

# Humanes Papillomavirus und anale Dysplasien: Diagnose, Screening und Therapie

Daniel Dindo, Markus Weber

Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefässchirurgie, Stadtspital Triemli, Zürich, Schweiz

## Quintessenz

- Die Inzidenz des Analkarzinoms nimmt weltweit zu, vor allem bei männlichen homosexuellen Patienten (MSM).
- Als hauptsächlicher Risikofaktor für die Entstehung des Analkarzinoms gilt die anale Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV).
- Die Prävalenz der analen HPV-Infektion bei HIV-negativen MSM beträgt 50–60%. Bei HIV-positiven MSM ist die Prävalenz nahezu 100%.
- Die HPV-assoziierte anale, intraepitheliale Neoplasie (AIN) gilt als Vorläuferläsion des Analkarzinoms. Bei etwa 20% der HIV-negativen MSM lässt sich eine AIN diagnostizieren, wobei bei 5–10% bereits eine hochgradige Epitheldysplasie (AIN 2–3) vorliegt. Die Prävalenz der hochgradigen AIN ist jedoch mit bis zu 50% in HIV-positiven MSM bedeutend höher.
- Screening-Untersuchungen mittels analer Zytologie und hochauflösender Anoskopie erwiesen sich in hypothetischen Modellen bei Hochrisikopatienten (HIV-positive MSM) und bei HIV-negativen MSM als kosteneffizient und effektiv. Anale Screening-Untersuchungen sollten jedoch auch für HIV-positiven Frauen und Frauen mit zervikalen Dysplasien empfohlen werden.

## Epidemiologie des Analkarzinoms




Daniel Dindo

Das Analkarzinom hat in den letzten Jahren durch seine sprunghaft angestiegene Inzidenz an besonderer Beachtung gewonnen. In den 1970er Jahren war die Inzidenz bei etwa 1 pro 100 000, wobei Männer etwas weniger betroffen waren als Frauen. Die Inzidenz hat sich seither verdoppelt, wobei die Verteilung bei beiden Geschlechtern nun ausgeglichen ist [1]. Die Inzidenz des Analkarzinoms nimmt vor allem in der homosexuellen männlichen Bevölkerung (sog. «MSM» [male sex with men]) sehr stark zu: Vor Beginn der AIDS-Epidemie 1982 betrug die Inzidenz des Analkarzinoms in dieser Population 3,7 pro 100 000 (1973–1978). Seither ist sie auf 20,6 pro 100 000 angestiegen (1996–1999) [2]. Diese Zahlen entsprechen der Inzidenz des Zervixkarzinoms vor der Einführung der standardisierten Screening-Untersuchungen [3]. Bei HIV-positiven MSM beträgt die aktuelle Inzidenz sogar 137 bis 225 pro 100 000 [4, 5]. Bei Patienten unter Immunsuppression ist die Inzidenz von Analkarzinomen ebenfalls 10- bis 100fach gehäuft [6].

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

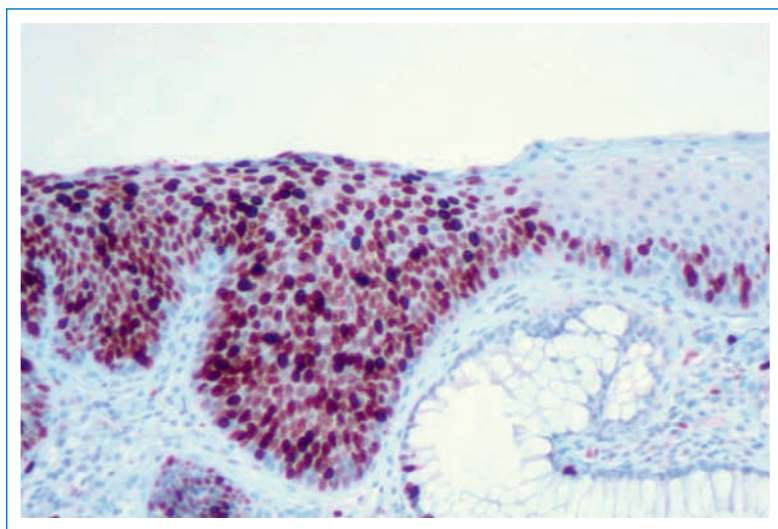
## Analogie zwischen Zervixkarzinom und Analkarzinom

