

# Steeds meer anuscarcinoom in Nederland

Anneke van Lieshout en Apollo Pronk

- Het anuscarcinoom is een zeldzame maligniteit met een fors stijgende incidentie.
- De belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van een anuscarcinoom is een persisterende infectie met het *Humaan papillomavirus* (HPV).
- Over de periode 1989-2006 is er in Nederland een verdubbeling van de incidentie van anuscarcinoom te zien van 71 naar 149 nieuwe patiënten per jaar.
- Daarnaast is er een stijging in de sterfte te zien met een per jaar wisselende trend.
- Er is op dit moment onvoldoende onderzoek beschikbaar voor een goed inzicht in de oorzaak van de toenemende incidentie van het anuscarcinoom.

Het anuscarcinoom is een zeldzame tumor, maar de incidentie is de afgelopen decennia verdubbeld. In dit artikel beschrijven we de trend in incidentie van het anuscarcinoom in Nederland in de periode 1989-2006. Wat is de oorzaak van deze indrukwekkende stijging? Kunnen we verdere stijging voorkomen?

## INCIDENTIE

Al onze gegevens zijn afkomstig van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Dit is een landelijk dekkende kankerregistratie die bestaat uit de 8 regionale kankerregistraties ([www.ikc.nl](http://www.ikc.nl)). Die dragen zorg voor het in kaart brengen van de aard en omvang van kankers in Nederland. Door de analyse van de incidentiecijfers van het anuscarcinoom naar geslacht en leeftijd verschaft deze database inzicht in trends.

Over de periode 1989-2006 is er een duidelijke toename van het aantal anuscarcinomen te zien (tabel en figuur a). In de periode 1989-2006 zijn er 1744 nieuwe gevallen van anuscarcinoom geregistreerd bij de Nederlandse Kankerregistratie. Het totaal aantal nieuwe gevallen is verdubbeld in deze periode, van 71 nieuwe gevallen in 1989 naar 149 in 2006. Wanneer er gekeken wordt naar de leeftijdsspecifieke incidentie over de periode 2002-2006 is er een piek waarneembaar bij mannen van 60-64 jaar en van 80-94 jaar. Bij vrouwen ligt deze piek op 85-94 jaar (zie figuur b). Het aantal sterfgevallen is wisselend in de periode 1989-2006 (zie de tabel). Maar zoals weergegeven in figuur c is er over deze periode toch een duidelijk stijging van het aantal sterfgevallen te zien.

## ETIOLOGIE

Vroeger werd gedacht dat het ontstaan van het anuscarcinoom het gevolg was chronische irritatie bij hemorroïden en fissuren. Verschillende studies hebben echter aangetoond dat dit niet het geval is. Wel zijn er andere risicofactoren geïdentificeerd, zoals het *Humaan papil-*

*Diakonessenhuis, Utrecht.*  
*Afd. Chirurgie: drs. A. van Lieshout,*  
*arts-assistent; dr. A. Pronk, chirurg.*  
*Contactpersoon: drs. A. van Lieshout*  
*([a.van.lieshout@hotmail.com](mailto:a.van.lieshout@hotmail.com)).*

**TABEL** Aantal nieuwe gevallen van anuscarcinoom per geslacht en per jaar over de periode 1989-2006, alsmede het jaarlijks aantal sterfgevallen

jaar	incidentie		totaal	aantal sterfgevallen
	♀	♂		
1989	37	34	71	22
1990	53	31	84	15
1991	37	32	69	22
1992	33	33	66	21
1993	55	33	88	24
1994	47	26	73	22
1995	40	34	74	23
1996	54	29	83	15
1997	48	36	84	18
1998	62	39	101	27
1999	48	39	87	26
2000	61	49	110	26
2001	76	49	125	34
2002	59	50	109	32
2003	68	63	131	22
2004	58	51	109	24
2005	78	53	131	38
2006	84	65	149	26

