

5

Conceptrichtlijnmodules Cluster Oncologie onderste tractus digestivus - Anuscarcinoom 1e cyclus

10

15

INITIATIEF

Cluster onderste tractus digestivus

20

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Internisten Vereniging

25

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

30

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties | Stichting Darmkanker Nederland

Nederlandse Vereniging voor Seksuologie

Nederlandse Vereniging van Diëtisten

Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie

35

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialististen

FINANCIERING

40

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialististen (SKMS).

Colofon

Conceptrichtlijn Anuscarcinoom cluster Oncologie onderste tractus digestivus

© 2026

5

10

15

20

25

30

35

40 **Alle rechten voorbehouden.**

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van

45 tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

	Startpagina – Richtlijn Anuscarcinoom.....	4
	Module 1 – Verantwoording	5
	Module 1 Screening op premaligne afwijkingen	9
5	Module 2 – Verantwoording	25
	Module 2 Beeldvormende diagnostiek bij primaire presentatie anuscarcinoom	28
	Module 3 – Verantwoording	41
	Module 3 Beeldvormende diagnostiek voor responsevaluatie van het anuscarcinoom na (chemo)radiatietherapie	44
10	Module 4 – Verantwoording	54
	Module 4 Pathologie.....	57

Startpagina – Richtlijn Anuscarcinoom

Deze richtlijn valt onder het cluster Oncologie onderste tractus digestivus.

Waar gaat deze richtlijn over?

5 Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met anuskanker. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Algemene informatie over anuskanker
- De toegevoegde waarde van het onderzoeken van patiënten zonder klachten
- De mogelijk te verrichten onderzoeken
- 10 • De rol van bloedonderzoek in het opsporen van anuskanker
- De behandelingsmogelijkheden voor het voorstadium van anuskanker en voor anuskanker
- De behandeling van terugkerende anuskanker
- Het te verrichten cel- en weefselonderzoek
- 15 • De te verlenen zorg voor, tijdens en na de behandeling
- Een aanbeveling voor de termijn tussen het tijdstip van de diagnose en de behandeling
- De te verlenen zorg als anuskanker niet meer genezen kan worden
- De systematische indeling op basis van grootte en uitgebreidheid van de tumor

20

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met anuskanker.

25 Voor patiënten

Anuscarcinoom is de medische term voor anuskanker. Anuskanker is kanker die ontstaat in de anus of de huid daar vlak omheen. Anuskanker komt weinig voor en vooral bij oudere patiënten. Hiv-positieve mannen die seks hebben met andere mannen, hebben het grootste risico op het krijgen van anuskanker. De behandeling bestaat uit een operatie, chemotherapie, 30 bestraling of een combinatie hiervan. Voor welke behandeling gekozen wordt is afhankelijk van de grootte, plaats en kenmerken van de tumor en de conditie van de patiënt.

Meer informatie over anuskanker is te vinden op kanker.nl:

<https://www.kanker.nl/anuskanker>

35

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (Nvro). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de chirurgen, internist-oncologen, maag-darm- 40 leverartsen, radiologen, radiotherapeuten, nucleair geneeskundigen, pathologen, dermatologen, diëtisten, fysiotherapeuten, seksuologen, geriaters en verpleegkundig specialisten. Er wordt aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng tijdens de ontwikkeling en de commentaarfase van de modules door Stichting Darmkanker Nederland.

45

Module 1 – Verantwoording

5 Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#). Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Initiatief

Cluster onderste tractus digestivus

10 Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Oncologie onderste tractus digestivus bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De volgende 15 personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

Cluster- stuurgroepleden

- Prof. dr. M.P.W. (Martijn) Intven, radiotherapeut-oncoloog, UMC Utrecht, voorzitter, NVRO
- Dr. M. (Monique) Maas, radioloog, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam, NVvR

Betrokken cluster- expertisegroepleden

- Drs. K.C.M. (Karien) Gosens, dermatoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam, NVDV
- Dr. M.L. (Thijs) Siegenbeek van Heukelom, dermatoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam, NVDV
- Dr. S.M.E. (Saskia) Vrouwenraets, internist-infectioloog, OLVG, Amsterdam, NIV
- E.J. (Esther) Kuyvenhoven, verpleegkundig specialist, Amsterdam UMC, V&VN

Met ondersteuning van

- Dr. M. (Merel) Wassenaar, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. T. (Thibaut) Dederen, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- J. (Joline) Rohof, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. S. (Sarah) van Duijn, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. T. (Tiny) Hoekstra, senior-adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- A. (Alies) Oost, informatiespecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Belangenverklaringen

45 Een overzicht van de belangen van de clusterleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch 5 Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

50

Tabel 1 Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restricties
<i>Intven</i>	Radiotherapeut- Oncoloog UMC Utrecht Voorzitter werkgroep	Voorzitter Nederlandse Vereniging voor radiotherapie en Oncologie, onbetaald - Lid redactieraad NTVO, onbetaald	Geen	Geen	KWF - Pancreas carcinoom - Projectleider	Geen	Geen	15-07-2024	Geen
<i>Maas</i>	Radioloog bij NKI-AVL	PI van een KWF- project: Defining a near complete response after neoadjuvant therapy in rectal cancer.	Geen	Geen	Meerdere klinische multicenter trials: - KWF - COLOPEC- 2: vroegdetectie peritoneale metastasen CRC - Projectleider - KWF - BIOPEX-2: transpositie lap voor sluiting perineale wond APR voor rectumcarcinoom - Projectleider - KWF - IMARI: preventie en optimale behandeling naadlekkage na rectumcarcinoom resectie - Projectleider - KWF - Prediciemodell onglaesies bij CRC - Projectleider - KWF - Snapshot complex coloncancer	Geen	Geen	11-04-2023	Geen

					oom - Geen projectleider				
<i>Gosens</i>	Dermatoloog, Mauritskliniek Amsterdam, 0,4 FTE Dermatoloog op HRA-poli, Dermahaven Rotterdam, 0,1 FTE	PhD student op Voorstadia van anuscarcinoom, Amsterdam UMC	Geen	Geen	MARINE STUDIE: DNA Methylation Analysis to predict Regression of high-grade anal Intraepithelial Neoplasia in HIV+ men	Geen	Geen	23-12-2025	Geen
<i>Siegenbeek van Heukelom</i>	Dermatoloog Amsterdam UMC	Geen	Geen	Geen	Geen.	Gepromoveerd op voorstadia van anuscarcinoom. Carrière mogelijk als (Hoge Resolutie) anuscopist.	Geen.	13-04-2023	
<i>Vrouenraets</i>	Internist-infectioloog, OLVG	HRA, AvL (detacherings vanuit OLVG) A team, AvL, (detacherings vanuit OLVG)	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	9-07-2024	

Kuyvenhoven	Verpleegkundig specialist AGZ	Voorzitter international anal neoplasia society-Europa	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	2-11-2023	
-------------	-------------------------------	--	------	------	------	------	------	-----------	--

Module 1 Screening op premaligne afwijkingen

Uitgangsvraag

5 Wat is de rol van anale HSIL-screening voor hoog risicogroepen om anuscarcinoom te voorkomen?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de effectiviteit van screening- en behandeling op anale HSIL in het voorkomen van anuscarcinoom?
- 10 2. Welke hoog risicogroepen komen in aanmerking voor screening?
3. Hoe zou screening moeten plaatsvinden?

Aanbevelingen

Aanbeveling 1 – Doorverwijzen voor screening (hoog risicogroepen)

15

Verricht screening op voorstadia en anuscarcinoom bij hoog risico groepen om anale hooggradige squameuze intra-epitheliale laesies (HSIL) en tumoren in een vroeg stadium op te sporen en, indien mogelijk, te behandelen.

Verricht screening in elk geval bij de belangrijkste hoog risicogroep voor het ontwikkelen van anuscarcinoom: Mannen die seks hebben met mannen die leven met hiv (MSMLWH) 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, zoals rectaal bloedverlies, pijn in of bij de anus. Een palpabele zwelling, sterk veranderd defecatiepatroon en/of tenesmusklachten, een Digital Anal Rectal examination (DARE) en verricht secundaire screening met hoge resolutie anusscopie (HRA) indien er bij palpatie afwijkingen worden gevonden die kunnen passen bij anuscarcinoom.

Waarom deze aanbeveling?

De aanbevelingen geven duidelijke kaders voor wanneer anale HSIL-screening te initiëren en kunnen leiden tot gezondheidswinst voor de betrokken hoog risicogroepen.

20

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor screening op anale HSIL en anuscarcinoom bij hoog risicogroepen. De screening en behandeling van HSIL kan progressie naar anuscarcinoom voorkomen en vroeg opsporing van anuscarcinoom leidt tot een verlaging van de mortaliteit. Op basis van de primaire screening (anamnese, DARE, anale uitstrijk) worden de mensen geselecteerd voor secundaire screening (HRA).

25

Aanbeveling 2 – Uitvoer screening methode

Verricht primaire screening m.b.v. anamnese, swab- based screening (hrHPV en/of cytologie) en digitale anorectale examinatie (DARE).

Verricht op indicatie secundaire screening m.b.v. hoge resolutie anoscopie (HRA), in een HRA-kliniek, evt. na laagdrempelig overleg. De gekozen test(en), het algoritme en de afkapwaarde voor een afwijkende test, bepaalt de triage naar *secundaire* screening.

Behandeling van anale HSIL bij hoog risicogroepen is aanbevolen voor het voorkomen van anuscarcinoom.

Waarom deze aanbeveling?

5 Anuscarcinoom wordt vaak pas in een laat stadium ontdekt omdat de klachten van de tumor overlappen met die van onschuldige proctologische dermatosen. Er moet dus tijdens gericht lichamelijk onderzoek en screening plaatsvinden.

Eindoordeel:

10 Sterke aanbeveling voor screening van hoog risicopatiënten met behulp van primaire screening (anamnese, anale uitstrijk, DARE). Verricht secundaire screening (HRA) bij afwijkingen bij primaire screening.

Inleiding (Nederlands)

15 Anale intra-epitheliale neoplasie (AIN), ook wel aangeduid als anale intra-epitheliale laesies (SIL), zijn door HPV veroorzaakte premaligne afwijkingen die zich kunnen ontwikkelen tot anuscarcinoom. Laesies kunnen worden opgespoord via anale cytologie en hoge resolutie anoscopie (HRA) met gerichte biopsie. Zowel cytologie als histopathologie kunnen laaggradige- (LSIL) en hooggradige SIL (HSIL) onderscheiden. Screening en behandeling van anale HSIL worden aangeboden voor hoog risicogroepen om anuscarcinoom te voorkomen en om vroege detectie van anuscarcinoom mogelijk te maken, met als doel de mortaliteit te verlagen.

Introduction (English)

25 Anal intraepithelial neoplasia (AIN), also referred to as anal squamous intraepithelial lesions (SIL), are HPV-induced precancerous abnormalities that may progress to anal carcinoma. Lesions can be detected through anal cytology and high-resolution anoscopy (HRA) with targeted biopsies. Both cytology and histopathology can distinguish low-grade (LSIL) and high-grade SIL (HSIL). Screening and treatment of anal HSIL is offered to high-risk groups to try and prevent anal cancer and for early detection of anal cancer to reduce mortality.

30 **Search and select**

Table 1. PICO

Patients	Patients with anal HSIL
Intervention	Treatment of anal HSIL
Control	Active monitoring of anal HSIL
Outcomes	Anal carcinoma, progression of disease (anal carcinoma), mortality
Other selection criteria	RCT's and international guidelines

Relevant outcome measures

35 The guideline panel considered anal carcinoma and mortality as a **critical** outcome measure for decision making; and progression of disease as an **important** outcome measure for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Search and select (Methods)

5 A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. The databases were searched with relevant search terms for the entire guideline 'Anuscarcinoom' up to November 22, 2023. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 2492 hits. Regarding the subject(s) of the research question in this chapter, no studies were selected based on title and abstract screening. The working group members included two studies based on their own search and knowledge regarding this chapter and subject (Palefsky, 2022; van der Zee, 2023).

Summary of literature

15 Description of studies

Palefsky (2022) performed a randomized controlled trial which included 4459 participants with anal HSIL comparing treatment with active monitoring. Primary outcome of the study was progression to anal cancer. A total of nine patients received the diagnosis of invasive anal cancer in the treatment group, compared with 21 patients in the active monitoring group.

20 Van der Zee (2023) performed an observational study with data from the Dutch AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (ATHENA) cohort. A total of 28,175 people living with hiv were included in the study. In total, 227 primary cases of anal carcinoma were diagnosed during the inclusion period (from January 1996 until December 2020). Regarding the sub analysis of this chapter, patients with anal cancer were stratified for individuals participating in screening at the moment of diagnosis, or not.

Results

30 Not applicable.

Summary of Findings

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		Active monitoring	Treatment		
Progression of disease	Cumulative incidence of progression to anal cancer 0.9% in treatment group; 1.8% in active-monitoring group	9 per 1000	0 per 1000	Low Due to risk of bias and serious imprecision ¹	Treatment may result in less progression of anal carcinoma compared with active monitoring in patients with anal HSIL (Palefsky, 2022)
5-year Mortality	3.7% in the screening group versus 24.0% in the non-screening group.	-	-	Very Low Due to serious indirectness ²	The evidence is very uncertain about the effect of screening compared with no screening on 5-year mortality in patients with anal HSIL (Van der Zee, 2023)

¹ Risk of bias; Imprecision: Difference could not be calculated due to lack of events.