Wie das Zervixkarzinom ist auch die Mehrzahl aller Analkarzinome auf eine HPV-Infektion zurückzuführen [7]. Mittlerweile sind über 150 HPV-Subtypen bekannt, wovon 15 Subtypen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) aufgrund ihres onkogenen Potentials als Hochrisiko-Typen eingestuft werden, drei gelten als potentielle Hochrisiko-Typen (26, 53, 66), und 12 werden als Niedrigrisiko-Subtypen betrachtet (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 und CP6108) [8]. HPV-16, der häufigste Hochrisiko-HPV-Subtyp beim Zervixkarzinom, ist ebenfalls in ca. 75% aller Analkarzinome nachweisbar. Das onkogene Potential eines HPV-Subtyps wird durch Ko-Infektionen mit anderen HPV-Subtypen zusätzlich verstärkt. Solche Mischinfektionen finden sich in der männlichen homosexuellen Bevölkerung sehr häufig [9]. Neben der gemeinsamen Ätiologie bestehen zwischen dem Analkarzinom und dem Zervixkarzinom weitere Parallelen. Die Transformationszone der Zervix und des Analkanals gilt als Prädilektionsstelle der HPV-Infektion. Die Transformationszone entspricht dem Aufeinandertreffen von zwei verschiedenen Epithelien. Bei der Zervix ist es das Plattenepithel der Ektozervix, das auf das Zylinderepithel der Endozervix trifft; im Analkanal grenzt das Plattenepithel des Anus an das Zylinderepithel des Rektums. Dies entspricht anatomisch dem Bereich der Linea dentata.

Wie beim Zervixkarzinom verläuft auch die Entstehung des Analkarzinoms über Präkanzerosen. Anale Dysplasien werden in Analogie zu den zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) in 3 Stadien eingeteilt (anale intraepitheliale Neoplasien; AIN 1–3). AIN 1 bezeichnet Veränderungen der Basalzellen, die auf das untere Drittel des Epithels beschränkt sind, bei AIN 2 findet man die Zellveränderungen in den ersten zwei Dritteln des Epithels, und bei AIN 3 ist das gesamte Epithel betroffen (Abb. 1 ) . Zu den typischen Zellveränderungen zählen die Kernpolarität, der Kernpleomorphismus, Hyperchromatismus und die für die Virusinfektion typische Koilozytose (zytoplasmatisches Halo um den Kern herum als Ausdruck einer aktiven replikativen Virus-

### Abkürzungen

AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HPV	Humanes Papillomavirus
HRA	High-resolution Anoscopy
MSM	Male sex with men
PCR	Polymerase Chain Reaction



**Abbildung 1**  
Hochgradige Epitheldysplasie (AIN 3). Dysplastische Zellen (braun) durchsetzen das gesamte Epithel (Färbung mit dem Proliferationsmarker KI-67), während normales Epithel (rechts) nur basal eine physiologische Kernaktivität zeigt.

die Prävalenz der analen HPV-Infektion bei Männern konstant zu bleiben [12, 15]. Bei HIV-negativen MSM beträgt sie 50–60% [15]. Bei HIV-positiven MSM liegt die Prävalenz nahezu bei 100% [16].

### Prävalenz analer Dysplasien

Bei HIV-negativen MSM liegt die Prävalenz von analen Dysplasien bei etwa 20%, wobei bei 5–10% bereits eine hochgradige Epitheldysplasie (AIN 2–3) vorliegt. Die Prävalenz der hochgradigen AIN ist jedoch mit bis zu 50% bei HIV-positiven MSM bedeutend höher (Abb. 2) [17]. In einer Screening-Untersuchung bei 448 HIV-positiven MSM wurde in rund einem Drittel der Patienten eine AIN 1 und bei einem weiteren Drittel eine AIN 2–3 diagnostiziert. Bei 2,5% der Patienten lag bereits ein Analkarzinom vor [18]. Bezüglich der Prävalenz der analen Dysplasie bei Frauen existieren relativ wenige Studien. Anale Dysplasien wurden bei 6% der HIV-negativen Frauen und bei 21% der HIV-positiven Frauen gefunden [19].