*lomavirus* (HPV), roken, anale geslachtsgemeenschap, meerdere sekspartners, eerdere seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's), hiv-besmetting, gering aantal CD4<sup>+</sup>-cellen en immuunsuppressie als gevolg van orgaantransplantatie. Tevens speelt een voorgeschiedenis met een cervixcarcinoom en cervicale dysplasie een rol. Dit is direct gerelateerd aan het HPV.<sup>1-4</sup>

Bij de meeste patiënten met een anuscarcinoom wordt een HPV-infectie aangetoond. Eén studie heeft laten zien dat HPV zelfs bij 88% van de patiënten aanwezig was.<sup>2</sup> HPV is een virale soa. Slechts 1% van de patiënten ontwikkelt klinisch aantoonbare verschijnselen hiervan in de vorm van anale wratten. Echter, bij 10-46% van de met HPV besmette patiënten is het virus subklinisch aanwezig. Er bestaan meer dan 80 verschillende subtypes waarvan bij anuscarcinomen HPV-16 het meest voorkomende is.<sup>1-3,5</sup>

Het hiv als risicofactor is moeilijk te onderscheiden van versturende risicofactoren ('confounders') als HPV-infectie en anale geslachtsgemeenschap. Het ligt dan ook voor de hand dat hiv-positieve patiënten vaker met HPV geïnfecteerd zijn.<sup>2,5</sup>

#### KLINIEK

De pijnklachten en het anale bloedverlies waarmee patiënten met een anuscarcinoom zich presenteren, lijken op die van hemorrhoiden of een anale fissuur en zijn daardoor niet specifiek.<sup>2,5</sup> Andere symptomen kunnen zijn: het voelen van een zwelling, pruritus en anale dis-

functie. Klachten van fecale incontinentie of tenesmus kunnen duiden op ingroei in de anale sfincter. Gewichtsverlies, een veranderd defecatiepatroon, inguinale lymfadenopathie en een rectovaginale fistel wijzen op een gevorderd stadium van de tumorziekte. Een minderheid van de patiënten is klachtenvrij op het moment van diagnosticeren. Ten tijde van presentatie heeft 30-50% een lokaal gevorderd stadium met een gemiddelde tumordiameter van 3-4 cm.<sup>2,3,5</sup>

Vanwege de aspecifieke presentatie en een gevoel van gêne bij de patiënt is er vaak vertraging bij het stellen van de diagnose. Wij benadrukken daarom dat bij aanhoudende klachten altijd gedacht moet worden aan een anuscarcinoom.

#### HISTOLOGIE EN STADIËRING

Het anale kanaal loopt vanaf de perianale huid tot aan de rectale mucosa en is ongeveer 3,5-4 cm lang. Het distale deel van de anus wordt bekleed met niet-verhoornd meergelagig plaveiselepitheel. Het bovenste gedeelte wordt gemarkeerd door de linea dentata, ofwel linea pectinata. Boven de linea dentata is een transitiezone van 1 tot 2 mm gelegen waar het plaveiselepitheel overgaat in het cilindrich epitheel van het rectum.<sup>1,2,5</sup> Tumoren uitgaand van het anale kanaal kunnen daarom zowel keratiniserend als niet-keratiniserend zijn. De prognose en behandeling van deze histologische varianten is overigens gelijk.<sup>1-3</sup>

De voorstadia van maligne of premaligne anale maligniteiten worden aangeduid met de term 'anale intra-epitheliale neoplasie' (AIN). AIN wordt onderverdeeld in verschillende subtypen en kan een voorloper zijn van het anuscarcinoom. Meestal gaat het dan om een hooggradige vorm van AIN.<sup>1,4</sup>

Er worden verschillende histologische typen anale tumoren onderscheiden. Het meest voorkomende type is het plaveiselcelcarcinoom, gevolgd door het adenocarcinoom. Dit laatste dient beschouwd te worden als een zeer distaal rectumadenocarcinoom en mag niet verward worden met het plaveiselcelcarcinoom. Meer zeer zeldzame vormen zijn het anorectale melanoom en sarcoom.<sup>1,3,4</sup>