² Indirectness: Treatment groups in the study differed from the treatment and comparison group as stated in the PICO

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Samenvatting van internationale richtlijnen en consensusdocumenten

5 De European AIDS Clinical Society (EACS) richtlijn adviseert om jaarlijks a) hiv positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM) en transgender vrouwen (TW) vanaf 35 jaar oud, b) overige hiv positieve personen vanaf 45 jaar oud en c) personen met een
10 voorgeschiedenis van vulvaire HSIL of vulvacarcinoom ongeacht hun leeftijd, te screenen voor anuscarcinoom middels DARE, en co-testing (anale cytologie en HPV16/hrHPV test) met als doel om de incidentie van anuscarcinoom te verlagen (EACS, 2024). Bij een positieve test wordt HRA geadviseerd. Bij negatieve cytologie en een negatieve hrHPV uitslag, adviseren zij een screeningsinterval van 2 jaar.

15 De National Institutes of Health Office of AIDS Research (NIH OAR) richtlijn raadt aan om conform de International Anal Neoplasia Society (IANS) richtlijnen MSM en TW met hiv vanaf 35 jaar oud en alle andere hiv-positieve personen vanaf 45 jaar oud te screenen. Er wordt aangeraden om bij hiv-positieven primair te screenen met behulp van cytologie en hrHPV (breder dan alleen type 16 en 18). Indien er te weinig HRA-capaciteit is, wordt aangeraden om prioriteit te geven aan patiënten met risicofactoren voor anuscarcinoom zoals: een
20 hogere graad van cytologische afwijking, HPV16 positiviteit, rokers, >60 jaar oud, langere bekende duur van hiv, een voorgeschiedenis van aids (NIH OAR, 2024).

25 De Duitse-Oostenrijkse richtlijn adviseert jaarlijks anuscarcinoom screening voor alle hiv-positieve personen (geen leeftijdsindicatie vermeld) met behulp van anale swabs voor cytologie. Patiënten met hiv en een hoog risicoprofiel (condylomata acuminata, HPV-geassocieerde intra-epitheliale neoplasie ongeacht locatie, HPV-gerelateerd carcinoom in de voorgeschiedenis, of patiënten met >1 jaar genito-anale hrHPV infectie worden gescreend middels anoscopie (bij voorkeur HRA). Anale LSIL en condylomen kunnen behandeld worden maar een 'wait-and-see' beleid behoort tot de mogelijkheden, waarna 3-6-maandelijke
30 controles geadviseerd zijn. Alle anale HSIL moet binnen 3 maanden behandeld worden met conservatieve, ablatieve of chirurgische opties, waarbij de kanttekening wordt geplaatst dat alle opties een suboptimaal resultaat opleveren qua behandelingsucces. Na adequate behandeling dient een patiënt 2 keer binnen een termijn van 3-6 maanden opgevolgd te worden met HRA, vervolgens 2 keer per jaar op controle te blijven. Daarna is jaarlijkse cytologische controle geadviseerd met ééns per 3 jaar een anoscopie. Het nut van immuun
35 stimulerende-, of immuun modulerende behandelingen of HPV-vaccinatie is niet bewezen bij hiv-patiënten met CD4 cellen <350/mcl (Esser, 2015).

40 De 2024 International Anal Neoplasia Society (IANS) richtlijn definieert alle mensen met een incidentie van ten minste 17 per 100.000 (een 10 keer hogere incidentie vergeleken met de algemene Amerikaanse bevolking—1,7 per 100.000 persoonsjaren [pj]) als hoog risicogroep en adviseert hiervoor anuscarcinoom screening (Categorie A) (Stier, 2024). Deze hoog risicogroepen zijn: MSM en TW met hiv ouder dan 35 jaar, vrouwen met hiv ouder dan 45 jaar, MSW met hiv ouder dan 45 jaar, MSW en TW zonder hiv ouder dan 45 jaar, vrouwen met een voorgeschiedenis van vulvacarcinoom of vaginale intra-epitheliale neoplasie (VIN) en
45 solide orgaantransplantatie ontvangers (SOTR) met meer dan 10 jaar immuunsuppressiva gebruik. Een tweede risicogroep bestond uit groepen met een hogere incidentie dan de algemene Amerikaanse bevolking, maar die niet de drempel van Categorie A bereikten. Hiervoor is screening niet direct geïndiceerd maar is er sprake van shared decision making. Diverse opties voor *primaire* screening zijn beschreven zoals: cytologie, hrHPV (met of
50 zonder genotypering). Beiden testen kunnen ook als 2^e test/triage test of als co-test worden gebruikt in combinatie met een digital anal rectal examination (DARE). Diverse beleidsopties

met afkapwaarden worden beschreven voor cytologie en hrHPV testuitslagen, waarbij er strengere afkapwaarden voor *secundaire* screening kunnen worden gebruikt indien er te weinig HRA-capaciteit is. DARE wordt bij alle bezoeken geadviseerd om vroegtijdig anuscarcinoom op te sporen, ook als HRA niet mogelijk is (Stier, 2024).

- 5 De 2016 International Guidelines for Practice Standards in Detection of Anal Cancer Precursors (IANS) richtlijn beschrijft de essentiële vereisten voor het adequaat uitvoeren van anuscarcinoom screening (Hillman, 2016). De benodigdheden voor het opzetten van een HRA-kliniek maar ook de terminologie voor het beschrijven van het onderzoek wordt besproken. Diverse kwaliteitsborgingsstatistieken worden besproken om de kwaliteit van screening door anoscopisten te toetsen, zoals: een minimum van 50 HRA's per jaar
- 10 uitvoeren, 20 casus met anale HSIL opsporen, minder dan 5% onbeoordeelbare anusswabs afnemen, bij cytologische HSIL resultaten moet in >90% van de gevallen ook middels HRA gestuurde bipten HSIL worden aangetroffen, HRA moet minder dan 15 minuten duren in 90% van de gevallen en klachten over pijn en nabloeding moet systematisch verzameld
- 15 worden en bij minder dan 10% problematisch zijn (Hillman, 2016).

Tabel 1: overzicht indicatie voor screening in internationale richtlijnen

Internationale richtlijn	Laatste update	Indicatie voor screening	Screeningsmethode(n)
European AIDS Clinical Society (EACS)	2024	MSM en TW met hiv ≥ 35 jaar, Overige mensen met hiv ≥ 45 jaar, voorgeschiedenis van vulvaire HSIL of vulvacarcinoom (ongeacht leeftijd).	Symptom review, Digital Rectal Exam (DARE) and co-testing. High-Resolution Anoscopy (HRA) if: <ul style="list-style-type: none"> ▪ presence of symptoms or abnormal digital anal and rectal examination, OR ▪ any dysplasia (LSIL, ASCUS, ASC-H, HSIL) on anal cytology (and if co-testing is available, with any positive high-risk HPV), OR ▪ positive HPV 16 once, or positive high-risk HPV non-16 subtype confirmed after 6-12 months (even if anal cytology is normal)
German-Austrian guidelines	2015	Alle mensen met hiv, intensievere screening bij hoog risico (condylomen, HPV-gerelateerde neoplasie/carcinoom, persisterende hrHPV)	Anale cytologie (jaarlijks) Anoscopie (bij voorkeur HRA) bij hoog risico
National Institutes of Health Office of AIDS Research (NIH OAR)	2024	MSM en TW met hiv ≥ 35 jaar, alle overige mensen met hiv ≥ 45 jaar Prioritering bij beperkte HRA-capaciteit: – hogere cytologische afwijkingen – HPV16 – roken	Primaire screening: cytologie + hrHPV (breder dan alleen HPV16/18) HRA bij afwijkingen

		– leeftijd >60 jaar – lange hiv-duur/ voorgeschiedenis aids	
International Anal Neoplasia Society (IANS)	2024	Risico categorie A (Incidentie \geq 10-voud i.v.m. normale populatie): Vanaf 35-45 jaar Risico categorie B (Incidentie < 10-voud i.v.m. normale populatie): Samen beslissen vanaf 45 jaar	<ul style="list-style-type: none"> • Cytologie • hrHPV test • Cytologie/hrHPV co-test DARE
International Guidelines for Practice Standards in Detection of Anal Cancer Precursors (IANS)	2016	NR	HRA

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- De incidentie van anuskanker in Nederland was in 2024 341 patiënten. Hoog risicogroepen worden gedefinieerd als personen met een >10-voudige incidentie van anuscarcinoom t.o.v. de algemene bevolking (VS = 1.7 per 100,000 person-years [py], NL = 1.81 per 100.000 person-years (py)). Deze groepen zijn:
 - MSMLWH & transgender vrouwen (TW) met hiv: >70/100.000 py (30-44 jaar) en >100 per 100.000 py (\geq 45 jaar)
 - Vrouwen met van vulvaire HSIL of vulvacarcinoom: >40/100.00 py. (binnen 1 jaar sinds diagnose)
 - Mannen die seks hebben met vrouwen (MSW) die leven met hiv (MSWLWH) \geq 45 jaar: >40/100.000 py
 - MSM & TW zonder hiv: >18/100.000 py (45-59 jaar) en >34/100.000 py (>60 jaar)
 - Solide orgaantransplantatie ontvangers (SOTR): >25/100.000 py (vanaf 10-jaar post-transplantatie)
 - Vrouwen met hiv(cisW) \geq 45jaar: >25/100.000 py (Stier, 2024; Clifford, 2020)
Belangrijke aanvullende risicofactoren zijn roken en een laag nadir CD4-aantal (Richel, 2015)
- De hoogste incidentie van anuscarcinoom is dus onder mannen die seks hebben met mannen die leven met hiv (MSMLWH) en transgender vrouwen (TW) met hiv (>70-100 per 100,000 person-years). Het merendeel van de studies naar screening of behandeling van anale HSIL is verricht bij deze patiëntengroep. Uit deze studies komt naar voren dat anale HSIL-screening van MSMLWH twee voordelen kent:
 - Behandeling van anale HSIL kan progressie naar anuscarcinoom voorkomen.*
In een fase-3 multicenter (25 sites) RCT-onderzoek (ANCHOR trial) werden 4446 personen die leven met hiv (PLWH) van >35 jaar met anale HSIL gerandomiseerd tussen behandeling en actief monitoren. Na een mediane follow-up van 25.8 maanden werd de studie gestaakt vanwege significant ($p=0.01$) minder progressie van anale HSIL naar anuscarcinoom in de behandelgroep ($n=9$) versus

actief monitoren groep (n=21), een verschil in progressie risico van 57% (Palefsky, 2022)

- b) *Screening op anale HSIL faciliteert vroege detectie van anuscarcinoom wat resulteert in een gunstigere 5-jaarsoverleving.* Onderzoek in het ATHENA-cohort van alle personen die leven met hiv van 1996 t/m 2020 liet zien dat met screening van MSMLWH op anale HSIL in Nederland anuscarcinomen opgespoord worden en dat deze groep een verhoogd risico heeft op anuscarcinoom (RR 2.41 [95% CI 1.60–3.63], $p < 0.0001$). De TNM-tumor stadiering bij individuen die deelnamen aan screening was gunstiger dan bij niet-gescreende individuen ($p = 0.033$). Van alle 227 individuen met anuscarcinoom viel op dat de anuscarcinoom gerelateerde 5-jaars mortaliteit bij screeningsindividuen (3.7% (95% CI 0.5–23.5)) t.o.v. mannen en vrouwen die niet gescreend werden (24.0% (18.1–31.3)) significant lager lag ($p = 0.023$) (van de Zee, 2023).

HRA is een complexe, tijdrovende, kostbare en invasieve procedure. De capaciteit voor screening van alle hoog risicogroepen in Nederland is ten tijde van schrijven nog onvoldoende. Screening is in principe levenslang waarbij de intervallen heden afhankelijk zijn de voorgeschiedenis, in samenspraak met patiënt(e) vindt screening elke 6, 12 of 24 maanden plaats totdat er meer kennis is over de veiligheid van het verruimen van deze intervallen. De capaciteit voor HRA kan worden vergroot door meer personeel te trainen in het uitvoeren van HRA en *primaire* screening toe te passen, waardoor *secundaire* screening middels HRA alleen ingezet wordt op indicatie. In de afwezigheid van adequate HRA-capaciteit treft het de aanbeveling om de groepen met het hoogste risico op anuscarcinoom eerst te screenen, gevolgd door de hoog risicogroepen met een lagere incidentie anuscarcinoom. Belangrijke kanttekening hierbij is dat er weinig kosten-effectiviteitsstudies verricht zijn naar anale HSIL-screening. Voor MSMLWH boven de 35 jaar lijkt anuscarcinoomscreening in de VS kosteneffectief. Onderzoek naar kosteneffectiviteit van screening bij andere hoog risicogroepen ontbreekt. (Stier, 2024; Deshmukh, 2025).

3. Een eerste screening op anale HSIL bestaat idealiter uit twee stappen:
- 1) *Primaire* screening (swab based) bestaat uit een drietal onderdelen:
 - a. Anamnese
 - b. Digital anal rectal examination (DARE)
 - c. Anale swab afname*

a+b) Met gerichte anamnese en een digital anal rectal examination (DARE) zijn nagenoeg alle anuskankers te detecteren. Deze onderdelen mogen niet ontbreken bij screening op anuscarcinoom (Berry, 2014; Hillman 2019; Rozemeijer, 2025)

c) Een anale swab kan als losse test ('single-test') op hoog risico HPV (hrHPV), of voor cytologie worden gebruikt, of voor een combinatie ('co-testing' of 'two-step testing') van beide testen. Afhankelijk van de gekozen afkapwaarden voor verwijzing, kan één positieve test of kunnen twee positieve testen leiden tot verwijzing voor *secundaire screening* (HRA). Bij één of twee negatieve testen kan de cytologie/hrHPV test na 1-3 jaar herhaald worden. De optimale testfrequentie na een negatieve test is nog niet vastgesteld. (Clarke, 2022; Rozemeijer, 2025)

De verschillende triage algoritmes voor primaire screening en afkapwaarden van de testen bepaalt het percentage dat voor *secundaire* screening wordt doorgestuurd.

