



Als een kat in de kelder: een occult anuscarcinoom en het belang van het rectale

toucher bij hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen met anale dysplasie

E.J. Kuyvenhoven¹, H.J.C. de Vries²

Anuscarcinoom is een zeldzame kanker die weinig klachten geeft, tot het te laat is. Met een rectaal toucher kan een anuscarcinoom in een vroeg stadium worden opgespoord. Totdat de vaccinatiegraad met het HPV-vaccin significant is gestegen, is het rectale toucher één van de belangrijkste instrumenten om te voorkomen dat de kat in de kelder wordt opgesloten.

INLEIDING

Anuscarcinoom is een zeldzame aandoening met jaarlijks ongeveer 200 nieuwe gevallen in Nederland. [1] Opvallend is dat de incidentie van anuskanker de laatste decennia aanzienlijk is toegenomen, met een stijging van 84% tussen 1989 en 2010. Hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM) vormen veruit de belangrijkste risicogroep met een 78-voudige verhoging van de incidentie ten opzichte van de algehele populatie. [2] De incidentie in deze groep bedraagt ongeveer 135/100.000 persoonsjaren, en is daarmee beduidend hoger dan de cervixcarcinoom incidentie voordat het baarmoederhalskanker bevolkingsonderzoek van start ging. [1] Vanwege de sterk verhoogde kans op anuscarcinoom bij hiv-positieve MSM wordt alleen bij deze groep screening geadviseerd.

De prognose bij de diagnose anuscarcinoom varieert per stadium. De 3-jaars overleving bij een stadium I carcinoom is 95%, terwijl deze bij een stadium IV carcinoom slechts 10% is. Ter vergelijking: bij een stadium I en IV melanoom is dit respectievelijk 100% en 20%. [3]

Gelukkig ontwikkelt een anuscarcinoom zich niet van de ene op de andere dag en gaat deze vooraf door voorstadia, anale intra-epitheliale neoplasie (AIN) genaamd. AIN afwijkingen bevinden zich ongeveer 10 cm in het anale kanaal in de overgangszone van het plaveiselepitheel van de anus naar het kubisch epitheel van het rectum. De overgangszone kan worden geïnspecteerd op voorstadia met behulp van een proctoscoop. AIN afwijkingen zijn echter subtiel en veelal niet met het blote oog te zien. Naast aankleuring met azijnzuur of Lugol (jodium oplossing), is vergroting noodzakelijk met een colposcoop. Deze vorm van visualisatie noemt men Hoge Resolutie Anoscopie (HRA). Als er verdachte afwijkingen worden gezien met HRA, worden er slijmvliesbipten afgenomen om de diagnose met histopathologisch onderzoek te bevestigen. De International Anal Neoplasia Society (IANS) adviseert een

rectaal toucher voorafgaand aan HRA-screening om tumoren, ulcera en pijnlijke afwijkingen op het spoor te komen. [4]

Sinds 2007 wordt HRA-screening aangeboden aan alle hiv-positieve MSM onder behandeling in het Amsterdam UMC in een multidisciplinair initiatief van de afdelingen inwendige geneeskunde en dermatologie. HRA-screening vindt verder plaats bij de afdeling dermatologie van het OLVG en de DC klinieken Oud-Zuid in Amsterdam, en verder in het Erasmus MC in Rotterdam, het Medisch Centrum Haaglanden in Den Haag en het Flevoziekenhuis in Almere.

Bij patiënten met laaggradige AIN (LGAIN) wordt een expectatief beleid gevoerd. [4] Voor High Grade Anal Intraepithelial Neoplasia (HGAIN) bestaat een behandelindicatie, waarbij de eerste keuze behandeling electro-coagulatie is. Deze behandeling is echter belastend voor de patiënt, heeft een matige slagingskans en bovendien is de recidiefkans groot. [5,6] Meer dan 90% van de anuscarcinomen wordt veroorzaakt door een infectie met het Humaan Papilloma Virus (HPV) waarbij type HPV-16 met 85% veruit de belangrijkste verwekker is. [7]

Wij presenteren hier een casus van een man bij wie zich een anuscarcinoom ontwikkelde, ondanks jarenlange controle op - en behandeling van - HGAIN afwijkingen. De tumor kwam in eerste instantie aan het licht bij het rectale toucher en niet via HRA.

