



Screening op anale hooggradige squameuze intraepitheliale laesies (HSIL) en anuscarcinoom

Matthijs Siegenbeek van Heukelom

Screening op en behandeling van anale hooggradige squameuze intraepitheliale laesies (HSIL) biedt de mogelijkheid om HPV-gerelateerd anuscarcinoom te voorkomen of in een vroeg stadium op te sporen. De incidentie van anuscarcinoom is sterk verhoogd in specifieke risicogroepen, met de hoogste risico's bij mannen-die-seks-hebben-met-mannen (MSM) en transgender vrouwen (TW) met hiv ≥ 35 jaar, maar ook bij overige hiv-positieve personen ≥ 45 jaar, vrouwen met een voorgeschiedenis vulvacarcinoom of vulvaire HSIL en solide orgaantransplantatie-ontvangers na langdurige immuunsuppressie. Screening bestaat uit primaire screening via anamnese, digitale anorectale rectale examinatie (DARE) en een anale uitstrijk voor hrHPV en/of cytologie. Op indicatie wordt verwezen voor secundaire screening middels hoge resolutie anoscopie (HRA). Deze stapsgewijze testen zijn bedoeld om de screeningscapaciteit doelmatig in te zetten en zo uiteindelijk bij hoogrisicogroepen de mortaliteit door anuscarcinoom te reduceren.

ACHTERGROND

Anale squameuze intraepitheliale laesies (SIL), in de internationale literatuur ook vaak aangeduid als anale intraepitheliale neoplasie (AIN), betreffen HPV-geïnduceerde afwijkingen die histologisch onderverdeeld worden in low-grade (LSIL) en high-grade (HSIL). Anale HSIL worden beschouwd als voorstadia van anuscarcinoom en kunnen worden opgespoord via een anale uitstrijk (primaire screening) en hoge resolutie anoscopie (HRA) met gerichte biopsie (secundaire screening). Screening en behandeling wordt internationaal aangeboden met als doel anuscarcinoom te voorkomen of in een vroeg stadium op te sporen, waardoor de kans op curatie en een gunstige functionele uitkomst toeneemt.

In Nederland is de incidentie van anuscarcinoom in de algemene populatie relatief laag, 1,44 per 100.000 persoonsjaren ESR (European Standardized Rate), maar binnen bepaalde patiëntpopulaties is deze incidentie sterk verhoogd, van 25 tot >100 per 100.000 persoonsjaren. [1,2] Deze hoogrisicopopulaties komen in aanmerking voor screening op anale HSIL en anuscarcinoom. De groeiende screeningspopulatie en een beperkt aantal HRA-klinieken leidt tot capaciteitsproblemen voor screening (figuur 1). Dit artikel beschrijft onder andere een screeningsstrategie om de beschikbare HRA capaciteit doelmatig te benutten.

EFFECTIVITEIT VAN SCREENING EN BEHANDELING

Het bewijs voor de effectiviteit van HSIL-screening en behandeling is de afgelopen jaren aanzienlijk toegenomen, met name door de ANCHOR-trial en Nederlandse cohortdata.

