

Anale HPV-Infektionen¹

Felix Aigner¹, Friedrich Conrad¹, Andreas Widschwendter², Robert Zangerle³, Bettina Zelger⁴, Alfred Haidenberger⁵, Sebastian Roka⁶, Kurt Heim², Reinhard Höpfl³, Martin Klimpfinger⁷, Yves Marcus Rigler⁸, Hugo Bonatti⁹, Johann Pfeifer⁸, Andrea Maier¹⁰, Reinhard Kirnbauer¹¹, Andreas Salat⁶

¹ Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

² Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Klinische Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

³ Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

⁴ Institut für Pathologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

⁵ Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

⁶ Universitätsklinik für Chirurgie, Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

⁷ Pathologisch-bakteriologisches Institut, Sozialmedizinisches Zentrum Süd - Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien, Österreich

⁸ Universitätsklinik für Chirurgie, Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

⁹ Department of Surgery, University of Virginia Healthsystem, Charlottesville, VA, USA

¹⁰ Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

¹¹ Universitätsklinik für Dermatologie, Abteilung für Immundermatologie und infektiöse Hautkrankheiten, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Eingegangen am 10. April 2008, angenommen nach Revision am 3. September 2008

Einleitung

Anogenitale Infektionen mit humanen Papillomaviren (HPV) verzeichnen in den letzten Jahren gerade in jüngeren Generationen durch frühe sexuelle Aktivität eine steigende Inzidenz. Neue Erkenntnisse der ätiologischen, epidemiologischen und pathophysiologischen Zusammenhänge erfordern eine Überarbeitung der proktologischen Position HPV-assoziiierter Erkrankungen der Analregion. Dies ist auch aufgrund der ansteigenden Inzidenz präkanzeröser und invasiver Neubildungen nötig. In Ermangelung großer, kontrollierter Studien stellt dieser Konsensusbericht über weite Strecken die Expertenmeinung der auf dem Gebiet der HPV-Infektion erfahrenen Autoren aus den Gebieten Proktologie, Dermatologie, Gynäkologie, Radiologie, Strahlentherapie und Pathologie dar.

¹ Dieser Konsensusbericht basiert auf einer Konferenz, die im Rahmen der 3. Innsbrucker Coloproktologie Wintertagung in Reith bei Seefeld von 1.–4. 3. 2007 abgehalten wurde. Er wird von folgenden Fachgesellschaften akzeptiert: Österreichische Gesellschaft für Chirurgie, Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie, Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (Arbeitsgemeinschaft für sexuell übertragene Erkrankungen und Mikrobiologie), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Pathologie, Österreichische Gesellschaft für Radiologie.

Korrespondenz: Dr. Felix Aigner, Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich, E-mail: felix.aigner@i-med.ac.at

Epidemiologie

Das HPV-Genom besteht aus einer doppelsträngigen, zirkulär geschlossenen DNA, das Kapsid aus 360 hochorganisierten Kopien des L1 Hauptkapsidproteins, sowie dem L2 Nebenkapsidprotein, die sich zu sphärischen Partikeln mit der Symmetrie eines Ikosaeders zusammenlagern.

Das HPV-Genom (7.200–8.000 Basenpaare) ist funktionell in 3 Genabschnitte unterteilt, die E (early)-Region, die L (late)-Region und eine nicht-kodierende Kontroll-Region. Die E-Gene kodieren u.a. für die Onkoproteine E6 und E7. Die Genprodukte der L-Region sind die Kapsid (Hüll)-Proteine L1 und L2.

Die Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens mit genitalen HPV-Typen infiziert zu werden beträgt für sexuell aktive Frauen ca. 75% [1]. Die höchste Prävalenz (zirka 10–30%) der genitalen HPV-Infektionen liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr [2]. In über 90% verläuft die HPV-Infektion ohne morphologische und klinische Veränderung. Die meisten HPV-Infektionen sind selbstlimitiert und werden innerhalb von 8 bis 14 Monaten durch das Immunsystem „spontan“ eliminiert [3], bei Persistenz besteht jedoch ein höheres Risiko der karzinogenen Entartung (siehe Karzinogenese).

Obwohl HPV auch durch Schmierinfektion übertragen werden kann, ist die anogenitale HPV-Infektion in erster Linie eine der häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen. Ein Großteil der sexuell aktiven jungen Erwachsenen ist mit HPV-Typen bereits in Berührung gekommen. Kinder können selten durch Schmierinfektion

Genitalwarzen entwickeln, ein HPV-positiver Befund ist daher noch kein Beweis für sexuellen Missbrauch.

Risikopatienten

MSM

Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), stellen aus vielerlei Hinsicht ein Hochrisikokollektiv für eine anale HPV-Infektion dar. Die Partneranzahl und die Anzahl der Sexualkontakte sind meist höher als die von heterosexuellen Menschen [4]. Weiters ist die Prävalenz einer koexistenten (immunsuppressiven) HIV-Infektion unter MSM deutlich höher als in der Gesamtbevölkerung [5]. Für Österreich gibt es Daten über 640 MSM im Wiener Raum, welche in einer Allgemeinpraxis und einer prokologischen Spitalsambulanz erfasst wurden. Hier wurde eine Prävalenz von analer HPV-DNA von 71,9% gefunden, wobei Hochrisikotypen bei 50,6% der Probanden vorlagen [6]. Diese Zahlen sind etwas höher als die Angaben in der größten bisher publizierten amerikanischen EXPLORE Studie [4], in der bei 57% HPV und bei 22% ein Hochrisikotyp gefunden wurde. Im Gegensatz zu Frauen bleibt die Prävalenz der HPV-Infektion unter MSM über Altersgruppen konstant [4]. Daten aus Holland in einem Kollektiv von 258 MSM sind ähnlich, wobei bei 64,7% der HIV-positiven und 32,8% der HIV-negativen MSM HPV-DNA im Analkanal detektiert wurde [7].

Als Konsequenz der prävalenten HPV-Infektionen ist auch die Prävalenz von analen intraepithelialen Neoplasien (AIN) unter MSM relativ hoch und wird in der amerikanischen Studie mit 20%, die Prävalenz höhergradiger AIN mit 5% angegeben [8]. Die Wiener Daten sprechen von 29,2% AIN und 12,4% höhergradige AIN [6].

HIV

Die höchste Prävalenz der analen HPV-Infektion findet man bei HIV-Positiven und speziell bei jenen mit CD4-Zahlen $<200/\text{mm}^3$ [9–12]. Die hohe Prävalenz von HPV-assoziierten Erkrankungen (inkl. AIN und Analkarzinom) ergibt sich aus der Kombination von hoher HPV-Inzidenz, langer Infektionsdauer durch die HIV-bedingte Immunsuppression, sowie häufiger Koinfektion mit multiplen HPV-Typen [13]. Neben der persistierenden, „high risk“ HPV-Infektion sind Rauchen und rezeptiver Analverkehr (derzeit oder anamnestisch) etablierte Risikofaktoren für die Entstehung einer AIN [11–18].

