

# Sensitiviteit en specificiteit van een anale swabtest om hooggradige dysplasie bij hiv-positieve MSM te detecteren: een retrospectieve cohortstudie

Sensitivity and specificity of the anal swab test to detect high-grade precursor lesions of anal cancer in HIV-positive MSM: a retrospective cohort study

K. Leber MSc<sup>1</sup>, F. Dias Gonçalves Lima MSc<sup>2</sup>, dr. S.M.E. Vrouwenraets<sup>3</sup>

## SAMENVATTING

Hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM) hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een aan humaan papillomavirus (HPV) gerelateerd anuscarcinoom. Een hogeresolutie-anoscopie (HRA) is de gouden standaard om anuscarcinoom of een hooggradige dysplasie te detecteren. Dit is een invasief en belastend onderzoek en gezocht wordt naar een simpele test om hooggradige voorstadia te voorspellen en te onderscheiden wie uiteindelijk een HRA zal moeten ondergaan. Mogelijk voldoet een anale swabtest voor cytologie aan deze criteria. In deze studie werden hiv-positieve MSM gescreend met zowel een anale swabtest voor cytologie en HPV-typering, alsmede een HRA-onderzoek, beide op dezelfde dag uitgevoerd. In totaal werden in de studie 95 hiv-positieve MSM met een mediane leeftijd van 54 (49-61) jaar geïnccludeerd. Bij hen werd geen anuscarcinoom gevonden. De sensitiviteit en specificiteit van enige vorm van dysplasie bij cytologie voor het voorspellen van hooggradige dysplasie bij HRA waren respectievelijk 71% en 53%. Een hoogrisico-HPV-type bij cytologie verhoogde de sensitiviteit naar 92%, maar de positief voorspellende waarde was laag (0,34). Een anale swabtest voor cytologie is, in vergelijking met HRA, geen goed

alternatief voor de detectie van hooggradige anale dysplasie. Nieuwe studies onderzoeken biomarkers die zowel hooggradige dysplasie voorspellen als de progressie van dysplasie naar anuscarcinoom. Deze studies zullen hopelijk leiden tot een sensitieve test om de juiste patiënten te selecteren die met HRA gescreend moeten worden op hooggradige dysplasie en anuscarcinoom.

(TIJDSCHR INFECT 2021;16(3);86-91)

## SUMMARY

HIV-positive men who have sex with men (MSM) are at increased risk to develop human papillomavirus (HPV) related anal cancer. High resolution anoscopy (HRA) is the 'gold standard test' to detect anal cancer, or its precursor lesion. However, this is an invasive diagnostic procedure. To prevent unnecessary invasive assessments for patients, a simple screening tool is needed which predicts anal dysplasia and could select those patients, who should be screened with HRA. Anal cytology performed with an anal swab might be such a tool. In this study, HIV-positive MSM were screened with both an anal swab for cytology and HPV typing as an HRA, both performed at the same day. In total, 95 HIV-positive MSM with a

<sup>1</sup>anios interne geneeskunde en arts-onderzoeker, afdeling Interne Geneeskunde, Zaans Medisch Centrum, Zaandam, promovendus, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, <sup>2</sup>arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Amsterdam institute for Infection and Immunology, Amsterdam UMC, Amsterdam, <sup>3</sup>internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, OLVG, Amsterdam.

Correspondentie graag richten: mw. K. Leber MSc, Zaans Medisch Centrum, Koningin Julianaplein 58, 1502 DV Zaandam, tel.: 075 650 14 00, e-mailadres: k.leber@amsterdamumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** anuscarcinoom, hiv, HPV, humaan papillomavirus, screening.

**Keywords:** anal cancer, HIV, HPV, human papilloma virus, screening.

ONTVANGEN 16 SEPTEMBER 2020, GEACCEPTEERD 2 FEBRUARI 2021.

median age of 54 (49-61) years were included in this study. No anal cancer was found in this cohort. The sensitivity and specificity for all dysplasia at cytology to predict high-grade dysplasia at HRA were 71% and 53% respectively. A high risk HPV type at cytology increased the sensitivity to 92%; the positive predictive value was low (0.34) however. Compared to HRA, an anal swab for cytology is not a good

alternative for detection of anal high-grade dysplasia. New studies focus on biomarkers that both predict high-grade dysplasia and predict progression of high-grade dysplasia to anal cancer. These studies will hopefully help to find a sensitive test to select the patients who should be screened for high grade dysplasia and anal cancer using HRA.

