



# Vorstadia van anuscarcinoom

## Opgespoord met hogeresolutieanoscopie

H. de Vries

Plaveiselcelcarcinoom van de anus is een zeldzame aandoening, met jaarlijks ongeveer tweehonderd nieuwe gevallen in Nederland ([www.kanker.nl](http://www.kanker.nl)). Opvallend is dat de incidentie van anuscarcinoom de laatste decennia aanzienlijk is toegenomen, met een stijging van 84% tussen 1989 en 2010. [1] Met de toegenomen levensverwachting van hiv-positieve patiënten sinds de beschikbaarheid van antiretrovirale therapie (ART) is er een verschuiving opgetreden in de comorbiditeitprevalentie in deze patiëntengroep ([www.hiv-monitoring.nl](http://www.hiv-monitoring.nl)). Zo is er sprake van een toename van anuscarcinoom; hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM, i.e. homo- en biseksuele mannen) lopen een 40x verhoogd risico op deze aandoening vergeleken met hiv-negatieve MSM. [2] De prognose bij de diagnose anuscarcinoom varieert per stadium; de driejaarsoverleving 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% ([www.kanker.nl](http://www.kanker.nl)).

Anuscarcinoom ontwikkelt zich niet van de ene op de andere dag, maar wordt voorafgegaan door voorstadia, anale intra-epitheliale neoplasie (AIN) genaamd. Sinds 2007 worden alle hiv-positieve MSM onder behandeling in het AMC gescreend op AIN in een multidisciplinair initiatief van de afdelingen Inwendige Geneeskunde en Dermatologie.

Ongeveer 90% van de anale plaveiselcelcarcinomen wordt veroorzaakt door een infectie met het humaan papillomavirus (HPV). [3] Er zijn meer dan tweehonderd verschillende HPV-genotypen bekend, waarvan de hoogrisico-HPV-typen als oncogeen worden beschouwd. Anuscarcinoom wordt net als baarmoederhalskanker veroorzaakt door oncogene HPV-virussen. Bij sommige patiënten kunnen die een persisterende slijmvliesinfectie veroorzaken. Bij hiv-patiënten komen door de verminderde immuniteit deze persisterende HPV-infecties veel vaker voor.

### HOGERESOLUTIEANOSCOPIE

Sensitieve en specifieke opsporing van AIN is mogelijk met hogeresolutieanoscopie (HRA). Hierbij wordt met een colposcoop (die ook voor cervixscreening wordt gebruikt) onder vergroting met een factor 10-40x de overgangszone van het anoderm naar het cubisch slijmvliesepitheel van het rectum in beeld gebracht (figuur 1). Wanneer er bij HRA macroscopische verdachte afwijkingen worden aangetroffen dan dienen die te worden gebiopteerd en histopathologisch geconfirmeerd of er sprake is van (een voorstadium van) anuscarcinoom (figuur 2). Deze procedure is belastend voor de patiënt, omslachtig voor de behandelaar en kostbaar. In het AMC heeft meer dan 50% van de hiv-positieve MSM die daar onder behandeling zijn histopathologisch bevestigde voorstadia van anuscarcinoom. [4]



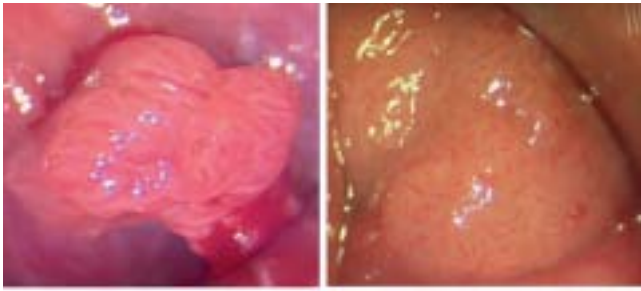
*Figuur 1. Hogeresolutieanoscopie in praktijk. Uitgebreide training is een vereiste om het gelijktijdig bedienen van de colposcoop en de anoscoop, plus het nemen van biopsies of coagulatie van afwijkingen in de vingers te krijgen. Op de monitor is de transformatie-, of overgangszone in het anale kanaal in beeld gebracht.*

In meer dan de helft van de gevallen gaat het om een laaggradige vorm, ook wel anale intra-epitheliale neoplasie graad 1 (AIN 1 of laaggradig AIN [LGAIN]) genoemd. Hierbij is een expectatief beleid (wait and see policy) gerechtvaardigd. Bij meer dan 40% is er sprake van hooggradige afwijkingen (AIN 2 of 3, of hooggradig AIN [HGAIN]) waarbij de consensus is deze afwijkingen te behandelen om maligne onttaarding te voorkomen.