CASUS

Een 60-jarige man die seks heeft met mannen (MSM) en leeft met hiv sinds 1988, wordt sinds 2010 regelmatig gecontroleerd op voorloperstadia van anuscarcinoom, via HRA. Het eerste HRA-onderzoek vindt plaats in 2010 waarbij direct ernstige dysplasie van het anale slijmvlies wordt gevonden, rechts lateraal op 9 uur in steensnede ligging. Patiënt neemt deel aan

¹ Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

² Dermatoloog, Soa-polikliniek, Afdeling Infectieziekten, GGD Amsterdam; Institute for Infection and Immunity (AI&I), afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC



een gerandomiseerde klinische studie [1] en er volgt allereerst behandeling met 5-fluorouracilcrème intra-anaal, waarna de afwijkingen persisteren. Na de studie volgt cryotherapie en vanaf december 2011 worden er geen afwijkingen meer gevonden. Bij een controle in mei 2015 blijkt er recidief HGAIN aanwezig en neemt patiënt deel aan een therapeutische vaccinatiestudie (clinicaltrials.gov NCT01923116). Hij wordt hierbij behandeld met een vaccin gericht tegen het DNA van HPV-16 dat codeert voor de E6 en E7 oncogenen. Bij een vervolgsbezoek in 2016 wordt een nodus op 9 uur gevoeld die niet mobiel is. Ter plekke is er niets te zien en de afwijking wordt onverdacht bevonden. In 2017 voelt de behandelaar weer op 9 uur een 1cm grote zwelling en neemt daar van het slijmvlies een oppervlakkig biopt waarin geen dysplasie wordt gezien. De experimentele behandeling heeft geen baat en patiënt start vanwege persisterende HGAIN in oktober 2017 met electro-coagulatie. In augustus 2018 worden met HRA twee Lugols negatieve gebieden gezien op 4 uur en 12 uur in steensnede ligging. Van beide plekken worden biopten afgenomen die beide normaal slijmvlies zonder dysplasie aantonen. Tevens worden met cytologisch onderzoek van een anale brush geen dysplastische plaveiselcelcellen gezien. Wel wordt bij rectaal toucher rechts lateraal in het anale kanaal (op 9 uur in steensnedeligging) een anale weerstand van 3 cm gevoeld. Patiënt wordt naar de colorectaal chirurg verwezen in september 2018 en een MRI van het kleine bekken volgt in oktober. De MRI uitslag luidt: "Laesie anterieur in anale kanaal met ingroei in de interne sfincter met maximale afmeting van 2,6 cm, verdacht voor anuscarcinoom. Geen aanwijzing voor lymfadenopathie." Een incisiebiopt onder narcose volgt. Het PA verslag luidt: "atypische plaveiselcellige proliferatie sterk verdacht voor plaveiselcelcarcinoom" waarmee de diagnose anuscarcinoom vast staat. Diezelfde maand start patiënt met in opzet curatieve chemoradiatie therapie bestaande uit uitwendige bestraling van de tumor, mesorectum en drainerende lymfekliergebieden in combinatie met chemotherapie bestaande uit mitomycine C en capecitabine.