Vor der Ausbreitung der HIV-Infektion wurde die Inzidenz des Analkarzinoms auf etwa 35/100.000 in Männern mit rezeptivem Analverkehr geschätzt [19, 20]. Die Inzidenz des Analkarzinoms in HIV-positiven, homosexuellen Männern (MSM) ist doppelt so hoch wie bei HIV-negativen MSM [21] und in einer anderen Studie war das Risiko eines Analkarzinoms 37-fach höher in HIV-positiven Männern verglichen mit der Gesamtbevölkerung [22]. Der eindrucksvolle Rückgang der Mortalität und Morbidität durch die antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) war paradoxer Weise begleitet von einer Zunahme der Inzidenz des Analkarzinoms, zuletzt wur-

de eine Inzidenz von 92/100.000 beschrieben [23]. Dazu passen auch Daten über die Inzidenz von AIN, die in der Mehrzahl der Studien trotz cART keinen Rückgang gefunden hatten [24]. Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Immundefizienz und der Inzidenz des Zervix- oder Analkarzinoms war nie deutlich, im Gegensatz zu anderen HIV-assoziierten Tumoren (Kaposi Sarkom, Non-Hodgkin Lymphom), wenngleich die Dauer der HIV-Infektion [25], der CD4-Zell-Nadir, als auch das Ausmaß der HIV-Replikation als Risikofaktoren für die Entwicklung des Analkarzinoms benannt wurden [17].

Immunsuppression

Bei der Entstehung HPV-assoziiierter analer Läsionen spielt auch die iatrogene Immunsuppression nach Organtransplantation oder bei Autoimmunerkrankung eine beachtliche Rolle [26, 27].

Die Prävalenz der analen HPV-Infektion bei Nierentransplantierten liegt zum Zeitpunkt der Transplantation bei 23%–47% [16, 28], wobei der Anteil an „high risk“ HPV (HPV 16, 18, u.a.m.) in einem Kollektiv von Nieren- und Lebertransplantierten bei 15% lag, der an „low risk“ HPV (HPV 6, 11, u.a.m.) bei 13%. Die Prävalenz für anale HPV-Infektionen bei Lebertransplantatempfängern war mit 29% höher als bei Nierenempfängern (21%) [28]. Die Prävalenz von AIN betrug für beide Gruppen 20% [16]. Das relative Risiko anogenitaler Malignome bei Nierentransplantierten betrug 10 (95% CI 3–26) [29]. Das Risiko für die Entstehung des Analkarzinoms ist bei diesen Patienten 30–70-fach höher als in der Normalbevölkerung [30].

Karzinogenese

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung des Analkarzinoms bzw. seiner Vorstufen (AIN) ist die persistierende „high risk“ HPV-Infektion [14], die zur Integration der HPV-DNA in das Wirtsgenom und damit zu einer vermehrten Transkription der Onkogene E6 und E7 führen kann. E6 bindet direkt an das Tumorsuppressorgen p53 und an ein weiteres Zellprotein, das E6 assoziierte Protein (E6AP). Dies führt zu einer Degradation und damit Inaktivierung von p53. E7 bindet direkt an das Retinoblastoma (Rb) Tumorsuppressorprotein. Dadurch kommt es zur Freisetzung des Transkriptionsfaktors E2F. Dieser bewirkt eine vermehrte Transkription von Genen die für die DNA Replikation und für den Übergang der Zelle von der G1 in die S Phase verantwortlich sind. Durch die Interaktion von E6 und E7 mit p53 und Rb kommt es zur Dysregulierung des Zellzyklus, Instabilität des Genoms, sowie Inhibition von Apoptose und Telomerase und damit zur Immortalisierung der Zelle [31]. Zahlreiche epidemiologische Studien konnten zeigen, dass neben der persistierenden HPV-Infektion die Infektion mit multiplen HPV-Typen, die HIV-Infektion, die iatrogene Immunsuppression und Rauchen in der Pathogenese von AIN und Analkarzinom eine wichtige Rolle spielen [11, 12, 15, 16, 20, 32–43].

Das Analkarzinom stellt 1–2% aller gastrointestinalen Malignome dar. HPV-DNA ist beim analen Platten-

epithelkarzinom in 85%–90% nachweisbar [33, 37]. Der kausale Zusammenhang zwischen HPV-Infektion und der Entwicklung von AIN bzw. dem Analkarzinom ist durch zahlreiche Publikationen belegt [8, 14, 29, 34, 38]. HPV-16-DNA ist in bis zu 75% der Tumoren detektierbar, gefolgt von HPV-18 mit ca. 7% [33,38]. Der Anteil der HPV-positiven Analkarzinome ist bei Männern und Frauen annähernd gleich hoch (um 90%) [34]. Analkarzinome kommen etwa 2–3-mal häufiger vor als Karzinome des Analrandes mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes, während das Analrandkarzinom im Gegensatz dazu bei Männern etwa 4mal häufiger auftritt als bei Frauen. Der Altersgipfel beim Analkarzinom ist die 6.–7. Lebensdekade, beim Analrandkarzinom die 5.–6. Lebensdekade. Analkarzinome bei homo- bzw. bisexuellen Männern sind signifikant häufiger HPV-DNA-positiv (97,7%) im Vergleich zu heterosexuellen Männern (78%) [34]. Die HPV-Infektion ist nicht nur bei homosexuellen Männern (relatives Risiko 12,6) sondern auch bei heterosexuellen Männern und Frauen (relatives Risiko 4,4–32,5) der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Analkarzinoms [19, 20].

Klinik analer HPV-Infektionen

Condylomata acuminata et plana

Condylomata acuminata (Feig- oder Feuchtwarzen) sind gutartige, infektiöse Epitheliome, die insbesondere durch HPV 6 und 11 (ca. 90%) verursacht werden und vornehmlich perianal, anal, im Genitalbereich und seltener in der Inguinal- oder Pubesregion vorkommen [44] (Abb. 1a). Sie imponieren entweder als spitze, papillomatöse Wucherungen (klassischer Typ) vorwiegend in der Anogenitalregion, oder als flach-erhabene, einzelstehende oder konfluierende Läsionen (Condylomata plana) an der Cervix. Eine Sonderform stellen die sehr seltenen Riesenkondylome (Condylomata gigantea; Buschke-Löwenstein-Tumoren) mit blumenkohlartigem Erscheinungsbild dar. Dieser Tumor ist ein semimalignes verruköses Karzinom mit lokal destruktivem Wachstum und ausgedehnter Fistulierung, jedoch ohne Metastasierungstendenz. Allerdings kann sich fokal ein spinözelluläres Karzinom entwickeln.

Kondylome verlaufen meistens asymptomatisch und verursachen nur sehr selten Schmerzen, Juckreiz oder bluten bei Kontakt. Als Differentialdiagnosen kommen Condylomata lata (Lues), Mollusca contagiosa, Plattenepithelkarzinom, Morbus Paget, Lichen ruber oder intraepitheliale Neoplasien in Betracht.

Anale intraepitheliale Neoplasien (AIN)

AIN können als diskret flache oder erhabene, plaquöse und papulöse, weißliche (leukoplakische) oder rötliche (erythroplakische) nicht-invasive Läsionen des verhornten und/oder unverhornten perianalen und/oder analen Plattenepithels oder Übergangsepithels imponieren (Abb. 1b) oder klinisch völlig unauffällig sein. In der hochauflösenden Anoskopie können AIN zudem mosaik- oder schlingenförmige Gefäßneubildungen aufweisen (Abb. 1c).



