

S1-Leitlinie: Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) und perianale intraepitheliale Neoplasie (PAIN)

Definition (ICD 10: nicht vorhanden)

Die Termini Präkanzerose, Leukoplakie, Morbus Bowen und bowenoide Papulose sind endgültig durch den Begriff der analen und perianalen intraepithelialen Neoplasie (AIN, PAIN) ersetzt worden basierend auf eine ausschließliche histomorphologische Klassifikation. In Analogie zu anderen intraepithelialen Neoplasien und Lokalisationen: Cervix uteri (CIN), vulväre (VIN), vaginale (VAIN) und penile (PIN) werden drei Grade unterschieden:

- AIN/PAIN I: leichte Dysplasie im unteren Epidermisdrittel
- AIN/PAIN II: mittelgradige Dysplasie in der unteren und mittleren Epidermis
- AIN/PAIN III: hochgradige Dysplasie in der gesamten Epidermis

AIN und PAIN der Grade I und II können sich spontan zurückbilden oder in AIN/PAIN III (früher: Carcinoma in situ) und schließlich in ein invasives Karzinom übergehen. Letzteres ist bei immunkompromitierten Personen häufiger.

Alle Grade der AIN/PAIN sind häufig HIV-assoziiert (Human-Papilloma-Virus). Während bei AIN/PAIN I-II überwiegend auch HPV-6 und 11, also condylomtypische HP-Viren gefunden werden, sind für AIN/PAIN III HPV-16, 18 u.a. onkogene Viren verantwortlich.

Krankheitsbilder

Morbus Bowen (AIN/PAIN III)

Ätiologische Faktoren sind meist humane onkogene Papillomviren (HPV-16, 18, 58) (Uezato et al.). Prädisponierend ist ein reduzierter Immunstatus.

Häufigkeit

Bei Frauen findet sich die Erkrankung häufiger als bei Männern (Beck et al., Sarmiento et al., Kreydon et al., Foust et al.). Das Krankheitsbild hat seinen Häufigkeitsgipfel im höheren Lebensalter (70. Lebensjahr).

Lokalisation

Der Morbus Bowen manifestiert sich perianal (PAIN) und intraanal (AIN).

In der Regel tritt der Morbus Bowen als flächige Solitärläsion auf; in 10-20% der Fälle werden aber auch multiple Herde gesehen (Cox et al.).

Symptome

Die Patienten klagen über Jucken, diskrete Blutungen oder Defäkationsschmerzen (Kreydon et al.).

Verlauf

Der Verlauf ist immer chronisch; langfristig kann ein invasiv wachsendes Plattenepithelkarzinom entstehen (Marfing et al.). Das Risiko einer neoplastischen Transformation und die Rezidivquote im Analbereich sind höher als in anderen Regionen (z.B. genital) (Beck et al., Sarmiento et al., Marchesa et al.).

Komplikationen

In einer Kohortenstudie an 1147 Patienten fanden Jaeger et al. kein vermehrtes Auftreten von Zweitkarzinomen. Auch Sarmiento et al. sahen bei 19 Patienten kein Zweitkarzinom. Deshalb ist eine Routineuntersuchung nach weiteren Karzinomen nicht erforderlich (Cox et al.).

Befund

Perianal werden scharf begrenzte braunrote, manchmal pigmentierte, nicht oder nur geringgradig erhabene, erosiv Herde von wenigen Zentimetern Durchmesser gesehen.

Intraanal erscheint der Morbus Bowen als scharf begrenzte, rote, samtartige Läsion, vielfach durchzogen von leukoplakieartigen Veränderungen.

Diagnostik

Anamnestisch muss nach Koinfektionen (Herpes-simplex-Virus, humanes Immundefizienz-Virus), immunsuppressiver Therapie, Sexualleben (passiver Analverkehr, Promiskuität) und Nikotinabusus gefragt werden. Die Diagnostik basiert auf Inspektion, Palpation (hart) und Probeexzision mit histologischer Befundung. Nur im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen erfolgt eine Virustypisierung.