5 Bijvoorbeeld: 'co-testing' met cytologie (afkapwaarde \geq ASCUS) en aanvullend hrHPV typering (types 16, 18 en *other*) detecteert 96% van alle anale hooggradige squameuze intra-epitheliale laesies (HSIL) bij MSM met hiv, waar alleen 'single-testing' met hrHPV 86% van alle anale HSIL detecteert. (Clarke, 2022; Rozemeijer, 2025).

2) *Secundaire screening (HRA)*

10 *Secundaire screening* bestaat uit de 'gouden standaard' Hoge Resolutie Anoscopie (HRA) voor het visueel inspecteren van het peri en intra-anaal gebied met een colposcoop met voldoende vergrotingscapaciteit voor het gericht afnemen van biopsies van afwijkingen die verdacht zijn voor HSIL. De IANS richtlijnen beschrijven de vereisten voor een juiste uitvoering van DARE, HRA en de kwaliteitscontrole (Hillman, 2016; Hillman, 2019).

15 Voor betrokken zorgverleners wordt aanbevolen om voor waarborging van de kwaliteit van zorg op het gebied van vroege opsporing en preventie van anuscarcinoom zich aan te sluiten bij het Landelijke HRA Overleg en zich aan te sluiten bij de Nederlandse Vereniging voor Anuscarcinoom Preventie (NVAP).

20 Samenvattend: Screening- en behandeling van anale HSIL voorkomt anuscarcinoom en leidt tot vroeg detectie van anuscarcinoom met betere behandel uitkomsten als gevolg. Echter, screening op anale HSIL is belastend voor de patiënt. Hoge resolutie anoscopie (HRA) is een tijdrovend, kostbaar en technisch uitdagend onderzoek dat een leercurve kent. Er is daarnaast ten tijde van schrijven een number needed to treat (NNT) van 438 patiënten met anale HSIL om één anuscarcinoom te voorkomen. Er moet voor een lagere NNT eerst meer
25 onderzoek gedaan worden naar testen die HSIL met grote kans op progressie naar anuscarcinoom kunnen onderscheiden van HSIL die spontaan in regressie gaat of geen progressie zal vertonen. Heden wordt voor dit vraagstuk de rol van methylatiemarkers als extra triage tool onderzocht. Tenslotte is ten tijde van schrijven ook onvoldoende
30 screeningscapaciteit in Nederland om alle hoog risicopatiënten te screenen.

Kwaliteit van bewijs

35 De kwaliteit van bewijs voor mortaliteit is zeer laag. Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de interventie op de cruciale uitkomstmaat. Een GRADE-beoordeling voor anaal carcinoom is niet uitgevoerd dus de kwaliteit van bewijs kan niet worden getoetst. De kwaliteit van bewijs voor ziekteprogressie is laag. Dit betekent dat we onzeker zijn over het gevonden effect van de interventie op de cruciale uitkomstmaat.

Er is afgewaardeerd vanwege

- 40 • Indirectheid: vanwege de behandelingsgroepen in de studie verschilden van de behandelings- en vergelijkingsgroep zoals gedefinieerd in de PICO.
- Imprecisie: vanwege een gebrek aan events.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

45 HRA is een invasieve procedure; bij onderzoek naar de belasting van de procedure, kwam naar voren dat HRA gemiddeld goed wordt verdragen door zowel mannen als vrouwen ten aanzien van acceptatie en pijn (De-Maso, 2018). Om die reden is de aanbeveling om HRA te verrichten bij patiënten met een indicatie voor screening. Een voordeel van HRA is dat detectie van anale HSIL-behandeling mogelijk maakt en daarmee anuscarcinoom kan voorkomen. Verder kan er met HRA vroeg detectie van anuscarcinoom plaatsvinden wat
50 tijdige behandeling van anuscarcinoom mogelijk maakt met als uitkomst een betere levensverwachting en een afname van late morbiditeit na behandeling (Van der Zee, 2023).

Een nadeel van anale HSIL-behandeling is dat het merendeel van de patiënten die behandeld wordt, zonder behandeling ook nooit anuscarcinoom had gekregen. Een goede uitleg over de voor- en nadelen (informed consent) van screening en behandeling versus de actief monitoring van anale HSIL zijn belangrijk bij het maken van een weloverwogen beleid (shared decision making).

Kostenaspecten

Er zijn weinig kosteneffectiviteit studies verricht naar anale HSIL-screening. Voor MSMLWH boven de 35 jaar lijkt levenslange anuscarcinoomscreening in de VS kosteneffectief, gebaseerd op driejaarlijkse cytologie testen met een 'willingness to pay (WTP) \$100.000 tot \$150.000 per quality adjusted life years (QALY)'. Onderzoek naar kosteneffectiviteit van screening bij andere hoog risicogroepen ontbreekt. (Stier, 2024; Deshmukh, 2025). De verwachting is dat gerichte screening en behandeling van die patiënten met anale HSIL met het hoogste risico op progressie, op lange termijn tot een kostenreductie zal leiden.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie (anale HSIL en anuscarcinoom screening) leidt tot een toename van gezondheidsgelijkheid, want hoog risicogroepen hebben een 15-70 keer zo groot risico op het ontwikkelen van anuscarcinoom. Screening leidt tot vroegere opsporing van anuscarcinoom wat eerdere behandeling mogelijk maakt en tot betere uitkomsten leidt. Daarnaast kan behandeling van anale HSIL-progressie naar anuscarcinoom voorkomen. Hiervoor is het essentieel dat alle hoog risicopatiënten en patiënten met alarmsymptomen van anuscarcinoom tijdig worden doorverwezen voor screening.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

De screening lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Het onderzoek is invasief maar er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Bij de interventie spelen duurzaamheidsaspecten een rol, aangezien screening met behulp van HRA een energie intensief onderzoek is. Selecteren van de hoog risicopatiënten op basis van primaire screening zorgt voor doelmatig gebruik van materialen. Effectieve screening zorgt voor vroege detectie van carcinomen en kan daarmee ook late morbiditeit na behandeling zoals bijv. anale incontinentie na chemoradiatie in sommige situaties voorkomen, wat bijv. ook chronisch verbruik van incontinentiematerialen kan reduceren. Daarmee lijken de aanbevelingen duurzaam.

Haalbaarheid

De haalbaarheid van de beschreven screening voor de diverse hoog risicogroepen hangt af van het aantal klinieken dat HRA aanbiedt, het aantal anale uitstrijken dat een lab kan analyseren en het aantal hoge resolutie anoscopisten dat opgeleid is. Op dit moment is het aantal klinieken dat primaire screening en HRA aanbiedt te beperkt en kan niet elke hoog risicopatiënt middels HRA gescreend worden. Primaire screening kan echter ook in de afwezigheid van lokale faciliteiten voor HRA ingezet worden. Als blijkt dat HRA geïndiceerd is, en de betreffende kliniek geen HRA aanbiedt, dan is doorverwijzing naar een HRA-kliniek geadviseerd. Wachtlijsten voor HRA kunnen op basis van prioritering voor patiënten met het hoogste risico ingedeeld worden.

Verkeerslichtanalyse en Implementeren- en Agenderen-tabel

- In de huidige module is de kennis vanuit wetenschappelijk onderzoek en zijn overwegingen vanuit de klinische praktijk geduid. De richtlijnmodule komt terecht in de cyclus van kennistoepassing en kennisontwikkeling. We richten ons nu op de aanbeveling in de context van de huidige praktijk. We beschrijven in de Implementeren-tabel of er implementatie-uitdagingen spelen. Het in kaart brengen van belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie kan helpen om passende vervolgstappen te nemen. We beschrijven in de Agenderen-tabel of er na het duiden van de kennis nog kennisvragen zijn en hoe zorgevaluatie onderzoek de kennisvraag kan oplossen. Kennisvragen die worden geïnterviewd bij richtlijnen worden meegenomen bij de ontwikkeling van kennisagenda's die worden opgesteld door wetenschappelijke verenigingen.
- 10 Zo werken we toe naar een doorstroom van geduide kennis naar implementatie in de praktijk en levert het onderwerpen voor zorgevaluatie onderzoek op.

15 Verkeerslichtanalyse

Kruis aan		
	ROOD	Sterke aanbeveling tegen, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ¹
x	ORANJE	Aanbeveling waar geen passend bewijs is voor gehele populatie <ul style="list-style-type: none"> • Sterke aanbeveling tegen (geen passend bewijs voor gehele populatie en subpopulaties/ condities) • Conditionele aanbeveling (geen passend bewijs voor gehele populatie, maar wel passend bewijs voor een subgroep/-conditie (overweging))
	GROEN	Sterke aanbeveling voor, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ^{1,2}

¹ Er kan ook sprake zijn van passend bewijs bij een low of very low GRADE; bijvoorbeeld omdat er overwegingen zijn die zwaarwegend zijn in het aanbevolen beleid.

- 20 ² Deze categorie geldt ook indien er passend bewijs is waaruit blijkt dat er geen voorkeur is voor één van de onderzochte interventies/diagnostiekmethoden/verwijspaden, voorbeeld: twee chirurgische technieken zijn even effectief, hebben vergelijkbare complicatierisico's, keuze is afhankelijk van het besluit dat de chirurg samen met de patiënt maakt.

(De-)Implementatietabel

Vraag	Antwoord: Kruis aan en licht toe/ beschrijf	Toelichting keuze:
11. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	Ongewenste praktijkvariatie	
	Nieuwe evidentie	
	Anders	
12. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	X < 1000	
	< 5000	
	5000-40.000	
	> 40.000	
13. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere	Ja	
	X Nee	

richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?			
14. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:		Belemmerende factoren	Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	X	Weinig kennis bij specialisten over noodzaak tot verwijzing voor screening hoog risicogroepen (nefrologen, gynaecologen etc.)	-
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	X	Te weinig specialisten zijn momenteel opgeleid tot HR-Anoscopist wat tot wachtlijsten leidt	
Patiënt/ cliënt (naasten)			
Sociale context	X	Er is veel stigma rondom het onderwerp	
Organisatorische context			- Oprichting NVAP
Financiële en juridische context			
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan)		A	B
		Patiënt/ cliënt (naaste)	
	X	Professional	Verwijzen voor screening
		Beroepsvereniging, nl	
B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? <i>Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.</i>	X	Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	Faciliteiten toestaan voor HRA-screening
	X	Zorgverzekeraars/ NZa	Adequate vergoeding voor swab screening (primaire screening) en secundaire screening (HRA) ongeacht specialisme

		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Anders	
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?		< 1 jaar	
	X	binnen 2-3 jaar	
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT-systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>	X	Ja	
		Nee	
18. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. <i>Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.</i>	X	Ja *	Alle hoog risicopatiënten moeten doorverwezen worden voor screening vanuit de diverse disciplines. Dit behoeft goede implementatie en kennis bij de diverse specialisten die deze patiënten moeten doorverwijzen
		Nee	

*Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

5

10

Agenderen-tabel

Vraag	Antwoord	Vul in
	Kruis aan	

A1. Is onderzoek wenselijk om de <u>uitgangsvraag</u> of <u>zoekvraag</u> (met meer/voldoende zekerheid) te kunnen beantwoorden?	X	Nee
		Ja
A2. Wat is de kennisvraag?	Kennisvraag	[tekst] ^{a)}
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A3. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A4. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk
	Toelichting	[tekst]
A5. Zijn er een andere kennisvragen naar voren gekomen die passen bij het <u>onderwerp van de module</u>, maar niet hetzelfde zijn als de uitgangs- of zoekvraag en waar <i>geen</i> passend bewijs voor is? <i>Bijvoorbeeld:</i> het onderwerp van de module is 'Behandeling van aandoening X', waarin behandeling A en behandeling B met elkaar worden vergeleken. De voor- en nadelen van behandeling C ten opzichte van A en/of B is dan nog een openstaande kennisvraag als hier geen passend bewijs voor is. Het past wel bij het onderwerp van deze module en de resultaten van zorgevaluatie onderzoek zouden wel in deze module geduid kunnen worden.	X	Nee
		Ja
A6. Wat is de kennisvraag?	Kennisvraag	[tekst] ^{a)}
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A7. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}

A8. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk:
	Toelichting	[tekst]

- 5 a) Formuleer hier de kennisvraag als een onderzoeksvraag. Dit kan de zoekvraag zijn, maar kan ook afwijken. Om het juiste onderzoek te doen is het van groot belang dat de kennisvragen scherp geformuleerd worden, in de vorm van een PICO. Uitgangspunt is dat een kennisvraag met één zorgevaluatie onderzoek opgelost kan worden.
- b) Beschrijf in 2 à 3 zinnen waarom dit een relevante kennisvraag is.