Abb. 1. Klinisches Erscheinungsbild perianaler HPV-assoziiertes Läsionen. Condylomata acuminata (männlich, 36 Jahre) (a); AIN II° mit diskret erhabenen, plaquösen und weißlichen (leukoplakische) nicht-invasive Läsionen des verhornten perianalen Plattenepithels (Pfeil) (männlich, 41 Jahre, Risikofaktor: HIV-Infektion) (b); AIN III° (hochauflösende Anoskopie mit der Darstellung mosaik- oder schlingenförmiger Gefäßneubildungen) (c)

Plattenepithelkarzinome [45–48]

Analkanalkarzinome (80–85%) sind Karzinome, die auf das Anoderm übergreifen, während Analrandkarzinome (15%) von der Linea anocutanea und die daran anschließende perianale Haut bis max. 6 cm begrenzt werden.

Die Klinik des Analkarzinoms ist geprägt durch einen oft asymptomatischen Verlauf. Weiters können Blutungen, aber auch Juckreiz, Schleimabsonderung, Tenesmen, Schmerzen, Stuhlunregelmäßigkeiten und Knotengefühl im Analbereich auftreten. Prinzipiell gleicht die Symptomatologie der Analkarzinome denen gutartiger proktologischer Erkrankungen, die Diagnose ist oft deutlich verzögert und erfordert daher eine frühzeitige histologische Abklärung (Probeexzision). Anschließend erfolgt ein lokales Staging mittels Proktoskopie, Endosonographie und Sonographie der Leistenlymphknoten sowie einer perinealen Magnetresonanztomographie (MRT), sowie ein systematisches Tumorstaging.

Diagnostik

Klinische Untersuchung

HPV-Infektionen des Anogenitalbereiches sind grundsätzlich multifokal. Daher sollte jede(r) PatientIn mit Verdacht auf oder manifester HPV-Infektion einer proktologischen klinischen Untersuchung unterzogen werden. Vor allem ein ausgedehnter genitaler Befall sowie intraepitheliale Neoplasien (Zervix, Vagina, Vulva, Penis) sollten nicht nur für Patienten mit erhöhtem Risiko (siehe Epidemiologie) Anlass für eine simultane proktologische Untersuchung sein. Diese inkludiert neben der sorgfältigen Inspektion der Anogenitalregion (äußere Genitale, Damm- und Perianalregion) und angrenzender Haut die rektale digitale Untersuchung. Dabei können Tumoren, Kondylomrasen und einzelne, spitzförmige Kondylome getastet werden, vor allem aber kann

die Funktion des Sphinkterapparates gerade in Hinblick auf die Therapieplanung beurteilt werden.

Proktoskopie

Das starre Proktoskop oder Anoskop mit Sichtfenster oder Abschrägung und Kaltlichtquelle ermöglicht die Inspektion des Analkanals und der Rektumampulle über die Linea dentata hinaus, wobei der Übergang des Zylinderepithels in das Plattenepithel des Analkanals (in Analogie zur Transformationszone der Zervix) eine Prädispositionsstelle für AIN darstellt [12].

Hochauflösende Anoskopie

Die Anoskopie oder Proktoskopie zur Beurteilung eines intraanal Befalls ist fixer Bestandteil der Diagnostik im Rahmen anogenitaler Warzen. Im Gegensatz zu klassischen, mit dem freien Auge leicht erkennbaren Kondylomen, sind AIN meist plaqueartig flach und damit schwer zu erkennen. Die hochauflösende Anoskopie [48] mit 7–30-facher Vergrößerung erleichtert insbesondere in Kombination mit speziellen Färbungen (3%ige Essigsäure und Lugol'sche Lösung) die Diagnostik und im gegebenen Fall auch die Therapie von AIN (Abb. 1c).

Zytologie und Histologie

Die zytologische Beurteilung von Bürstenabstrichen aus der Analregion inklusive der Option, die HPV-Testung an zytologischem Material durchzuführen, ist in Österreich noch nicht flächendeckend etabliert und sollte deshalb Studien vorbehalten sein.

Die Gewinnung von Biopsien und Exzisaten, die formalinfixiert und paraffineingebettet werden, bietet neben der Histologie auch die Option, Zusatztechniken anzuwenden zu können (Immunhistochemie [z.B. p16 (INK4A)], PCR und In situ Hybridisierung für den HPV-

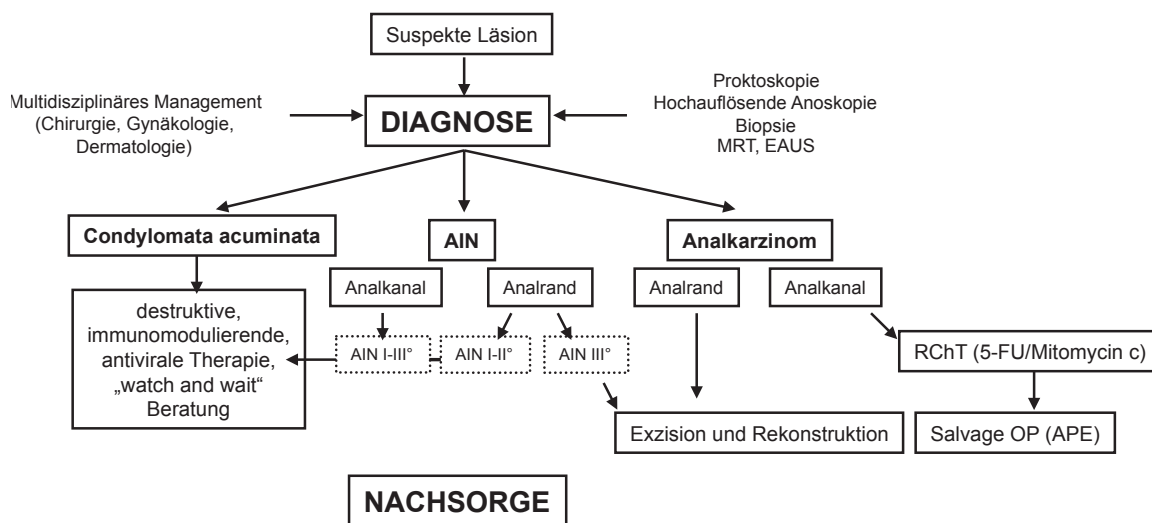


Abb. 2. Therapiealgorithmus HPV-assoziiertes anales Läsionen (AIN anale intraepitheliale Neoplasie, APE abdominoperineale Rektumexstirpation, EAUS endoanaler Ultraschall, MRT Magnetresonanztomographie, RChT Radiochemotherapie)

Nachweis). Perioperative Gefrierschnittdiagnostik ist keine Methode für die Diagnose von AIN und sollte auf die Radikalitätsbeurteilung bei Operationen von invasiven Neoplasien beschränkt bleiben.

