich nach Anwendung der Jodprobe dunkelbraun bis schwarz an. Dysplastisches Epithel enthält wenig oder kein Glykogen und färbt sich daher nur wenig (gelb) oder gar nicht (jod-negativ) an. Die hochauflösende Anoskopie kann alternativ zur Verwendung eines Kolposkops mittels eines modernen flexiblen Chipkamera-Endoskops mit aufgesetzter Distanzkappe erfolgen.

Materialgewinnung zur histopathologischen Beurteilung

Sensitivität und Spezifität der Analytologie sind mit denen der Zervixzytologie vergleichbar. Aufgrund der niedrigen Spezifität der Analytologie gilt die bioptische Materialgewinnung zur histopathologischen Aufarbeitung als Goldstandard in der AIN-Diagnostik [131]. Perianale Läsionen können in der Regel problemlos in Lokalanästhesie mit einem konventionellen Stanzzylinder (zum Beispiel 3 oder 4 mm Durchmesser) biopsiert werden. Zur histologischen Sicherung intraanaler Veränderungen kann eine Biopsiezange verwendet werden. Bei Läsionen distal der Linea dentata sollte vorab eine Lokalanästhesie erfolgen, oftmals ist hier jedoch eine Oberflächenanästhesie ausreichend oder keine Anästhesie erforderlich. Im Allgemeinen ist bei kleinen Biopsien keine zusätzliche Blutstillung notwendig. Bei stärkeren Blutungen an der Biopsiestelle werden von der Kauterisation bis hin zur Rückstichnaht angemessene Interventionen zur Blutstillung vorgenommen.



Klinik der analen intraepithelialen Neoplasie

Klinisch werden AIN in der internationalen Literatur oftmals als schuppende, weißliche, erythematöse, ekzematöse, papillomatöse, papulöse, pigmentierte oder fissurierte Plaques beschrieben [1, 146]. Entsprechend der klinischen Charakteristika perianal lokalisierter Läsionen können vier verschiedene klinische Typen in Anlehnung an Klassifikationen anderer intraepithelialer Neoplasien (Penis, Mundhöhle) unterschieden werden: bowenoide, erythroplakische, verruköse und leukoplakische AIN [79].

Klinische Einteilung der perianalen Dysplasien

Bowenoid
Erythroplakisch
Verrukös
Leukoplakisch

nach: [79]

Diese klinische Klassifikation der AIN könnte auch prognostische Bedeutung haben, da verruköse AIN häufiger hochgradige Dysplasien zeigen (AIN 2-3). Differenzialdiagnostisch muss an Psoriasis inversa, Lichen simplex chronicus, nummuläres Ekzem, epidermale Naevi, flache Condylomata acuminata und ggf. auch an Basalzellkarzinom, extramammärer M. Paget und malignes Melanom gedacht werden. Die bedeutend häufiger vorkommenden und oftmals asymptomatischen intraanal lokalisierten Dysplasien sind oftmals nur mittels hochauflösender Anoskopie (HRA) zu erkennen. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass etwa 50% aller intraanal Dysplasien ohne die Zuhilfenahme der HRA übersehen wurden [146]. Während die normale Mukosa leicht glänzend rosa erscheint, sind granuläre, leicht fragile, unterschiedlich keratinisierte oder leukoplakische Areale verdächtig für das Vorliegen einer analen Dysplasie. Typische HPV-assoziierte, HSIL-suspekte, vaskuläre, in der HRA sichtbare Veränderungen werden in der englischen Literatur als „punctuation“ und „mosaicism“ bezeichnet [10]. Während homogene terminale Kapillaren (in der HRA) typisch in Condylomata acuminata zu finden sind, sprechen Gefäßneubildungen (neovascularisation) mit Kaliberschwankungen oder Gefäßabbrüchen für Dysplasie bzw. invasives Wachstum.



Therapie der analen intraepithelialen Neoplasie

Obwohl in den letzten zehn Jahren zunehmend prospektive Pilotstudien zur Behandlung der AIN veröffentlicht wurden, existieren bisher nur sehr wenige kontrollierte Therapiestudien. Generell können invasive/ablative Therapieverfahren von topischen Behandlungsansätzen unterschieden werden. In einer prospektiven Vergleichsstudie war die elektrokaustische Abtragung HPV-assoziiierter genitoanaler Läsionen der lokalen Immuntherapie mit Imiquimod und einer topischen Chemotherapie bei HIV-positiven MSM überlegen [119].

Ablative Therapien und operative bei analer intraepithelialer Neoplasie

Chirurgische Exzision / Elektrokauterisation

Der Einsatz der Elektrokauterisation gilt als eines der im klinischen Alltag am häufigsten eingesetzten Standardtherapieverfahren bei Condylomata acuminata. In den auf AIN-Behandlung spezialisierten Zentren in Deutschland wird die Elektrokauterisation als eine Therapieoption der ersten Wahl bei analen Dysplasien eingesetzt. Die Datenlage in der Literatur zur Elektrokauterisation bei AIN ist bis dato gering. Eine prospektive Studie an 37 Patienten und eine retrospektive Analyse an 42 Patienten [18, 114] grenzen nicht klar zwischen chirurgischer Exzision und Elektrokauterisation ab. Beide Untersuchungen zeigten sowohl hohe Rezidivraten bei HIV-positiven (79% Rezidive) und HIV-negativen (45% Rezidive) MSM als auch hohe Raten an postoperativem Schmerz. Entsprechend der langjährigen Erfahrung der Autoren ist die oberflächliche elektrokaustische Abtragung selbst bei multifokaler bzw. zirkumferenter AIN ein effektives und relativ gut verträgliches Therapieverfahren, Rezidive sind jedoch sehr häufig. Eine besondere Form der Ablation mittels Hochfrequenzstrom ist die Argonplasmakoagulation (APC), für die langjährige Erfahrung bei HIV-Positiven bei einigen Autoren vorliegt. Bis dato ist zu diesem Komplex jedoch noch keine Studie vorgelegt worden, zwei Fallserien befassten sich mit der Behandlung anogenitaler Warzen. Das Verfahren konnte als effektiv und sicher charakterisiert werden, Rezidive traten aber in bis zu 33% auf [152]. Eine Studie, die die APC mit einer Kombinationsbehandlung aus APC und Imiquimod verglich, legte in einer Subgruppe Daten zu HIV-Infizierten vor, die das zu Sicherheit und Effektivität Gesagte bestätigte [144]. Nach Meinung der Autoren sollten nur monofokale bzw. auf zwei Quadranten der analen Zirkumferenz beschränkte anale Dysplasien chirurgisch exzidiert werden, da bei großflächiger Exzision Stenosingungen und Strikturen drohen.



Die Exzision hat gegenüber der Kauterisation den Vorteil, dass das entfernte Gewebe histopathologisch beurteilt werden kann. Vor elektrokaustischen Abtragungen und anderen ablativen Verfahren sollte deshalb klinisch und histopathologisch durch gezielte Probenbiopsien sichergestellt werden, um welche Arten von Läsionen es sich handelt und ob das gewählte Verfahren ausreichend ist.

Studien über die Ergebnisse chirurgischer Exzisionen von AIN3 bei HIV-positiven Patienten liegen nicht vor. Bei Untersuchungen chirurgischer Exzisionen („wide local excision“) von AIN3° bei immunsupprimierten Patienten (Z.n. Organtransplantation) wurden Rezidivraten von 0% (nach 20 Monaten Follow-up) bis 37% (nach 41 Monaten Follow-Up) beschrieben [127]. Für perianale AIN bietet sich die chirurgische Exzision am ehesten für isolierte, gut abgrenzbare Läsionen an. Perianale dysplastische Veränderungen können wie bereits auch für vulväre IN beschrieben bis tief in die Ausführungsgänge der Hautanhangsgebilde reichen [132], so dass aus histopathologischer Sicht unabhängig vom gewählten Verfahren eine ausreichende Behandlung auch zur Tiefe hin sichergestellt werden sollte. Bei flächigen, schlecht abgrenzbaren Läsionen perianal bietet sich das Mapping an: Biopsieentnahmen standardisiert bei 3,6,9 und 12“SSL perianal, in Höhe der Anokutanlinie und in Höhe der Linea dentata (z. B. mit Stanzen).