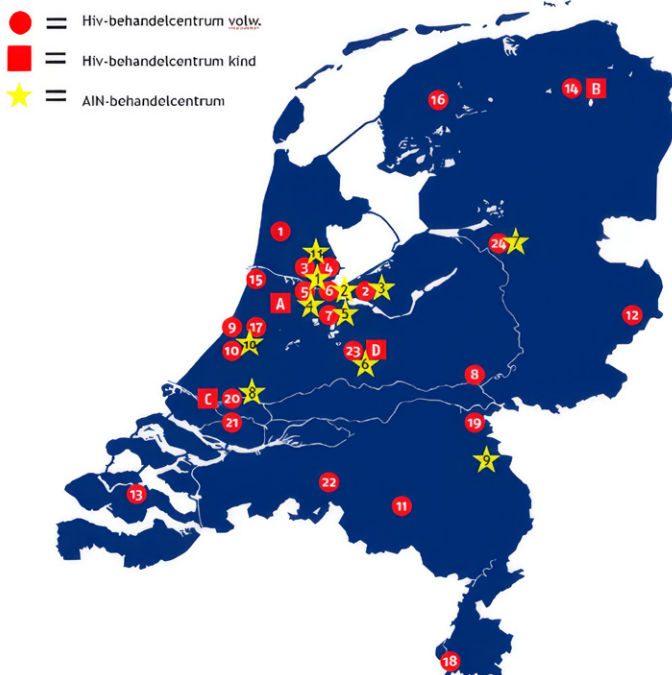
In de gerandomiseerde fase-3 ANCHOR-studie werden ruim 4400 mensen met hiv ≥ 35 jaar en histologisch bevestigde anale HSIL gerandomiseerd tussen actieve behandeling en actief monitoren. Na een mediane follow-up van ongeveer 26 maanden werd de trial vroegtijdig gestaakt vanwege een significante reductie in progressie naar anuscarcinoom in de behandelgroep (9 versus 21 gevallen), wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van circa 57%. [3] Hiermee is voor het eerst in een grote RCT aangetoond dat behandeling van anale HSIL daadwerkelijk kan bijdragen aan primaire preventie van invasief anuscarcinoom bij mensen met hiv.

Daarnaast laat onderzoek uit het ATHENA-cohort zien dat screening op anale HSIL bij MSM met hiv niet alleen leidt tot detectie van anuscarcinoom, maar ook tot opsporing van anuscarcinoom in gunstigere TNM-stadia. In dit cohort hadden MSM met hiv een sterk verhoogd risico op anuscarcinoom, met een relatieve risicoverhoging van ruim tweemaal ten opzichte van andere mensen met hiv. De anuscarcinoom-gerelateerde 5-jaarsmortaliteit was in de gescreende groep substantieel lager (3,7%) dan bij niet-gescreende patiënten (24,0%). Deze gegevens ondersteunen dat screening en vroegtijdige detectie niet alleen surrogaatuitkomstmaten beïnvloeden, maar ook klinisch relevante eindpunten zoals overleving. [4]

HOOGRISICOGROEPEN VOOR ANUSCARCINOOM

Personen met een ≥ 10 -voudig verhoogde incidentie van anuscarcinoom in vergelijking met de algemene bevolking (circa 1,8 per 100.000 persoonsjaren in de VS) worden ingedeeld in hoogrisicogroepen. De hoogste incidenties worden gezien bij

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC en Huid Medisch Centrum Amsterdam



Figuur 1. AIN-behandelcentra in Nederland.

- 1 Amsterdam UMC - Amsterdam
- 2 OLVG Amsterdam - Amsterdam
- 3 Flevoziekenhuis - Amsterdam
- 4 Hiv Focus Centrum (DC Klinieken) - Amsterdam
- 5 Medisch Centrum Jan van Goyen - Amsterdam
- 6 Universitair Medisch Centrum Utrecht - Utrecht
- 7 Isala - Zwolle
- 8 Dermahaven / Erasmus MC - Rotterdam
- 9 Maasziekenhuis Pantein - Boxmeer
- 10 HMC (Haaglanden Medisch Centrum) - Den Haag
- 11 Antonie van Leeuwenhoek ZH - Amsterdam

MSM en transgender vrouwen met hiv, met waarden van >70 per 100.000 persoonsjaren in de leeftijd 30–44 jaar en >100 per 100.000 persoonsjaren bij ≥ 45 jaar. Ook vrouwen met een voorgeschiedenis van vulvaire HSIL of vulvacarcinoom, mannen die seks hebben met vrouwen en leven met hiv ≥ 45 jaar, MSM en transgender vrouwen zonder hiv ≥ 45 jaar, solide orgaan-transplantatie-ontvangers ≥ 10 jaar na transplantatie en vrouwen met hiv ≥ 45 jaar hebben een duidelijk verhoogd risico. [2]

Belangrijke aanvullende risicofactoren zijn roken en een laag nadir CD4-getal. [5] Hierbij is het goed om te realiseren dat het merendeel van de studies naar anale HSIL-screening en behandeling is verricht bij MSM met hiv en er dus minder data zijn over risicofactoren bij overige hoogrisicogroepen.