Bei HPV-assoziierten Läsionen des Analkanals unterscheidet man nach der WHO [49] gutartige, „low risk“ HPV-positive Condylomata acuminata, Vorläuferläsionen (AIN oder Plattenepitheldysplasien Grad I–III, je nach Ausmass des Plattenepithelbefalls) und das invasive Karzinom. Das verruköse Karzinom (Riesenkondylom, Buschke-Löwenstein Tumor) mit lokal destruktivem Wachstum ohne metastatischem Potential (meist HPV-6 und -11 positiv) stellt eine seltene Entität dar.

Bei den HPV-assoziierten Läsionen des Analrandes unterscheidet man nach der WHO [50] benigne Kondylome (wie im Analkanal), Vorläuferläsionen (AIN I–III°), wobei AIN III° (Morbus Bowen) eine hohe Rezidivrate mit nur geringer Invasivitätsinzidenz (meist HPV-16 und -18 positiv) aufweist, sowie maligne Läsionen.

Für Analkanal- und Analrandkarzinome gelten unterschiedliche TNM Klassifikationen und Behandlungsrichtlinien, diesbezüglich sei hier nur auf die einschlägige Literatur hingewiesen [51]. Analkarzinome breiten sich per continuitatem, lymphogen oder sehr viel seltener hämatogen im Vergleich zu kolorektalen Adenokarzinomen aus.

HPV-DNA Nachweis

Aufgrund der hohen Prävalenz der HPV-Infektion speziell bei den Risikogruppen kann ein generelles HPV-DNA Screening derzeit nicht empfohlen werden [6].

Bildgebung

In der prätherapeutischen Abklärung eines Analkarzinoms spielt der endoanale Ultraschall (EAUS) eine wesentliche Rolle [52].

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat gegenüber der EAUS aufgrund einer deutlich schlechteren Ortsauflösung beim Analkarzinom eine geringere Aussagekraft. Ein Vorteil der MRT gegenüber der EAUS liegt in der Beurteilung ausgedehnter Tumore, die über den

anorektalen Übergang reichen. Zur Abklärung eines Analkarzinoms sollte daher primär die EAUS eingesetzt werden [53], bei ausgedehnten Tumoren empfiehlt sich zusätzlich eine MRT.

Therapie

Primäres Ziel der Therapie ist die Entfernung sichtbarer HPV-assoziiierter Läsionen. Unabhängig von der Art der Therapie (konservativ oder chirurgisch) kann diese HPV-Tumoren reduzieren aber eine (subklinische) HPV-Infektion nicht eliminieren. Man unterscheidet Therapien, die vom Patienten selbst appliziert werden (Selbsttherapieverfahren) und Maßnahmen, die nur von einem hierzu ausgebildeten Arzt durchgeführt werden sollten. Prinzipiell ist in der Therapieplanung der Patientenwunsch zur Behandlung analer HPV-Infektionen zu berücksichtigen. Dies setzt eine ausführliche Aufklärung der Betroffenen über anale Condylomata acuminata, AIN und das Analkarzinom voraus. Abbildung 2 zeigt den diesem Konsensusbericht zugrunde liegenden Therapiealgorithmus.

Bei Condylomata acuminata

Derzeit existieren keine evidenz-basierten Daten über eine Präferenz einer bestimmten Therapie bei analen Condylomata acuminata [54]. Die Behandlung sollte zudem individuell nach Ausmaß des Kondylombefalls (Größe, Menge und Lokalisation der Feigwarzen), Patientenwunsch und Immunstatus des Patienten (v.a. bei der immunmodulierenden Therapie) gewählt werden (Tabelle 1). Daher ist durchaus das Zuwarten und Beobachten einzelner analer Kondylome eine akzeptable Therapieoption. Der optimale Zeitpunkt der Behandlung anogenitaler Kondylome kann daher durch Fehlen aussagekräftiger, prospektiver, randomisierter Studien zum jetzigen Zeitpunkt nicht definiert werden.

Die relativ hohe Rate an Kondylomrezidiven innerhalb eines halben Jahres von 20–70% kann durch die alleinige Reduktion der Läsionen ohne Elimination von HPV, sowie die entstehende Wundfläche als Eintrittspforte nach destruktiver Therapie erklären [46].

Tabelle 1. Therapie bei Condylomata acuminata

<i>Destruktive Therapie (mit Biopsie) [46, 54–56]</i>	
Abtragung	
Kurettage	
Elektrokaustik	
Kryotherapie	Hohe Rezidivrate (20–70%) innerhalb von 6 Monaten [46]
Lasert (CO ₂ /Nd:YAG/diode)	
80–90% Trichloressigsäure	
<i>Immunomodulation (gleichzusetzen mit Destruktion als first-line Therapie bei anogenitalen Feigwarzen mit bis zu 50% Ansprechrate [58])</i>	
Imiquimod Crème oder Analtampons [57]	Signifikant niedrigere Rezidivraten nach 6 Monaten als Monotherapie oder kombiniert mit Destruktion verglichen mit Destruktion alleine [58]
3x wöchentlich für insgesamt 12–16 Wochen	
<i>Antivirale Therapie</i>	
Cidofovir 1% Creme, oder intraläsional in zweiwöchigen Intervallen [81]	Nephrotoxizität bei i.v. Gabe

Immunmodulation

Durch die lokale Anwendung von Imiquimod werden über Stimulation von Toll-Like-Rezeptoren vermehrt proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet, die zu einer Verbesserung der Abwehrlage führen. Bei anogenitalen Warzen konnte der positive Effekt einer 12-wöchigen Therapie von Imiquimod in einer kleinen, aber randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten Studie gezeigt werden [57]. Entsprechend einer Metaanalyse mehrerer randomisierter, placebo-kontrollierter Studien kann mit einer Abheilung der Warzen nach 16 Wochen Behandlung mit einer 5% Imiquimod Creme in etwa 50% der Fälle gerechnet werden [58].

Wenngleich aufgrund der „dünnen“ Datenlage keine eindeutige Aussage zu Gunsten Imiquimod als Ersttherapie im Analbereich, verglichen mit den gängigen destruktiven Therapien, getroffen werden kann, sollten die chirurgische Sanierung und die Immunmodulation als gleichwertige Primärtherapie betrachtet werden. In einer Studie zur Behandlung äußerer anogenitaler Warzen konnte gezeigt werden, dass Imiquimod Monotherapie oder in Kombination mit ablativer Chirurgie signifikant höhere 6-Monats-Rezidivfreiheit in den erfolgreich therapierten Fällen erzielte als die rein chirurgische Therapie [59].

Auch bei HIV-positiven Patienten vermag Imiquimod eine Immunmodulation mit klinischen Erfolgsraten bei anogenitalen Warzen von sogar 62% [60] zu bewirken. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen bei immunkompetenten Patienten. In Übereinstimmung mit dem klinischen Effekt ging auch die HPV-DNA Konzentration signifikant zurück [61].