In der proktologischen Chirurgie sollte unabhängig vom Verfahren nicht zirkulär operiert werden, sondern immer genügend breite Anoderm/Mukosabrücken stehen gelassen werden (mindestens 5, besser 10 mm).

Infrarot-Koagulation

Ein überwiegend in den USA eingesetztes ablatives Therapieverfahren bei intraanal Dysplasien ist die Infrarot-Koagulation, ein Verfahren, das zur Behandlung von Hämorrhoiden im Stadium II entwickelt wurde. Bisher existieren drei retrospektive und eine prospektive Studie zur Infrarot-Koagulation bei AIN [24, 49, 50, 135]. In den beiden ersten Arbeiten konnte gezeigt werden, dass nach drei ambulant durchgeführten Behandlungen 100% aller HIV-negativen MSM und 60% aller HIV-positiven MSM eine komplette Abheilung der AIN hatten, wobei jedoch 65% der HIV-positiven MSM im Nachuntersuchungszeitraum (Median von 18 Monaten) wieder eine neue/persistierende AIN zeigten [49, 50]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie zur Infrarot-Koagulation bei HIV-positiven Männern und Frauen mit analer Dysplasie wurde eine komplette Abheilung der AIN in 62,5% und Rezidive in 37,5% aller Fälle beobachtet



[135]. Es zeigte sich hierbei jedoch keine Änderung der läsionalen HPV Viruslasten vor und nach Infrarot-Koagulation. Die EU-Zulassung für dieses Verfahren steht noch aus.

Laserablation

Bisher existieren zwei retrospektive Studien zum Einsatz von Lasertherapie bei analer Dysplasie. In einer Studie an 141 Patienten mit AIN zeigte sich in 63% der Fälle eine komplette Abheilung der AIN nach ablativer Therapie mit dem Diodenlaser. HIV-positive Patienten hatten dabei ein signifikant schlechteres Ansprechen als HIV-negative Patienten [96]. Eine Remissionsrate von 83% nach CO₂-Lasertherapie wurde in einer Studie mit insgesamt 106 Patienten mit condylomatösen oder neoplastischen anogenitalen Läsionen (25,5% hatten eine hochgradige AIN) berichtet. In dieser Studie zeigte sich kein unterschiedliches Therapieansprechen zwischen immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten [7].

Photodynamische Therapie

Die bisher publizierten zwei kleinen Fallsammlungen zum Einsatz der photodynamischen Therapie der AIN zeigten keine wesentliche Effektivität dieses Therapieansatzes. In der ersten Studie zur photodynamischen Therapie der AIN wurden Regressionen der zytologischen Befunde beschrieben, jedoch hatten lediglich zwei Patienten einen kompletten Rückgang der analen Dysplasie, und der Nachbeobachtungszeitraum der Studie war kurz (5 Monate) [147]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie zeigte sich kein klinisches bzw. histologisches Ansprechen in einer Fallserie von 9 Patienten [142]. Nach Meinung der Autoren kann daher keine Empfehlung für die photodynamische Therapie zur Therapie der AIN ausgesprochen werden.

Topische Therapien bei analer intraepithelialer Neoplasie

Imiquimod

Die beste Datenlage in der Literatur zur topischen Behandlung der AIN bzw. zur Therapie der AIN insgesamt existiert für die topische Applikation des Immunmodulators Imiquimod. Die Substanz ist zur Therapie von genitalen und perianalen Condylomata acuminata (nicht jedoch bei intraanaler Lokalisation) zugelassen.

In der ersten prospektiven Pilotstudie zu Imiquimod bei AIN wurden 28 HIV-positive MSM mit perianaler und intraanaler Dysplasie eingeschlossen und über 16 Wochen mit 5% Imiquimod Creme (perianal) oder



Imiquimod-Zäpfchen (intraanal) wie vorab beschrieben behandelt [68, 80]. Bei allen Patienten zeigte sich vor Therapie eine Infektion mit (zum Teil multiplen) high-risk HPV-Typen. 77% aller Patienten, die die Therapie nach Vorschrift durchgeführt hatten, zeigten eine komplette Abheilung der AIN. Zeitgleich zeigte sich ein signifikanter Abfall der HPV-DNA Last für die HPV-Typen 16, 18, 31, und 33 [155]. In der Nachbeobachtung der Patienten mit kompletter Regression der AIN über 30 Monate zeigten 74% am Ende des Beobachtungszeitraumes einen Normalbefund an dem vorab mit Imiquimod behandelten Areal. Es traten jedoch bei 58% der Patienten neue anale Dysplasien an unbehandelten Lokalisationen auf. In diesen neuen Dysplasien waren häufig HPV-Typen vorhanden, die vor Imiquimod-Therapie nicht nachweisbar waren [78]. In einer Studie zur Imiquimod-Therapie bei HIV-positiven MSM mit Condylomen und niedrig-gradiger AIN (AIN Grad 1) zeigte sich bei 46% der Patienten eine komplette Abheilung aller Läsionen und in 29% der Fälle ein Rezidiv nach Therapieende [124]. In einer im Jahr 2010 veröffentlichten doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie an 53 HIV+ MSM mit hochgradiger intraanaler Dysplasie zeigte sich bei 29 von 47 Patienten (61%) eine langzeitige Abheilung der hochgradigen AIN, was die bisherigen Pilotstudien im Wesentlichen bestätigen konnte [39].

Podophyllotoxin

Podophyllotoxin ist seit vielen Jahren zur Behandlung von genitalen und perianalen Condylomata acuminata zugelassen und gehört zu den Therapien der ersten Wahl. Bisher existieren keine Berichte/Studien über einen Einsatz von Podophyllotoxin bei AIN. Zum jetzigen Zeitpunkt kann daher keine Empfehlung für den Einsatz von Podophyllotoxin bei AIN ausgesprochen werden.

5-Fluorouracil

Topisches 5-Fluorouracil ist zur Behandlung von aktinischen Keratosen, Morbus Bowen und superfiziellem Basalzellkarzinom zugelassen. In kleineren Fallbeschreibungen wurde über den erfolgreichen Einsatz von topischem 5-Fluorouracil bei CIN, PIN und vaginaler intraepithelialer Neoplasie berichtet. Bisher existieren eine Fallserie von 28 Patienten (25 HIV-positiv und drei HIV-negativ) sowie eine prospektive Pilotstudie an 46 HIV+ MSM zum Einsatz von topischem 5-Fluorouracil bei AIN [67, 118]. In der ersten Studie zeigte sich in 15% der Fälle eine komplette Abheilung der hochgradigen AIN sowie in 80% ein partielles Ansprechen [67]. In der zweiten Arbeit zeigte sich in 39% eine komplette Abheilung der AIN und in 17% ein partielles



Ansprechen. Die Rate an Nebenwirkungen (85%) und Rezidiven (50% der Patienten mit kompletter Abheilung der AIN) war jedoch hoch. Nach Meinung der Autoren sollte topisches 5-Fluorouracil in erster Linie bei ausgedehnter multifokaler AIN eingesetzt werden, die nicht primär ablativ behandelt werden kann.

Trichloressigsäure

Die topische Therapie mit hochprozentiger Trichloressigsäure gehört zu den häufig eingesetzten Behandlungsverfahren bei genitalen und perianalen Condylomata acuminata. Bisher existiert eine retrospektive Studie zu 85%iger Trichloressigsäure bei 54 Männern (35 HIV+ und 19 HIV-) mit AIN [131].

Präventive und therapeutische Vakzinierung

Gegen die häufigsten genitoanal low-risk Typen HPV-6/11 stehen eine sowie gegen die high risk-Typen HPV-16/18 inzwischen zwei effektive präventive Vakzinen zur Verfügung, die zur Zeit von den Krankenkassen in Deutschland nur für Mädchen und junge Frauen übernommen wird, obwohl Studien auch für Jungen und junge Männer die Effektivität gezeigt haben. Erste Impfstudien bei HIV-Infizierten zeigten bisher eine gute Tolerabilität und bei HIV-Infizierten Kindern und Jugendlichen mit ausreichender CD4-Zellzahl eine gute Effektivität [153, 156]. Während verschiedene Impfungen präventiv erfolgreich gegen Infektionen mit bestimmten HPV-Subtypen (HPV 6, 11, 16, 18) eingesetzt werden, stehen Fortschritte bei der Entwicklung einer effektiven therapeutischen Impfung gegen symptomatische HPV-Infektionen noch aus.