**INLEIDING**

Hiv-positieve patiënten, met name hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM), hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van anuscarcinoom. Ongeveer 90% van de anuscarcinomen zijn gerelateerd aan hoogrisicotypen van humaan papillomavirus (HPV), waarbij HPV-type 16 het meest oncogeen lijkt.<sup>1</sup> De incidentie van anuscarcinoom stijgt de afgelopen jaren wereldwijd en was voor mannen in West-Europa in 2018 0,85 per 100.000 inwoners per jaar, met in 2018 in Nederland 294 nieuwe diagnoses bij zowel mannen als vrouwen.<sup>2,3</sup> Een studie uit 2012 rapporteerde voor hiv-positieve MSM een beduidend hogere incidentie van anuscarcinoom van 45 per 100.000 inwoners per jaar onder mannen uit West-Europa.<sup>4</sup> Anuscarcinoom wordt voorafgegaan door voorstadia: laaggradige squameuze intra-epitheliale laesie (LSIL) en hooggradige squameuze intra-epitheliale laesie (HSIL), analoog aan andere aan HPV gerelateerde carcinomen, zoals het cervixcarcinoom of vulvacarcinoom. Dysplasie kan worden aangetoond met cytologie en histologie. Voor de classificatie van de cytologie wordt meestal gebruikgemaakt van de Bethesda-classificatie. Voor classificatie van de histologie wordt de laatste jaren de LAST-terminologie gebruikt (zie *Tabel 1* op pagina 88) voor de verschillende classificatiesystemen.<sup>5</sup> Bij hiv-positieve MSM is de prevalentie van anale HSIL pakweg 25-30%, met een theoretisch berekende kans op progressie naar anuscarcinoom van 1 op 600 per jaar.<sup>4</sup> Vooralsnog is screening naar anuscarcinoom bij hiv-positieve MSM, ondanks de verhoogde incidentie, geen standaard advies volgens de richtlijn Anuscarcinoom en volgens de Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren.<sup>6,7</sup> Desondanks screenen in Nederland verschillende centra hiv-positieve MSM om voorstadia van anuscarcinoom op te sporen en te behandelen, om zo anuscarcinoom te voorkomen. Het gebruik van hogeresolutie-anoscopie (HRA) is momenteel de gouden standaard voor screening naar anuscarcinoom.<sup>8,9</sup> Dit is een onderzoek waarbij, na aankleuring met azijnzuur, met een colposcoop met 16x vergroting wordt gekeken of er afwijkende gebieden zijn in het anale kanaal of perianale gebied. Ook wordt gekeken

of tevens een biopsie kan worden verricht. Het is een invasief en belastend onderzoek voor patiënten; de procedure kan als pijnlijk worden ervaren en bij afwijkende bipten moet de HRA frequenter worden herhaald voor behandeling en controle. Daarnaast ervaren patiënten regelmatig seksuele problemen na het ondergaan van een HRA.<sup>10</sup> Een minder invasieve screeningsmethode is wenselijk, zodat alleen die patiënten kunnen worden geselecteerd bij wie een HRA noodzakelijk is. Analoog aan het uitstrijkje voor het detecteren van voorstadia van cervixcarcinoom, bestaat er ook een anale swabtest. In de Verenigde Staten wordt de anale swabtest gebruikt als triagemethode, mede omdat HRA-onderzoek slechts in een beperkt aantal klinieken beschikbaar is.<sup>11</sup> Over het gebruik van deze anale swabtest en welke rol deze kan vervullen in de screening voor anuscarcinoom, bestaat echter veel discussie.