Die derzeitige EU-Zulassung von Imiquimod unter dem Handelsnamen Aldara® 5% Creme (MEDA, Österreich) bezieht sich auf die Behandlung von externen Feigwarzen und das Basaliom. Die Anwendung von Aldara® Analtampons (individuell durch die Apotheke angefertigt) zur Behandlung von Feigwarzen des Analkanals wurde in Fallberichten [62] erwähnt und erfolgt in Österreich nur „off-label“. Die Anwendung sollte vom Patienten selbst dreimal wöchentlich abends an nicht aufeinander folgenden Tagen erfolgen. Am Morgen danach sollte dann die Creme extern abgewa-

schen werden. Die Therapiezeit erstreckt sich auf 12–16 Wochen. Bei dem überwiegenden Teil der Patienten kommt es als Ausdruck der Immunreaktion zu einem Erythem, aber auch Juckreiz, schmerzhaftes Fissuren und Ulzerationen werden angegeben. Ein Therapieabbruch wegen solch schwerer Nebenwirkungen ist allerdings nur in einem sehr geringen Prozentsatz zu erwarten. Prinzipiell ist zu beobachten, dass die Nebenwirkungen mit der Wirkung parallel gehen. In der Schwangerschaft ist die Anwendung von Imiquimod kontraindiziert [59].

Bei AIN

AIN und insbesondere die AIN III° als obligate Präkanzerose des Analkarzinoms können sowohl im Analkanal als auch am Analrand auftreten. AIN I° und II° unterliegen im Analkanal und am Analrand denselben Therapierichtlinien wie Condylomata acuminata. AIN III° im Analkanal werden wie AIN I°–II° behandelt und unterliegen daher aufgrund des Fehlens von Hautanhangsgebilden im Analkanal einer anderen Therapie als am Analrand, wo eine AIN III° (= Ca. in situ) wie ein invasives Plattenepithelkarzinom behandelt und mittels mikroskopisch kontrollierter Chirurgie exzidiert werden muß. Bei Läsionen unklarer Genese ist eine Biopsie, bei zirkulären, den Analrand oder -kanal einnehmenden Läsionen ein Mapping mit Stufenbiopsien durchzuführen. Bei ausgedehntem, zirkulären Befall des Analkanals mit AIN ist eine vollständige Entfernung ohne Funktionseinbuße durch Narbenstrikturen oder -stenosen im Analkanal kaum möglich (Einschränkung der analen Sensibilität), daher ist auch hier eine „Watch-and-Wait“ Strategie akzeptabel.

Mehrere Fallberichte beschreiben die klinische Effektivität der immunmodulierenden Therapie von Imiquimod bei präinvasiven Veränderungen der Analregion (AIN III°) verschiedenster Lokalisationen [63].

Bei Analkarzinom (Tabelle 2)

Alternative Therapien nach Organtransplantation

Generell ist die Verwendung von immunmodulierenden Medikamenten bei Organtransplantierten nicht unum-

Tabelle 2. Behandlungsmöglichkeiten des Analkarzinom

<i>Analrandkarzinom</i>	
Lokale Exzision mit Schnittrandbeurteilung, Radiochemotherapie bei Irresektabilität	
<i>Analkanalkarzinom</i>	
Primäre Radiochemotherapie [66, 67] mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C [68–75]	Biopsie 6–8 Wochen nach Radiochemotherapie
Cisplatin ± 5-Fluorouracil bei metastasierendem Analkanalkarzinom	Biopsie 6–8 Wochen (oder 3–12 Monate [68]) nach Radiochemotherapie
Additive Radiochemotherapie bei Resttumor [70]	Biopsie 6–8 Wochen nach Radiochemotherapie;
Salvage Operation (abdominoperineale Rektumexstirpation) [76–78]	falls Residualtumor oder Progression
<i>Adenokarzinom (selten)</i>	
Wie bei tiefsitzendem Rektumkarzinom neoadjuvante Radiochemotherapie [64, 65]	

stritten. Auch wenn die Gefahr einer Transplantatabstoßung gering ist [79, 80], sollten primär andere Optionen erwogen werden. Aufgrund der kürzlich beschriebenen starken Zunahme von HPV-assoziierten Erkrankungen bei Organtransplantierten, sollte ein präoperatives Screening durchgeführt werden. Bei Patienten mit bestehenden HPV-assoziierten Läsionen sollte man eventuell eine Adaptation des immunsuppressiven Regimes überlegen. Die beste Strategie dabei ist eine Reduktion der Immunsuppression, die jedoch in vielen Fällen nicht möglich ist. Ein Wechsel zwischen einzelnen Substanzgruppen sollte versucht werden, wobei die besten Erfolge bislang mit einem Switch von Calcineurininhibitoren (z.B. Cyclosporin oder Tacrolimus) zu mTOR Inhibitoren (mammalian target of rapamycin) erzielt wurden, die einen Antitumoreffekt besitzen und deren Einsatz bei Diagnose eines Malignoms oder aber auch dessen Vorstufe in Erwägung gezogen werden sollte [81]. Die Applikation einer topisch wirksamen antiviralen Substanz Cidofovir (Vistide®, Pfizer Pharma GmbH, BRD) kann entweder als Creme oder durch intraläsionale Injektion ähnlich wie bei der HPV-assoziierten Larynxpapillomatose erfolgen [81].

Die Gabe von Imiquimod ist sicherlich eine, wenn auch nicht durch randomisierte Studien belegte Option. Kondylome und Hautneoplasien scheinen gut auf diese Therapie anzusprechen [23, 64]. Der präventive Nutzen der HPV-Impfung wird gerade in Hinblick auf die mögliche Persistenz des Impfschutzes während der Immunsuppression evaluiert [82]. Ebenso sollte nach Transplantation eine jährliche proktologische Untersuchung routinemäßig durchgeführt werden.

Nachsorge

- Condylomata acuminata
Jede Therapie sollte auf ihren Erfolg durch entsprechende Kontrollen frühestens 4 Wochen bis spätestens 6 Monate nach der Behandlung überprüft werden. Bei Rezidiv oder Persistenz der Läsionen sollten Therapiealternativen angestrebt werden. Patienten können nach kontrollierter dreimonatiger Rezidivfreiheit aus der ambulanten Nachsorge entlassen werden. Eine Aufklärung über mögliche Viruspersistenz und Selbstbeobachtung sollte erfolgen.
- AIN
Für alle AIN gilt dieselbe Empfehlung zur Überprüfung des initialen Therapieerfolges wie für Condylomata acuminata. Aufgrund der Möglichkeit einer malignen Transformation sind die Patienten für einen Zeitraum von 5 Jahren nachzukontrollieren. Für AIN I/II° wird ein Kontrollintervall von 6–12 Monaten, für AIN III° ein Intervall von 3–6 Monaten empfohlen. Patienten mit erhöhtem Risiko sind darüberhinaus lebenslang nachzukontrollieren.
- Analrand/Analkanalkarzinom
Eine 3-monatliche Nachsorge in den ersten zwei Jahren, in den darauffolgenden zwei Jahren im halbjährlichen und anschließend in jährlichen Abständen ist zu empfehlen.