Literatuur

- Berry JM, Jay N, Cranston RD, Darragh TM, Holly EA, Welton ML, Palefsky JM. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. *Int J Cancer*. 2014 Mar 1;134(5):1147-55. doi: 10.1002/ijc.28431. Epub 2013 Sep 14. PMID: 23934991.
- 5
- Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, de Pokomandy A, Eason AM, Stier EA. 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. doi: 10.1002/ijc.33185. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32621759; PMCID: PMC7689909.
- 10
- Deshmukh AA, Damgacioglu H, Sigel K, Palefsky JM, Clarke MA, Wentzensen N, Nyitray AG, Ortiz AP, Lin YY, Chiao EY, Stier E, Jay N, Gaisa M, Liu Y, Meissner EG, Lazenby G, Giuliano AR, Goldstone SE, Clifford GM, Sonawane K, Chhatwal J. Screening for Anal Cancer Among Men Who Have Sex With Men With HIV: Benefits, Harms, and Cost-Effectiveness Analyses. *Ann Intern Med*. 2025 Jul;178(7):975-986. doi: 10.7326/ANNALS-24-01426. Epub 2025 Jun 17. PMID: 40523287.
- 15
- European AIDS Clinical Society (EACS). *EACS Guidelines version 12.1, November 2024. Part II: Prevention & Management of Co-morbidities and Other Topics: 1. Cancer – Cancer: Screening Methods* [Internet]. Brussels: EACS; 2024 [cited 2025 May 25]. Available from: <https://eacs.sanfordguide.com/eacs-part2/cancer/cancer-screening-methods>
- 20
- Esser S, Kreuter A, Oette M, Gingelmaier A, Mosthaf F, Sautter-Bihl ML, Jongen J, Brockmeyer NH, Eldering G, Swoboda J, Postel N, Degen O, Schalk H, Jessen A, Knechten H, Thoden J, Stellbrink HJ, Schafberger A, Wieland U. German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015 Dec;13(12):1302-19. doi: 10.1111/ddg.12726. PMID: 26612810.
- 25
- Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, Goldstone S, Law C, Palefsky J, Barroso LF, Stier EA, Bouchard C, Almada J, Jay N. 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. doi: 10.1097/LGT.0000000000000256. PMID: 27561134.
- 30
- Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, Rosa-Cunha I, Arons A, Pugliese JC, Vena D, Sparano JA, Wilkin TJ, Bucher G, Stier EA, Tirado Gomez M, Flowers L, Barroso LF, Mitsuyasu RT, Lensing SY, Logan J, Aboulafia DM, Schouten JT, de la Ossa J, Levine R, Korman JD, Hagensee M, Atkinson TM, Einstein MH, Cracchiolo BM, Wiley D, Ellsworth GB, Brickman C, Berry-Lawhorn JM; 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. doi: 10.1056/NEJMoa2201048. PMID: 35704479; PMCID: PMC9717677.
- 35
- 40
- Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. *Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV* [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, Infectious Diseases Society of America; 2024 [cited 2025 May 25]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>
- 45
- 50

Richel O, De Vries HJ, Dijkgraaf MG, Van Noesel CJ, Prins JM. Risk Factors for the presence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ men who have sex with men. PLoS One. 2013 Dec 18;8(12):e84030. doi: 10.1371/journal.pone.0084030. PMID: 24367625; PMCID: PMC3867484.

5

Rozemeijer K, Dias Gonçalves Lima F, Kuyvenhoven EJ, de Vries HJC, Steenberg 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. doi: 10.1002/ijc.70046. Epub 2025 Aug 5. PMID: 40762633; PMCID: PMC12496001.

10

Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, Cavallari EN, Fink V, Barroso LF, Clifford GM, Cuming T, Goldstone SE, Hillman RJ, Rosa-Cunha I, La Rosa L, Palefsky JM, Plotzker R, Roberts JM, Jay N. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. Int J Cancer. 2024 May 15;154(10):1694-1702. doi: 10.1002/ijc.34850. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38297406.

15

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 nationwide cohort study. Lancet HIV. 2023 Feb;10(2):e97-e106. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00368-X. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36640800.

20

Module 2 – Verantwoording

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#). Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Initiatief

Cluster onderste tractus digestivus

10 Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Oncologie onderste tractus digestivus bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

Cluster- stuurgroepleden

- Prof. dr. M.P.W. (Martijn) Intven, radiotherapeut-oncoloog, UMC Utrecht, voorzitter, NVRO
- Dr. M. (Monique) Maas, radioloog, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam, NVvR

Betrokken cluster- expertisegroepleden

- Dr. M.J. (Mark) Roef, nucleair geneeskundige, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven, NVNG
- E.J. (Esther) Kuyvenhoven, verpleegkundig specialist, Amsterdam UMC, V&VN

Met ondersteuning van

- Dr. M. (Merel) Wassenaar, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. T. (Thibaut) Dederen, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- J. (Joline) Rohof, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. S. (Sarah) van Duijn, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- A. (Alies) Oost, informatiespecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

45

Tabel 1 Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke en financiële belangen	Persoonlijke relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restricties

<i>Intven</i>	Radiotherapeut-Oncoloog UMC Utrecht Voorzitter werkgroep	Voorzitter Nederlandse Vereniging voor radiotherapie en Oncologie, onbetaald - Lid redactieraad NTVO, onbetaald	Geen	Geen	KWF - Pancreascarcinoom - Projectleider	Geen	Geen	15-07-2024	Geen
<i>Maas</i>	Radioloog bij NKI-AVL	PI van een KWF-project: Defining a near complete response after neoadjuvant therapy in rectal cancer.	Geen	Geen	Meerdere klinische multicenter trials: - KWF - COLOPEC-2: vroegdetectie peritoneale metastasen CRC - Projectleider - KWF - BIOPEX-2: transpositielap voor sluiting perineale wond APR voor rectumcarcinoom - Projectleider - KWF - IMARI: preventie en optimale behandeling naadlekkage na rectumcarcinoom resectie - Projectleider - KWF - Predictiemodel longlaesies bij CRC - Projectleider - KWF - Snapshot complex coloncarcinoom - Geen projectleider	Geen	Geen	11-04-2023	Geen

Kuyvenhoven	Verpleegkundig specialist AGZ	Voorzitter international anal neoplasia society-Europa	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	2-11-2023	Geen
Roef	Nucleair geneeskundige in het Catharina Ziekenhuis Eindhoven	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	6-11-2023	

Module 2 Beeldvormende diagnostiek bij primaire presentatie anuscarcinoom

Uitgangsvraag

- 5 Wat is het optimale beeldvormende protocol voor primaire stadiering en radiotherapieplanning van het anuscarcinoom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- 10
1. Wat is de plaats van MRI met diffusion weighted imaging (DWI) en/of F18-FDG PET/CT naast CT als standaard modaliteit voor primaire stadiering en bij welke patiënten?
 2. Welke items dienen in een gestructureerd verslag te worden opgenomen?
 3. Welke modaliteit is het meest geschikt om radiotherapieplanning op te baseren?

15 Aanbevelingen

Gebruik voor primaire locoregionale stadiering van anuscarcinomen klinisch onderzoek in combinatie met MRI met 2D T2-gewogen series in 3 richtingen (coupedikte ≤ 3 mm) met DWI (b-waarde $\geq b800$).

Verricht een (plannings-) F18-FDG PET/CT vanaf cT2N0 voor primaire stadiering volgens standaard F18-FDG PET protocol in combinatie met low dose CT.

Verricht een CT-thorax-abdomen met contrast voor cT1 tumoren of indien F18-FDG PET/CT niet beschikbaar is.

Verricht alleen echografie van de liezen met zo nodig cytologische punctie indien er twijfel is over vergrote of verdachte lymfeklieren op basis van CT, MRI of F18-FDG PET/CT.

Voor de beslissing om het radiotherapieveld zo nodig uit te breiden in verband met verdachte lymfeklieren, zijn de bevindingen op F18-FDG PET/CT leidend.

Maak een gestructureerd verslag conform checklist (zie [Overwegingen](#)).

Waarom deze aanbeveling?

- 20 Adequate beeldvorming is van groot belang om de juiste behandelstrategie te kunnen kiezen. De keuze voor de juiste modaliteit is dan ook belangrijk. De aanbevelingen zijn gebaseerd op literatuur en andere consensusdocumenten en gedeeltelijk gebaseerd op expert opinion.

Eindoordeel:

- 25 Sterke aanbeveling voor diagnostiek middels MRI en F18-FDG PET/CT

Inleiding

- 30 Om de uitgebreidheid van een anuscarcinoom vast te stellen is beeldvormende diagnostiek cruciaal. De inschatting van de locoregionale uitbreiding op MRI, maar ook de aanwezigheid kliermetastasen en afstandsmetastasen op F18-FDG PET/CT en CT-thorax-abdomen bepalen het beleid. In de huidige praktijk is er nog variatie in het gebruik van de verschillende beeldvormende technieken. Doorgaans wordt MRI gebruikt voor de locoregionale stadiering, maar voor beoordeling van de lymfeklieren en afstandsmetastasen worden

wisselend echografie van de liezen, CT-thorax/abdomen en/of F18-FDG PET/CT gebruikt. De huidige module bespreekt de verschillende modaliteiten en hun waarde voor diagnostiek en doet aanbevelingen over welke modaliteiten gebruikt dienen te worden voor TNM-stadiëring van het anuscarcinoom.

5

Introduction (English)

To determine the extent of anal carcinoma, imaging is essential. The assessment of locoregional tumor spread on MRI, as well as the detection of lymph node metastases and distant metastases on F18-FDG PET/CT and contrast enhanced chest–abdominal CT, guides treatment decisions. However, in current practice, there is variation in the use of different imaging techniques. MRI is generally used for locoregional staging, but for the evaluation of lymph nodes and distant metastases, groin ultrasonography, contrast-enhanced chest/abdominal CT, and/or F18-FDG PET/CT are used inconsistently. This module reviews the various imaging modalities and their diagnostic value and provides recommendations for the use of modalities in TNM staging of anal carcinoma.

10

15

Search and select

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. The databases were searched with relevant search terms for the entire guideline ‘Anuscarcinoom’ up to November 22, 2023. The detailed search strategy is listed under the tab ‘Literature search strategy’. The systematic literature search resulted in 2492 hits. For this chapter, no studies were selected based on title and abstract screening. The working group members included guidelines and recent literature based on their knowledge regarding this subject.

20

25

Table 1. PICO primaire stadiëring lokale tumoruitbreiding

Patients	Anuscarcinoom ten tijde van primaire stadiëring
Intervention	F18-FDG PET/CT of PET/CT of MRI of CT
Control	CT-thorax-abdomen (met i.v. contrast) of echo liezen
Outcomes	Sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde, nauwkeurigheid, beleidsconsequenties (door up- en downstaging)

Table 2. PICO radiotherapieplanning

Patients	Anuscarcinoom met indicatie voor radiotherapie ten tijde van primaire stadiëring
Intervention	F18-FDG PET-CT, MRI, CT met i.v. contrast
Control	CT (zonder contrast)
Outcomes	Beleidsconsequenties (aanpassen bestralingsplan)

30

Relevant outcome measures

Not applicable.

Search and select (Methods)

Not applicable.

35

Summary of literature

Description of studies

Not applicable.

Results

Not applicable.

5 Summary of Findings

Not applicable.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NI)

10 *Samenvatting uit literatuur en internationale consensusdocumenten of richtlijnen in relatie tot de plaats van MRI en/of F18-FDG PET/CT naast CT en de verslaglegging hiervan:*

Primaire stadiering (deelvraag 1 en 2)

15 Voor het beantwoorden van de vragen over 1) de plaats van MRI (inclusief) en/of F18-FDG PET/CT naast CT en 2) de inhoud van een gestructureerd verslag, is gebruik gemaakt van internationale richtlijnen, recente, bij de werkgroep bekende, literatuur en expertconsensus. Er is geen systematische literatuursearch en -analyse verricht aangezien de vraag zich daar slechts in zeer beperkte mate voor leent. Bijgevolg kon er geen GRADE worden toegepast.

20 *Internationale consensusdocumenten*

De ESMO-richtlijn (Rao, 2021) adviseert om de uitgebreidheid van de tumor te evalueren met klinisch onderzoek en daarnaast een hoge resolutie MRI te verrichten. Hierbij is met name de T2-gewogen MRI van belang om de locoregionale uitgebreidheid van zowel de primaire tumor als regionale lymfeklieren te beoordelen. Daarnaast is een CT-thorax-abdomen met intraveneus contrast (in portaal-veneuze fase) noodzakelijk om eventuele afstandsmetastasen te identificeren. Bij vergrote klieren kan aanvullend echografie van de liezen met cytologische punctie worden verricht. F18-FDG PET/CT kan worden overwogen voor stadiering, met name voor beoordeling van inguinale klieren en heeft mogelijk ook toegevoegde waarde voor cT2-T4 tumoren.

30 De NCCN-richtlijn (Benson, 2023) adviseert naast klinisch lichamelijk onderzoek en anoscopie een CT met intraveneus contrast of MRI van het bekken voor beoordeling van de lymfeklieren. Het cT-stadium dient primair geëvalueerd te worden door middel van lichamelijk onderzoek, maar beeldvorming kan hierbij aanvullende informatie geven. Voor het opsporen van metastasen wordt een CT-thorax-abdomen met intraveneus contrast geadviseerd. PET-CT of PET-MRI kan worden gebruikt ter bevestiging van de stadiering. Echter wordt PET-CT niet gezien als vervanging van een diagnostische CT.

Systematische reviews

40 In de meest recente meta-analyse van Mirshahvalad (2023) was de sensitiviteit van PET hoger dan die van CT voor detectie van de primaire tumor (95% (95% BI 93-98%, 16 studies) versus 64% (95% BI 59-70%, 6 studies), $p < 0,01$). Ook voor klierstadiëring werd een hogere sensitiviteit gevonden voor PET (98% (95% BI 95-100%, 2 studies) dan voor CT (75% (95% BI 64-85%, 6 studies) ($P < 0,01$), terwijl de specificiteit vergelijkbaar was (97% (95% BI 93-100%) versus 93% (86-100%), $p = 0,55$). Wanneer klierstadiëring middels PET werd vergeleken met histopathologie als gouden standaard (7 studies) bedroeg de sensitiviteit 86% (95% BI 42-98%) en de specificiteit 79% (95% BI 69-86%). Dit geeft aan dat PET een lymfeklierpunctie niet kan vervangen.