De TNM-classificatie is gebaseerd op klinische kenmerken zoals de tumorgrootte ([www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)). De tumorgrootte is de belangrijkste prognostische factor. Verder spelen de uitbreiding van de tumor, eventuele lymfogone metastasering en het al dan niet aanwezig zijn van afstandsmetastasen hierbij een rol. Bij presentatie heeft ongeveer 50% van de patiënten een T2-tumor en ongeveer 25% afwijkende regionale lymfeklieren. De kans op lymfogone metastasering is gerelateerd aan grootte en lokalisatie van de tumor. CT en MRI kunnen informatie geven over de aanwezigheid van dieper gelegen klieren. Het anuscarcinoom kan metastaseren naar long en lever.<sup>2,5</sup>

## DIAGNOSTIEK

Tijdens het lichamelijk onderzoek moeten alle suspecte afwijkingen gebiopteerd worden. Er moet onderzocht worden of er sprake is van vergrote klieren in de liezen. Aanvullend onderzoek door CT van abdomen en bekken kan informatie geven over de locoregionale staging en aanwezigheid van vergrote klieren. Als er vergrote klieren zijn, kan een dunnaaldaspiratie of excisie dan wel incisiebiopsie gedaan worden. MRI kan een nog betere indruk geven over ingroei in de omgeving en over verdachte locoregionale lymfklieren.<sup>2,3,5</sup> Verder moet onderzocht worden of er sprake is van long- of levermetastasen.

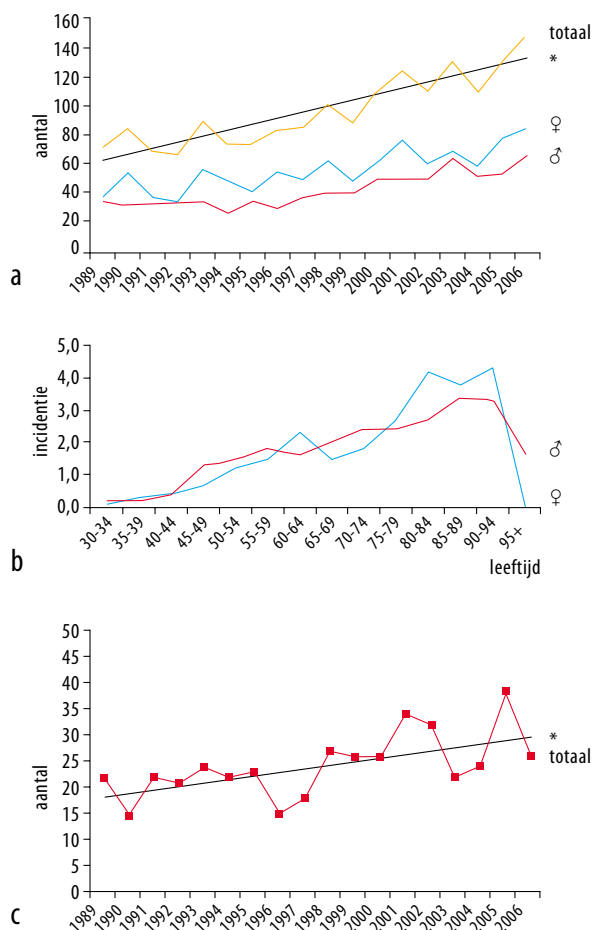
Een hiv-test moet overwogen worden bij patiënten met een verhoogd risico op hiv-infectie. Dit is belangrijk in verband met de kans op het krijgen van opportunistische infecties gedurende de behandeling, een toxisch effect van de chemoradiatie (op het afweersysteem) en instelling op antiretrovirale therapie.<sup>3</sup>