Histologie

Der histologische Befund entspricht einer AIN/PAIN III und unterscheidet sich nicht von der bowenoiden Papulose. Es zeigt sich eine parakeratotische, akanthotische Epidermis mit starker Kernpolymorphie, zahlreichen Mitosen und dyskeratotischen Zellen. Im Papillarkörper manifestiert sich eine starke entzündliche Stromareaktion.

Differentialdiagnose

Aus differentialtherapeutischen Gründen muss klinisch die bowenoide Papulose ausgeschlossen werden.

Bowenoide Papulose (AIN/PAIN)

Ätiopathogenese

Die bowenoide Papulose ist virusbedingt: Bei AIN/PAIN I und II überwiegen HPV-6 und 11, bei AIN/PAIN III HPV-16 und 18 (Rüdlinger et al., Degener et al., Böcking et al.).

Infektionswege

Die Krankheit wird in der Regel durch sexuellen Kontakt übertragen.

Befund und Symptome

Die bowenoide Papulose tritt vorzugsweise bei Männern und Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf. Sie manifestiert sich perianal und intraanal. Es zeigen sich flach erhabene, multipel stehende, scharf begrenzte grau-braune bis braun-rötliche Papeln, die in der Regel eine glatte samtartige oder feinverruköse Oberfläche haben, aber auch mazeriert sein können. Meist sind die Patienten beschwerdefrei; vereinzelt wird über leichten Juckreiz geklagt.

Verlauf

Die Papeln können sich innerhalb kurzer Zeit entwickeln; die Ausbreitung erfolgt durch Neubildung und/oder Konfluenz der Herde. Auch ein langsames Wachstum über Jahre hinweg ist beschrieben. Spontanheilungen sind möglich (Halasz et al.).

Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Pathoetiologisch kämen Herpes-simplex-Virus-Infektion, Immuninkompetenz (HIV-Infektion, Immunsuppression), passiver Analverkehr, Promiskuität und Nikotinabusus in Frage. Die bowenoide Papulose wird mittels Inspektion, Palpation diagnostiziert. **Empfohlen**

wird eine Probeexzision mit histologischer Sicherung. Eine Virustypisierung erfolgt nur im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen.

Differentialdiagnostisch sind plane Kondylome und der Lichen ruber planus ggfls. histologisch auszuschließen.

Histologie

Das histologische Bild entspricht der AIN/PAIN und kann nicht von einem Morbus Bowen abgegrenzt werden.

In-situ-Hybridisierung

Sie ermöglicht in der obersten Epidermis eine sichtbare Darstellung der HPV-DNA in bandförmiger Anordnung ist jedoch nur bei wissenschaftlichen Fragestellungen indiziert.

AIN/PAIN und spezielle Diagnostik

Bei 52 HIV-Patienten wurden mittels hoch auflösender Anoskopie in 37% der Fälle perianale Auffälligkeiten der Epidermis gesehen. Bei diesen Patienten wurde eine Biopsie mit histologischer Untersuchung durchgeführt. Bei 9 Patienten zeigte sich eine AIN III und bei zwei ein invasives Karzinom (Nahas et al.). Eine sichere Zuordnung zum Grad der Neoplasie ist jedoch mit dieser Methode nicht möglich (Pineda et al.). Wegen der differenten Epithelstrukturen ist eine Analogie zur Kolposkopie nicht gegeben. Ebenso wenig erlaubt die zytologische Untersuchung (Panther et al.) oder die Essigsäuremarkierung eine sichere diagnostische Einordnung.

AIN/PAIN und HPV-Infektion

Hampl et al. fanden bei ihren AIN/PAIN-Patientinnen in 60% der Fälle HPV-DNA, davon 42% onkogene Virustypen.