Aufgrund der eindeutigen pathogenetischen Assoziation der AIN zu Infektionen mit high-risk HPV Typen wurde, in Analogie zur CIN, der Einsatz einer therapeutischen HPV-Vakzine bei AIN untersucht. Bisher existieren wenige Studien zum Einsatz einer therapeutischen Vakzine bei analer Dysplasie. Dabei zeigten sich jedoch bis dato keine überzeugenden Ergebnisse, es wurde hierbei über 75% persistierende AIN bei HIV-negativen und 66% persistierende AIN bei HIV-positiven MSM nach therapeutischer HPV-Vakzinierung berichtet [71, 103]. Lediglich 7% der HIV-positiven MSM hatten eine komplette Abheilung der analen Dysplasie. Im Gegensatz dazu zeigte jedoch eine kürzlich veröffentlichte Studie zum Einsatz einer synthetischen Vakzine aus langen Peptiden bei hochgradiger vulvärer intraepithelialer Neoplasie in 79% eine komplette Abheilung der vulvären Dysplasien [69]. Diese ermutigenden Ergebnisse sprechen eindeutig für die Initiierung einer zukünftigen Studie mit gleicher Substanz bei der AIN, zum jetzigen



Zeitpunkt kann aufgrund der Datenlage jedoch keine Empfehlung zum Einsatz einer therapeutischen Vakzine bei analer Dysplasie ausgesprochen werden. Fallbeschreibungen berichten von einer niedrigeren Rezidivrate nach Abtragung HPV-assoziiertes Läsionen und therapeutischem off-label Einsatz der für die Prävention zugelassenen Vakzinen [138]. Die Kosten für die therapeutischen Impfungen mit präventiven Vakzinen werden von den Krankenkassen meistens nicht übernommen.

Therapie des Analkarzinoms

Hintergrund

Bis in die 1970er Jahre war das Analkarzinom überwiegend eine Domäne der Chirurgie, mittlerweile erfolgt hingegen die primäre Operation meist nur noch bei kleinen Karzinomen des Analrandes. Mit der früher üblichen abdomino-perinealen Amputation (APR) und der damit verbundenen permanenten Colostomie wurden seinerzeit nur 5-Jahres-Gesamt-Überlebensraten von 40-70% erzielt [11, 70, 115, 120]. Mit dem Ziel, diese Ergebnisse zu verbessern, setzten Nigro et al. [98] 1974 erstmals eine präoperative, niedrig dosierte Radiotherapie (RT) in Kombination mit 5-FU und Mitomycin ein. Da sich hierunter mit nur 30Gy komplette Remissionen zeigten, wurde in einer Folgestudie die Operation nur noch bei Vorliegen eines Resttumors durchgeführt. Mit diesem Vorgehen waren 85% der Patienten nach der Behandlung tumorfrei [83]. Der Erfolg dieses Ansatzes wurde in weiteren Untersuchungen bestätigt: Durch eine kombinierte Radio-Chemotherapie (RT/Cht) mit verschiedenen Schemata konnte die Lokalrezidivrate stadienabhängig auf 14-37% gesenkt werden, wobei die 5-Jahres-Rate an kolostomiefreiem Überleben 70-86% und die Gesamtüberlebensraten sogar 72-89% betragen [6, 25, 32, 45, 54, 86, 136, 140].

Diese beschriebene Therapie ist zwar effektiv, jedoch mit erheblicher Toxizität verbunden. Deshalb widmeten sich im Folgenden zwei randomisierte Studien der Frage, ob durch eine ausschließliche RT vergleichbare Ergebnisse bei besserer Verträglichkeit erzielbar seien. In der EORTC wurde entweder eine alleinige RT oder eine RT/Cht mit 5-Fluoro-Uracil und Mitomycin C (5-FU/MMC) eingesetzt; hier zeigte sich bei zusätzlicher Chemotherapie eine um 18% höhere lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren, das kolostomiefreie Überleben wurde im Vergleich zur alleinigen RT sogar um 32% verbessert [8]. Die Studie des United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) mit ähnlichem Design



bestätigte ebenfalls die höhere Effektivität der Kombinationsbehandlung: Die 4-Jahres-Lokalrezidivrate wurde von 61 auf 39% reduziert, die tumorspezifische Mortalität von 39 auf 28% [99].

Das ungünstige Toxizitätsprofil von MMC war Anlass für drei weitere randomisierte Studien mit der Frage, ob ein Verzicht auf dieses Zytostatikum ohne Kompromittierung der onkologischen Ergebnisse möglich wäre. Die Radiotherapy Oncology Group (RTOG) randomisierte 310 Patienten, die zur RT entweder ausschließlich 5-FU oder 5-FU/ MMC erhielten. Die Gruppe ohne MMC schnitt signifikant schlechter ab. Das 4-Jahres tumorfreie Überleben betrug 51% ohne vs. 73% mit MMC [38]. In einer weiteren, kürzlich publizierten RTOG-Studie zeigte sich, dass auch eine Induktionschemotherapie, gefolgt von einer simultanen Radiochemotherapie unter Verwendung von Cisplatin und 5 FU der herkömmlichen MMC-Kombination unterlegen war. Die 5-Jahres-Lokalrezidivrate lag bei 33 vs. 25%. Die kumulativen Colostomie-Raten betrugen 19% vs. 10% zu Ungunsten des Cisplatinarmes [4]. In der bislang größten (n=960) Studie beim Analkarzinom, die 2009 auf dem ASCO-Kongress vorgestellt, bislang jedoch nur als Abstract publiziert wurde, zeigte sich hingegen im randomisierten Vergleich kein Unterschied hinsichtlich der Effektivität von Cisplatin vs. Mitomycin. In beiden Armen betrug die 3-Jahres krankheitsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit 75%. Eine zusätzliche Erhaltungstherapie ergab keine weitere Verbesserung [66].

Zusammenfassend:

die kombinierte RT/Cht ist einer alleinigen RT überlegen

die RT/Cht mit 5-FU /MMC ist effektiver als eine solche mit 5-FU allein

die RT/Cht mit 5-FU/ MMC ist wirksamer als mit 5-FU/Cisplatin

Praktische Durchführung der RT/Cht

Eine CT-geplante, 3-dimensionale Bestrahlungsplanung ist obligat. Das Zielvolumen umfasst neben dem Primärtumor das Perineum und den regionären Lymphabfluss: Perirektale, präsakrale und untere iliakale Lymphknoten werden obligat eingeschlossen. Dadurch ergibt sich i.d.R eine obere Feldgrenze ca. in Höhe Unterkante der Ileosacralgelenke. Während im angloamerikanischen Sprachraum überwiegend eine Mitbestrahlung der inguinalen Lymphknoten empfohlen wird [47, 91, 94, 97], gilt im deutschsprachigen Raum eine stadien- und lokalisationsabhängige Indikationsstellung als zulässig. So kann bei T1-T2-Tumoren ohne Anhalt für einen inguinalen Befall oder bei einem Abstand des Tumors zum Anus >1cm ein Verzicht auf RT der Leisten erwogen werden [52, 84, 85].



Eine Verminderung der Toxizität kann neuerdings durch den Einsatz der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) erzielt werden [16, 90, 121]. Dabei wird mittels elektronisch gesteuerter Lamellen im Strahlerkopf über multiple Segmente aus unterschiedlichen Richtungen eine individuelle Formung des Bestrahlungsfeldes ermöglicht. Nebenwirkungen können so durch Schonung von Darm und Blase vermindert werden.

Die initialen Felder werden üblicherweise bis 45 Gy bestrahlt (im amerikanischen Schrifttum erfolgt die Feldverkleinerung teilweise bereits bei 30-36 Gy [97]), dann wird das Zielvolumen verkleinert und nur noch die erweiterte Tumorregion einbezogen (Boost). Die Enddosis ist von der Tumorgroße abhängig: T1-2 Tumoren erhalten 50.4-54 Gy, T3-4 Tumoren 54-59.4 Gy. Die Einzeldosis beträgt 1.8 Gy.