50 In een eerdere meta-analyse van Mahmud (2017) werden slechts 2-5% extra afstandsmetastasen gevonden met PET t.o.v. conventionele stadiëring (4 studies), terwijl de

gepoolde PET sensitiviteit en specificiteit voor lymfekliermetastasen en/of metastasen op afstand respectievelijk 90% (95% BI 82-100%) en 95% (95% BI 90-98%) bedroegen (14 studies, n=736). Samengevat leidt toevoeging van PET aan conventionele imaging (CT of CT+MRI) tot 5-38% upstaging en 8-27% downstaging (11 studies).

5

Met betrekking tot het MRI-protocol werd in een consensus document van de Amerikaanse Vereniging voor Abdominale radiologie aanbevolen dat een MRI-protocol zou moeten bestaan uit T2-gewogen series in meerdere richtingen (slice thickness ≤ 3 mm) en een diffusie-gewogen opname. Dit panel adviseerde ook MRI als primaire aanbevolen modaliteit, maar de meerderheid adviseerde PET-CT voor klierstadiëring als eerste keus. (SAR)

10

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Beeldvorming bij primaire stadiëring

15

Voor adequate primaire stadiëring is het van belang dat zowel de locoregionale uitbreiding als eventuele metastasen zorgvuldig worden beoordeeld. Hierbij vormt klinisch onderzoek de basis, aangevuld met MRI met diffusie-gewogen series (DWI=diffusion-weighted imaging) voor de locoregionale beoordeling van de primaire tumor en regionale lymfeklieren. Vanaf cT2N0 verdient een (plannings-) F18-FDG PET/CT de voorkeur voor de primaire stadiëring, terwijl een CT-thorax-abdomen met intraveneus contrast in portaal veneuze fase wordt ingezet voor het opsporen van afstandsmetastasen bij cT1N0 tumoren en als alternatief wanneer F18-FDG PET/CT niet beschikbaar is. Echografie van de liezen wordt alleen verricht bij twijfel of bij vergrote of verdachte klieren op CT, MRI of F18-FDG PET/CT waarbij laagdrempelig een cytologische punctie wordt verricht. Zoals in de ESMO-richtlijn beschreven wordt het volgende MRI-protocol geadviseerd: sagittale, axiale en coronale T2-gewogen MRI en axiale DWI. De coupedikte van de axiale en coronale T2-gewogen series dient ≤ 3 mm te zijn. Verder wordt aanbevolen om een axiale T1 of T2 serie met groot field of view te maken, waarbij het hele lymfe drainagegebied afgebeeld wordt (van liezen tot aortabifurcatie). T1 heeft als voordeel dat eventuele bij bevindingen in bijv. het skelet betere kunnen worden gekarakteriseerd. De geadviseerde scanhoek is haaks op (axiaal) en parallel aan (coronaal) de tumor-as. Indien nodig (bijv. als de tumor zich ter hoogte van de anorectale overgang ligt) ter beoordeling van de lokale uitbreiding kan een aanvullende axiale of coronale serie worden toegevoegd van het anale kanaal. De DWI heeft als hoogste b-waarde b800 of b1000. Indien er sprake is van (of verdenking op) een fistel kan additioneel een aanvullende axiale T2 serie met vetonderdrukking worden vervaardigd en in geval van verdenking op abces kan een T1-serie met gadolinium contrast worden overwogen.

20

25

30

35

Anuscarcinomen presenteren zich doorgaans als een massa met intermediaire signaalintensiteit, meestal iets hoger dan bij rectumcarcinoom. Het afgrenzen van het anuscarcinoom kan lastig zijn. De DWI is dan zeer behulpzaam om de tumor te identificeren, aangezien anuscarcinomen sterke diffusierestrictie vertonen.

40

Op MRI dient te worden beschreven waar de tumor zich bevindt, aangezien de behandeling kan verschillen, bijvoorbeeld als een kleine tumor zich op de anale marge bevindt (de (gepigmenteerde) huid rond de distale anus) kan een lokale excisie worden overwogen.

45

Aangezien de grootte van de tumor zeer bepalend is voor het cT-stadium (onderscheid: cT1 < 2 cm, cT2 2-5cm, cT3 > 5 cm), is het van belang de grootste afmeting vast te stellen (let op: de afmeting kan in axiale, coronale of sagittale richting het grootst zijn). Een T4 stadium dient te worden toegekend wanneer er sprake is van invasie in een ander orgaan. Hierbij wordt er expliciet niet gesproken T4-stadium bij invasie in rectum, sphinctercomplex, peri-anale huid of peri-anale/peri-rectale fossa. Klierstadiëring is uitdagend aangezien er geen goede criteria zijn. In de literatuur worden verschillende afkapwaarden gerapporteerd voor lymfeklieren (die verschillend zijn per lymfeklierregio), maar allemaal leiden ze inherent tot

50

5 zowel foutpositieve als fout negatieve bevindingen. F18-FDG PET/CT heeft voor klierstadiëring een hogere accuratesse in vergelijking met CT maar heeft ook zijn beperkingen, die toenemen met het kleiner worden van de betreffende lymfeklieren qua afmetingen. Aanvullende intensiteits- (SUV) metingen bieden hier geen oplossing. Naast lymfeklierstadiëring is F18-FDG PET/CT tevens de meest accurate beeldvormende techniek voor het opsporen van afstandsmetastasen.

Standaard verslag

10 Het gebruik van een standaardverslag wordt sterk aanbevolen. Een standaard verslag dient de volgende items te bevatten:

1. Primaire tumor:

- 15
- a. Locatie van de tumor: anale kanaal of anale marge; locatie aan de hand van de klokpositie; proximale/middelste/distale 1/3 deel van het anale kanaal
 - b. Afmeting van de tumor: bekijk alle vlakken om de maximale afmeting te bepalen
 - c. Uitbreiding van de tumor: beschrijf of en welke lagen van het sphinctercomplex/bekkenbodem betrokken zijn, benoem aan- of afwezigheid van invasie van omliggende structuren (indien van toepassing)

20 2. Klieren:

- a. Aantal (potentieel) verdachte klieren
- b. Locatie van de (potentieel) verdachte klieren
- c. Benoem eventuele M+ klieren die binnen het field of view van de MRI vallen (verdachte klieren langs de a. iliaca communis or langs de aorta(bifurcatie))

25 3. Overige bevindingen

- a. Andere M+ ziekte (bijv. botmetastasen)
- b. Complicaties (bijv. abces/fistel)
- c. Overige nevenbevindingen

30 4. Conclusie:

- a. Geef het cTN-stadium en noem de locatie van de primaire tumor en evt. verdachte klieren
- b. Benoem de aangedane omliggende structuren (indien van toepassing)
- c. Benoem evt. M+ locaties (indien van toepassing)
- d. Benoem complicaties (indien van toepassing)

35 *Internationale consensusdocumenten, richtlijnen, systematische reviews en meta-analyses met betrekking tot planning radiotherapie:*

Planning radiotherapie (deelvraag 3)

40 Voor het beantwoorden van de vraag over de meest geschikte modaliteit om radiotherapie planning op te baseren is eveneens gebruik gemaakt van internationale richtlijnen, recente, bij de werkgroep bekende, literatuur en expertconsensus. Er is geen systematische literatuursearch en -analyse verricht aangezien de vraag zich daar slechts in zeer beperkte mate voor leent. Bijgevolg kon er geen GRADE worden toegepast.

45 De ESMO-richtlijn geeft aan dat MRI behulpzaam kan zijn om het radiotherapieveld te bepalen met betrekking tot de uitbreiding tot welk niveau van sacrale wortels. Daarnaast kan PET-CT worden overwogen voor radiotherapieplanning. De NCCN-richtlijn geeft eveneens aan dat PET-CT kan worden overwogen voor radiotherapieplanning, maar ook dat PET-MRI hiervoor kan worden gebruikt.

50

Systematische reviews

Door toevoeging van PET/CT aan conventionele imaging worden ook afwijkingen gevonden die niet leiden tot een verandering in TNM-stadiëring, maar wel tot wijzigingen in het behandelplan. Het betreft dan voornamelijk de grootte van het radiotherapieveld of de toe te dienen dosis. In de meeste recente meta-analyse van Albertsson (2018) werd gerapporteerd dat PET/CT ten opzichte van CT in 13-43% van de patiënten leidde tot wijziging van de target definitie (9 studies). Voor radiotherapie op inguinale lymfkliermetastasen werd een intensivering in 15% en een vermindering in 9% van de patiënten gerapporteerd (5 studies). Dit komt overeen met 13-59% wijziging van het radiotherapieplan in de eerdere meta-analyse van Mahmud (2017) en pleit voor toevoeging van PET/CT aan de routine work-up van deze patiënten.

Internationale studies

Rusten (2017) vergeleken PET-CT en MRI voor de radiotherapie delineatie van gross tumour volume en vond dat er een hoge overeenkomst is tussen beide modaliteiten. Bij delineatie op basis van MRI werd er structureel een iets groter volume ingetekend (mediaan 4 cm³) dan met PET-CT. De interobserver reproduceerbaarheid was iets lager voor PET-CT dan MRI. Beide verschillen waren echter klein, waardoor het niet te verwachten is dat dit enige klinische impact heeft.

Manafi-Farid (2020) hebben een directe retrospectieve vergelijking gedaan tussen MRI en PET-CT in 54 patiënten en vonden een behandelaanpassing in 24%. Omdat er geen referentiestandaard was (geen histologische bevestiging van TNM), is de sterkte van het bewijs beperkt, maar de bevindingen zijn wel van waarde. De behandelaanpassingen bestonden met name uit aanpassing van het bestralingsveld (zowel kleine als groter).

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Voor een optimale radiotherapieplanning is het belangrijk dat beeldvorming wordt ingezet om het bestralingsvolume zo nauwkeurig mogelijk in te tekenen. F18-FDG PET/CT is hierbij leidend, omdat toevoeging ervan aan conventionele beeldvorming regelmatig leidt tot aanpassingen van het radiotherapieplan, met name in de omvang van het doelvolume en de toe te dienen dosis. In de praktijk wordt er doorgaans ook een plannings-MRI gemaakt voor de radiotherapie. De radiotherapeut kan dan de informatie van de MRI en F18-FDG PET/CT integreren om zo nauwkeurig mogelijk in te tekenen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Over het algemeen wordt beeldvormende diagnostiek goed verdragen en wordt dit door patiënten wenselijk geacht. Patiënten met claustrofobie kunnen soms echter angstig worden in de MRI. Zowel MRI als F18-FDG PET/CT zijn noodzakelijk voor accurate beoordeling van een anuscarcinoom, waarbij de PET met name meerwaarde heeft ten opzichte van MRI voor de detectie van kliermetastasen en afstandsmetastasen.

Kostenaspecten

F18-FDG PET/CT is doorgaans duurder dan CT of MRI. Daar staat tegenover dat het kan bijdragen aan betere besluitvorming ten aanzien van het behandeltraject. Het is daarom aannemelijk dat de meerwaarde van F18-FDG PET/CT het hogere initiële kostenaspect kan rechtvaardigen.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De aanbeveling is gericht op alle patiënten met een anuscarcinoom. Er wordt geen onderscheid gemaakt op basis van gender, geslacht, etniciteit, woonplaats en

sociaaleconomische status. Daarmee lijkt de aanbeveling geen ongelijkheid te introduceren en de bestaande praktijkvariatie te verminderen.

Aanvaardbaarheid

5 *Ethische aanvaardbaarheid*

Het uitvoeren van F18-FDG PET/CT dan wel andere beeldvorming lijkt aanvaardbaar voor alle betrokkenen er worden geen ethische bezwaren voorzien.

Duurzaamheid

- 10 In de huidige praktijk is er nog variatie in keuze voor beeldvorming, maar er wordt in de verwijscentra voor anuscarcinoom doorgaans al een MRI en F18-FDG PET/CT gemaakt. Er is dus weinig extra belasting ten aanzien van duurzaamheid.

Haalbaarheid

- 15 MRI is in vrijwel alle centra goed toegankelijk. De capaciteit van de MRI (zowel uitvoering als beoordeling) staat wel onder druk in het algemeen (niet specifiek bij het anuscarcinoom), wat in de toekomst de toegankelijkheid kan belemmeren.
- 20 F18-FDG PET/CT is niet in alle ziekenhuizen beschikbaar en kan om organisatorische, logistieke of capaciteitsredenen niet altijd worden uitgevoerd. In situaties waarin F18-FDG PET/CT niet haalbaar is, kan worden uitgeweken naar gangbare alternatieven zoals CT met intraveneus contrast en/of MRI, conform de geldende standaarden. Al verdient F18-FDG PET/CT wel de voorkeur. Gezien het een relatief zeldzame tumor betreft die meestal wordt behandeld in tertiaire verwijscentra, zal dit in de praktijk zelden tot problemen leiden.