In dit onderzoek stonden de volgende vragen centraal:

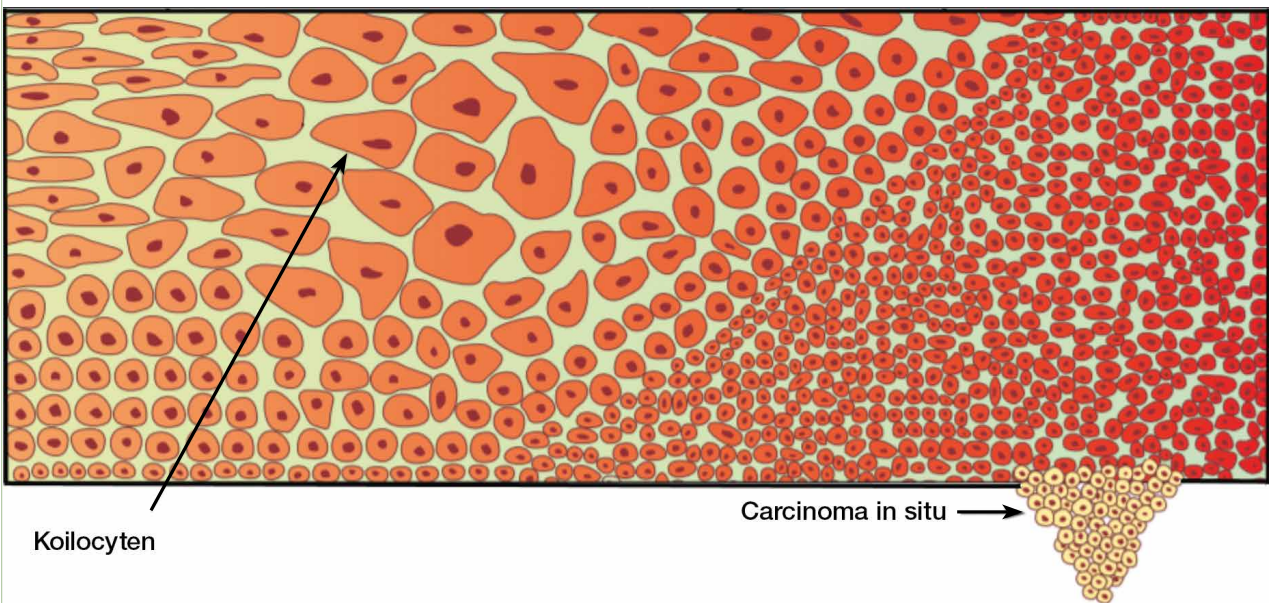
- Wat is de sensitiviteit en specificiteit van een anale swabtest voor het detecteren van voorstadia van anuscarcinoom bij hiv-positieve MSM?
- Kan een anale swabtest worden gebruikt om te selecteren wie een HRA moet ondergaan?

**METHODE**

In het voormalig MC Slotervaart werden hiv-positieve MSM gescreend op anuscarcinoom met HRA, ongeacht of deze patiënten klachten hadden. In de periode 2012-2013 werd bij deze screening op hetzelfde moment zowel een anale swabtest voor cytologie verricht, als een HRA-onderzoek met, in het geval van afwijkingen, bipten voor histologie. Tevens werd bij het cytologisch onderzoek ook gekeken of sprake was van hoogrisico-HPV-typen (hr-HPV): HPV-typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 en 68 (Hybrid Capture II).<sup>12</sup> In een retrospectieve studie is gekeken naar de sensitiviteit en specificiteit van cytologie verkregen met een anale swabtest, ten opzichte van de bevindingen bij HRA en de toegevoegde waarde van hr-HPV op deze sensitiviteit en specificiteit. De sensitiviteit en specificiteit is op 2 manieren berekend: (1) het uitspellen van hooggradige dysplasie bij HRA als bij cytologie

**TABEL 1.** Classificatiesystemen voor anale dysplasie.

Classificatiesystemen				
WHO-classificatie	Cytologie		Histopathologie	
Dysplasie	Bethesda	PAP	LAST	-IN
Geen dysplasie	Geen dysplasie	I	Geen dysplasie	Geen AIN
Atypische cellen	ASC-US / ASC-H	II		
Milde dysplasie	LSIL	II/III	LSIL	AIN 1
Gemiddelde dysplasie	HSIL	III	HSIL	AIN 2
Ernstige dysplasie	HSIL	IV	HSIL	AIN 3
Carcinoma in situ	HSIL	IV	SISCCA	AIN 3
SCC	SCC	V	SCC	
	<b>LSIL</b>		<b>HSIL</b>	
	Condyloma	AIN 1	AIN 2	AIN 3
Normaal	Milde dysplasie		Gemiddelde dysplasie	Ernstige dysplasie/carcinoma in situ