Die früher vielfach eingesetzte geplante Therapieunterbrechung [8] zur Erholung des Normalgewebes ist aus strahlenbiologischer Sicht nicht primär anzustreben, da sie die lokale Tumorkontrolle kompromittieren kann [47, 97, 148]. Mit modernen Techniken ist die RT auch ohne Pausen mit akzeptablen Nebenwirkungen durchzuführen [145].

In der ersten und fünften Woche wird zusätzlich 5-FU (5x1000mg/m²) als Dauerinfusion und Mitomycin (10mg/m²) an den Tagen 1 und 29 jeweils als Bolus appliziert [36, 97].

Nebenwirkungen und Lebensqualität

Die RT/Cht beim Analkarzinom stellt eine aggressive Behandlungsform dar, dies gilt insbesondere auch für HIV-Patienten [84]. Akute Nebenwirkungen sind Myelosuppression mit entsprechendem Infektionsrisiko, gastrointestinale Beschwerden und Durchfälle, Dysurie, Hautreaktionen bzw. eine perianale Dermatitis. Ein engmaschiges interdisziplinäres Monitoring mit frühzeitiger Einleitung einer entsprechenden Supportivtherapie ist unabdingbar [52]. Als Spätreaktionen können eine Beeinträchtigung der Sphinkterfunktion bzw. Analstenosen auf der Basis einer Fibrose, oder eine chronische Proktitis entstehen. HIV-Patienten sind häufig jünger als sonstige Patienten mit Analkarzinom [101], deshalb sind auch eine Beeinträchtigung der Sexualfunktion und bei prämenopausalen Frauen die Induktion eines vorzeitigen Klimakteriums zu beachten.



Zusammenfassende Therapieempfehlungen

Analrandkarzinom: T1-2 N0, gut differenziert → lokale Excision

Alle anderen → s.u

Analkanalkarzinom: T1-2 N0 → RT/Cht 50.4 Gy (-54 Gy), 5-FU/MMC

T3-4 N0 → RT/Cht 55.8-59.4 Gy, 5-FU/MMC

Zeitlicher Ablauf:

Mitomycin
(10 mg/m² Tage 1+29)



5-Fluorouracil
(1000 mg/m²/24h, Woche 1+5)



Radiotherapie
(ED1.8-Gy
GD 50.4Gy) ±boost



Therapietage 1-5 8-12 15-19 22-26 29-33

Posttherapeutisches Vorgehen

Ein klinisches Staging sollte nach sechs bis acht Wochen erfolgen. Besonderes Augenmerk sollte auf die Inguinalregion gelegt werden. MRT-Befunde können die klinische Untersuchung gut ergänzen und als weitere Ausgangsbefunde dienen, allerdings auch zu einem „overstaging“ führen, und sollten deswegen immer im Kontext interpretiert werden.

Bei Zeichen der partiellen Regression ist eine engmaschige Kontrolle bis zur Bestätigung der kompletten Regression nötig. Dies kann drei bis sechs Monate dauern. Unter diesen Umständen kann die Entscheidung zur Salvage-Chirurgie zunächst hintan gestellt werden.



Bei Verdacht auf residuale Tumorreste oder „Rezidiv“-Tumore muss eine histologische Sicherung erfolgen, dabei ist das Risiko von Radionekrosen zu beachten [36].

Besonderheiten bei HIV-positiven Patienten

Insgesamt ist die Datenlage zur Therapie des HIV-positiven Patienten mit Analkarzinom zwar eher spärlich, lässt jedoch die Schlussfolgerung zu, dass die Behandlung analog zu den geschilderten Empfehlungen erfolgen soll, sofern eine ausreichende (kontrollierte) Helferzellzahl von mindestens 100-200/ μ l vorliegt, keine floriden opportunistischen oder andere Infektionen bzw. weitere Tumorerkrankungen bestehen und der klinische Allgemeinzustand dies erlaubt [97]. Besonders im Zeitalter der hochaktiven antiretroviralen Kombinations-Therapie (cART) sind die Ansprechraten hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle und auch das Gesamtüberleben ähnlich wie bei nicht Infizierten. In der bislang größten retrospektiven Kohortenstudie wurden unter 1884 Patienten mit Analkarzinom 175 HIV-positive (15%) identifiziert und der Verlauf nach RT/Cht verglichen. Die Überlebensraten waren identisch [19]. Eine weitere retrospektive Analyse umfasste 40 HIV infizierte Patienten mit Analkarzinom, die 81 gleichzeitig behandelten, jedoch HIV-negativen Patienten gegenübergestellt wurden. Die Rate an kompletten Remissionen nach kombinierter RT/Cht lag bei 92 und 96%, auch das 5-Jahres Überleben unterschied sich nicht wesentlich (61 vs. 65%), allerdings lag die 5 Jahres- Wahrscheinlichkeit einer lokalen Tumorkontrolle bei HIV-Patienten in dieser Studie nur bei 38% (vs. 87% in der Kontrollgruppe), auch die Toxizität war bei Ersteren deutlich höher [101]. Im Gegensatz dazu zeigten sich in einer weiteren Vergleichsstudie (36 Patienten) keine Unterschiede in der Toxizität bei gleicher lokaler Tumorkontrolle mit einer colostomiefreien Überlebensrate von 78 vs. 80% nach 3 Jahren [128]. In einigen weiteren kleinen Serien (meist <20 Patienten) wurde mit RT/Cht bei HIV-Patienten ein vergleichbares Therapieansprechen wie bei Immunkompetenten beschrieben [22, 33, 42, 61], wobei in einigen Serien eine erhöhte Toxizität beobachtet wurde [22, 111], besonders auch bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl von <200 [61].

Zusammenfassende Empfehlungen

Auch bei HIV-Patienten ist eine den allgemeinen Therapieempfehlungen beim Analkarzinom [36, 97] entsprechende RT/Cht anzustreben.

Dosisreduktionen oder der Verzicht auf MMC sind nur bei klinischer Notwendigkeit vorzunehmen.



Im Rahmen der Chemotherapie sind Medikamenteninteraktionen zwischen der antiretroviralen Therapie (ART) bzw. den Prophylaxen und Suppressionstherapien und den Zytostatika bzw. der Begleitmedikation besonders zu beachten:

Wegen der potentiell nephrotoxischen Wirkung von Mitomycin-C sollten tenofovirhaltige Medikamente (Viread®, in Truvada®, in Atripla®) während der Radiochemotherapie nur mit größter Vorsicht unter engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion eingesetzt werden.

Bei der Gabe von Ziduidin (Retrovir®; in Combivir®, in Trizivir®) kann die potentiell knochenmarktoxische Wirkung die chemotherapieinduzierte Granulozytopenie verstärken.

Während der Therapie mit 5-FU darf das Virustatikum Brivudin nicht eingesetzt werden, da es zu starker Serumspiegelerhöhung und damit nicht kalkulierbarer Toxizität von 5-FU führen kann.

Aufgrund der potenziell knochenmarktoxischen Wirkung der RT/Cht sind bei HIV-positiven Patienten engmaschige Kontrollen des Blutbildes, insbesondere der Leukozytenzahl und der Helferzellzahl unabdingbar [5].

Empfohlen werden vor Beginn der Radiochemotherapie mindestens:

ein kompletter Immunstatus; eine Hepatitis B und C-Serologie, Bestimmung der Leber- und Nierenfunktionsparameter sowie ein komplettes Blutbild.

Während und bis mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie: mindestens wöchentlich Bestimmung der Leber- und Nierenfunktionsparameter sowie ein komplettes Blutbild, mindestens vier-wöchentlich ein Immunstatus mit Bestimmung der CD4-Helferzellzahl.

Aufgrund der potentiell hepatotoxischen Wirkung von Mitomycin-C ist bei bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, oder bei Vorliegen einer infektiösen Hepatitis besondere Vorsicht geboten.