AIN/PAIN und HIV-Infektion

Kreuter et al. sahen bei 103 HIV-Infizierten in 19% eine AIN/PAIN und in 86% HPV-16, 18, 58 oder 83. Auch unter einer „highly active antiretroviral therapy“ (HAART) scheint sich die Rate der AIN/PAIN nicht zu verringern (Palefsky et al.); die Autoren konnten bei 357 Patienten in 81% eine AIN/PAIN (I-III°) nachweisen. Manzione et al. sahen bei HIV-positiven Männern mit Kondylomen (HPV-6, 11, 16, 18, 31) in 23,1% eine niedrig- und in 76,9% eine höhergradige AIN/PAIN. Unter 108 HIV-Patienten fanden Abramowitz et al. 59 mit AIN/PAIN (I-III°). Wegen des hohen Entartungsrisikos sind bei HIV-Patienten und Immunsupprimierten mit AIN/PAIN regelmäßige Kontrolluntersuchungen, ggf. mit Biopsien, notwendig.

AIN/PAIN und Übergang in ein invasives Karzinom

Scholefield et al. untersuchten über einen Zeitraum von durchschnittlich 63 Monaten insgesamt 35 AIN-III-Patienten und diagnostizierten bei den immuninkompromittierten Patienten drei invasive Karzinome, bei den immunkompetenten dagegen kein einziges. Watson et al. beobachteten bei 72 Patienten in einem Zeitraum von neun Jahren in 11% der Fälle die Entstehung eines invasiven Karzinoms.

Therapie der AIN/PAIN

Die Behandlung richtet sich nach dem Grad der AIN/PAIN und nach der Lokalisation.

AIN/PAIN I oder II

Es bieten sich neben der konservativen Behandlung mit Imiquimod-Creme (Loo et al.) oder Fluoruracilsalbe (La Voo) auch operative Verfahren an, wie die Zerstörung der Läsionen mit Elektrokaustik, oder die photodynamische Therapie (Morton et al.).

AIN III

Das Epithel des Analkanals hat keine Haare und keine Talg- oder Schweißdrüsen; insofern kann therapeutisch wie bei AIN I und II vorgegangen werden.

PAIN III

Bei PAIN III sind häufig die Hautadnexen (Haarfollikel und Drüsen) mitbefallen, so dass die vollständige Exzision mit mikrographischer Schnitttrandkontrolle angezeigt ist (Skinner et al.). Nach dieser Behandlung fanden Marchesa et al. bei 23,1% ihrer 47 Patienten lokale Rezidive während einer Verlaufsbeobachtung von durchschnittlich 9 Jahren. Nach lokaler Exzision ohne o.g. histologische Kontrolle bildeten sich dagegen in 53,3% nach CO₂-Laser-Therapie sogar in 80% der Fälle Rezidive. Das oberflächliche Abtragen der Läsionen (Elektrokaustik, Lasertherapie) birgt die Gefahr, tiefer liegende pathologische Strukturen nicht zu erfassen und dadurch die Rezidiventwicklung zu begünstigen; das gilt ebenso für die photodynamische Therapie. Auch sollte auf eine Defektdeckung mittels Lappenplastik verzichtet werden, um ein sicheres Erkennen der ehemaligen Tumorlokalisation zu gewährleisten. Regelmäßige Nachuntersuchungen müssen lebenslang erfolgen, damit Rezidive frühzeitig erkannt und behandelt werden können.

Literatur:

1. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P et al.:
 Anal squamous intraepithelial lesions and condylomata in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors.
 AIDS 21, 1457-1465, 2007

2. Beck DE, Fazio VW, Jagelman DG et al.:
 Perianal Bowen's disease.
 Dis. Colon Rectum 31, 419-422, 1988

3. Böcking A, Chatelain R, Salterberg H et al.:
 Bowenoide papulosis. Classification as a low-grade in situ carcinoma of the epidermis on the basis of histomorphologic and DNA ploidy studies.
 Anal. Quant. Cytol. Histol. 11, 419-425, 1989

4. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA:
 Guidelines of management of Bowen's disease: 2006 update.
 Br. J. Dermatol. 156, 11-21, 2007

5. Degener AM, Laino L, Pierangeli A et al.:
 Human papillomavirus-32-positive extragenital Bowenoid papulosis (BP) in a HIV patient with typical genital BP localization.
 Sex. Transm. Dis. 31, 619-622, 2004