Prävention

HPV-Impfung

Das Prinzip der prophylaktischen HPV-Impfung ist die Induktion von neutralisierenden Antikörpern, die den Eintritt von HPV an der Schleimhaut bzw. der Haut verhindern. Der Impfstoff besteht aus so genannten Virus-Like Particles (VLP) die immunologisch und strukturell den nativen HPV Virionen sehr ähnlich sind, jedoch keine potentiell pathogene HPV-DNA enthalten [83, 84] und nicht replizieren können (Tod- oder Spaltimpfstoff), und daher auch Immunsupprimierten bedenkenlos verabreicht werden können.

Seit Oktober 2006 ist in Österreich der Impfstoff Gardasil® [85] (Sanofi Pasteur MSD GmbH, Österreich) sowie seit Mitte des Jahres 2007 Cervarix® (GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Österreich) zugelassen.

Gardasil® ist ein rekombinanter, quadrivalenter Impfstoff gegen HPV-Typen 16 und 18, die ungefähr 70% aller Zervixkarzinome und -dysplasien verursachen und gegen die HPV-Typen 6 und 11, die annähernd 90% aller Genitalwarzen verursachen. Ein zweiter Impfstoff (bivalent, enthält VLP der HPV Typen 16 und 18; Cervarix®, GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Österreich) wurde im September 2007 in der EU zugelassen.

Die Wirksamkeit von Gardasil® wurde an erwachsenen Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren untersucht, bei Kindern und Jugendlichen (Mädchen und Buben) von 9 bis 15 Jahren gibt es nur Daten zur Immunogenität, die Wirksamkeit bei Männern wird derzeit untersucht [86]. Auch aus epidemiologischen Überlegungen ist eine Impfung beider Geschlechter und vor dem 12. Lebensjahr (vor dem ersten sexuellen Kontakt) am effektivsten. Die teils besonders schwierig behandelbaren HPV-Läsionen im Analkanal sind eine zusätzliche dringende Begründung für die Impfung auch der Buben – sollten sich die Vakzinen auch in Männern als wirksam erweisen. Gardasil® verhindert durch Einbeziehung auch der „low risk“ HPV-Typen 6/11 die meisten Genitalwarzen [87]. Gardasil® ist in Europa für Frauen zwischen 16 und 26 Jahren und Kinder und Jugendlichen beiderlei Geschlechts von 9–15 Jahren zugelassen.

Nach dreimaliger Immunisierung ist für 16- bis 26-jährige Frauen, die zuvor nicht mit einem HPV-Impfstyp infiziert waren, innerhalb des medianen Beobachtungszeitraumes von 3 Jahren eine Wirksamkeit von 100% für das Auftreten von HPV 16 und 18 assoziierten mittel- bis hochgradigen Dysplasien der Zervix und von HPV 6, 11, 16 bzw. 18 assoziierten hochgradigen Läsionen der Vulva und Vagina belegt. Die Impfung schützt vorwiegend vor den durch die HPV Vakzine-Typen verursachten Tumoren, in präliminären Studien wird eine partielle Kreuzprotektion vermutet (Vakzineeffizienz von etwa 40% gegen weitere 10 „high risk“ Typen). Bereits vor der Impfung bestehende Infektionen oder Dysplasien werden nicht beeinflusst (keine therapeutische Wirksamkeit). Das unterstreicht die Wichtigkeit des Impfzeitpunktes, nämlich vor einer möglichen Exposition gegenüber HPV. Der Zeitpunkt der Impfung sollte sinnvollerweise vor dem ersten sexuellen Kontakt sein.

Die Dauer der Schutzwirkung von Gardasil® und Cervarix® wird derzeit mit mindestens 5 Jahren angegeben. Der Verlauf der Antikörpertiter nach erfolgter Impfung lassen jedoch vermuten, dass die Schutzwirkung zehn oder mehr Jahre betragen wird [86].

Eine Testung mittels Hybrid Capture 2 Test vor der Impfung ist nicht indiziert. Diese HPV-DNA Testung ist eine qualitative Untersuchung auf Typen aus der „low risk“- oder „high risk“-Gruppe [88], eine Identifikation des exakten HPV-Typs wird nicht durchgeführt.

Nebenwirkungen der Impfstoffe Gardasil® und Cervarix® betreffen Lokalreaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerz in 83% gegenüber Placebo in 73%, Rötung und Juckreiz. Systemische Nebenwirkungen betreffen Bronchospasmus, Urtikaria und unspezifische Arthritis und erhöhte Temperatur. Nicht alle, sondern nur 70–80% der durch high risk HPV-Typen verursachten Karzinome und Dysplasien werden durch die derzeit erhältlichen Vakzinen verhindert. Studien mit einer poly(okta)valenten Vakzine, die weitere 4 „high risk“ Typen enthält, werden derzeit durchgeführt. Auch MSM sind oft mit multiplen HPV-Typen infiziert. Nach dem ersten Sexualkontakt ist außerdem der ideale Impfzeitpunkt für Prophylaxe oft schon verpasst. Jeder Arzt, der die HPV-Impfung durchführt, muss daher auf die weiterhin dringliche Notwendigkeit der Vorsorge hinweisen. Daten bezüglich der Wirksamkeit des Impfstoffs in der Prophylaxe von analen HPV-Infektionen bzw. HPV-assoziierten analen Läsionen liegen derzeit nicht vor. Die hohe Effizienz gegen genitale Infektionen bei Frauen lässt jedoch vermuten, dass für die Prophylaxe der analen HPV-Infektionen in beiden Geschlechtern eine ähnlich gute Wirksamkeit erzielt werden kann. Im Detail wird auf die aktuellsten Leitlinien der American Cancer Society zum Thema HPV-Impfschutz hingewiesen [89].

Änderung des Lebensstils

– Sexualverhalten

Die Wahrscheinlichkeit einer HPV-Infektion kann durch eine Reduktion der Anzahl ihrer Sexualpartner verringert werden [90]. Übertragen wird HPV vorwiegend durch Geschlechtsverkehr, eine Übertragung durch Schmierinfektionen, beim gemeinsamen Baden oder durch kontaminierte Gegenstände, z.B. Handtücher und „Sex-Toys“, ist möglich [91].

Der permanente und richtige Gebrauch von Kondomen beim Geschlechtsverkehr kann das Risiko einer HPV-Infektion bei Frauen um bis zu 70% senken [95], sowie das Risiko von HPV-induzierten Erkrankungen verringern [92–94]. Ein hundertprozentiger Schutz besteht nicht, da die Viren bei jedem Kontakt mit infizierten Hautpartien übertragen werden können, die nicht durch das Kondom abgedeckt sind.

– Rauchen

Rauchen ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Analkarzinoms, weshalb ein Beenden unterstützt werden sollte.

Früherkennung/Screening

Prinzipiell sollte bei Symptomen und therapierefraktären Veränderungen im Analbereich immer auch an eine HPV-Erkrankung gedacht werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko (u.a. genitale Condylomata, intraepitheliale Neoplasien, immunsupprimierte Patienten, MSM) sollte als Basisuntersuchung eine anale Inspektion und Proktoskopie (oder ev. hochauflösender Anoskopie) erfolgen. Bei unauffälligem Befund sind Kontrollen mindestens alle 12 Monate empfehlenswert.