Vorgehen beim Patienten mit schlechter Immunitätslage und/oder koinzidenten Infektionen oder Malignomen bzw. schlechtem Allgemeinzustand:

Hier empfiehlt sich ein situationsadaptiertes Vorgehen im Sinne einer größtmöglichen Palliation. Dies bedeutet entweder eine reine Schmerztherapie oder reduzierte Strahlendosis, verlängerte Applikationsintervalle der Radiochemotherapie, Verzicht auf Mitomycin-C in der Chemotherapie oder aber eventuell die Anlage eines Anus praeter.



Das jeweilige therapeutische Vorgehen ist in enger Absprache zwischen HIV-Behandler, Onkologen, Radioonkologen und Chirurgen unter Einbeziehung der Wünsche des Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität festzulegen und bei Änderung des Zustandes des Patienten jeweils neu zu überdenken.

Nachsorge

Da mit der tumorspezifischen Therapie weder das ätiologische Agens (HPV-Infektion) noch die spezifischen Wachstumsbedingungen (persistierende Immunsuppression) beeinflusst werden, ist beim HIV-Infizierten im Vergleich zum nicht Immunsupprimierten eine intensivierete Nachsorge bzw. Überwachung nötig.

Hierzu werden folgende Empfehlungen gegeben:

Klinische Kontrollen im Abstand von mindestens drei Monaten mit

- Anamnese
- Inspektion des Anus und digital rektale Untersuchung
- Palpation der inguinalen Lymphknoten [36, 97]
- Anoskopie, Endosonographie, MRT

Aufgrund der gemeinsamen Ätiologie von HPV bei entsprechenden Tumoren auch:

- Inspektion der Mundschleimhaut
- bei Männern Inspektion des Penis
- bei Frauen Inspektion der Vulva sowie halbjährliches Tumorscreening von Vulva und Cervix mit Pap-Abstrich

In den USA werden für die ersten fünf Jahre jährliche CT-Scans empfohlen, diese sind aber in Europa außerhalb klinischer Studien umstritten, da Rezidive bzw. Zweitumore eher lokoregional auftreten (in einer Häufigkeit von 40 %! [117] als in der Ferne [36, 97].

Beschreibung des Algorithmus zur Prävention, Diagnostik und Therapie von Condylomata acuminata, analen intraepithelialen Dys/Neoplasien und Analkarzinomen bei HIV-Infizierten

Allen HIV-Infizierten sollen aktiv Vorsorgeuntersuchungen zur Vermeidung von Zervix- und Analkarzinomen empfohlen werden. Zusätzlich zur jährlichen körperlichen Routineuntersuchung mit genitoanaler Inspektion und Palpation soll allen HIV-Infizierten ein Analabstrich für eine zytologische Untersuchung angeboten werden. Hochrisiko-Patienten für die Entwicklung eines Analkarzinoms wird darüber hinaus eine Anoskopie möglichst mit high resolution (HR) Technik und mit entsprechenden Gewebefärbungen und ggf. gezielter Probenbiopsie empfohlen. Als Hochrisiko-Patienten werden HIV-Infizierte mit Condylomata acuminata, HPV-assoziierten intraepithelialen Neoplasien (IN) unabhängig von ihrer Lokalisation (oral, genital, anal), Zervixkarzinom und/oder Analkarzinom in der Vorgeschichte sowie Patienten mit dem wiederholten Nachweis einer mehr als 1 Jahr persistierenden High-risk HPV Subtyp-Infektion eingeschätzt [75, 77, 106].

Definition Hochrisikogruppe für die Entwicklung eines Analkarzinoms bei HIV-Infizierten:

1. Vorgeschichte von Condylomata acuminata oder HPV-assoziierten intraepithelialen Neoplasien (IN) oder Karzinomen unabhängig von ihrer Lokalisation
2. Nach einem Jahr bestätigter Nachweis einer persistierenden genitoanalen HR HPV-Infektion

Wichtigster prädiktiver Indikator für die Entwicklung eines Analkarzinoms in Deutschland sind Condylomata acuminata und AIN sowie andere HPV-assoziierte intraepitheliale Neoplasien (enoral, vaginal) in der Vorgeschichte. Deshalb sollte bei jedem HIV-Infizierten in der Anamnese aktiv nach entsprechenden Veränderungen gefragt werden. Jeder HIV-Infizierte mit entsprechender Vorgeschichte sollte zusätzlich zeitnah zu den zuvor beschriebenen Untersuchungen eine (HR)Anoskopie oder andere adäquate alternative bildgebende intraanale Untersuchung erhalten, unabhängig vom Ergebnis von Inspektion, Palpation und Zytologie.

Bei klinisch suspekten Befunden im Rahmen der genitoanalen Palpation und Inspektion und/oder bei zytologischem Nachweis einer high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) sollte kurzfristig innerhalb von 3 Monaten eine Anoskopie durchgeführt werden. Auffällige zytologische Abstrichbefunde mit



atypischen Zellen ohne höhergradige Veränderungen wie atypical squamous cells (ASC: -US (undetermined significance), -H (cannot exclude HSIL), atypical glandular cells (ACG), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)) sollten nach 3-6 Monaten durch einen erneuten Abstrich kontrolliert werden.

Ein erneuter zytologisch auffälliger Abstrichbefund stellt eine Indikation zur zeitnahen Anoskopie dar. Wenn nach einem auffälligen zytologischen Abstrichbefund mit atypischen Zellen ohne höhergradige Veränderungen bei zwei Abstrichkontrollen nach jeweils 3-6 Monaten nur Normalbefunde erhoben werden konnten, reicht die Fortführung der jährlichen Routineuntersuchungen im Untersuchungsalgorithmus.

Suspekte klinische Befunde bei der Anoskopie sollten gezielt biopsiert werden. Dabei ist darauf zu achten, dass tatsächlich die Neoplasie-verdächtigen Läsionen getroffen werden.

Bei kleineren Läsionen und perianalen Befunden kann auch direkt eine vollständige Exzision erfolgen. Für den Fall, dass bei der Anoskopie kein suspekter Befund erkannt wird, aber zuvor auffällige oder höhergradige zytologische Veränderungen diagnostiziert wurden, führen einige Proktologen „landkartenartig“ verteilte ungezielte Probiopsien durch.

Grundsätzlich sollten alle in der Anoskopie auffälligen klinischen Befunde angemessen und zeitnah behandelt werden. Einige Behandler halten eine abwartende Haltung ohne Therapie („Watch and Wait“) bei Condylomata acuminata und niedriggradigen analen intraepithelialen Neoplasien (AIN I) für verantwortbar, da sich gerade letztere gelegentlich auch ohne Behandlung rückbilden können. Der Verlauf sollte innerhalb von 3-6 Monaten anoskopisch kontrolliert werden. Alle höhergradigen analen intraepithelialen Neoplasien (AIN II, AIN III) und Carcinomata in situ müssen kurzfristig innerhalb der nächsten 3 Monate effektiv behandelt werden. Hierzu stehen verschiedene konservative, ablativ und operative Methoden zur Verfügung, zu denen verschiedene Fachgesellschaften in Leitlinien unterschiedliche Empfehlungen und Einschätzungen vornehmen. Alle Therapien sind bisher aufgrund ihrer hohen Rezidivrate unbefriedigend. Operative und ablativ Verfahren scheinen chemotherapeutischen oder immun-modulierenden Lokaltherapien überlegen zu sein. Einige Behandler kombinieren operative und ablativ Eingriffe mit immun-modulierenden Therapien. In der Literatur wird selbst der ergänzende therapeutische Off-Label-use von präventiven HPV-Vakzinen zur Reduzierung von Rezidiven beschrieben. Aus Sicht dieser Leitliniengruppe besteht grundsätzlich bei der Auswahl des Verfahrens zur Behandlung HPV-assoziiertes Läsionen kein Unterschied zwischen HIV-Infizierten und HIV-negativen Patienten. HPV-



Impfungen und immun-stimulierende oder -modulierende Therapien sind bei CD4-Zellzahlen von unter 350 Zellen/ μ l bei HIV-Infizierten fragwürdig.