DISCUSSIE

Deze casus is opvallend vanwege de grote discrepantie tussen wat er bij de diagnose anuscarcinoom enerzijds zichtbaar was met HRA en anderzijds gevoeld werd met het rectaal toucher. In dit geval waren na langdurige behandeling nog twee Lugols negatieve gebieden zichtbaar; echter de ter plaatse afgenomen biopten vertoonden geen dysplasie. De toepassing van Lugols voor de opsporing van dysplasie wordt ook wel de Schillertest genoemd en is in eerste instantie ontwikkeld voor de opsporing van cervix afwijkingen. Bij de Schillertest maakt men gebruik van de glycogeenconcentratie in slijmvliesepitheel. Gezond epitheel bevat een hoge concentratie wat leidt tot een roestbruine tot zwarte aankleuring bij contact met jodium. Dysplastisch epitheel bevat weinig glycogeen waardoor de kleurreactie uitblijft en laesies geel aankleuren. Een extra bevestiging via een cytologisch brush-preparaat toonde eveneens geen dysplastische cellen aan.

Ondanks regelmatige HRA-screening werd bij deze casus de diagnose anuscarcinoom uiteindelijk gesteld op basis van bevindingen bij rectaal toucher. Dit laat echter onverlet dat de meeste anale carcinomen zich ontwikkelen uit pre-existente HGAIN-laesies. HRA is gericht op het voorkomen van anuscarcinoom en HGAIN-afwijkingen zijn niet te voelen met een rectaal toucher. Op het moment dat er door middel van rectaal toucher afwijkingen berustend op anuscarcinoom worden gevonden, is men feitelijk te laat.

Deze casus benadrukt de waarde van een degelijk uitgevoerd rectaal toucher. De aanwezigheid van een palpabele subepitheliale weerstand was aanleiding MRI-onderzoek te verrichten. Een verdachte afwijking die ingroei in de anale sfincter toonde, was vervolgens aanleiding tot het nemen van een diep biopt en zodoende werd de diagnose anuscarcinoom gesteld.

Vanwege het belang in het opsporen van anuscarcinoom is gesuggereerd om een rectaal toucher toe te voegen aan de reguliere hiv-zorg voor hiv-positieve MSM. [8] Een alternatieve screeningsmethode is het door de patiënt zelf verrichten van een rectaal toucher. Hiv-positieve MSM onderzoeken zichzelf (of hun partner) regelmatig na een goede instructie. [9] Dit is in analogie met het zelfonderzoek voor mammacarcinoom zoals aanbevolen aan alle vrouwen van middelbare leeftijd.

Het uitvoeren van HRA is berucht lastig omdat het anorectale slijmvlies sterk is geplooid waardoor een goed overzicht van de overgangszone lastig is en manipulatie van de plooiën noodzakelijk om ook de verstopte delen in zicht te krijgen. Daarnaast vergt de gelijktijdige bediening van de anoscoop, de colposcoop en het instrumentarium om biopten te nemen, ervaring en oefening. Wij schatten dat ongeveer 200 sessies nodig zijn om HRA optimaal te kunnen uitvoeren. [10] Ook de tijdbelasting is fors; een HRA-sessie duurt gemiddeld tussen de 30 en 45 minuten. Vanuit de patiënt gezien, is HRA-screening eveneens een grote belasting. [11] Het is om die reden dat er wordt gezocht naar minder belastende methoden om HGAIN-afwijkingen op te kunnen sporen. Binnen het Amsterdam

UMC loopt op dit moment onderzoek naar DNA methylatie-markers voor het aantonen van voorloperstadia van kanker. [12] Het gebruik van methylatie-markers lijkt veelbelovend voor de screening op voorstadia van cervixcarcinoom. [13] Voor DNA methylatie-diagnostiek zou een simpele afname via een anale swab een goede pre-selectietest kunnen zijn om mensen met een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van anuscarcinoom te kunnen identificeren en indiceren voor routinematige HRA-screening. Vooralsnog zullen we het echter met de screening via HRA in combinatie met rectaal toucher moeten doen. Met name het rectale toucher heeft als voordeel dat het eenvoudig uitvoerbaar is, relatief weinig belastend is voor de patiënt, en zelfs geschikt is voor zelfcontrole.