### KNELPUNTEN

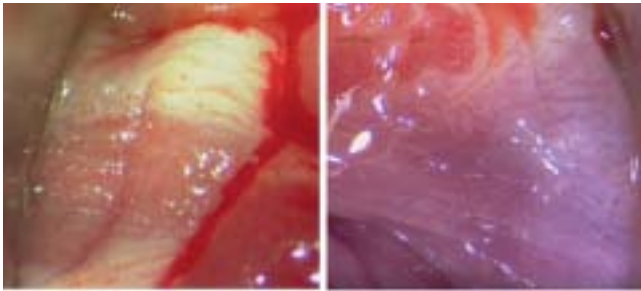
Op dit moment wordt HRA aangeboden aan hiv-positieve MSM op vijf locaties in Amsterdam (naast de afdeling Dermatologie van het AMC tevens in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, het Slotervaartziekenhuis, de DC klinieken en het Jan van

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, AMC, Universiteit van Amsterdam en SOA polikliniek, afdeling Infectieziekten, GGD Amsterdam



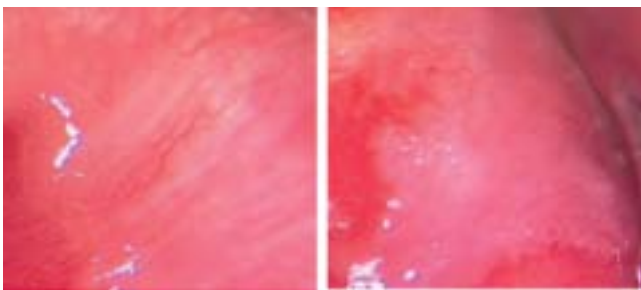
A. Condylomateus; LGAIN.

B. Condylomateus; HGAIN.



C. Hyperkeratotische leukoplakie en punctatie; HGAIN.

D. Azijnzuurwitte verkleuring en punctatie; HGAIN.



E. Punctatie, atypische vaten en vlakke leukoplakie; HGAIN.

F. Mozaïcisme en platte leukoplakie; LGAIN.

Figuur 2. Hogeresolutieanoscopische beelden van verdachte laesies met klinische kenmerken en pathologische uitkomst.

LGAIN = laaggradige anale intra-epitheliale neoplasie; HGAIN = hooggradige anale intra-epitheliale neoplasie (Aangepast van: High-resolution anoscopy: clinical features of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. Richel O, Hallensleben ND, Kreuter A, van Noesel CJ, Prins JM, de Vries HJ. *Dis Colon Rectum* 2013;56(11):1237-42).

Goyen ZBC) en verder in Den Haag, Almere, Rotterdam en in de regio Friesland. Hiermee kan slechts een deel van de screening die noodzakelijk wordt geacht bij alle hiv-positieve MSM worden gerealiseerd. Knelpunten in de verdere uitrol van HRA-diagnostiek zijn: 1) efficiënte selectie van patiënten die HRA dienen te ondergaan, 2) training van HRA-anoscopisten, en 3) nieuwe behandelopties voor patiënten met HGAIN. Hieronder volgt een verdere toelichting hoe deze knelpunten in de komende periode zullen worden getracht aan te pakken.