6. Foust RL, Dean TJ, Stoler MH et al.:
Intraepithelial neoplasia of the anal canal in hemorrhoidal tissue: a study of 19 cases.
Hum. Pathol. 22, 528-534, 1991
7. Halasz C, Silvers D, Crum CP:
Bowenoid papulosis in a three-year-old girl.
J. Am. Acad. Dermatol. 14, 326-330, 1986
8. Jaeger AB, Grankow A, Hjalgrim H et al.:
Bowen disease and risk of subsequent malignant neoplasms: a population-based cohort study of 1147 patients.
Arch. Dermatol. 135, 790-793, 1999
9. Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B et al.:
Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infection.
J. Am. Acad. Dermatol. 52, 603-608, 2005
10. Kreydon OP, Herzog U, Ackermann C et al.:
11 cases of anal Bowen's disease.
Schweiz. Med. Wochenschr. 126, 1536-1540, 1996
11. La Voo JW:
Bowenoid papulosis.
Dis. Colon Rectum 30, 62-64, 1987

12. Loo WJ, Holt PJ:

Bowenoid papulose successfully treated with imiquimod.

J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 17, 363-365, 2003

13. Manzione CR, Nadal SR, Calore EE:

Human papillomavirus oncogenicity and grade of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive patients.

Rev. Assoc. Med. Bras. 50, 282-285, 2004

14. Marchesa P, Fazio VW, Oliart S et al.:

Perianal Bowen's disease: a clinico-pathologic study of 47 patients.

Dis Colon Rectum 40, 1283-1293, 1997

15. Marfing TE, Abel ME, Gallagher DM:

Perianal Bowen's disease and associated malignancies. Results of a survey.

Dis Colon Rectum 30, 782-785, 1987

16. Morton CA, Bowen SB, Collins S et al.:

Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group.

Br. J. Dermatol. 146, 552-567, 2002

17. Nahas CS, Lin O, Weiser R et al.:

Prevalence of perianal intraepithelial neoplasia in HIV-infected patients referred for high resolution anoscopy.

Dis. Colon Rectum 49, 1581-1586, 2006

18. Palefsky JM, Holly EA, Efird IT et al.:

Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy among HIV-positive men who have sex with men.

AIDS 19, 1407-1414, 2005

19. Panther LA, Wagner K, Proper I et al.:

High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus.

Clin. Infect. Dis. 38, 1490-1492, 2004

20. Pineda CE, Berry IM, Welton ML:

High resolution anoscopy and targeted treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions.

Dis. Colon Rectum 49, 126, 2006

21. Rüdlinger R, Buchmann P:

HPV-16-positiv bowenoid papulose and squamous-cell carcinoma of the anus in an HIV-positive man.

Dis. Colon Rectum 32, 1042-1045, 1989

22. Sarmiento JM, Wolff BG, Burgart LJ et al.:

Perianal Bowen's disease: associated tumors, human papillomavirus, surgery and other controversies.

Dis. Colon Rectum 40, 912-918, 1997

23. Scholefield JH, Castle M, Watson NF:

Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia.

Br. J. Surg. 92, 1133-1136, 2005

24. Skinner TP, Ogumbigi OA, Scholefield JH et al.:

Skin appendage involvement in anal intraepithelial neoplasia.

Br. J. Surg. 84, 675-678, 1997

25. Uezato H, Hagiwara K, Muruno M et al.:

Detection of human papilloma virus type 58 in a case of perianal Bowen's disease coexistent with T-cell leukaemia.

J. Dermatol. 26, 168-173, 1999

26. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR et al.:

Malignant progression of anal intraepithelial neoplasia.

ANZ Surg. 76, 715-716, 2006

Verfahren zur Konsensusbildung:

Diese Leitlinie wurde von Experten im Rahmen einer Konsensuskonferenz erarbeitet, die am 26. und 27.09.2008 in Köln stattfand.

Autoren: Hartschuh W, Breitkopf C, Lenhard B, Wienert V, Mlitz H, Furtwängler A

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. V. Wienert

Univ.-Hautklinik

Pauwelsstr. 30

52074 Aachen

Erstelldatum: 07/2009

Nächste Überarbeitung geplant: 07/2014

Interessenkonflikte: keine