-IN en AIN=classificering op basis van anale intraepitheliale neoplasia graad 1-3, ASC-H='atypical cells, cannot exclude high-grade lesion' (atypische cellen, een hooggradige laesie kan niet worden uitgesloten), ASC-US='atypical squamous cells of undetermined significance' (atypische squameuze cellen van onbepaalde betekenis), HSIL=hooggradige squameuze intraepitheliale laesie, LAST='lower anogenital squamous terminology', LSIL=laaggradige squameuze intraepitheliale laesie, PAP=Papanicolaou-classificatie, SCC='squamous cell carcinoma' (plaveiselcelcarcinoom), SISCCA='superficially invasive squamous cell carcinoma', WHO=World Health Organization.

Figuur aangepast naar Joel Palefsky.<sup>21</sup>

enige vorm van dysplasie wordt gevonden (LSIL/HSIL), en (2) het voorspellen van hooggradige dysplasie bij HRA als bij cytologie HSIL wordt gevonden.

## RESULTATEN

In totaal werden 102 hiv-positieve MSM gescreend op anuscarcinoom met zowel cytologie op basis van een anale swabtest, als met histologie indien bij HRA een afwijking werd gezien waarvan een biopsie werd genomen. Bij 7 patiënten was het materiaal van een van de testen niet te beoordelen door de patholoog; deze patiënten werden niet meegenomen in de analyse.

De mediane leeftijd was 54 jaar ('interquartile range' [IQR]: 49-61 jaar), zie Tabel 2. De mediane tijd sinds hiv-diagnose was 13 jaar (IQR: 7-18 jaar) met bij diagnose een mediaan CD4+-getal van 330 (IQR: 170-580). Op het moment van screening werd 96% van de patiënten behandeld met ART en had 92% van de patiënten een ondetecteerbare 'viral load' (<40 C/ml) met een mediaan CD4+-getal van 561 (IQR: 430-701).

## UITKOMSTEN SCREENING

Bijna de helft van de patiënten (45 [47%]) had geen

**TABEL 2.** Patiëntkarakteristieken en screeningsresultaten.

Hiv-positieve MSM (N=95)	
<b>Sociodemografische gegevens</b>	
Leeftijd	54 jaar (49-61 jaar)*
Roken	
roker	32 (34%)
gestopt met roken	24 (25%)
<b>Hiv-karakteristieken</b>	
Tijd sinds hiv-diagnose	13 jaar (7-18 jaar)*
Nadir CD4+-aantal	330 (170-580)*
CD4+-aantal ten tijde van screening	561 (430-701)*
'Viral load' <40 C/ml, ten tijde van screening	87 (92%)
ART	91 (96%)
Co-infectie chronische hepatitis C	9 (9%)
Co-infectie chronische hepatitis B	6 (6%)
<b>Screeningsresultaten</b>	
Anale swab-test	
geen afwijkingen	45 (47%)
LSIL	33 (35%)
HSIL	17 (18%)
HRA (histologie)	
geen biopten	23 (24%)
biopten	72 (76%)
geen afwijkingen	19 (20%)
LSIL	29 (31%)
HSIL	24 (25%)
Positief op hoogrisico-HPV	66 (69%)
*mediaan (interkwartielafstand) HPV=humaan papillomavirus, HSIL=hooggradige squameuze intraepitheliale laesie, LSIL=laaggradige squameuze intraepitheliale laesie, MSM=mannen die seks hebben met mannen.	

afwijkingen bij de anale swabtest, bij 33 patiënten (35%) werd LSIL gevonden en bij 17 (18%) HSIL. Bij het HRA-onderzoek werd bij 42 van de patiënten (44%) geen afwijking gevonden: bij 23 patiënten werden bij HRA-onderzoek geen afwijkingen gezien en werd dus ook geen biopt genomen. Bij 19 patiënten werden bij HRA-onderzoek wel afwijkingen geconstateerd en werden biopten genomen, maar was de histologie van deze biopten niet afwijkend. Bij 29 patiënten (31%) werd LSIL gevonden en bij 24 (25%) HSIL. Bijna 70% van de patiënten testte positief op hr-HPV, de typen werden niet verder gespecificeerd.