Er wordt sterk aanbevolen te starten met het screenen op anale HSIL en anuscarcinoom bij personen met het hoogste risico: MSM en TW met hiv ≥ 35 jaar. Ook overige hiv-positieve personen ≥ 45 jaar, vrouwen met een voorgeschiedenis van vulvacarcinoom of vulvaire HSIL en solide orgaan-transplantatie-ontvangers ≥ 10 jaar post-transplantatie verdienen screening.

SCREENINGSSTRATEGIEËN

De voorgestelde screeningsstrategie bestaat uit twee stappen: *primaire screening* en op indicatie *secundaire screening*.

De *primaire screening* omvat drie elementen: gerichte anamnese, DARE en een anale swab. Met anamnese en DARE zijn vrijwel alle anuscarcinomen te detecteren, waardoor deze onderdelen niet mogen ontbreken bij screening van hoogrisicogroepen en bovendien belangrijk bij patiënten met alarmsymptomen zoals anaal bloedverlies, pijn, een palpabele massa, tenesmusklachten of veranderde defecatie zonder

goede verklaring. [6] De anale swab kan worden gebruikt voor hrHPV-test, cytologie, methylatie of een combinatie; afhankelijk van de gekozen test en afkapwaarden kan één of een combinatie van positieve testen aanleiding zijn tot verwijzing voor secundaire screening middels HRA. [7] Bij negatieve testen wordt herhaling na 1–3 jaar geadviseerd, hoewel de optimale frequentie na een negatieve uitslag nog niet eenduidig is vastgesteld.

De keuze voor een specifiek testalgoritme (bijvoorbeeld cytologie met afkapwaarde $\geq \text{ASC-US}$ plus hrHPV-testing versus enkel hrHPV) voor triage naar HRA is afhankelijk van lokale laboratorium- en HRA capaciteit. Strengere afkapwaarden kunnen het aantal verwijzingen voor HRA terugdringen bij een beperkte capaciteit, maar gaan gepaard met een hoger risico op gemiste HSIL. [6] Conform internationale richtlijnen is het advies om in ieder geval DARE routinematig uit te voeren, omdat daarmee anuscarcinoom in ieder geval opgespoord kan worden.

Secundaire screening bestaat uit HRA: de gouden standaard voor het opsporen van anale HSIL en anuscarcinoom waarbij d.m.v. visuele inspectie van het peri- en intra-anaal gebied gericht biopsen van verdachte laesies kunnen worden afgenomen. [8]

UITDAGINGEN BIJ SCREENING

Het capaciteitsprobleem voor anale HSIL screening kent een aantal oorzaken:

1. De levenslange indicatie voor screening beperkt de uitstroom van patiënten uit de algehele screeningspopulatie.
2. Door het erkennen van nieuwe hoogrisicogroepen neemt de totale screeningspopulatie toe.
3. Er is te weinig personeel opgeleid voor het adequaat uitvoeren van HRA.

Onderzoek naar de veiligheid van het verlengen van intervallen tussen screeningsbezoeken en het staken van screening van hoogrisicopatiënten die nooit, of al gedurende een langere periode geen anale HSIL hadden, kan helpen het capaciteitsprobleem te verkleinen.

De huidige schatting van het number needed to treat (NNT) bedraagt 438 patiënten met HSIL om één anuscarcinoom te voorkomen, wat de noodzaak onderstreept van verdere verfijning van risicostratificatie, bijvoorbeeld met behulp van methylatiemarkers. [7,9] Het verbeteren van primaire screeningstesten zodat alleen patiënten met anale HSIL met het hoogste risico op het ontwikkelen van anuscarcinoom voor behandeling in aanmerking komen, kan ook de screeningscapaciteit bevorderen. Ten slotte zal ook het opleiden van meer hoge resolutie anoscopisten een gunstig effect hebben op de capaciteit voor screening. Hierbij is het goed om te realiseren dat HRA een invasieve, tijdrovende en kostbare procedure is met een duidelijke leercurve. Internationale richtlijnen beschrijven minimumeisen voor kwaliteit van screening, waaronder een minimum aantal uitgevoerde HRAs per jaar en prestatie-indicatoren voor het opsporen van HSIL en het percentage onbeoordeelbare uitstrijken. Deelname aan het landelijke HRA overleg en de Nederlandse Vereniging voor Anuskanker Preventie (NVAP) is geadviseerd ter borging van kwaliteit en uniformiteit van screening.