25

Verkeerslichtanalyse en Implementeren- en Agenderen-tabel

- In de huidige module is de kennis vanuit wetenschappelijk onderzoek en zijn overwegingen vanuit de klinische praktijk geduid. De richtlijnmodule komt terecht in de cyclus van kennistoepassing en kennisontwikkeling. We richten ons nu op de aanbeveling in de context van de huidige praktijk. We beschrijven in de Implementeren-tabel of er implementatie-uitdagingen spelen. Het in kaart brengen van belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie kan helpen om passende vervolgstappen te nemen. We beschrijven in de Agenderen-tabel of er na het duiden van de kennis nog kennisvragen zijn en hoe zorgevaluatie onderzoek de kennisvraag kan oplossen. Kennisvragen die worden geïnterviewd bij richtlijnen worden meegenomen bij de ontwikkeling van kennisagenda's die worden opgesteld door wetenschappelijke verenigingen.
- 10 Zo werken we toe naar een doorstroom van geduide kennis naar implementatie in de praktijk en levert het onderwerpen voor zorgevaluatie onderzoek op.

15 Verkeerslichtanalyse

Kruis aan		
	ROOD	Sterke aanbeveling tegen, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ¹
X	ORANJE	Aanbeveling waar geen passend bewijs is voor gehele populatie <ul style="list-style-type: none"> • Sterke aanbeveling tegen (geen passend bewijs voor gehele populatie en subpopulaties/ condities) • Conditionele aanbeveling (geen passend bewijs voor gehele populatie, maar wel passend bewijs voor een subgroep/-conditie (overweging))
	GROEN	Sterke aanbeveling voor, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ^{1,2}

¹ Er kan ook sprake zijn van passend bewijs bij een low of very low GRADE; bijvoorbeeld omdat er overwegingen zijn die zwaarwegend zijn in het aanbevolen beleid.

² Deze categorie geldt ook indien er passend bewijs is waaruit blijkt dat er geen voorkeur is voor één van de onderzochte interventies/diagnostiekmethoden/verwijspaden, voorbeeld: twee chirurgische technieken zijn even effectief, hebben vergelijkbare complicatierisico's, keuze is afhankelijk van het besluit dat de chirurg samen met de patiënt maakt.

20

Implementeren-tabel

Vraag	Antwoord: Kruis aan en licht toe/ beschrijf	Toelichting keuze:
11. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	X Ongewenste praktijkvariatie	Richtlijn was sterk verouderd en er bestaat praktijkvariatie
	Nieuwe evidentie	
	Anders	
12. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	X < 1000	
	< 5000	
	5000-40.000	
	> 40.000	
13. Is de aanbeveling onderdeel van een	X Ja	De keuze voor soort diagnostiek hangt mede af van andere informatie en

breder set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?			bepaalt de behandeling, die in andere modules worden besproken.
		Nee	
14. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:		Belemmerende factoren	Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)			
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)			
Patiënt/ cliënt (naasten)			
Sociale context			
Organisatorische context	X	- F18-FDG PET/CT niet overal makkelijk beschikbaar - MRI capaciteit (acquisitie en verslaglegging) staat onder druk (in het algemeen) en daardoor is MRI niet altijd (tijdig) beschikbaar	Alternatieven zijn benoemd. NVvR heeft hiervoor aandacht, maar de verantwoordelijkheid hiervoor ligt overwegend bij de overheid/ziekenhuizen/zorgverzekeraars
Financiële en juridische context			
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de		A	B
	X	Patiënt/ cliënt (naaste)	
	X	Professional	

aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? <i>Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.</i>	X	Beroepsvereniging , nl	
	X	Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	Zie organisatorische context
	X	Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Anders	
I6. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	X	< 1 jaar	
		binnen 2-3 jaar	
I7. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT-systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	
	X	Nee	
I8. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. <i>Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante</i>		Ja *	
	X	Nee	

partijen binnen de zorgpraktijk.			
-------------------------------------	--	--	--

*Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

5

10

Agenderen-tabel

Vraag	Antwoord Kruis aan	Vul in
A1. Is onderzoek wenselijk om de uitgangsvraag of zoekvraag (met meer/voldoende zekerheid) te kunnen beantwoorden?	X	Nee
		Ja
A2. Wat is de kennisvraag?	Kennis- vraag	[tekst] ^{a)}
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A3. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A4. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk
	Toelichting	[tekst]
A5. Zijn er een andere kennisvragen naar voren gekomen die passen bij het onderwerp van de module, maar niet hetzelfde zijn als de uitgangs- of zoekvraag en waar geen passend bewijs voor is? <i>Bijvoorbeeld: het onderwerp van de module is 'Behandeling van aandoening X', waarin behandeling A en behandeling B met elkaar worden vergeleken. De voor- en nadelen van behandeling C ten opzichte van A en/of B is dan nog een openstaande kennisvraag als</i>	X	Nee
		Ja

hier geen passend bewijs voor is. Het past wel bij het onderwerp van deze module en de resultaten van zorgevaluatie onderzoek zouden wel in deze module geduid kunnen worden.		
A6. Wat is de kennisvraag?	Kennisvraag	[tekst] ^{a)}
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A7. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A8. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk:
	Toelichting	[tekst]

5 Literatuur

- Albertsson P, Alverbratt C, Liljegren A, Björkander E, Strandell A, Samuelsson O, Palm S, Hallqvist A. Positron emission tomography and computed tomographic (PET/CT) imaging for radiation therapy planning in anal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Jun;126:6-12. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.013. Epub 2018 Mar 31. PMID: 29759568.
- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Garrido-Laguna I, Grem JL, Hecht JR, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Hussan H, Jeck W, Johung KL, Joseph N, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Maratt J, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stotsky-Himelfarb E, Tavakkoli A, Willett CG, Williams G, Algieri F, Gurski L, Stehman K. Anal Carcinoma, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Jun;21(6):653-677. doi: 10.6004/jnccn.2023.0030. PMID: 37308125.
- Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2017 Dec;90(1080):20170370. doi: 10.1259/bjr.20170370. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28972796; PMCID: PMC6047643.
- Manafi-Farid R, Kupferthaler A, Wundsam H, Gruber G, Vali R, Venhoda C, Track C, Beheshti A, Langsteger W, Geinitz H, Beheshti M. Additional Value of 2-[¹⁸F]FDG PET/CT Comparing to MRI in Treatment Approach of Anal Cancer Patients. *J Clin Med*. 2020 Aug 22;9(9):2715. doi: 10.3390/jcm9092715. PMID: 32842617; PMCID: PMC7563850.
- Mirshahvalad SA, Mesci A, Murad V, Kohan A, Ortega C, Veit-Haibach P, Metser U. [¹⁸F]-FDG PET in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Dec;51(1):258-277. doi: 10.1007/s00259-023-06393-z. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37592085.
- Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, Deutsch E, Martinelli E, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2021 Sep;32(9):1087-1100. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.015. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34175386.
- Rusten E, Rekstad BL, Undseth C, Al-Haidari G, Hanekamp B, Hernes E, Hellebust TP, Malinen E, Guren MG. Target volume delineation of anal cancer based on magnetic resonance imaging or positron emission tomography. *Radiat Oncol*. 2017 Sep 6;12(1):147. doi: 10.1186/s13014-017-0883-z. PMID: 28874205; PMCID: PMC5585969.

5 Module 3 – Verantwoording

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#). Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

10

Initiatief

Cluster onderste tractus digestivus

Samenstelling van de werkgroep

15 Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Oncologie onderste tractus digestivus bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

20

Cluster-stuurgroepleden

- Prof. dr. M.P.W. (Martijn) Intven, radiotherapeut-oncoloog, UMC Utrecht, voorzitter, NVRO
- Dr. M. (Monique) Maas, radioloog, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam, NVvR

25 Betrokken cluster-expertisegroepleden

- Dr. M.J. (Mark) Roef, nucleair geneeskundige, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven, NVNG
- E.J. (Esther) Kuyvenhoven, verpleegkundig specialist, Amsterdam UMC, V&VN

Met ondersteuning van

- 30
- Dr. M. (Merel) Wassenaar, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - Drs. T. (Thibaut) Dederen, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - J. (Joline) Rohof, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - Drs. S. (Sarah) van Duijn, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 35
- A. (Alies) Oost, informatiespecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Belangenverklaringen

40 Een overzicht van de belangen van de clusterleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch 5 Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

Tabel 1 Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep Naam	Hoofdfunc tie	Nevenwerk zaamheden	Persoonlijk e financiële belangen	Persoonlijk e relaties	Extern gefinancier d onderzoek	Intellectuel e belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restricties
--	------------------	------------------------	---	---------------------------	---	---	---------------------	-------	-------------

<i>Intven</i>	Radiotherapeut-Oncoloog UMC Utrecht Voorzitter werkgroep	Voorzitter Nederlandse Vereniging voor radiotherapie en Oncologie, onbetaald - Lid redactieraad NTVO, onbetaald	Geen	Geen	KWF - Pancreascarcinoom - Projectleider	Geen	Geen	15-07-2024	Geen
<i>Maas</i>	Radioloog bij NKI-AVL	PI van een KWF-project: Defining a near complete response after neoadjuvant therapy in rectal cancer.	Geen	Geen	Meerdere klinische multicenter trials: - KWF - COLOPEC-2: vroegdetectie peritoneale metastasen CRC - Projectleider - KWF - BIOPEX-2: transpositie lap voor sluiting perineale wond APR voor rectumcarcinoom - Projectleider - KWF - IMARI: preventie en optimale behandeling naadlekkage na rectumcarcinoom resectie - Projectleider - KWF - Predictiemodel longlaesies bij CRC - Projectleider - KWF - Snapshot complex coloncarcinoom - Geen projectleider	Geen	Geen	11-04-2023	Geen

Kuyvenhoven	Verpleegkundig specialist AGZ	Voorzitter international anal neoplasia society-Europa	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	2-11-2023	Geen
Roef	Nucleair geneeskundige in het Catharina Ziekenhuis Eindhoven	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	6-11-2023	

5

5 **Module 3 Beeldvormende diagnostiek voor responseevaluatie van het anuscarcinoom na (chemo)radiatietherapie**

Uitgangsvraag

Wat is het optimale beeldvormende protocol voor responseevaluatie van het anuscarcinoom?

10

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke modaliteit is het meest geschikt voor responseevaluatie na (chemo)radiatietherapie?
2. Wat is het beste moment na (chemo)radiatietherapie om de (maximale) respons te bepalen?

15 **Aanbevelingen**

Verricht responseevaluatie na (chemo)radiatietherapie met klinisch onderzoek en een MRI na 6 maanden, of eerder indien bij klinisch onderzoek er twijfel bestaat over de mate van respons.

Verricht een F18-FDG PET/CT indien MRI na 6 maanden inconclusief is of indien er (verdenking op) een tumorresidu bestaat.

Neem niet routinematig bipten af. Verkrijg bij voorkeur wel histologische bevestiging van een residu tumor voorafgaand aan chirurgie.

Maak een gestructureerd verslag conform checklist (zie [Overwegingen](#)).

Waarom deze aanbeveling?

20 Adequate beeldvorming is van sterk belang om de juiste behandelstrategie te kunnen kiezen. De keuze voor de juiste modaliteit is dan ook belangrijk. De aanbevelingen zijn gebaseerd op literatuur en andere consensusdocumenten en gedeeltelijk gebaseerd op expert opinion.

Eindoordeel:

25 Sterke aanbeveling voor het uitvoeren van responseevaluatie met MRI en zo nodig aangevuld met F18-FDG PET/CT na 6 maanden of eerder bij twijfel.

Inleiding

30 Beeldvorming is cruciaal voor responseevaluatie (chemo)radiatietherapie. Hiervoor zijn MRI, CT en F18-FDG PET/CT beschikbaar. Er is vrij veel praktijkvariatie in de keuze voor modaliteit en timing van de responseevaluatie. Deze module geeft aanbevelingen voor de te gebruiken modaliteit voor responseevaluatie en op welke momenten responseevaluatie dient plaats te vinden. Deze module behandelt het gebruik van beeldvorming t/m 6 maanden na voltooiën van (chemo)radiatietherapie.

Inleiding (Nederlands)

35 Beeldvorming speelt een belangrijke rol bij de beoordeling van de respons op de behandeling. De beschikbare technieken hiervoor zijn MRI, CT en F18-FDG PET/CT. Wat de locoregionale stadiëring betreft, bestaan er aanzienlijke verschillen in de gekozen technieken en het precieze tijdstip waarop deze worden ingezet. Deze module geeft een overzicht van de drie beeldvormingstechnieken en doet aanbevelingen voor een correct en tijdig gebruik ervan bij de beoordeling van de respons op de
40 behandeling.

Introduction (English)

5 Imaging plays an important role in the evaluation of therapy response. The available modalities for this are MRI, CT and F18-FDG PET/CT. As for locoregional staging, there is considerable variation with respect to the modalities chosen and the precise timing of their use. This module reviews the three imaging modalities and provides recommendations for their proper and timely use in both the evaluation of therapy response.

10

Search and select

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. The databases were searched with relevant search terms for the entire guideline 'Anuscarcinoom' up to November 22, 2023. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 2492 hits. For this chapter, no studies were selected based on title and abstract screening. The working group members included guidelines and recent literature based on their knowledge regarding this subject.

20 Table 1. PICO modaliteit voor responsevaluatie

Patients	Patiënten met anuscarcinoom na (chemo)radiatietherapie
Intervention	PET-CT, MRI
Control	CT, klinisch lichamelijk onderzoek (inclusief anoscopie)
Outcomes	Sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde, accuratesse, OS en PFS

Table 2. PICO timing van responsevaluatie

Patients	Patiënten met anuscarcinoom na (chemo)radiatietherapie
Intervention	Responsevaluatie eerder dan 26 weken, eventueel op meerdere momenten
Control	Responsevaluatie op 26 weken
Outcomes	Percentage (langdurige) complete respons, lokaal recidief, resttumor op 26 weken, chirurgie noodzakelijk voor 26 weken, irradicale resectie in geval van iCR

25 Relevant outcome measures

Not applicable.