Nach vollständiger Behandlung HPV-assoziiertes anales Läsionen ist der Patient auch weiterhin als Hochrisiko-Patient zu betrachten. Zunächst erfolgen Anoskopien und zytologische Abstriche nach 3 Monaten, wenn kein suspekter Befund erhoben wird, erneut zweimal nach 3-6 Monaten und anschließend zweimal nach einem Jahr. Dann reichen jährliche Routineuntersuchungen einschließlich Zytologie im „Untersuchungsalgorithmus“ und Anoskopien alle drei Jahre für symptomfreie Hochrisiko-Patienten aus. Bei auffälligen Befunden beginnt der „Behandlungsalgorithmus“ erneut.

Die Diagnose eines Analkarzinoms erfordert nach dem zeitnahen Staging die umgehende Einleitung einer Radiochemotherapie. Nur in Einzelfällen kann ein lokales Analrandkarzinom operativ saniert werden. Je früher ein Analkarzinom diagnostiziert wird, desto erfolgreicher ist eine Radiochemotherapie. Die Radiochemotherapie sollte den Immunstatus des HIV-Infizierten und Interaktionen mit der antiretroviralen Therapie (ART) berücksichtigen. Ggf. muss die ART umgesetzt oder pausiert werden. Die Nachsorge- und Staging- Untersuchungen nach der Behandlung eines Analkarzinoms folgen auch bei HIV-Infizierten den jeweils aktualisierten Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften.

Diese Leitlinien wurden erstellt von

N. Brockmeyer (DDG)
O. Degen (DGI)
G. Elderling (DGZ)
St. Esser (DSTIG),
A. Gengelmaier (DGGG)
A. Jessen (DAGNÄ)
J. Jongen (DGK)
H. Knechten (NÄAGNO)
A. Kreuter (DAIG)
F. A. Mosthaf (DGHO)
M. Oette (DGVS)
N. Postel (Vir+)
M.-L. Sautter-Bihl (DEGRO)
A. Schafberger (DAH)
H. Schalk (ÖAG),
H.-J. Stellbrink (DAIG)
J. Swoboda (DGZ)
Jan Thoden (KAAD)
U. Wieland (GfV)



Literatur

1. Abbasakoor F, Boulos PB. Anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92(3):277-90
2. Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F, Haesebaert J, Siproudhis L, Pradat P, Aynaoud O, Leocmach Y, Soubeyrand B, Dachez R, Riethmuller D, Mougin C, Pretet JL, Denis F. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: The EDiTH V study. *Int J Cancer* 2011; 129(2):433-9
3. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, et al. Anal squamous intrepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *AIDS* 2007; 21: 1457-65
4. Ajani JA; Winter KA; Gunderson LL, 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
5. Alfa-Wali M, Allen-Mersh T, Antoniou A, et al: Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients caues prolonged CD 4 cell count suppression. *Ann Oncol* 2012;23:141-7
6. Allal A, Kurtz JM, Pipard G, et al.: Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:59-66
7. Aynaoud O, Buffet M, Roman P, Plantier F, Dupin N. Study of persistence and recurrence rates in 106 patients with condyloma and intraepithelial neoplasia after CO2 laser treatment. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 153-158
8. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, 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;15:2040-9
9. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010; 401(1):70-9
10. Berry JM, Palefsky JM, Welton ML. Anal cancer and its precursors in HIV-positive patients: perspectives and management. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13: 355-373
11. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al.: Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984;54:114-25
12. Bosch FX, Manos MM, Munoz M, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer : A worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796-802



13. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009; 10(4):321-2
14. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Stebbing J, Mandalia S, Nelson M, Gazzard B. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 37(5):1563-5
15. Burger EA, Kornør H, Klemp M, Lauvrak V, Kristiansen IS. HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2011; 120(3):430-8
16. Call JA, Haddock MG, Quevedo JF, Larson DW, Miller RC. Intensity-modulated radiotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal: efficacy of a low daily dose to clinically negative regions. *Radiat Oncol* 2011;6:134
17. CDC: 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41: 1-19
18. Chang GJ, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 453-458
19. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB: Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol.* 2008;26:474-9
20. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, et al. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 223-233
21. Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol.* 2004; 5(3):149-57
22. Cleator S, Fife K, Nelson M, et al.: Treatment of HIV-associated invasive anal cancer with combined chemoradiation. *Eur J Cancer* 2000;36:754-8
23. Conley L, Bush T, Darragh TM, Palefsky JM, Unger ER, Patel P, Kojic EM, Cu-Uvin S, Martin H, Overton ET, Hammer J, Henry K, Vellozzi C, Wood K, Brooks JT; Study to Understand the Natural History of HIV and AIDS in the Era of Effective Therapy (SUN Study) Investigators. Factors associated with prevalent abnormal anal cytology in a large cohort of HIV-infected adults in the United States. *J Infect Dis.* 2010; 202(10):1567-76
24. Cranston RD, Hirschowitz SL, Cortina G, Moe AA. A retrospective clinical study of the treatment of high-grade anal dysplasia by infrared coagulation in a population of HIV-positive men who have sex with men. *Int J STD AIDS* 2008; 19: 118-120
25. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al.: Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1115-25



26. Dal Maso L, Franceschi S, Polesel J, et al. Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985–1998. *Br J Cancer* 2003; 89:94–100
27. Darragh TM, Winkler B. Anal cancer and cervical cancer screening: Key differences. *Cancer Cytopathol.* 2011; 119(1):5-19
28. Darragh TM, Jay N, Tupkelewicz BA, Hogeboom CJ, Holly EA, Palefsky JM. Comparison of conventional cytologic smears and ThinPrep preparations from the anal canal. *Acta Cytol* 1997; 41: 1167-1170
29. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Vézina S, Côté P, Macleod J, Allaire G, Franco EL, Coutlée F; HIPVIRG Study Group. Prevalence, clearance, and incidence of anal human papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIPVIRG cohort study. *J Infect Dis.* 2009; 199(7):965-73
30. Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124(7):1626-36
31. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Bringman D, Anton-Culver H. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis* 2005; 32(5):314-20
32. Doci R, Zucali R, La Monica G, et al.: Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1996;14:3121-5
33. Edelman S, Johnstone PA: Combined modality therapy for HIV-infected patients with squamous cell carcinoma of the anus: Outcomes and toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:206-11
34. Edgren G, Sparen P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2007; 8:311–316
35. Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T, Halsey N, Jenkins D. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9(6):347-56
36. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Anal cancer. ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v87-92
37. Fenger C, Nielsen VT. Dysplastic changes in the anal canal epithelium in minor surgical specimens. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1981; 89: 463-465
38. Flam M, John M, Pajak TF, 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;14:2527-39



39. Fox PA, Nathan M, Francis N, Singh N, Weir J, Dixon G, Barton SE, Bower M. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. *AIDS* 2010; 24: 2331-2335
40. Fox PA. Human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 62-66
41. Franco EL, Coutlée F. Prognostic value of measuring load of human papillomavirus DNA in cervical samples: an elusive target. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(3):131-3
42. Fraunholz I, Weiss C, Eberlein K, et al.: Concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for invasive anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:1425-32
43. 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; 92:1500-10
44. 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: 1350-8
45. Gerard JP, Ayzac L, Hun D, et al.: Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatinium. Long-term results in 95 patients. *Radiother Oncol* 1998;46:249-56
46. Gervaz P, Hirschel B, Morel P. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the anus. *Br J Surg* 2006; 93: 531-538
47. Gillis A, Chung HT, Prasad G: Anal Cancer. In Hansen EK, Roach M (Hrsg). *Handbook of evidence-based radiation oncology*, 2nd Edition. New York Heidelberg Dordrecht London: Springer 2010;395-407
48. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA* 1999; 281: 1822-1829
49. Goldstone SE, Hundert JS, Huyett JW. Infrared coagulator ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative males who have sex with males. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 565-575
50. Goldstone SE, Kawalek AZ, Huyett JW. Infrared coagulator: a useful tool for treating anal squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1042-1054
51. Gonzalez-Ruiz C, Heartfield W, Briggs B, et al. Anorectal pathology in HIV/AIDS-infected patients has not been impacted by highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1483-6