**SENSITIVITEIT EN SPECIFICITEIT**

De sensitiviteit en specificiteit van de cytologie voor het voorspellen van HSIL bij HRA-onderzoek werd berekend met 2 verschillende groepen; enige vorm van dysplasie (LSIL/HSIL) en HSIL (zie Tabel 3 op pagina 90). Voor de berekening met enige vorm van dysplasie bij cytologie werd een sensitiviteit gevonden van 71% (95%-BI:

49-87%). De specificiteit was 53% (95%-BI: 41-65%). De positief voorspellende waarde ('positive predictive value': PPV) was 0,34 en negatief voorspellende waarde ('negative predictive value': NPV) 0,84. Voor de berekening van HSIL bij cytologie werd een sensitiviteit van 38% (95%-BI: 20-59%) en specificiteit van 89% (95%-BI: 78-95%) gevonden, met een PPV van 0,53 en NPV van 0,81. Bij alleen het gebruik van een hr-HPV-test bij cytologie voor het voorspellen van HSIL bij HRA werd een sensitiviteit van 92% (95%-BI: 72-99) en een specificiteit van 37% (95%-BI: 26-50) gevonden met een PPV van 0,34 en NPV van 0,93. De combinatie van enige vorm van dysplasie bij cytologie en een hr-HPV-test had een sensitiviteit van 94% (95%-BI: 71-99%) en specificiteit van 41% (95%-BI: 26-58%) voor het voorspellen van HSIL bij HRA, de PPV was 0,41 en NPV 0,94.

**DISCUSSIE**

Deze studie toont aan dat cytologie op basis van een anale swabtest geen ideale screeningstest is voor het voorspellen

**TABEL 3.** Sensitiviteit en specificiteit van de anale swabtest.

Cytologie	Histologie		Sensitiviteit/specificiteit	PPV/NPV
	Geen HSIL (n)	HSIL (n)	% (95%-BI)	(95%-BI)
Alle SIL	33	17	sensitiviteit 71 (49-87)	PPV 0,34 (0,22-0,49)
Geen SIL	38	7	specificiteit 53 (41-65)	NPV 0,84 (0,70-0,93)
HSIL	8	9	sensitiviteit 38 (20-59)	PPV 0,53 (0,29-0,76)
Geen HSIL	63	15	specificiteit 89 (78-95)	NPV 0,81 (0,70-0,88)
Hr-HPV	45	22	sensitiviteit 92 (72-99)	PPV 0,34 (0,23-0,47)
Geen hr-HPV	26	2	specificiteit 37 (26-50)	NPV 0,93 (0,75-0,99)
Hr-HPV en alle SIL	23	16	sensitiviteit 94 (71-99)	PPV 0,41 (0,34-0,48)
Geen hr-HPV en SIL	16	1	specificiteit 41 (26-58)	NPV 0,94 (0,70-0,99)

*hr-HPV=hoogrisico humaan papillomavirustype, HSIL=hooggradige squameuze intraepitheliale laesie, NPV='negative predictive value', PPV='positive predictive value', SIL=squameuze intraepitheliale laesie.*

van HSIL bij HRA-onderzoek. Wel bevestigt deze studie dat het screenen van hiv-positieve MSM op voorstadiën van anuscarcinoom gerechtvaardigd lijkt, waarbij 25% van de patiënten bij HRA-onderzoek de diagnose HSIL heeft.

Zowel de uitkomstmaten bij cytologie, enige vorm van SIL en HSIL, alsmede de combinatie van cytologie met hr-HPV, tonen een hoge NPV (bereik 0,81-0,94). Dit betekent dat als een patiënt bij cytologie geen afwijkingen heeft, dit meestal een terecht negatieve test is. Door de relatief lage specificiteit en lage PPV zullen echter veel patiënten ten onrechte een HRA ondergaan. Daarentegen heeft het gebruik van cytologie, met uitkomst alleen HSIL, voor het voorspellen van HSIL bij HRA een hoge specificiteit (89%). Wanneer HSIL bij cytologie zou worden gebruikt voor het triëren van wel of geen HRA-vervolgonderzoek, zouden weinig patiënten onnodig een HRA-onderzoek ondergaan. In deze studie zouden van de 24 patiënten die bij HRA HSIL hebben echter 15 patiënten (63%) worden gemist bij onderzoek met cytologie op basis van de anale swabtest.