### Efficiënte selectie

Omdat HRA een tijdrovende procedure is die gepaard gaat met veel ongemak voor de patiënt, wordt gezocht naar een eenvoudig toe te passen selectiemethode die gebruikt kan worden om personen die HRA moeten ondergaan vanwege een verhoogde

verdenking op de aanwezigheid van HGAIN op te sporen. In een samenwerking tussen het AMC en het VUmc (dr. R van Steenberghe, Pathologie) wordt gekeken of methyleeringsmarkers die geassocieerd zijn met CIN-laesies ook voorspellende waarde hebben voor AIN en als zodanig kunnen dienen als marker bij preselectie van hiv-positieve MSM die HRA moeten ondergaan. [5]

### Training van HRA-anoscopisten

Uit eerdere studies is gebleken dat een succesvolle leercurve om HRA in de vingers te krijgen wordt doorlopen in gemiddeld zestig sessies. [6] Belangrijke leerpunten zijn de ooghandcoördinatie en het hanteren van enerzijds de colposcoop en tegelijkertijd het nemen van slijmvliesbiopsies of het coaguleren van laesies in het anale kanaal. Daarnaast bemoeilijkt de anatomische locatie met de sterk geplooidde structuur ter hoogte van het overgangsslijmvlies een volledige visualisatie van het gebied. Elke plooi moet apart in beeld worden gebracht om geen laesies te missen die nadere diagnostiek noodzakelijk maken. Vanuit de wetenschappelijke vereniging die zich bezighoudt met HRA en de studie van AIN, de International Anal Neoplasia Society (IANS), worden jaarlijks cursussen verzorgd, zowel voor beginnende als voor gevorderde HRA-anoscopisten. Ook in Amsterdam zijn de afgelopen twee jaar cursussen georganiseerd. Het is de bedoeling in de toekomst hiermee door te gaan. Verdere informatie over de AINS en cursussen vindt u via [www.anoscopycourse.eu](http://www.anoscopycourse.eu) en [www.ians.wildapricot.org](http://www.ians.wildapricot.org).

### Nieuwe behandelopties

De behandeling van HGAIN is voornamelijk teleurstellend. Zelfs de meest optimale modaliteit, coagulatie kent een recidiefpercentage van 50% binnen 1 tot 2 jaar. [7] Om die reden wordt gezocht naar effectievere en voor de patiënt minder belastende behandelmethoden. Een van de opties zou therapeutische vaccinatie zijn waarbij getracht wordt om een cellulair immunologische respons op te roepen die getransformeerde cellen kan opruimen. Bij vaginale intra-epitheliale neoplasie (VIN) zijn hier al veelbelovende resultaten geboekt. [8] Op dit moment loopt er een studie in het AMC waarin een variant van dit succesvolle vaccin is uitgetoetst in de behandeling van AIN-laesies. De resultaten van deze studie worden in 2018 verwacht.

Overigens werken de huidige beschikbare profylactische HPV-vaccins niet tegen voorstadia van carcinoom, omdat in de reeds getransformeerde cellen het HPV-virale genoom is geïncorporeerd in het gastheergenoom. De antistoffen die worden opgeroepen met profylactische vaccinatie zijn gericht tegen epitopen van het virale capsid en deze hebben geen effect op de getransformeerde cellen.

### CONCLUSIE

Met de toegenomen levensverwachting van hiv-patiënten zal de behoefte aan HRA verder toenemen. Dermatologen zijn bij uitstek toegerust om HRA uit te voeren. Naast ervaring in het verrichten van anoscopie, is de visuele expertise bij de beoordeling van huidafwijkingen een pre bij de beoordeling van de

vaak subtiele AIN-laesies. Hiervoor moeten de komende jaren wel collega's worden getraind in het verrichten van HRA. De anuscarcinoomincidentie onder MSM zou in de toekomst drastisch kunnen worden teruggebracht wanneer genderneutrale profylactische HPV-vaccinatie wordt ingevoerd. Omdat hiv-positieve MSM het vaakst getroffen worden door anuscarcinoom en niet mee profiteren van de kudde-immuniteit via gevaccineerde meisjes, zou het vaccineren van jongens en mannen een uitkomst kunnen bieden in het voorkómen van anuscarcinoom onder toekomstige generaties.