52. Grabenbauer GG, Hohenberger W, Belka C: Analkanal. In Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg). Radioonkologie Bd 2 Klinik. München Wien New York: Zuckschwerdt 2009;435-55
53. Grabenbauer GG, Kessler H, Matzel KE, et al.: Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: long-term results of 101 patients. Dis Colon Rectum 2005;48:1742-51
54. Grabenbauer GG, Matzel KE, Schneider IH, et al.: Sphincter preservation with chemoradiation in anal canal carcinoma: abdominoperineal resection in selected cases? Dis Colon Rectum 1998;41:441-50
55. Gravitt PE, Coutlée F, Iftner T, Sellors JW, Quint WG, Wheeler CM. New technologies in cervical cancer screening. Vaccine 2008; 26 Suppl 10:K42-52
56. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet 2007; 370(9581):59-67
57. Guidozi F. Screening for cervical cancer. Obstet Gynecol Surv 1996; 51:247-252
58. Hessel NA, Holly EA, Efid JT, Minkoff H, Schowalter K, Darragh TM, Burk RD, Strickler HD, Greenblatt RM, Palefsky JM. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. AIDS. 2009; 23(1):59-70
59. Hessel NA, Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. Am J Epidemiol 2007; 165(10):1143-53
60. Hoffmann C, Sabranski M, Wyen C, Baumgarten A, Rockstroh J, Bogner J, Jaeger H, Jessen A, Hansen S, Esser S. Invasive anal cancer in HIV-infected patients - clinical characteristics and outcome. Abstract 870, 18th CROI 2011, Boston.
61. Hoffman R, Welton ML, Klencke B, et al.: The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:127-31
62. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, et al. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. J Natl Cancer Inst 2001;93:843-849
63. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. Int J Cancer 2009; 124(10):2375-83
64. IARC: A review of human carcinogens. Part B: Biological agents; IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. Lyon, 2011, vol 100, pp 261-319
65. Iftner T, Villa LL. Chapter 12: Human papillomavirus technologies. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; (31):80-8



66. James, R, Wan, S, Glynne-Jones, R, et al. A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II). *J Clin Oncol* 2009;27:797s.

67. Jay N, Berry JM, Darragh T, Palefsky J: Abstract P19.16: Treatment of diffuse high-grade anal intraepithelial neoplasia with 5% fluorouracil cream. Presented at the 25th International Papillomavirus Conference. Malmö, Sweden; 2009

68. 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

69. Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, Lowik MJ, Berends-van der Meer DM, Vloon AP, Essahsah F, Fayers LM, Offringa R, Drijfhout JW, Wafelman AR, Oostendorp J, Fleuren GJ, van der Burg SH, Melief CJ. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009; 361: 1838-1847

70. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff RD: Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. *Cancer* 1999;85:1686-93

71. Klencke B, Matijevic M, Urban RG, Lathey JL, Hedley ML, Berry M, Thatcher J, Weinberg V, Wilson J, Darragh T, Jay N, Da Costa M, Palefsky JM. Encapsulated plasmid DNA treatment for human papillomavirus 16-associated anal dysplasia: a Phase I study of ZYC101. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1028-1037

72. Kojic EM, Cu-Uvin S, Conley L, Bush T, Onyekwuluje J, Swan DC, Unger ER, Henry K, Hammer JH, Overton ET, Darragh TM, Palefsky JM, Vellozzi C, Patel P, Brooks JT. Human Papillomavirus Infection and Cytologic Abnormalities of the Anus and Cervix Among HIV-Infected Women in the Study to Understand the Natural History of HIV/AIDS in the Era of Effective Therapy (The SUN Study). *Sex Transm Dis.* 2011; 38(4):253-9

73. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer N, Stücker M, Wieland U. HPV-73- and HPV-82 positive anal margin carcinoma with secondary ulcerating Herpes simplex-virus 2 infection. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(8):628-30

74. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Swoboda J, Stücker M, Schmitt M, Pfister H, Wieland U; German Competence Network HIV/AIDS. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol.* 2010; 162(6):1269-77

75. Kreuter A, Brockmeyer NH, Wieland U. Anal intraepithelial neoplasia and anal carcinoma: an increasing problem in HIV patients. *Hautarzt* 2010; 61: 21-26

76. Kreuter A, Wieland U. Human papillomavirus-associated diseases in HIV-infected men who have sex with men. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 109-14



77. Kreuter A, Brockmeyer NH, Altmeyer P, Wieland U. Anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 925-934
78. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Stücker M, Altmeyer P, Swoboda J, Pfister H, Wieland U. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2078-2083
79. Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B, Weissenborn SJ, Stücker M, Swoboda J, Altmeyer P, Pfister H, Wieland U. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52:603-8
80. Kreuter A, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, Wafaisade A, Pfister H, Altmeyer P, Wieland U. 5% imiquimod suppositories decrease the DNA load of intra-anal HPV types 6 and 11 in HIV-infected men after surgical ablation of condylomata acuminata. *Arch Dermatol* 2006; 142: 243-244
81. Kreuter A, Reimann G, Esser S, et al. Screening and therapy of anal intraepithelial neoplasia (AIN) and anal carcinoma in patients with HIV infection. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128 :1957-1962
82. Lacey HB, Wilson GE, Tilston P, Wilkins EG, Bailey AS, Corbitt G, Green PM. A study of anal intraepithelial neoplasia in HIV positive homosexual men. *Sex Transm Infect* 1999; 75(3):172-7
83. Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK, et al.:Cancer of the anal canal. Model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am J Med* 1985;78:211-5
84. Lohr, F Wenz F: Analkanalkarzinom. In Lohr F, Wenz F (Hrsg) *Strahlentherapie kompakt*, 2. Aufl. Elsevier GmbH 2007;95-100
85. Lohr F, Wenz F: Analkarzinom. In Wannenmacher M, Debus J, Wenz F (Hrsg). *Strahlentherapie*. Heidelberg, Berlin Springer 2006; 569-78
86. Martenson JA, Lipsitz SR, Wagner H Jr, et al.: Initial results of a phase II trial of high dose radiation therapy, 5-fluorouracil, and cisplatin for patients with anal cancer (E4292): an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:745-9
87. Melbye M, Smith E, Wohlfahrt J, et al. Anal and cervical abnormality in women – prediction by human papillomavirus tests. *Int J Cancer* 1996;68:559–564
88. Melbye M, Cote TR, Kessler L, et al. High incidence of anal cancer among AIDS patients. The AIDS/Cancer Working Group. *Lancet* 1994; 343: 636-639
89. Melbye M, Sprogel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet* 1991; 338:657–659



90. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, et al.: Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Biol Phys* 2005;63:354-61
91. Minsky BD, Welton ML, Pineda CE, et al.: Cancer of the anal canal. In: Hoppe RT, Phillips TL, Roach M (Hrsg) *Textbook of Radiation Oncology* (3rd Edition): ELSEVIER 2010;870-82
92. Mosthaf FA, Hanhof NJ, Goetzenich A, et al. High incidence of non-AIDS-defined cancers among HIV-infected patients in Germany: Analysis of data collected over a period of 3 years. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 1849-52
93. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348(6):518-27
94. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al.: Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: an RTOG consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:824-30
95. Narimatsu R, Patterson BK. High-throughput cervical cancer screening using intracellular human papillomavirus E6 and E7 mRNA quantification by flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(5):716-23
96. Nathan M, Hickey N, Mayuranathan L, Vowler SL, Singh N. Treatment of anal human papillomavirus-associated disease: a long term outcome study. *Int J STD AIDS* 2008; 19: 445-449
97. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Anal carcinoma. NCCN. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:106-20
98. Nigro, ND, Vaitkevicius, VK, Considine, B Jr: Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17:354
99. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al.: Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer.* 2010;102:1123-8. Epub 2010 Mar 16
100. Nyitray A, Nielson CM, Harris RB, et al. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis* 2008; 197: 1676–84
101. Oehler-Janne C, Huguet F, Provencher S, 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;26:2550-7
102. Palefsky JM. Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue. *J Adolesc Health.* 2010; 46 (4 Suppl): S12-9