– Partnerscreening

Sexualpartner von Patienten mit HPV-assoziierten Erkrankungen könnten von einer Beratung und klinischen Untersuchung profitieren.

Interessenskonflikt

R. K. ist Miterfinder und Patentinhaber der HPV-VLP Impfstofftechnologie. Diese Technologie wurde von den Firmen, Merck und GlaxoSmithKline, lizenziert, die den Impfstoff kommerziell vertreiben.

Literatur

1. Bosch FX, de Sanjose S (2003) Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31: 3–13
2. Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Fransen-Daalmeijer N, et al (2000) Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 87 (2): 221–227
3. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al (2003) The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12 (6): 485–490
4. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Buchbinder S, Cohen D, Colfax G, et al (2004) Age-specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study. *JID* 190: 2070–2076
5. Manning SE, Thorpe LE, Ramaswamy C, Hajat A, Marx MA, Karpati AM, et al (2007) Estimation of HIV prevalence, risk factors, and testing frequency among sexually active men who have sex with men, aged 18–64 years – New York City, 2002. *J Urban Health* 84 (2): 212–225
6. Salat A, Handisurya A, Trost A, Roka J, Roka F, Schalk H, et al (2006) 23rd International Papillomavirus Conference, Prag
7. Van der Snoek EM, Niesters H, Mulder P, van Doornum G, Osterhaus A, van der Meijden W (2003) Human papillomavirus infection in men who have sex with men participating in a Dutch Gay-Cohort Study. *STD* 30: 639–644
8. Chin-Hong P, Vittinghoff E, Cranston RD, Browne L, Buchbinder S, Colfax G, et al (2005) Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. *J Natl Cancer Inst* 97: 896–905
9. Critchlow CW, Surawicz CM, Holmes KK, Kuypers J, Darling JR, Hawes SE, et al (1995) Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. *AIDS* 9 (11): 1255–1262

10. Hoepfl R, Petter A, Thaler P, Sarcletti M, Widschwendter A, Zangerle R (2003) High prevalence of high risk human papillomavirus-capsid antibodies in human immunodeficiency virus-seropositive men: a serological study. *BMC Infect Dis* 30: 3–6
11. Melbye M, Palefsky J, Gonzales J, Ryder LP, Nielsen H, Bergmann O, et al (1990) Immune status as a determinant of human papillomavirus detection and its association with anal epithelial abnormalities. *Int J Cancer* 46 (2): 203–206
12. Palefsky JM, Shiboski S, Moss A (1994) Risk factors for anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7 (6): 599–606
13. Martin F, Bower M (2001) Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. *Sex Transm Infect* 77 (5): 327–331
14. Bjorge T, Engeland A, Luostarinen T, Mork J, Gislefoss RE, Jellum E, et al (2002) Human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 87 (1): 61–64
15. Critchlow CW, Hawes SE, Kuypers JM, Goldbaum GM, Holmes KK, Surawicz CM, et al (1998) Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection. *AIDS* 12 (10): 1177–1184
16. Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Raftery AT, Smith JH, Duffy S, Sharp F, et al (1994) Prevalence of anal human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in renal allograft recipients. *Br J Surg* 81 (3): 365–367
17. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N (1998) 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* 177 (2): 361–367
18. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Arthur SP, Jay N, Berry JM, et al (1998) Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 17 (4): 320–326
19. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, et al (1987) Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 317 (16): 973–977
20. Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, Ahn DK, Nickoloff BJ, Kristiansen JJ (1989) Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. *J Natl Cancer Inst* 81 (22): 1726–1731
21. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, et al (1998) Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 351: 1833–1839
22. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ (2000) Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 92 (18): 1500–1510
23. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Stebbing J, Mandalia S, et al (2004) HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr* 37: 1563–1565
24. Palefsky JM, Holly EA, Efirdec JT, Da Costa M, Jay N, Berry JM, et al (2005) Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 19: 1407–1414
25. Fagan SP, Bellows CF, Albo D, Rodriguez-Barradas M, Feanny M, Awad SS, et al (2005) Length of human immunodeficiency virus disease and not immune status is a risk factor for development of anal carcinoma. *Am J Surg* 190: 732–735
26. Swan MC, Furniss D, Cassell OCS (2004) Surgical management of metastatic inguinal lymphadenopathy. *BMJ* 329: 1272–1276
27. Berthier S, Mougin C, Vercherin P, Desmurs H, Gil H, de Wazieres B, et al (1999) Does a particular risk associated with papillomavirus infections exist in women with lupus? *Rev Med Interne* 20 (2): 128–132
28. Roka S, Rasoul-Rockenschaub S, Roka J, Kirnbauer R, Muhlbacher F, Salat A (2004) Prevalence of anal HPV infection in solid-organ transplant patients prior to immunosuppression. *Transpl Int* 17 (7): 366–369
29. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekbom A, Adami HO, Granath F (2003) Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 89: 1221–1227
30. Frisch M, Melbye M, Moller H (1993) Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ* 13: 419–422
31. Zur Hausen H (1999) Immortalization of human cells and their malignant conversion by high risk human papillomavirus genotypes. *Semin Cancer Biol* 9 (6): 405–411
32. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, Maden C, Mandelson MT, Beckmann AM, et al (1992) Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 135 (2): 180–189
33. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al (2004) Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 101 (2): 270–280
34. Durante AJ, Williams AB, Da Costa M, Darragh TM, Khoshnood K, Palefsky JM (2003) Incidence of anal cytological abnormalities in a cohort of human immunodeficiency virus-infected women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12 (7): 638–642
35. Einstein MH, Kadish AS (2004) Anogenital neoplasia in AIDS. *Curr Opin Oncol* 16 (5): 455–462
36. Friedman HB, Saah AJ, Sherman ME, Busseniers AE, Blackwelder WC, Kaslow RA, et al (1998) Human papillomavirus, anal squamous intraepithelial lesions, and human immunodeficiency virus in a cohort of gay men. *J Infect Dis* 178 (1): 45–52
37. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, et al (1997) Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 337 (19): 1350–1358
38. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM (2001) Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst* 93 (11): 843–849
39. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM (2001) Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 183 (3): 383–391
40. Patel HS, Silver AR, Northover JM (2007) Anal cancer in renal transplant patients. *Int J Colorectal Dis* 22 (1): 1–5
41. Van der Snoek EM, Niesters HG, van Doornum GJ, Mulder PG, Osterhaus AD, van der Meijden WI (2005) Acquisition and clearance of perianal human papillomavirus infection in relation to HIV-positivity in men who have sex with men in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 85 (5): 437–443
42. Zbar AP, Fenger C, Efron J, Beer-Gabel M, Wexner SD (2002) The pathology and molecular biology of anal intraepithelial neoplasia: comparisons with cervical and vulvar intraepithelial carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 17 (4): 203–215
43. Caruso ML, Valentini AM (1999) Different human papillomavirus genotypes in ano-genital lesions. *Anticancer Res* 19 (4B): 3049–3053
44. Stein E (2003) Humane Papillomaviren. In: Stein E (Hrsg) *Proktologie, Lehrbuch und Atlas*, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg, S 161–178
45. Sozzi G (2006) *Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und*

