

Anale intra-epitheliale neoplasie in hiv-positieve mannen

Anal intraepithelial neoplasia in HIV+ men

O. Richel¹

Samenvatting

Op 28 maart 2014 promoveerde dr. O. Richel aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift 'Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV+ Men'. Het onderzoek werd verricht onder leiding van promotoren prof. dr. H.J.C. de Vries (afdeling Dermatologie en Venereologie, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam; polikliniek voor soa, GGD, Amsterdam) en prof. dr. J.M. Prins (sectie Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en Aids, afdeling Inwendige Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam). Hieronder worden de belangrijkste bevindingen van het proefschrift beschreven.

(*Tijdschr Infect* 2014;9(4):118-9)

Inleiding

Sinds de introductie van combinatie antiretrovirale therapie (cART) wordt er een verontrustende toename van anus-kanker gezien, vooral onder hiv-positieve (hiv+) mannen die seks hebben met mannen (MSM). Anus-kanker wordt net als baarmoederhalskanker veroorzaakt door oncogeen humaan papillomavirus (HPV) en voorafgegaan door een voorstadium, anale intraepitheliale neoplasie (AIN). AIN is aanwezig in de meerderheid van de hiv+ MSM. Bij hiv-negatieve (hiv-) MSM ligt dit rond de 30%.¹ Gezien de overeenkomsten met baarmoederhalskanker, gaan er stemmen op om AIN-screenings-programma's te introduceren. Het onderzoek naar AIN staat echter nog in de kinderschoenen. Dit heeft geleid tot een samenwerking tussen prof. dr. J.M. Prins (internist-infectioloog) en prof. dr. H.J.C. de Vries (dermatoloog-venereoloog) in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, resulterend in dit proefschrift.

Epidemiologie

Sinds enkele decennia neemt de incidentie van anus-kanker in westerse landen langzaam toe in de algehele populatie. In een literatuurstudie laten we zien dat dit deels verklaard kan worden door toename van de belangrijkste risicogroepen voor anus-kanker: hiv+ MSM en niertransplantatiepatiënten.² In een landelijke epi-

demiologische analyse, zien we in de Nederlandse hiv-populatie een forse toename van anus-kanker, met een piek-incidentie van 168 per 100.000 persoonjaren in 2006 onder hiv+ MSM. Hierna zien we echter een geleidelijke afname. Gezien de associatie tussen een laag nadir CD4-getal en anus-kanker, is deze dalende trend mogelijk te verklaren door het steeds vroeger starten van cART in het beloop van de hiv-infectie.³

Diagnostiek

Vergelijkbaar met de diagnostiek naar voorstadia van baarmoederhalskanker, kan er van de anus een uitstrijkje worden gemaakt voor cytologische analyse. Dit is helaas minder sensitief en specifiek dan cervicale uitstrijkjes, en vooral de aanwezigheid van hooggradige AIN (HGAIN) wordt onderschat.⁴ Met de huidige kennis is het verstandiger om patiënten direct te screenen met hoge resolutie anoscopie (HRA), een combinatie van proctoscopie en colposcopie, waarbij het slijmvlies onder sterke vergroting kan worden bekeken. In het proefschrift hebben we in drie studies aandacht besteed aan AIN-screening en -diagnostiek. In de eerste studie hebben we in een uitgebreide AIN-risicofactoranalyse bij 311 hiv-positieve MSM aangetoond dat er geen bruikbare voorspellers zijn om onder MSM een subgroep te identificeren. Met andere woorden: elke MSM heeft een verhoogd risico

¹AIOS Interne Geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde AMC/Slotervaartziekenhuis, Academisch Medisch Centrum F4-217, Meibergdreef 9, 1105 AZ, Amsterdam, tel: 020 - 512 5109, e-mailadres: o.richel@amc.nl.

Belangenconflict/Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: anale intra-epitheliale neoplasie, hiv.

Keywords: anal, intraepithelial neoplasia, HIV.

Ontvangen 2 juni 2014, geaccepteerd 7 juli 2014.

op HGAIN.⁵ De tweede studie laat zien dat mucosale punctatie (een patroon van rode puntjes op het slijmvlies) de belangrijkste voorspeller is voor de aanwezigheid van HGAIN, en dat condylomen regelmatig HGAIN bevatten.⁶ In de derde studie hebben we de (lange) leercurve voor HRA in kaart gebracht.⁷