Het gebruik van hr-HPV-typering bij de anale swabtest lijkt in eerste instantie een goed alternatief met een sensitiviteit van 92%. Door het hoge percentage hr-HPV-positieve tests in deze patiëntcategorie en de lage PPV wordt overdiagnostiek met HRA echter niet voorkomen.

Een systematische review uit 2019 van collega's uit het Amsterdam UMC, locatie AMC, naar de nauwkeurigheid van anale swabtests voor het voorspellen van HSIL bij HRA toonde vergelijkbare resultaten.<sup>13</sup> De 22 geïncludeerde studies toonden voor de groep alle SIL bij cytologie een sensitiviteit van 82% en een specificiteit van 45%. De groep HSIL bij cytologie leverde een sensitiviteit op van 44% en specificiteit van 79%. Tevens werd in deze studie gekeken naar de toegevoegde waarde van het gebruik van de biomarkers p16INK4A, Ki-17 en HPVE6/E7-mRNA. De biomarkers p16INK4A en Ki-17 worden gezien bij actieve

HPV-infecties met een toegenomen aantal HPV-oncogenen en disregulatie van cellen. HPVE6- en HPVE7-mRNA zijn oncoproteïnen die een transformatie naar kanker mogelijk maken. Naar de meeste biomarkers is nog te weinig onderzoek verricht om op dit moment van toegevoegde waarde te zijn voor een verbetering van de nauwkeurigheid van het voorspellen van HSIL bij HRA-onderzoek.

Een belangrijke kanttekening bij het onderzoek naar screening op anale HSIL, is dat het natuurlijk beloop niet volledig bekend is. Zoals eerder genoemd, zal slechts een klein deel van de anale HSIL progressie vertonen naar kanker en veel laesies zullen spontaan in regressie gaan.<sup>8</sup> Momenteel wordt bij de diagnose HSIL wel behandeld, meestal met elektrocoagulatie intra-anaal en topicale behandeling met imiquimod peri-anaal, maar de vraag is of dit de progressie naar anuscarcinoom voorkomt. Vaak zijn meerdere behandelingen nodig en ondanks behandeling is de recidiefkans op anale intra-epitheliale dysplasie hoog.<sup>14</sup> Momenteel worden diverse grote, gerandomiseerde, internationale studies uitgevoerd, waarin een 'wait and see'-beleid wordt vergeleken met behandeling van anale dysplasie, met als uitkomst de progressie naar anuscarcinoom.<sup>15,16</sup> Van de SPANC-studie ('study of prevention of anal cancer') zijn de eerste resultaten dit jaar gepubliceerd. Hieruit bleek dat inderdaad een groot deel van de HSIL spontaan in regressie gaat. Van de 607 geïncludeerde patiënten was bij 1 patiënt sprake van progressie van HSIL naar anuscarcinoom (incidentie 0,224 per 100 persoonsjaren). Een persisterende infectie met HPV-type 16 lijkt de kans op het spontaan in regressie gaan van de HSIL laesie te verkleinen. Deze patiënten zouden dus eerder in aanmerking moeten komen voor behandeling van HSIL.<sup>17</sup>

Nieuw onderzoek naar mogelijke diagnostiek richt zich met name op het differentiëren tussen HSIL die spontaan in regressie gaat en HSIL die transformeert naar kanker.

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM) hebben een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van een anuscarcinoom.
- 2** De gouden standaard voor screening naar voorstadia van anuscarcinoom (squameuze intra-epitheliale laesie: SIL) is het uitvoeren van een hogeresolutie-anoscopie (HRA). Dit is echter een belastend en invasief onderzoek.
- 3** Een weinig invasieve screeningsmethode voor de diagnose van anale hooggradige SIL (HSIL) is een anale swabtest. De nauwkeurigheid hiervan blijkt echter niet voldoende om deze test te gebruiken als triage voor wie een HRA zou moeten ondergaan.
- 4** Ongeveer 70% van de hiv-positieve MSM test bij anale cytologie positief op een hoogrisico-type humaan papillomavirus (hr-HPV). Een positieve hr-HPV-test heeft echter een lage positief voorspellende waarde voor HSIL bij HRA-onderzoek.
- 5** Veel is nog onduidelijk over het natuurlijk beloop van anale HSIL en de progressie naar kanker. Verder onderzoek moet uitwijzen welke patiënten in aanmerking komen voor HRA en behandeling.