### Screening bezüglich der analen intraepithelialen Neoplasie und des Analkarzinoms

In den letzten Jahrzehnten konnte die Inzidenz des Zervixkarzinoms durch die Einführung standardisierter Screening-Untersuchungen in entwickelten Ländern um 70% gesenkt werden. Bezüglich des Analkarzinoms existieren bislang noch keine generellen Empfehlungen zu Screening-Untersuchungen. In Analogie zu den gynäkologischen Jahreskontrollen zur Prävention des Zervixkarzinoms, deren Effektivität heutzutage unbestritten ist, sollten jedoch Screening-Untersuchungen auch zur Prävention des Analkarzinoms bei Hochrisikopatienten (HIV-positive MSM) und bei Patienten mit erhöhtem Risiko empfohlen werden. Die Gesundheitsbehörde des Staates New York empfiehlt als bislang einzige staatliche Organisation jährliche Screening-Untersuchungen bei allen HIV-positiven MSM, bei HIV-negativen MSM mit einer Vorgeschichte genitaler Kondylome und auch bei allen Frauen mit einer auffälligen gynäkologischen Zytologie [20]. Aufgrund der Datenlage sollten diese Empfehlungen jedoch auch auf HIV-positive Frauen ausgeweitet werden. Bei HIV-negativen MSM ohne bekannte HPV-Erkrankung genügen 2- bis 3-jährliche Kontrollen [21]. Bei diesen Untersuchungen wird die digitale rektale Untersuchung sowie die Abnahme analer Bürstenzytologien empfohlen. Die Bürstenzytologie kann prinzipiell vom Hausarzt oder dem behandelnden Infektiologen abgenommen werden. Bei auffälliger Bürstenzytologie ist nachfolgend allerdings die Durchführung einer HRA angezeigt, die in spezialisierten Zentren angeboten wird.

Die Durchführung von regelmässigen analen Abstrichen hat sich in hypothetischen Modellen bei HIV-positiven und auch HIV-negativen homosexuellen Männern als kosteneffektiv erwiesen [21, 22]. Prospektive Studien zur Kosteneffizienz wurden jedoch bislang nicht durchgeführt. Ebenso fehlen Daten bezüglich Kosteneffizienz

Analer HPV-Infekt → Anale Dysplasie → Analkarzinom		
Inzidenz	Inzidenz	Inzidenz
Frauen 25%	Frauen, HIV negativ 6%	1–2/100 000
Männer, heterosexuell 12%	Frauen, HIV positiv 21%	(MSM, HIV positiv 70–225/100 000)
MSM, HIV negativ 50%	Männer, heterosexuell ?	
MSM, HIV positiv 100%	MSM, HIV negativ 20%	
	MSM, HIV positiv 50%	

**Abbildung 2**  
Anale Infektion mit dem humanen Papillomavirus.

infektion). AIN 1 entspricht einer niedriggradigen Dysplasie, wobei eine AIN 2 bzw. eine AIN 3 als hochgradige Dysplasie eingestuft wird. Niedriggradige Läsionen können eine spontane Regredienz zeigen, wobei das bei hochgradigen Läsionen kaum vorkommt [10].

### Epidemiologie der analen HPV-Infektion

Es wird angenommen, dass rund 80% der sexuell aktiven erwachsenen Bevölkerung irgendwann im Leben einen genitalen HPV-Infekt aufweisen. Die Zeitdauer einer Infektion mit einem spezifischen HPV-Subtyp beträgt in der Regel 6 Monate bis 2 Jahre. Innerhalb von 2 Jahren nach einer HPV-Infektion haben 90% der Patienten den Virus spontan eradiziert [11].