- Harnröhre. Leitlinien der Deutschen STD-Gesellschaft. Available at: www.uni-duesseldorf.de/awmf/11/059-001.htm. Accessed 11 July
46. Fleshner PR, Chalasani S, Chang GJ, Levien DH, Hyman NH, Buie WD and The Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons (2008) Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 51: 2–9
 47. Zimmermann F, Adam M, Tympner C, Stollfuß J, Nüssler V (2007) Diagnostik und Therapie des Analkarzinoms. *Coloproctology* 29 (1): 23–36
 48. Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, Holly EA, Darragh TM, Palefsky JM (1997) Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum* 40 (8): 919–928
 49. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds) (2000) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press, Lyon, pp 145–155
 50. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A (eds) (2006) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of skin tumours. IARC Press, Lyon, pp 26–29
 51. Wittekind C, Meyer HF, Bootz F (eds) (2003) UICC International Union Against Cancer. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7th edn. Springer, Berlin Heidelberg New York
 52. Tarantino D, Bernstein MA (2002) Endoanal ultrasound in the staging and management of squamous-cell carcinoma of the anal canal. Potential implications of a new ultrasound staging system. *Dis Colon Rectum* 45: 16–22
 53. Sudol-Szopinska I, Szczepkowski M, Jakubowski W (2001) Anal ultrasound in the diagnosis of anal carcinoma. *Radiol Oncol* 35: 273–276
 54. Centers for Disease Control and Prevention (2006) Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 55 (No. RR-11): 62–67
 55. Lipke MM (2006) An armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res* 4 (4): 273–293
 56. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM; British Association of Dermatologists (2001) Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 144: 4–11
 57. Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A (2004) Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol* 31 (8): 627–631
 58. Moore RA, Edwards JE, Hopwood J, Hicks D (2001) Imiquimod for the treatment of genital warts: a quantitative systematic review. *BMC Infect Dis* 1 (1): 3
 59. Schofer H, Van Ophoven A, Henke U, Lenz T, Eul A (2006) Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *Eur J Dermatol* 16 (6): 642–648
 60. Cusini M, Salmaso F, Zerboni R, Carminati G, Vernaci C, Franchi C, et al (2004) 5% Imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy. *Int J STD AIDS* 15 (1): 17–20
 61. Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, Hochdorfer B, Stucker M, Swoboda J, et al (2006) Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Arch Dermatol* 142 (11): 1438–1444
 62. Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, Kapp A, Brodersen JP (2002) Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol* 147 (4): 757–759
 63. Ulrich C, Busch JO, Meyer T, Nindl I, Schmook T, Sterry W, et al (2006) Successful treatment of multiple actinic keratoses in organ transplant patients with topical 5% imiquimod: a report of six cases. *Br J Dermatol* 155 (2): 451–454
 64. Hughes LL, Rich TA, Delclos L, Ajani JA, Martin RG (1989) Radiotherapy for anal cancer: experience from 1979–1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (6): 1153–1160
 65. Joon DL, Chao MW, Ngan SY, Joon ML, Guiney MJ (1999) Primary adenocarcinoma of the anus: a retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (5): 1199–1205
 66. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr (1974) Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 17 (3): 354–356
 67. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ (1983) Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 51 (10): 1826–1829
 68. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN (1991) Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 (5): 1115–1125
 69. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al (1997) 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* 15 (5): 2040–2049
 70. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al (1996) 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* 14 (9): 2527–2539
 71. John M, Pajak T, Flam M, Hoffman J, Markoe A, Wolkov H, et al (1996) Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92–08. *Cancer J Sci Am* 2 (4): 205–211
 72. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I (2006) *J Clin Oncol* 24 (18) (June 20 Supplement): 4009
 73. Blazy A, Hennequin C, Gornet JM, Furco A, Gérard L, Lémann M, et al (2005) Anal carcinomas in HIV-positive patients: high-dose chemoradiotherapy is feasible in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 48: 1176–1181
 74. Stadler RF, Gregorczyk SG, Euhus DM, Place RJ, Huber PJ, Simmang CL (2004) Outcome of HIV-infected patients with invasive squamous-cell carcinoma of the anal canal in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum* 47: 1305–1309
 75. Rich TA, Ajani JA, Morrison WH, Ota D, Levin B (1993) Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion of 5-fluorouracil with or without cisplatin. *Radiat Oncol* 27 (3): 209–215
 76. Mullen JT, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Barcenas CH, Crane CH, Skibber JM, et al (2007) Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 14 (2): 478–483
 77. Ferenschild FT, Vermaas M, Hofer SO, Verhoef C, Eggermont AM, de Wilt JH (2005) Salvage abdominoperineal resection and perineal wound healing in local recurrent or persistent anal cancer. *World J Surg* 29 (11): 1452–1457
 78. Damin DC, Rosito MA, Schwartzmann G (2006) Sentinel lymph node in carcinoma of the anal canal: a review. *Eur J Surg Oncol* 32 (3): 247–252
 79. Benson E (2004) Imiquimod: potential risk of an immunostimulant. *Australas J Dermatol* 45 (2): 123–124
 80. Brown VL, Atkins CL, Ghali L, Cerio R, Harwood CA, Proby CM (2005) Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high-risk renal

- transplant recipients: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Dermatol* 141 (8): 985–993
81. Aigner F, Boeckle E, Albright J, Kilo J, Boesmueller C, Conrad F, et al (2007) Malignancies of the colorectum and anus in solid organ recipients. *Transpl Int* 1: 497–504
 82. Palefsky J (2006) CHAPTER 5 HPV infection and HPV-associated neoplasia in immunocompromised women. *Int J Gynaecol Obstet* 94 [Suppl 1]: 56–64
 83. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT (1992) Papillomavirus L1 major capsid proteins self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 12180–12184
 84. Kirnbauer R, Taub J, Greenstone H, Roden R, Dürst M, Gissmann L, et al (1993) Efficient self-assembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1 plus L2 into virus-like particles. *J Virol* 67 (12): 6929–6936
 85. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al (2005) Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 6 (5): 271–278
 86. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al (2006) HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 367 (9518): 1247–1255
 87. Editorial (2006) Should HPV vaccines be mandatory for all adolescents? *The Lancet* 368: 1212
 88. Birner P, Schindl M, Stani J, Oberhuber G, Czerwenka K, Vutuc C, et al (2000) Hybrid capture based human papillomavirus typing in cervical screening compared to cytology and histology. *Wien Klin Wochenschr* 112 (17): 761–766
 89. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al (2007) American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 57 (1): 7–28
 90. Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, Evander M, Gustavsson A, Boden E, et al (1995) Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus-infection: a population based study. *Sex Transm Dis* 22: 119–127
 91. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM (1989) Human papillomavirus DNA in Fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol* 4: 950–954
 92. Manhart L, Koutsky L (2002) Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 29: 725–735
 93. Bleeker MC, Berkhof J, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Starink TM, et al (2005) HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *Br J Cancer* 92: 1388–1392
 94. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, et al (2003) Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 107 (5): 811–816
 95. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al (2006) Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 354 (25): 2645–2654

Key words: HPV, anogenital infection, HIV, MSM, vaccination.