Behandeling

In een multicenter enkelarmige studie hebben we 48 hiv+ MSM met AIN behandeld met 5-fluoruracil zalf (Efudix®). Bij 39% van de deelnemers waren de afwijkingen verdwenen (complete respons) en 17% liet een gedeeltelijke respons (afname van HGAIN naar laaggradige (LG)AIN) zien. Daarnaast was er sprake van een afname van hoog-risico HPV-lading (HPV-DNA kopieën per b-globin gene copy) in anale uitstrijkjes, onafhankelijk van de behandelrespons.⁸ Het belangrijkste deel van het proefschrift betreft een drie-armige gerandomiseerde studie bij 148 hiv+ MSM met AIN. Eindpunten waren effectiviteit na de behandeling en recidief na 24, 48 en 72 weken follow-up. Electrocauterisatie (het wegbranden van de afwijking) was superieur aan imiquimod en topicale 5-fluorouracil, wat betreft zowel de effectiviteit (per protocol complete respons respectievelijk 50%, 29% en 19%) als de bijwerkingen (graad 3-4 bijwerkingen in 18%, 43% en 27% respectievelijk). De responsgraad was echter matig en de ruime meerderheid van de reagerende patiënten in alle drie de behandelarmen had weer een recidief binnen anderhalf jaar na het einde van de behandeling.⁹

Pathofysiologie

Kennis over de veroorzakende HPV-types is essentieel om meer inzicht te krijgen in de pathofysiologie van AIN en voor de ontwikkeling van profylactische en therapeutische vaccins. In anale uitstrijkjes bij hiv+ MSM worden vrijwel altijd meerdere HPV-types gevonden, maar ook in de biopten is dit vaak het geval. Met behulp van een selectie van dysplastische gebieden in de histologische coupes ('laser capture microdissection', LCM) en HPV polymerasekettingreactie ('polymerase chain reaction', PCR) hebben we aangetoond dat elke HGAIN-laesie veroorzaakt wordt door een enkel HPV-type ("one lesion, one virus"). Daarnaast hebben we laten zien dat HPV 16 in de helft van de gevallen niet het veroorzakende HPV-type is en dat anale uitstrijkjes vaak niet het veroorzakende HPV-type bevatten.¹⁰ Een belangrijke vraag is waarom HPV-gerelateerde ziektes, zoals anusanker en baarmoederhalsanker, zo vaak voor-komen bij mensen met hiv, zelfs bij patiënten waarbij hiv goed onder controle lijkt te zijn. In een analyse van drie HGAIN biopten hebben we gevonden dat er sprake is van verhoogde hiv-

activiteit (zowel verhoogde hiv-1-RNA als DNA-lading) in HGAIN ten opzichte van gezonde anale mucosa. Dit zou veroorzaakt kunnen worden door de HGAIN, wat leidt tot een ontstekingsreactie en mobilisatie van door hiv geïnfecteerde afweercellen. Anderzijds kan de aanwezigheid van hiv het slijmvlies mogelijk vatbaarder maken voor infectie met HPV en ontwikkeling van AIN.¹¹

Tot slot

Anuskanker is een ernstig probleem in de hiv-populatie, vooral onder MSM. Gezien de overeenkomsten met baarmoederhalsanker zou screening op en behandeling van AIN, anusanker kunnen voorkomen. Op dit moment heeft hoge resolutie anoscopie de voorkeur als primaire screeningsmethode en is cauterisatie de eerste keuze van behandeling. Toekomstige studies zouden zich moeten richten op effectievere screeningsmethoden en betere behandelingen, inclusief de rol van profylactische en therapeutische vaccinatie. In de tussentijd pleit de huidige kennis over AIN en anusanker voor het verder introduceren van screening op de aanwezigheid van AIN.

Referenties

1. Machalek DA, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncol* 2012;13(5):487-500.
2. Van der Zee RP, et al. The increasing incidence of anal cancer: can it be explained by trends in risk groups? *Neth J Med* 2013;71(8):401-11.
3. Richel O, et al. Anal Cancer in the HIV positive population in the Netherlands 1995-2012: Slowly Decreasing Incidence and Risk Factors. Submitted.
4. Botes LP, et al. Anal cytological abnormalities are poor predictors of high-grade intraepithelial neoplasia amongst HIV-positive men who have sex with men. *Sex Health* 2013;10(1):9-17.
5. Richel O, et al. Risk Factors for the Presence of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV+ Men Who Have Sex with Men. *PLoS One* 2013;8(12):e84030.
6. Richel O, et al. High-resolution anoscopy: clinical features of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Dis Colon Rectum* 2013;56(11):1237-42.
7. Richel O, et al. Screening for anal cancer precursors: what's the learning curve for high resolution anoscopy? *AIDS* 2014; 28(9):1376-7.
8. Richel O, et al. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. *Br J Dermatol* 2010;163(6):1301-7.
9. Richel O, 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;14(4):346-53.
10. Richel O, et al. One lesion, one virus: Individual components of High Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV+ men contain a single HPV type. *J Infect Dis* 2014 Mar 18. [Epub ahead of print].
11. Pollakis G, Richel O, Vis DJ, et al. Increased HIV-1 activity in Anal Intraepithelial Neoplasia foci compared to unaffected anal mucosa in MSM. *Clin Infect Dis* 2014;58(11):1634-7.