In einer aktuellen Studie wird die Prävalenz der analen HPV-Infektion bei heterosexuellen Männern mit 12% angegeben (Abb. 2 [6]), wobei 7% der Untersuchten einen onkogenen HPV-Subtyp im Analkanal aufwiesen [12]. Bei Frauen ist die Prävalenz des analen HPV-Infektes vergleichbar mit der Prävalenz der zervikalen Infektion und liegt bei 13–29% [13]. Im Gegensatz zur altersspezifischen Prävalenz der zervikalen HPV-Infektion bei Frauen, die nach dem 30. Lebensjahr abfällt [14], scheint

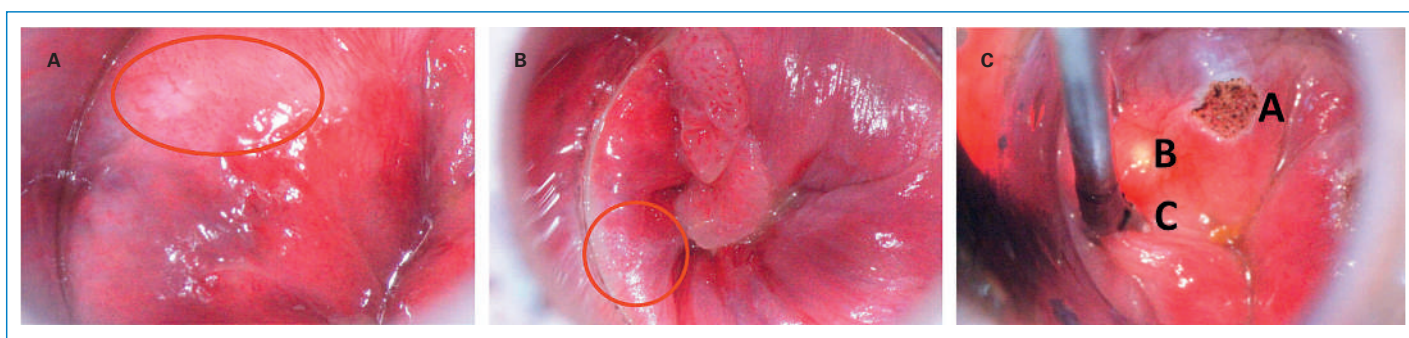


Abbildung 3

- A** HRA: Hochgradige Epitheldysplasie bei 11 Uhr (roter Kreis; histologisch AIN 3).  
**B** HRA: Intraanale Kondylome mit histologisch gesicherter AIN 3 bei 7 Uhr (roter Kreis).  
**C** Gezielte CO<sub>2</sub>-Laserablation und Biopsieentnahme mittels HRA (**A** = St. n. CO<sub>2</sub>-Laserablation; **B** = Laser zur gezielten CO<sub>2</sub>-Laserablation; **C** = Knipsbiopsie vor CO<sub>2</sub>-Laserablation).

bei anderen Risikogruppen. Die Sensitivität der analen Zytologie ist vergleichbar mit der zervikalen Zytologie und beträgt 60–80% [23, 24].

Aufgrund der beschränkten Sensitivität der Bürstenzytologie sollte der zytologischen Abstrichentnahme immer eine klinische Untersuchung angefügt werden. Die hochauflösende Anoskopie (sog. «High-Resolution Anoscopy») hat sich dabei der konventionellen Proktoskopie als überlegen erwiesen. Diese Untersuchung ermöglicht die Inspektion der Analregion bzw. des Analkanals mit bis zu 20facher Vergrößerung. Mit der HRA können subklinische Dysplasien detektiert und gezielt behandelt werden (Abb. 3A–C). Die HRA macht so standardisierte Biopsieentnahmen (anales Mapping) meist unnötig. Bei einer alleinigen Proktoskopie ohne HRA werden 50% der analen Dysplasien verpasst [25]. Eine eigene Umfrage, die wir an über 6000 koloproktologisch tätige Chirurgen und Dermatologen in Europa und Australien gerichtet haben, zeigte jedoch, dass aktuell lediglich 23% der Befragten die HRA zur Diagnose von analen Dysplasien verwenden [26].

Ein weiterer Schritt in der Diagnostik der analen HPV-Infektion ist die HPV-Typisierung mittels In-situ-Hybridisierung oder PCR. Die Relevanz dieser Typisierung ist jedoch noch umstritten. Die Persistenz eines Hochrisiko-Subtyps über die Zeitdauer von über einem Jahr erhöht dabei das Risiko von Dysplasien [27]. Aktuell führen rund 13% der koloproktologisch tätigen Chirurgen und Dermatologen routinemässig eine Virustypisierung durch [26].