## BEHANDELING

Tot de jaren 80 van de vorige eeuw bestond de behandeling van patiënten met een anuscarcinoom uit een abdominoperineale resectie. De 5-jaarsoverleving na een dergelijke ingreep varieerde van 40-70%. De resectie wordt nu alleen nog gebruikt voor patiënten met persisterend carcinoom na chemoradiatie. Sinds het onderzoek van Nigro et al. naar de combinatie van chemotherapie en radiotherapie,<sup>6</sup> hebben enkele andere studies bevestigd dat chemoradiatie met fluorouracil en mitomycine beter resultaat geeft dan chirurgische behandeling. Daarom is de huidige behandeling van eerste keus chemoradiatie.<sup>2,3,5-8</sup> De maximale respons wordt bereikt 6-9 maanden na beëindiging van de chemoradiatie. Van de patiënten heeft 10-14% daarna persisterende ziekte en 10-30% ontwikkelt op termijn een recidief.<sup>2,5</sup>

Er bestaat geen consensus over de follow-up.<sup>2,3,5</sup> Het advies is patiënten elke 6 weken te controleren op tumorrespons en alleen opnieuw te bioteren wanneer er geen genezigstendens meer is na het beëindigen van de chemoradiatie.<sup>5</sup> In Nederland worden patiënten de eerste 2 jaar elke 3 maanden gecontroleerd, het 3e jaar elke 6 maanden en daarna jaarlijks ([www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=246](http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=246)). Per ziekenhuis of regio moet afgesproken worden wie deze follow-up coördineert. Bij voorkeur is dat een specialist met proctologische belangstelling.

Wanneer er persisterend vergrote lymfeklieren in de lies zijn, een recidief van vergrote klieren of metachrone klieren, kan radiotherapie of een liesklierdissectie overwogen worden. Er worden goede resultaten beschreven op lange termijn bij een liesklierdissectie met een 5-jaarsoverleving van 50%. Deze behandeling gaat wel gepaard met de nodige



**FIGUUR** (a) Aantal nieuwe patiënten met een anuscarcinoom per jaar, onderverdeeld naar geslacht, over de periode 1989-2006; (b) leeftijds specifieke incidentie over de periode 2002-2006; (c) aantal sterfgevallen door anuscarcinoom per jaar over de periode 1989-2006; \* = lineaire weergave van het totaal.

morbiditeit zoals wondinfectie en seroomvorming.<sup>3,5,8</sup>

Van de patiënten die met chemoradiatie behandeld zijn, krijgt 10-17% metastasen.<sup>2,5,8</sup> Afstandsmetastasen geven een slechte prognose. Palliatieve chemotherapie kan dan nog overwogen worden. Ook radiotherapie voor symptomatische metastasen kan effectief zijn voor palliatie.<sup>5,8</sup>

## BESCHOUWING

De toename in incidentie van het anuscarcinoom is indrukwekkend. Er is echter weinig onderzoek gedaan naar de oorzaak van deze stijging. De relatief lage incidentie van het anuscarcinoom ten opzichte van andere carcinomen maakt gedegen onderzoek in dezen lastig. Het sterftecijfer vertoont een stijgende tendens, maar

## LEERPUNTEN

- Over de periode 1989-2006 is er in Nederland een verdubbeling van de incidentie van anuscarcinoom te zien van 71 naar 149 nieuwe patiënten per jaar.
- De belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van een anuscarcinoom is een persisterende infectie met het *Humaan papillomavirus* (HPV).

geeft mogelijk een vertekend beeld omdat dit cijfer niet is gecorrigeerd voor de invloed van de verbeterde behandelingen.