103. Palefsky JM, Berry JM, Jay N, Krogstad M, Da Costa M, Darragh TM, Lee JY. A trial of SGN-00101 (HspE7) to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals. *AIDS* 2006; 20: 1151-1155
104. Palefsky JM, Holly EA, Efirdc JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005; 19: 1407-14
105. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001; 183: 383-391
106. Palefsky JM. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin Oncol.* 2000; 27: 471-479
107. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. 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):361-7
108. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Ralston ML, DaCosta MM, Botts R, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17(4):314-9
109. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS* 1994; 8: 283-295
110. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, Holmberg SD, Brooks JT; Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project and HIV Outpatient Study Investigators. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148(10):728-36
111. Peddada AV, Smith DE, Rao AR, et al.: Chemotherapy and low-dose radiotherapy in the treatment of HIV-infected patients with carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1101-5
112. Pierangeli A, Scagnolari C, Degener AM, Bucci M, Ciardi A, Riva E, Indinnimeo M, Mancini G, D'Ettoire G, Vullo V, Antonelli G. Type-specific human papillomavirus-DNA load in anal infection in HIV-positive men. *AIDS* 2008; 22(15):1929-35
113. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* 2003; 138: 453-9
114. Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High resolution anoscopy in the planned staged treatment of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative patients. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1410-1416



115. Pintor MP, Northover JM, Nicholls RJ: Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984. *Br J Surg* 1989;76:806-10
116. Poljak M, Kocjan BJ. Commercially available assays for multiplex detection of alpha human papillomaviruses. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(10):1139-62
117. Renehan AG, Saunders MP, Schofield PF, O'Dwyer ST. Patterns of local disease failure and outcome after salvage surgery in patients with anal cancer. *Br J Surg*. 2005;92:605-614
118. Richel O, Wieland U, de Vries HJ, Brockmeyer NH, van Noesel C, Potthoff A, Prins JM, Kreuter A. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1301-1307
119. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, Dijkgraaf MG, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):346-53
120. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ: Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342:792-800
121. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, et al.: Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol*. 2007;25:4581-6
122. Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, Sano M, Chong S, Diong C, Chapman W, Mahony JB, Tinmouth J. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS*. 2010; 24(9):1307-13
123. Salit IE, Tinmouth J, Chong S, Raboud J, Diong C, Su D, Sano M, Lytwyn A, Chapman W, Mahony J. Screening for HIV-associated anal cancer: correlation of HPV genotypes, p16, and E6 transcripts with anal pathology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(7):1986-92
124. Sanclemente G, Herrera S, Tyring SK, Rady PL, Zuleta JJ, Correa LA, He Q, Wolff JC. Human papillomavirus (HPV) viral load and HPV type in the clinical outcome of HIV-positive patients treated with imiquimod for anogenital warts and anal intraepithelial neoplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1054-1060
125. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370(9590):890-907
126. Schmitt M, Bravo IG, Snijders PJ, Gissmann L, Pawlita M, Waterboer T. Bead-based multiplex genotyping of human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2006; 44(2):504-12
127. Scholefield JH, Harris D, Radcliffe A. Guidelines for management of anal intraepithelial neoplasia. *Colorectal Dis*. 2011 Feb;13 Suppl 1:3-10.



128. Seo Y, Kinsella MT, Reynolds HL, et al.: Outcomes of chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and mitomycin C for anal cancer in immunocompetent versus immunodeficient patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:143-9
129. Silling S, Kreuter A, Hellmich M, Swoboda J, Pfister H, Wieland U. Human papillomavirus oncogene mRNA testing for the detection of anal dysplasia in HIV-positive men who have sex with men. *J Clin Virol.* 2012; 53(4):325-31
130. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, Kirk GD, D'Souza G, Bosch RJ, Brooks JT, Napravnik S, Hessel NA, Jacobson LP, Kitahata MM, Klein MB, Moore RD, Rodriguez B, Rourke SB, Saag MS, Sterling TR, Gebo KA, Press N, Martin JN, Dubrow R, the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America. *Clin Infect Dis* 2012; 54(7):1026-1034
131. Singh JC, Kuohung V, Palefsky JM. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52: 474-479
132. Skinner PP, Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Start RD, Smith JH, Sharp F, Rogers K. Skin appendage involvement in anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg.* 1997 May;84(5):675-8.
133. 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
134. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-2119
135. Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, Panther LA, Jay N, Krown SE, Lee J, Palefsky JM. Infrared Coagulator Treatment of High-Grade Anal Dysplasia in HIV-Infected Individuals: An AIDS Malignancy Consortium Pilot Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 56-61
136. Sunesen KG, Norgaard M, Lundby L, et al.: Cause-specific colostomy rates after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicentre cohort study. *J Clin Oncol* 2011;10:3535-40
137. Swedish KA, Lee EQ, Goldstone SE. The changing picture of high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men: the effects of 10 years of experience performing high-resolution anoscopy. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1003-7
138. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis.* 2012 Apr;54(7):891-8.



139. Szarewski A, Ambroisine L, Cadman L, Austin J, Ho L, Terry G, Liddle S, Dina R, McCarthy J, Buckley H, Bergeron C, Soutter P, Lyons D, Cuzick J. Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(11):3033-42
140. Tomaszewski JM, Link E, Leong T, et al.: Twenty-five-year Experience with radical chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Oct 21. (Epub ahead of print)
141. van den Brule AJ, Pol R, Franssen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJ, Snijders PJ. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol* 2002; 40(3):779-87
142. van der Snoek EM, Amelink A, van der Ende ME, den Hollander JC, den Hollander JG, Kroon FP, Vriesendorp R, Neumann HA, Robinson DJ. Photodynamic therapy with topical metatetrahydroxychlorin (Fosgel) is ineffective for the treatment of anal intraepithelial neoplasia, grade III. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52: 141-143
143. Varnai A D, Bollmann M, Griefingholt H, et al. HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN). Impact of HPV analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21:135–142
144. Viazis N, Vlachogiannakos J, Vasiliadis K, Theodoropoulos I, Saveriadis A, Karamanolis DG. Earlier eradication of intra-anal warts with argon plasma coagulator combined with imiquimod cream compared with argon plasma coagulator alone: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2173-2179
145. Vuong T, Kopek N, Ducruet T, et al.: Conformal therapy improves the therapeutic index of patients with anal canal cancer treated with combined chemotherapy and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1394-400
146. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, et al. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006; 76:715–717
147. Webber J, Fromm D. Photodynamic therapy for carcinoma in situ of the anus. *Arch Surg* 2004; 139: 259-261
148. Weber DC, Kurtz JM, Allal AS: The impact of GAP duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:675-80
149. Weis SE, Vecino I, Pogoda JM, et al. Prevalence of anal intraepithelial neoplasia defined by anal cytology screening and high-resolution anoscopy in a primary care population of HIV-infected men and women. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 433-41



150. Weissenborn SJ, Funke AM, Hellmich M, Mallmann P, Fuchs PG, Pfister HJ, Wieland U. Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated. *J Clin Microbiol* 2003 ; 41(6):2763-7
151. Welzel G, Hägele V, Wenz F, Mai SK. Quality of life outcomes in patients with anal cancer after combined radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol* 2011;187:175-82
152. Weyandt GH, Benoit S, Becker JC, Bröcker EB, Hamm H. Controlled layered removal of anogenital warts by argon-plasma coagulation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 271-275
153. Weinberg A, Song LY, Saah A, Brown M, Moscicki AB, Meyer WA 3rd, Bryan J, Levin MJ; IMPAACT/PACTG P1047 Team. Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *J Infect Dis.* 2012 Oct;206(8):1309-18.
154. Wieland U, Pfister H. Papillomviren. In: B. Neumeister, R.W. Braun, P. Kimmig, H.K. Geiss (Hrsg): *Mikrobiologische Diagnostik, 2. Auflage*, Thieme Verlag Stuttgart, 794-804, 2009
155. du. Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, Hochdorfer B, Stücker M, Swoboda J, Altmeyer P, Pfister H, Kreuter A. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1438-1444
156. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, Jay N, Aboulaflia D, Cohn DL, Einstein MH, Saah A, Mitsuyasu RT, Palefsky JM. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis.* 2010 Oct 15;202(8):1246-53.
157. Wong AK, Chan RC, Aggarwal N, Singh MK, Nichols WS, Bose S. Human papillomavirus genotypes in anal intraepithelial neoplasia and anal carcinoma as detected in tissue biopsies. *Mod Pathol* 2010; 23(1):144-50
158. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology.* 2009; 384(2):260-5