### Progression der AIN zum Karzinom

Die Progressionsrate einer hochgradigen AIN in ein Analkarzinom ist weitgehend unbekannt. In einer kleinen Studie von Scholefield et al. entwickelten 3 von 6 immunsupprimierten Patienten über 5 Jahre ein Analkarzinom [28]. In einer anderen Studie wurden 72 Patienten mit einer hochgradigen Dysplasie klinisch verfolgt. Acht (13%) Patienten zeigten eine Progression in ein Analkarzinom [25]. Bei 446 HIV-positiven homosexuellen Patienten entwickelte kein Patient ein Analkarzinom, bei dem eine hochgradige Dysplasie therapiert wurde. Allerdings

entwickelten 5 Patienten ein Karzinom, die eine Therapie der Dysplasie verweigerten [18].

### Therapie der analen intraepithelialen Neoplasie

Das therapeutische Management einer AIN wird kontrovers diskutiert. Noch fehlt ein Konsens, wie und ab welchem Stadium eine AIN behandelt werden soll [26], da das biologische Verhalten einer analen Dysplasie noch weitgehend unbekannt ist. Grundsätzlich gibt es zwei Vorgehensweisen bei Nachweis einer AIN: Einerseits das abwartende Verhalten mit intensiver Patientennachkontrolle zur frühzeitigen Diagnose eines Analkarzinoms und andererseits die aggressive Strategie mit Zerstörung aller dysplastischen Areale zur Prävention eines Analkarzinoms. Gegen ein expektatives Vorgehen spricht jedoch, dass im Fall eines Analkarzinoms eine Radiochemotherapie insbesondere bei HIV-positiven Patienten sehr schlecht toleriert wird und mit substantieller Morbidität und Mortalität einhergeht. Des Weiteren konnte in einem Markov-Modell gezeigt werden, dass ein jährliches Screening von HIV-positiven homosexuellen Männern und ein Screening alle 2–3 Jahre bei HIV-negativen Männern mit *frühzeitiger Zerstörung allfälliger dysplastischer Areale* die Lebenserwartung erhöht [21, 22].

Da es keine gesicherte Evidenz bezüglich des Screenings von Risikopatienten (MSM, HIV-positive Patienten, Frauen mit zervikalen Dysplasien) und der Behandlung der AIN gibt, ist das Folgende lediglich als Vorschlag zur klinischen Praxis zu verstehen. Prinzipiell kann die Therapie von der Immunitätslage des Patienten, der Lokalisation (intraanal, perianal) und dem Grad der Dysplasie abhängig gemacht werden. Eine niedriggradige Dysplasie muss nicht zwingend behandelt werden, da diese spontan regredient sein kann und keinen direkten Vorläufer eines Analkarzinoms darstellt. Eine Therapie ist jedoch zu empfehlen, wenn entsprechende klinische Symptome wie beispielsweise ein Pruritus ani vorhanden sind. Im Fall eines expektativen Vorgehens sollten die Patienten jedoch nach 6 Monaten (bei HIV-positiven Patienten) bzw. nach 12 Monaten (bei HIV-negativen

Patienten) nachkontrolliert werden. Patienten mit einer hochgradigen Dysplasie sollten prinzipiell behandelt werden. Je nach Ausmass des befallenen Areals bzw. der Lokalisation stehen verschiedene therapeutische Optionen zur Verfügung. Topisch anwendbare Medikamente, in erster Linie Imiquimod oder Podophyllin, sind vor allem für kleinflächige, perianale Läsionen geeignet. Die Erfolgchancen bei alleiniger topischer Applikation sind jedoch gering. In einer Metaanalyse konnte für Imiquimod eine komplette Remissionsrate von lediglich 48% gezeigt werden bei einer Rezidivrate von 36% [29]. Aufgrund dieser ernüchternden klinischen Resultate sollte Imiquimod nicht primär, sondern nur in Kombination mit einer ablativen Therapie verwendet werden [30]. Als Alternative kann auch 5-Fluorouracil topisch angewendet werden [31].