**Argumenten vóór en tegen screening** In sommige onderzoeken wordt gesproken over het starten van een screeningsprogramma. Dit zou kunnen zorgen voor zowel een stijging als een daling van de incidentie. De kosteneffectiviteit van zo'n screeningsprogramma is hierbij echter een discussiepunt vanwege de lage incidentie. Er zijn groepen die een hoog risico lopen op het krijgen van een anuscarcinoom. Enkele studies hebben dan ook aangetoond dat het screenen van hiv-positieve en hiv-negatieve homo- of biseksuele mannen elke 2-3 jaar wel kosteneffectief kan zijn en een verbetering van de levensverwachting geeft.<sup>2</sup> Hiv-positieve patiënten, vrouwen met cervicale dysplasie of maligniteit en patiënten na transplantatie vormen ook potentiële kandidaten voor screening.<sup>1,2</sup> Er zijn echter ook studies die deze kosteneffectiviteit tegenspreken.<sup>9,10</sup>

Een methode die voor screening gebruikt kan worden, is een uitstrijk van de anus zoals het cervixuitstrijkje volgens Pananicolaou (PAP). De sensitiviteit voor dit cytologisch onderzoek varieert van 50-80%. Bij een afwijkende

uitslag moeten histologische bipten genomen worden. Na applicatie van azijnzuur kan een biopt genomen worden uit het witgekleurde gebied of het gebied met atypische bloedvaten of ulceratie.<sup>4</sup>

Een andere methode om histologische bipten te verkrijgen is de zogenaamde 'anal mapping'; hierbij wordt de anus op 3 à 4 verschillende niveaus gebiopteerd.

Recent is men gestart met de HPV-vaccinatie van jonge vrouwen ter preventie van cervicale maligniteiten. Hierbij gaat men uit van een werkzaamheid tegen HPV16/18 van 90%.<sup>11</sup> De follow-up hiervan is echter nog te kort om de effectiviteit van deze vaccinaties na te gaan. Wellicht kunnen anale maligniteiten in de toekomst ook voorkomen worden door dergelijke vaccins.

## CONCLUSIE

Er is duidelijk meer onderzoek nodig om inzicht te krijgen in de oorzaak van de toenemende incidentie van anuscarcinoom. Dat zou in de toekomst betere informatie kunnen geven over de effectiviteit van screeningsonderzoek en het effect van HPV-vaccinaties. Vanwege de lage incidentie is ons advies om de behandeling van het anuscarcinoom te centreren in een aantal gespecialiseerde centra.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 15 december 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1163

[➤ Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- 1 Ryan DP, Mayer RJ. Anal carcinoma: histology, staging, epidemiology, treatment. *Curr Opin Oncol.* 2000;12:345-52.
- 2 Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: an overview. *Oncologist.* 2007;12:524-34.
- 3 Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol.* 2004;5:149-57.
- 4 Snoek AM van der, Ende ME van der, Schouten WR, Hollander JC den, Meijden WI van der. Anuscarcinoom en voorstadia hiervan bij HIV-positieve mannen die seks hebben met mannen. *Ned tijdschr Geneeskd.* 2005;149:1989-93.
- 5 Rousseau DL jr, Charles RT jr, Petrelle NJ, Kahlenberg MS. Squamous cell carcinoma of the anal canal. *Surg Oncol.* 2005;14:121-32.
- 6 Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum.* 1974;17:354-6.
- 7 Wong S, Gibbs P, Chao M, Jones I, McLaughlin S, Tjandra J et al. Carcinoma of the anal canal: a local experience and review of the literature. *ANZ J Surg.* 2004;74:541-6.
- 8 Sato H, Koh P, Bartolo BC. Management of anal canal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1301-15.
- 9 Karnon J, Jones R, Czoski-Murray C, Smith K. Cost-utility analysis of screening high-risk groups for anal cancer. *J Public Health (Oxf).* 2008;30:293-304.
- 10 Katz KA, Clarke CA, Bernstein KT, Katz MH, Klausner JD. Is there a proven link between anal cancer screening and reduced morbidity or mortality? *Ann Intern Med.* 2009;150:283-4.
- 11 De Kok IMCM, Habbema JDF, Mourits MJE, Coebergh JWW, Leeuwen FE. Onvoldoende gronden voor opname van vaccinatie tegen Humaan papillomavirus in het Rijksvaccinatieprogramma. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008;152:2001-4.