Search and select (Methods)

Not applicable.

30

Summary of literature

Description of studies

Not applicable.

35 Results

Not applicable.

Summary of Findings

Not applicable.

40

5 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NI)

Samenvatting uit literatuur en internationale consensusdocumenten of richtlijnen

Voor het beantwoorden van de uitgangsvragen is gebruik gemaakt van internationale richtlijnen, recente, bij de werkgroep bekende, literatuur en expertconsensus. Er is geen systematische literatuursearch en -analyse verricht aangezien de vraag zich daar slechts in zeer beperkte mate voor leent. Bijgevolg kon er geen GRADE worden toegepast.

Internationale consensusdocumenten

In de ESMO-richtlijn (Rao, 2021) wordt 26 weken na CRT aangewezen als het optimale tijds punt om met MRI-respons te evalueren.

In de NCCN-richtlijn (Benson, 2023) wordt er gesproken over responseevaluatie na 8-12 weken met een 'exam' en rectaal toucher. Wat voor 'exam' dit is, wordt niet gespecificeerd. In geval van persisterende ziekte (maar geen progressie) kan er daarna opnieuw gekeken worden na 4 weken. Indien er geen progressie optreedt, kan er 3-maandelijks worden gekeken.

F18-FDG PET/CT wordt in beide richtlijnen niet geadviseerd i.v.m. kans op fout positieve bevindingen. Bij follow-up in geval van complete respons wordt jaarlijks een CT (beide met contrast) geadviseerd.

Systematische reviews

In de meest recente meta-analyse van Mirshahvalad (2023) wordt t.a.v. responseevaluatie m.b.v. PET/CT een gepoolde sensitiviteit beschreven van 96% (BI: 78-99%) en een specificiteit van 86% (BI: 75-93%), betreft 9 studies met n=505. Er is forse heterogeniteit tussen de studies m.b.t. imaging protocollen, timing van de scans, gebruikte criteria ter interpretatie en gebruikte referentiestandaard. Er lijkt geen plaats te zijn voor vroegmonitoring d.m.v. PET/CT en biopsie gezien de lage PPV van respectievelijk 40% 1 maand en 67% 3 maanden na (chemo)radiatietherapie (Jones, 2015; Mahmud, 2017). Er dient rekening te worden gehouden met een langzame respons in geval van een partiële respons bij eerste responseevaluatie (Mahmud, 2017). Er blijkt in dit artikel (2017) nog onvoldoende bewijs voor het routinematig aanbevelen van PET/CT voor responseevaluatie. Mirshahvalad (2023) doet hier in 2023 geen concrete uitspraak over, wel wordt PET/CT bruikbaar genoemd bij therapieplanning van anuscarcinoom.

M.b.t. detectie van recidieven wordt door Mirshahvalad (2023) een pooled sensitiviteit beschreven van 90% (BI: 63-98%) en een specificiteit van 97% (BI: 76-100%), betreft 4 studies met n=200. Er is een lagere sensitiviteit voor lokale recidieven in het anale kanaal in vergelijking met de sensitiviteit voor lymfeklierrecidieven of recidiefpresentatie met afstandsmetastasen. Hierdoor kan PET/CT lokale inspectie en proctoscopie niet vervangen.

In meest recente meta-analyse van Mirshahvalad (2023) werd een betere prognostische waarde gevonden voor MTV (metabool tumor volume) dan voor SUVmax (maximale standaard uptake value). Het bereiken van een complete metabole respons (CMR) na (chemo)radiatietherapie was geassocieerd met een 2-jaars PFS van 94% (91-97%), versus 51% (42-59%) wanneer dit niet het geval was (5 studies, n=353). In een eerdere meta-analyse was het niet bereiken van CMR al geassocieerd met een significant slechtere 2-jaars PFS en 5 jaars OS (Mahmud, 2017). Mirshahvalad (2023) vermeldt dat PET/CT waardevolle prognostische informatie geeft.

Beeldvorming bij responseevaluatie

Voor adequate evaluatie van de respons op de ingestelde definitieve (chemo)radiatietherapie is beeldvorming van groot belang, aangezien in geval van een klinisch complete respons geen aanvullende chirurgie nodig is. Naast klinisch onderzoek dient MRI plaats te vinden 3 en 6 maanden na afronding van de (chemo)radiatietherapie. Biopsie voor responseevaluatie wordt niet aanbevolen. Er is alleen plaats voor F18-FDG PET/CT indien de MRI na 6 maanden niet conclusief is en bij verdenking op een recidief na initiële complete respons. In het laatste geval dient bij bevestigd lokaal

5 recidief (middels biopt) een MRI te worden verricht voor bepaling van de uitgebreidheid van het lokale recidief.

Adviezen en overwegingen omtrent MRI

10 Op MRI ontstaat na (chemo)radiatietherapie fibrose op de oude tumorlocatie. De kans op een complete respons is hoog en maximaal na 6 maanden (chemo)radiatietherapie (80-90%). Het doel van beeldvorming is dan ook om de kleine groep met resttumor te identificeren die aanvullende chirurgie nodig heeft. Het MRI-protocol is hetzelfde als voor primaire stadiering (T2-gewogen series en diffusie-gewogen MRI - DWI - en een T2 of T1 serie met groot field of view). Bij verdenking op complicaties (zoals een abces of fistel) kan net als bij primaire stadiering een aanvullende T2-serie met vetsuppressie of een T1-serie met gadolinium contrast worden gemaakt.

20 In geval van een complete respons is op MRI een gebied te zien van fibrose (homogeen donker signaal op T2, zonder diffusier restrictie) zonder tekenen van resttumor. Op 3 maanden na (chemo)radiatietherapie is er doorgaans respons met nog kleine rest die na 6 maanden verder verdwijnt. Op MRI ziet resttumor eruit als resterend intermediair tumorsignaal met diffusie restrictie. In geval van oedeem en inflammatie (zoals bij een ulcus) kunnen er nog restafwijkingen zijn (zoals heterogeen signaal op T2 en oppervlakkige diffusieafwijkingen). Correlatie met klinisch onderzoek is dan aangewezen.

25 Met betrekking tot klieren wordt er doorgaans een duidelijke afname gezien van de grootte van klieren. Er zijn geen criteria beschikbaar voor de responsevaluatie na (chemo)radiatietherapie. Bij twijfel (op de MRI van 6 maanden) kan eventueel een F18-FDG PET/CT of een herbeoordeling na een nieuw follow-up interval plaatsvinden.

Standaard verslag:

- 30 1. Mate van respons:
- a. Is er respons? Zo ja: weinig, goed of compleet, beschrijf aspect op T1 en DWI
 - b. Bij resttumor: beschrijven uitbreiding en grootte
 - c. Bij progressie: beschrijven van toename en uitbreiding
- 35 2. Respons lymfeklieren: afname grootte, indien nog verdachte klieren expliciet benoemen locatie en grootte
3. Complicaties
4. Nevenbevindingen

40 Conclusie: specificeer mate van respons (of evt. progressie) en benoem lymfeklierstatus. Geef korte samenvatting van uitbreiding bij resttumor of progressie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

45 Over het algemeen wordt beeldvormende diagnostiek goed verdragen. Patiënten met claustrofobie kunnen angstig worden in de MRI. MRI en in sommige gevallen F18-FDG PET/CT zijn noodzakelijk voor accurate beoordeling van een anuscarcinoom

Kostenaspecten

50 F18-FDG PET/CT is doorgaans duurder dan CT of MRI. Daar staat tegenover dat het kan bijdragen aan betere besluitvorming t.a.v. het behandeltraject, als er twijfel bestaat over de respons. Het is daarom aannemelijk dat in geselecteerde gevallen de meerwaarde van F18-FDG PET/CT het hogere initiële kostenaspect kan rechtvaardigen.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

55 De aanbeveling is gericht op alle patiënten met een anuscarcinoom. Er wordt geen onderscheid gemaakt op basis van gender, geslacht, etniciteit, woonplaats en sociaaleconomische status. Daarmee lijkt de aanbeveling geen ongelijkheid te introduceren en de bestaande praktijkvariatie te verminderen.

5

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

Het uitvoeren van beeldvorming lijkt aanvaardbaar voor alle betrokkenen er worden geen ethische bezwaren voorzien.

10

Duurzaamheid

In de huidige praktijk is er nog variatie in keuze voor beeldvorming, maar er wordt in de verwijscentra voor anuscarcinoom doorgaans al een MRI en F18-FDG PET/CT gemaakt. Er is dus weinig extra belasting t.a.v. duurzaamheid.

15

Haalbaarheid

MRI is in vrijwel alle centra goed toegankelijk. De capaciteit van de MRI (zowel uitvoering als beoordeling) staat wel onder druk in het algemeen (niet specifiek bij het anuscarcinoom), wat in de toekomst de toegankelijkheid kan belemmeren.

20

In twijfelgevallen waar F18-FDG PET/CT nodig is, is deze niet in alle ziekenhuizen beschikbaar en kan om organisatorische, logistieke of capaciteitsredenen niet altijd worden uitgevoerd. In situaties waarin F18-FDG PET/CT niet haalbaar is, kan worden uitgeweken naar gangbare alternatieven zoals CT met intraveneus contrast en/of MRI, conform de geldende standaarden.

25

Verkeerslichtanalyse en Implementeren- en Agenderen-tabel

In de huidige module is de kennis vanuit wetenschappelijk onderzoek en zijn overwegingen vanuit de klinische praktijk geduid. De richtlijnmodule komt terecht in de cyclus van kennistoepassing en kennisontwikkeling. We richten ons nu op de aanbeveling in de context van de huidige praktijk.

30

We beschrijven in de Implementeren-tabel of er implementatie-uitdagingen spelen. Het in kaart brengen van belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie kan helpen om passende vervolgstappen te nemen. We beschrijven in de Agenderen-tabel of er na het duiden van de kennis nog kennisvragen zijn en hoe zorgevaluatie onderzoek de kennisvraag kan oplossen. Kennisvragen die worden geïnventariseerd bij richtlijnen worden meegenomen bij de ontwikkeling van kennisagenda's die worden opgesteld door wetenschappelijke verenigingen.

35

Zo werken we toe naar een doorstroom van geduide kennis naar implementatie in de praktijk en levert het onderwerpen voor zorgevaluatie onderzoek op.

Verkeerslichtanalyse

<i>Kruis aan</i>		
	ROOD	Sterke aanbeveling tegen, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ¹
X	ORANJE	Aanbeveling waar geen passend bewijs is voor gehele populatie <ul style="list-style-type: none"> • Sterke aanbeveling tegen (geen passend bewijs voor gehele populatie en subpopulaties/ condities) • Conditionele aanbeveling (geen passend bewijs voor gehele populatie, maar wel passend bewijs voor een subgroep/-conditie (overweging))
	GROEN	Sterke aanbeveling voor, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ^{1,2}

40

¹ Er kan ook sprake zijn van passend bewijs bij een low of very low GRADE; bijvoorbeeld omdat er overwegingen zijn die zwaarwegend zijn in het aanbevolen beleid.

² Deze categorie geldt ook indien er passend bewijs is waaruit blijkt dat er geen voorkeur is voor één van de onderzochte interventies/diagnostiekmethoden/verwijspaden, voorbeeld: twee chirurgische technieken zijn even effectief, hebben vergelijkbare complicatierisico's, keuze is afhankelijk van het besluit dat de chirurg samen met de patiënt maakt.

45

5 Implementeren-tabel

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>		Toelichting keuze:
I1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	X	Ongewenste praktijkvariatie	Richtlijn was sterk verouderd en er bestaat praktijkvariatie
		Nieuwe evidentie	
		Anders	
I2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	X	< 1000	
		< 5000	
		5000-40.000	
		> 40.000	
I3. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?	X	Ja	De keuze voor soort diagnostiek hangt mede af van andere informatie en bepaalt de behandeling, die in andere modules worden besproken.
		Nee	
I4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:		Belemmerende factoren	Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)			
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)			
Patiënt/ cliënt (naasten)			
Sociale context			
Organisatorische context	X	- F18-FDG PET/CT niet overal makkelijk beschikbaar - MRI capaciteit (acquisitie en verslaggeving) staat	Alternatieven zijn benoemd. NVvR heeft hiervoor aandacht, maar de verantwoordelijkheid hiervoor ligt overwegend bij de overheid/ziekenhuizen/zorgverzekeraars

		onder druk (in het algemeen) en daardoor is MRI niet altijd (tijdig) beschikbaar	
Financiële en juridische context			
I5. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? <i>Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.</i>		A	B
	<input checked="" type="checkbox"/>	Patiënt/ cliënt (naaste)	
	<input checked="" type="checkbox"/>	Professional	
	<input checked="" type="checkbox"/>	Beroepsvereniging, nl	
	<input checked="" type="checkbox"/>	Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	Zie organisatorische context
	<input checked="" type="checkbox"/>	Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig]	
	Anders		
I6. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	<input checked="" type="checkbox"/>	< 1 jaar	
		binnen 2-3 jaar	
I7. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT-systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	
	<input checked="" type="checkbox"/>	Nee	
I8. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om		Ja *	
	<input checked="" type="checkbox"/>	Nee	

actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.			
---	--	--	--

- 5 *Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls.
- 10 De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