De ideale test is een marker die bepaald kan worden met een anale swabtest en tegelijk voorspelt of de laesie onco-geen is of niet. Op dit moment wordt gekeken naar DNA-methyleringmarkers; DNA-methylering speelt een belangrijke rol bij de carcinogenese van aan HPV gerelateerd anuscarcinoom.<sup>18</sup> Een recente studie, waarin werd gekeken naar verschillende waarden van een aantal methyleringmarkers in HSIL en plaveiselcarcinoom, toonde aan dat hogere waarden van deze markers geassocieerd zijn met de ernst van de ziekte. Daarnaast waren hoge waarden van methyleringmarkers in HSIL ook geassocieerd met een grotere kans op transformatie naar kanker.<sup>19</sup> Bij eerder onderzoek naar gebruik van methyleringmarkers bij het uitstrijkje van de cervix werd geconstateerd dat de verschillende methyleringmarkerpanels een hoge sensitiviteit hebben voor de detectie van cervixcarcinoom of hooggradige voorstadia.<sup>20</sup>

## CONCLUSIE

De huidige anale swabtest is niet geschikt als screeningsmethode voor het voorspellen van anale HSIL en kan dus niet worden gebruikt voor de selectie van patiënten die een HRA-onderzoek zouden moeten ondergaan. Momenteel wordt gezocht naar nieuwe screeningsmethoden en markers voor het voorspellen van anale HSIL en anuscarcinoom bij hiv-positieve MSM. Tegelijkertijd moeten de resultaten van grote studies naar het natuurlijk beloop van anale HSIL worden afgewacht. Onnodige invasieve procedures en behandelingen kunnen worden voorkomen door het vinden van de juiste diagnostiek, waarbij in de toekomst

alleen die patiënten worden geselecteerd voor HRA die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van anuscarcinoom.

## REFERENTIES

1. Lin C, et al. *Lancet Infect Dis* 2018;182:198-206.
2. <https://www.iknl.nl/nkr-cijfers> .
3. <http://gco.iarc.fr/today> .
4. Machalek DA, et al. *Lancet Oncol* 2012;13:487-500.
5. Darragh TM, et al. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:76-115.
6. [https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/anuscarcinoom/startpagina\\_-\\_anuscarcinoom.html](https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/anuscarcinoom/startpagina_-_anuscarcinoom.html) .
7. [https://richtlijn.hiv.nvvh.nl/index.php/Hoofdstuk\\_13.\\_Screening\\_van\\_mensen\\_met\\_hiv\\_op\\_anogenitale\\_maligniteiten](https://richtlijn.hiv.nvvh.nl/index.php/Hoofdstuk_13._Screening_van_mensen_met_hiv_op_anogenitale_maligniteiten) .
8. Gosens KC, et al. *Curr Opin Infect Dis* 2017;30:87-92.
9. Hillman RJ, et al. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:283-91.
10. Siegenbeek van Heukelom ML, et al. *Dis Colon Rectum* 2016;59:42-7.
11. Darragh TM, et al. *Sex Health* 2012;9:556-61.
12. Productinformatie Digene® Hybrid Capture 2 (HC2) High-Risk HPV DNA Test. Qiagen, Gaithersburg, Verenigde Staten.
13. Gonçalves Lima FD, et al. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz191.
14. Roberts JR, et al. *World J Gastrointest Oncol* 2017;9:50-61.
15. Machalek DA, et al. *BMC Public Health* 2013;13:946.
16. Palefsky J. Beschikbaar via: <https://anchorstudy.org> .
17. Poynten IM, et al. *Clin Infect Dis* 2021;72:853-61.
18. Van der Zee RP, et al. *Clin Infect Dis* 2019;68:1110-7.
19. Van der Zee RP, et al. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa397.
20. Van Leeuwen RW, et al. *Int J Cancer* 2019;144:746-54.
21. [https://www.prn.org/images/pdfs/82\\_goldstone\\_stephen.pdf](https://www.prn.org/images/pdfs/82_goldstone_stephen.pdf) .