LITERATUUR

1. van der Zee RP, Richel O, de Vries HJC, Prins JM. The increasing incidence of anal cancer: can it be explained by trends in risk groups?. *Neth J Med.* 2013;71(8):401-11.
2. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):487-500.
3. <https://www.kanker.nl/kankersoorten/anuskanker/wat-is/anuskanker>
4. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, et al. 2016 IANS international guidelines for practice standards in the detection of anal cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(4):283-91.
5. Richel O, de Vries HJC, van Noesel CJM, et al. 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.
6. Siegenbeek van Heukelom ML, Richel O, Nieuwkerk PT, et al. Health-related quality of life and sexual functioning of HIV-positive men who have sex with men who are treated for anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum.* 2016 Jan; 59(1):42-7.
7. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *IJC* 2015;136:98-107.
8. Ong JJ, Walker S, Grulich A, et al. Incorporating digital anorectal examinations for anal cancer screening into routine HIV care for men who have sex with men living with HIV: a prospective cohort study. *J Int AIDS Soc.* 2018;21(12):e25192.
9. Nyitray AG, Hicks JT, Hwang LY, et al. A phase II clinical study to assess the feasibility of self and partner anal examinations to detect anal canal abnormalities including anal cancer. *Sex Transm Infect.* 2018; 94(2):124-30.
10. Siegenbeek van Heukelom ML, Marra E, Cairo I, et al. Detection rate of high-grade squamous intraepithelial lesions as a quality assurance metric for high-resolution anoscopy in HIV-positive men. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(7):780-6.
11. Siegenbeek van Heukelom ML, Richel O, Nieuwkerk PT, de Vries HJC, Prins JM. Health-related quality of life and sexual functioning of HIV-positive men who have sex with men who are treated for anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(1):42-7.
12. van der Zee RP, Richel O, van Noesel CJM, et al. Host cell deoxyribonucleic acid methylation markers for the detection of high-grade anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Clin Infect Dis.* 2019;68(7): 1110-7.
13. Verlaat W, Snijders PJF, Novianti PW, et al. Genome-wide DNA methylation profiling reveals methylation markers associated with 3q gain for detection of cervical precancer and cancer. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(14): 3813-22

SAMENVATTING

De incidentie van anuscarcinoom is sterk verhoogd onder hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM). Het gros van deze plaveiselcelcarcinomen wordt veroorzaakt door het Humaan Papilloma Virus (HPV). In analogie op de voorloperstadia van baarmoederhalskanker kunnen ook voorloperstadia van anuscarcinoom vroegtijdig worden opgespoord en behandeld, met als doel invasieve tumoren te voorkomen. Het opsporen van voorloperstadia van anuscarcinoom gebeurt door middel van hoge resolutie anoscopie (HRA). Vanwege de beperkte capaciteit en de belasting van de HRA-procedure zijn er surrogaat opsporingsmethoden zoals het rectale toucher. In deze casus wordt de waarde van het rectale toucher voor de vroegtijdige opsporing van anuscarcinoom benadrukt.

TREFWOORDEN

anuscarcinoom – HPV – hiv – plaveiselcelcarcinoom

SUMMARY

Anal cancer incidence is strongly increased in hiv positive men who have sex with men (MSM). The vast majority of these squamous cell cancers is caused by the Human Papilloma Virus (HPV). As with the precursor stages of cervical cancer, precursor stages of anal cancer can be detected early on, and treated with the aim of preventing invasive tumors. The detection of precursor stages of anal cancer is done by high resolution anoscopy (HRA). Due to the limited capacity and the burden of the HRA-Procedure, there are surrogate investigation methods such as digital anorectal examination (DARE). In this case report the value of DARE for the early detection of anus carcinoma is emphasized.

KEYWORDS

anal cancer – HPV – hiv – squamous cell cancer

CORRESPONDENTIEADRES

Esther Kuyvenhoven

E-mail: e.kuyvenhoven@amsterdamumc.nl