Als ablativ Verfahren stehen die Kryoablation, die CO<sub>2</sub>-Laserablation, die Destruktion mit dem Elektrokauter oder die chirurgische Exzision zur Verfügung. Bei kleineren perianalen oder auch intraanal Befunden ist die Kryoablation ein geeignetes Verfahren, da es ambulant und ohne Anästhesie angewendet werden kann. Allerdings muss die Kryoablation oft repetitiv durchgeführt werden. Bei grossflächigem peri- oder intraanalem Befall sind destruktivere Verfahren, wie die CO<sub>2</sub>-Laserablation oder die Elektrokoagulation, bessere Alternativen. Die CO<sub>2</sub>-Laserablation hat den Vorteil der fehlenden Narbenbildung, da die Eindringtiefe des Lasers sehr gering ist. Darüber hinaus kann die CO<sub>2</sub>-Laserablation mit einer HRA kombiniert werden, was eine sehr gezielte Destruktion auffälliger Areale erlaubt (Abb. 3C). Eine chirurgische Exzision sollte aufgrund der häufig grossen Wundfläche und der damit verbundenen Narbenbildung vermieden werden. Vor jeder ablativen Therapie sollten Biopsien aus dem betroffenen Areal entnommen werden, um die Diagnose erneut zu sichern und ein Analkarzinom auszuschliessen. Nach einer ablativen Therapie sollten Nachkontrollen in jedem Fall engmaschig durchgeführt werden aufgrund der hohen Rezidivrate von Dysplasien (v.a. bei HIV-positiven MSM) und der fehlenden histologischen Sicherung der Radikalität.

## Zusammenfassung

Die Inzidenz des Analkarzinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten verdoppelt und nimmt vor allem bei MSM

dramatisch zu. Als Präkanzerose gilt die HPV-assoziierte AIN. Die Prävalenz der analen HPV-Infektion bei HIV-negativen MSM beträgt 50–60%. Bei HIV-positiven MSM ist die Prävalenz nahezu 100%. Bei etwa 20% der HIV-negativen MSM und der HIV-positiven Frauen besteht bereits eine Dysplasie. Die Prävalenz der hochgradigen Dysplasie, die als Präkanzerose gilt, ist mit 50% bei HIV-positiven MSM sehr hoch. Trotz der Häufigkeit von HPV-bedingten analen Epitheldysplasien und der zunehmenden Fälle von Analkarzinomen gibt es aber noch keine generellen Empfehlungen bezüglich des Screenings, der Therapie und der Überwachung von Patienten mit analen Dysplasien. Die Durchführung analer Zytologien und der HRA sind jedoch effektive Screening-Untersuchungen und sollten für Risikopatienten empfohlen werden.

---

### Danksagung

Herr Dr. Achim Weber, Oberarzt, Departement Pathologie, Universitäts-Spital Zürich, hat uns freundlicherweise das histologische Bild (Abb. 1) zur Verfügung gestellt. Dafür möchten wir ihm ganz herzlich danken.

---

### Korrespondenz:

PD Dr. med. Daniel Dindo

Leitender Arzt

Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefässchirurgie

Stadtspital Triemli

Birmensdorferstrasse 497

CH-8063 Zürich

[daniel.dindo\[at\]triemli.zuerich.ch](mailto:daniel.dindo[at]triemli.zuerich.ch)

---

### Empfohlene Literatur

- Diamond C, Taylor TH, Aboumradi 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.
  - Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N, Berry JM, Darragh TM. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS.* 1998;12(5):495–503.
  - Mathews C, Caperna J, Cachay ER, Cosman B. Early impact and performance characteristics of an established anal dysplasia screening program: program evaluation considerations. *Open AIDS J.* 2007; 1:11–20.
  - 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(19):1822–9.
  - Dindo D, Nocito A, Schettler M, Clavien PA, Hahnloser D. What should we do about anal condyloma and anal intraepithelial neoplasia? Results of a survey. *Colorectal Dis.* 2010 Mar 10. [Epub ahead of print]
- Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).