### SAMENVATTING

De incidentie van anuscarcinoom is de laatste decennia aanzienlijk toegenomen en wordt hoofdzakelijk gevonden onder hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM). Voorstadiën van anuscarcinoom, anale intra-epitheliale neoplasie (AIN), kunnen met hogeresolutieanoscopie (HRA) vroegtijdig worden opgespoord en zo nodig behandeld. Met de toegenomen levensverwachting van hiv-patiënten zal de behoefte aan HRA toenemen. Dermatologen zijn bij uitstek toegerust om HRA uit te voeren. Naast ervaring in het verrichten van anoscopie, is de visuele expertise bij de beoordeling van huidafwijkingen een pre bij de beoordeling van de vaak subtiele AIN-laesies. Hiervoor moeten de komende jaren wel collega's worden getraind in het verrichten van HRA.

Knelpunten in de verdere uitrol van HRA-diagnostiek zijn: 1) efficiënte selectie van patiënten die HRA dienen te ondergaan, 2) training van HRA-anoscopisten, en 3) nieuwe behandelopties voor patiënten met hooggradige AIN. In dit stuk wordt nader ingegaan op deze drie punten. De anuscarcinoomincidentie onder MSM zou in de toekomst drastisch kunnen worden teruggebracht wanneer genderneutrale profylactische HPV-vaccinatie wordt ingevoerd. Omdat hiv-positieve MSM het vaakst getroffen worden door anuscarcinoom en niet meeprofiteren van de kudde-immuniteit via gevaccineerde meisjes, zou het vaccineren van jongens en mannen een uitkomst kunnen bieden in het voorkómen van anuscarcinoom in toekomstige generaties.

### TREFWOORDEN

anuscarcinoom – HPV – hiv – plaveiselcelcarcinoom

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling.

Adviescommissie Medigene München, Duitsland, voor een geneesmiddel tegen genitale wratten (Veregen). Financiële vergoeding is overgemaakt naar het AMC, Amsterdam; Patiëntgebonden onderzoek verricht in 2017 voor Medigene München, Duitsland naar farmacokinetiek van een geneesmiddel tegen genitale wratten (Veregen). Financiële vergoeding is overgemaakt naar het AMC, Amsterdam; Patiëntgebonden onderzoek naar de werkzaamheid van nonavalente HPV-vaccin voor MSD bij de GGD Amsterdam. Financiële vergoeding is overgemaakt naar GGD Amsterdam; In kind verkregen HPV-vaccins van MSD voor een onderzoek naar anuscarcinoom voorstadiën preventie bij het AMC, Amsterdam. Geen financiële vergoeding; Lid van de Gezondheidsraad, commissie HPV.

### LITERATUUR

1. van der Zee RP, Richel O, de Vries HJ, 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.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl).

### SUMMARY

The incidence of anal carcinoma has increased significantly in recent decades, and is mainly found among HIV positive men who have sex with men (MSM). Precursor stages of anal carcinoma, Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN), can be detected early by High Resolution Anoscopy (HRA), and if necessary treated. With the increased life expectancy of HIV patients, the need for HRA will increase further. Dermatologists are well equipped to perform HRA. In addition to experience in performing anoscopy, the visual expertise in assessing skin abnormalities is an advantage when assessing the often subtle AIN lesions. In the coming years colleagues will have to be trained to perform HRA. Bottlenecks in the roll-out of HRA diagnostics are: 1) efficient selection of patients who have to undergo HRA, 2) training of HRA anoscopists, and 3) new treatment options for patients with high grade AIN (HGAIN). This article discusses these 3 points in more detail.

The anal carcinoma incidence among MSM could be reduced drastically in the future when gender-neutral prophylactic HPV vaccination is introduced. Because HIV-positive MSM are most commonly affected by anal carcinoma and do not benefit from the induced herd-immunity from vaccinated girls, gender-neutral vaccination could offer a solution in the prevention of anal carcinoma in future generations.

### KEYWORDS

anal cancer – HPV – HIV – squamous cell cancer

### CORRESPONDENTIEADRES

Henry de Vries

E-mail: [h.j.devries@amc.nl](mailto:h.j.devries@amc.nl)