PRAKTISCHE IMPLICATIES

Alertheid op anale HSIL en anuscarcinoom bij hoogrisicopatiënten behoort tot de dagelijkse praktijk. Bij MSM en transgender vrouwen met hiv vanaf 35 jaar, en bij andere genoemde hoogrisicogroepen, wordt geadviseerd om actief te vragen naar anale klachten die kunnen passen bij anuscarcinoom en laagdrempelig DARE en anale uitstrijk aan te bieden. Bij alarmsymptomen of afwijkende bevindingen bij DARE of uitstrijk is verwijzing voor HRA aangewezen. Voor het uitvoeren van HRA screening en de behandeling van anale HSIL is een gedegen training noodzakelijk om de met het screeningsprogramma beoogde winst in vroegdiagnostiek en mortaliteitsreductie te realiseren.

LITERATUUR

1. IKNL. NKR Cijfers. Bron: https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=7c3d72f8-217c-43e3-9058-390a02c506d8
2. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*. 2021 Jan 1;148(1):38-47.
3. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, et al. ANCHOR Investigators Group. Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jun 16;386(24):2273-2282.
4. van der Zee RP, Wit FWNM, Richel O, van der Valk M, Reiss P, de Vries HJC, Prins JM; ATHENA national observational HIV cohort. Effect of the introduction of screening for cancer precursor lesions on anal cancer incidence over time in people living with HIV: a nati-

LEERPUNTEN

- Verricht screening op voorstadia en anuscarcinoom bij hoogrisico groepen op anale hooggradige squameuze intraepitheliale laesies (HSIL) en tumoren in een vroeg stadium op te sporen en, indien mogelijk, te behandelen.
- Verricht screening in elk geval bij de belangrijkste hoogrisicogroep voor het ontwikkelen van anuscarcinoom: mannen-die-seks-hebben-met-mannen (msm) die leven met hiv en transgender vrouwen (TW) met hiv vanaf 35 jaar.
- Verricht, waar mogelijk ook screening van overige hiv positieven vanaf 45 jaar, vrouwen met een voorgeschiedenis van vulvacarcinoom of vulvaire HSIL en solide orgaantransplantatie ontvangers na > 10 jaar post-transplantatie.
- Verricht bij alarmsymptomen van anuscarcinoom een DARE en verricht secundaire screening indien er bij palpatie afwijkingen worden gevonden die kunnen passen bij anuscarcinoom.

TREFWOORDEN

Anale HSIL - anuscarcinoom - HPV - hiv - MSM

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

onwide cohort study. *Lancet HIV*. 2023 Feb;10(2):e97-e106.

5. 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 Oct;71(8):401-11.
6. Rozemeijer K, Dias Gonçalves Lima F, Kuyvenhoven EJ, de Vries HJC, Steenbergen RDM, Prins JM, Siegenbeek van Heukelom ML. Swab-based anal cancer screening in men living with HIV: Projected outcomes for different screening algorithms. *Int J Cancer*. 2025 Dec 1;157(11):2259-2268.
7. Dias Gonçalves Lima F, Rozemeijer K, van der Zee RP, Dick S, Ter Braak TJ, et al. DNA methylation analysis on anal swabs for anal cancer screening in people living with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 2025 Nov 14;232(5):1040-1049.
8. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, et al. 2016 IANS international guidelines for practice standards in the detection of anal cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2016 Oct;20(4):283-91.
9. Goffredo P, Klemen ND, Hassan I. Prevention of anal cancer. *N Engl J Med*. 2022 Aug 18;387(7):665.

CORRESPONDENTIEADRES

Thijs Siegenbeek van Heukelom

E-mail: m.l.vanheukelom@amsterdamc.nl