Agenderen-tabel

15

Vraag	Antwoord Kruis aan	Vul in
A1. Is onderzoek wenselijk om de uitgangsvraag of zoekvraag (met meer/voldoende zekerheid) te kunnen beantwoorden?	X	Nee
		Ja
A2. Wat is de kennisvraag?	Kennis-vraag	[tekst] ^{a)}
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A3. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A4. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk
	Toelichting	[tekst]
A5. Zijn er een andere kennisvragen naar voren gekomen die passen bij het onderwerp van de module, maar niet hetzelfde zijn als de uitgangs- of zoekvraag en waar geen passend bewijs voor is? <i>Bijvoorbeeld: het onderwerp van de module is 'Behandeling van aandoening X', waarin behandeling A en behandeling B met elkaar worden vergeleken. De voor- en nadelen van behandeling C ten opzichte van A en/of B is dan nog een</i>	X	Nee
		Ja

openstaande kennisvraag als hier geen passend bewijs voor is. Het past wel bij het onderwerp van deze module en de resultaten van zorgevaluatie onderzoek zouden wel in deze module geduid kunnen worden.		
A6. Wat is de kennisvraag?	Kennisvraag	[tekst] ^{a)}
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A7. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A8. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk:
	Toelichting	[tekst]

5

5 Literatuur

- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Garrido-Laguna I, Grem JL, Hecht JR, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Hussan H, Jeck W, Johung KL, Joseph N, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Maratt J, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stotsky-Himelfarb E, Tavakkoli A, Willett CG, Williams G, Algieri F, Gurski L, Stehman K. Anal Carcinoma, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Jun;21(6):653-677. doi: 10.6004/jnccn.2023.0030. PMID: 37308125.
- 10
- 15 Jones M, Hruby G, Solomon M, Rutherford N, Martin J. The Role of FDG-PET in the Initial Staging and Response Assessment of Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct;22(11):3574-81. doi: 10.1245/s10434-015-4391-9. Epub 2015 Feb 5. PMID: 25652048.
- Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2017 Dec;90(1080):20170370. doi: 10.1259/bjr.20170370. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28972796; PMCID: PMC6047643.
- 20
- Mirshahvalad SA, Mesci A, Murad V, Kohan A, Ortega C, Veit-Haibach P, Metser U. [¹⁸F]-FDG PET in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Dec;51(1):258-277. doi: 10.1007/s00259-023-06393-z. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37592085.
- 25
- Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, Deutsch E, Martinelli E, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up^{*}. *Ann Oncol*. 2021 Sep;32(9):1087-1100. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.015. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34175386.
- 30

5 Module 4 – Verantwoording

Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#). Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

10

Initiatief

Cluster onderste tractus digestivus.

Samenstelling van de werkgroep

15 Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is een multidisciplinair cluster ingesteld. Het cluster Oncologie onderste tractus digestivus bestaat uit meerdere richtlijnen (zie [hier](#) de actuele clusterindeling). De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden brengen hun expertise in, indien nodig. De volgende personen uit het cluster zijn betrokken geweest bij de herziening van deze module:

20

Cluster-stuurgroepleden

- Prof. dr. M.P.W. (Martijn) Intven, radiotherapeut-oncoloog, UMC Utrecht, voorzitter, NVRO
- Dr. M. (Monique) Maas, radioloog, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam, NVvR

25 Betrokken cluster-expertisegroepleden

- Prof. dr. M.M. (Miangela) Laclé, patholoog, UMC Utrecht, Utrecht, NVVP
- Drs. C.E. (Eline) Kurpershoek, patholoog, Pathan, Rotterdam, NVVP

Met ondersteuning van

- 30
- Dr. M. (Merel) Wassenaar, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - Drs. T. (Thibaut) Dederen, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - J. (Joline) Rohof, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - Drs. S. (Sarah) van Duijn, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

35

 - Dr. T. (Tiny) Hoekstra, senior-adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - dr. D. (Dagmar) Nieboer, senior-adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 - A. (Alies) Oost, informatiespecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

40 Belangenverklaringen

Een overzicht van de belangen van de clusterleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch 5 Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

45

Tabel 1 Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep Naam	Hoofdfunc tie	Nevenwerk zaamheden	Persoonlijk e financiële belangen	Persoonlijk e relaties	Extern gefinancier d onderzoek	Intellectuel e belangen en reputatie	Overige belangen	Datum	Restricties

<i>Intven</i>	Radiotherapeut-Oncoloog UMC Utrecht Voorzitter werkgroep	Voorzitter Nederlandse Vereniging voor radiotherapie en Oncologie, onbetaald - Lid redactieraad NTVO, onbetaald	Geen	Geen	KWF - Pancreascarcinoom - Projectleider	Geen	Geen	15-07-2024	Geen
<i>Maas</i>	Radioloog bij NKI-AVL	PI van een KWF-project: Defining a near complete response after neoadjuvant therapy in rectal cancer.	Geen	Geen	Meerdere klinische multicenter trials: - KWF - COLOPEC-2: vroegdetectie peritoneale metastasen CRC - Projectleider - KWF - BIOPEX-2: transpositie lap voor sluiting perineale wond APR voor rectumcarcinoom - Projectleider - KWF - IMARI: preventie en optimale behandeling naadlekkage na rectumcarcinoom resectie - Projectleider - KWF - Predictiemodel longlaesies bij CRC - Projectleider - KWF - Snapshot complex coloncarcinoom - Geen projectleider	Geen	Geen	11-04-2023	Geen

Laclé	Patholoog, UMC Utrecht	Voorzitter international anal neoplasia society- Europa	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	21-06-2023	Geen
Kurpershoek	Patholoog pathan	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	7-11-2023	

5

5 Module 4 Pathologie

Submodule 4.1 Anatomische begrenzing

Uitgangsvraag

10 Wat is de anatomische begrenzing voor anale neoplasieën?

Aanbevelingen

Definieer het anaal kanaal als het gebied distaal van het rectum tot aan de anus/anale orifice, inclusief proximale glandulair/intestinaal slijmvlies, overgangsepitheel en distaal niet-verhoornend plaveiselepitheel.

Sluit neoplasieën die distaal van het anaal kanaal in de perianale huid ontstaan en neoplasieën die proximale van het anaal kanaal ontstaan uit.

Classificeer carcinomen die distaal van het anaal kanaal tot aan 5 cm in de perianale huid ontstaan als carcinomen van het anaal kanaal volgens de UICC TNM-classificatie.

15 Waarom deze aanbeveling?

De aanbevelingen zijn gebaseerd op internationale definities en consensusdocumenten, waaronder de WHO en de UICC TNM-classificatie.

Eindoordeel:

20 Sterke aanbeveling voor (Doen).

Inleiding (Nederlands)

Volgens de WHO wordt het anale kanaal gedefinieerd als het gebied distaal van het rectum tot aan de anus/anale opening, en kan het proximale bestaan uit glandulair/intestinaal slijmvlies en overgangsepitheel, en distaal uit niet-verhoornend plaveiselepitheel. Neoplasmata die distaal van het anale kanaal in de perianale huid ontstaan, evenals neoplasmata die proximale van het anale kanaal ontstaan, vallen buiten het toepassingsgebied van deze richtlijn. Opmerking: Carcinomen die distaal van het anale kanaal tot 5 cm in de perianale huid ontstaan, worden volgens de UICC TNM-classificatie (Brierley, 2017) geclassificeerd als carcinomen van het anale kanaal.

30

Introduction (English)

According to the WHO, the anal canal is defined as the region distal to the rectum up to the anus/anal orifice, and it may consist proximally of glandular/intestinal mucosa, transitional epithelium, and distally non-keratinizing squamous epithelium. Neoplasms arising distal to the anal canal in the perianal skin, as well as neoplasms arising proximal to the anal canal, fall outside the scope of this guideline. **Note:** Carcinomas arising distal to the anal canal up to 5 cm in the perianal skin are classified as carcinomas of the anal canal according to the UICC TNM classification (Brierley, 2017).

Search and select

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. The databases were searched with relevant search terms for the entire guideline 'Anuscarcinoom' up to November 22, 2023. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 2492 hits. Regarding the subject(s) of the research question in this chapter, no studies were selected.

45

5	<u>Relevant outcome measures</u> Not applicable.
10	<u>Search and select (Methods)</u> Not applicable.
	Summary of literature
15	<u>Description of studies</u> Not applicable.
15	<u>Results</u> Not applicable.
20	<u>Summary of Findings</u> Not applicable.
	Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)
25	<u>Balans tussen gewenste en ongewenste effecten</u> Er wordt een uniforme en internationaal erkende definitie van het anaal kanaal gehanteerd waardoor maligniteiten van de anus op dezelfde manier gediagnosticeerd en geclassificeerd zullen worden.
30	<u>Kwaliteit van bewijs</u> De aanbevelingen zijn gebaseerd op internationale definities en consensusdocumenten, waaronder de WHO-definitie en de UICC TNM-classificatie. Een GRADE-beoordeling is niet uitgevoerd dus de kwaliteit van bewijs kan niet worden getoetst.
35	<u>Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)</u> Patiënten hechten waarde aan goede behandelingen en diagnostiek. Daaronder valt ook pathologisch onderzoek.
40	<u>Kostenaspecten</u> Kosten-effectiviteitsstudies zijn voor deze uitgangsvraag niet beschikbaar en worden niet noodzakelijk geacht.
45	<u>Gelijkheid ((health) equity/equitable)</u> Het hanteren van een uniforme en internationaal erkende definitie van het anaal kanaal zal naar verwachting leiden tot meer gezondheidsgelijkheid. Patiënten worden dan ongeacht geslacht, gender, etniciteit, woonplaats of sociaaleconomische status op dezelfde manier gediagnosticeerd en geclassificeerd. Er zijn geen barrières geïdentificeerd die op basis hiervan leiden tot ongelijke toegang tot zorg.
50	<u>Aanvaardbaarheid:</u> <u>Ethische aanvaardbaarheid</u> Het gebruik van internationaal geaccepteerde definities en classificaties sluit aan bij goede klinische praktijk en bevordert transparantie en rechtvaardigheid in zorgverlening. Er zijn geen ethische bezwaren geïdentificeerd.
55	<u>Duurzaamheid</u> Er is geen directe invloed op duurzaamheid of milieu-impact te verwachten.

5 Haalbaarheid

De toepassing van deze definities en classificaties is goed haalbaar en sluit aan bij bestaande internationale standaarden (WHO en UICC TNM), die reeds breed worden toegepast in de klinische praktijk.

10 **Verkeerslichtanalyse en Implementeren- en Agenderen-tabel**

In de huidige module is de kennis vanuit wetenschappelijk onderzoek en zijn overwegingen vanuit de klinische praktijk geduid. De richtlijnmodule komt terecht in de cyclus van kennistoepassing en kennisontwikkeling. We richten ons nu op de aanbeveling in de context van de huidige praktijk.

15 We beschrijven in de Implementeren-tabel of er implementatie-uitdagingen spelen. Het in kaart brengen van belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie kan helpen om passende vervolgstappen te nemen. We beschrijven in de Agenderen-tabel of er na het duiden van de kennis nog kennisvragen zijn en hoe zorgevaluatie onderzoek de kennisvraag kan oplossen. Kennisvragen die worden geïnventariseerd bij richtlijnen worden meegenomen bij de ontwikkeling van kennisagenda's die worden opgesteld door wetenschappelijke verenigingen.

20 Zo werken we toe naar een doorstroom van geduide kennis naar implementatie in de praktijk en levert het onderwerpen voor zorgevaluatie onderzoek op.

Verkeerslichtanalyse

<i>Kruis aan</i>		
	ROOD	Sterke aanbeveling tegen, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ¹
x	ORANJE	Aanbeveling waar geen passend bewijs is voor gehele populatie <ul style="list-style-type: none"> • Sterke aanbeveling tegen (geen passend bewijs voor gehele populatie en subpopulaties/ condities) • Conditionele aanbeveling (geen passend bewijs voor gehele populatie, maar wel passend bewijs voor een subgroep/-conditie (overweging))
	GROEN	Sterke aanbeveling voor, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ^{1,2}

25 ¹ Er kan ook sprake zijn van passend bewijs bij een low of very low GRADE; bijvoorbeeld omdat er overwegingen zijn die zwaarwegend zijn in het aanbevolen beleid.

² Deze categorie geldt ook indien er passend bewijs is waaruit blijkt dat er geen voorkeur is voor één van de onderzochte interventies/diagnostiekmethoden/verwijspaden, voorbeeld: twee chirurgische technieken zijn even effectief, hebben vergelijkbare complicatierisico's, keuze is afhankelijk van het besluit dat de chirurg samen met de patiënt maakt.

30 **Implementeren-tabel**

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>		Toelichting keuze:
I1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	x	Ongewenste praktijkvariatie	De richtlijn is sterk verouderd.
		Nieuwe evidentie	
		Anders	
I2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	x	< 1000	
		< 5000	
		5000-40.000	

		> 40.000	
13. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?		Ja	
	x	Nee	
14. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:		Belemmerende factoren <i>Niet van toepassing</i>	Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)			
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)			
Patiënt/ cliënt (naasten)			
Sociale context			
Organisatorische context			
Financiële en juridische context			
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.		A	B
		Patiënt/ cliënt (naaste)	
	x	Professional	Kennisneming van de richtlijn
	X	Beroepsvereniging, nl	Participatie in de richtlijn
		Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
		Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Anders	
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	X	< 1 jaar	
		binnen 2-3 jaar	

17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT-systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	Naar aanleiding van de besluiten kan een protocolmodule van het anuscarcinoom worden opgebouwd of uitgebreid.
		Nee	
18. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. <i>Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.</i>		Ja *	
	X	Nee	

- 5 *Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen
- 10 zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

Agenderen-tabel

15

Vraag	Antwoord	Vul in
A1. Is onderzoek wenselijk om de <u>uitgangsvraag</u> of <u>zoekvraag</u> (met meer/voldoende zekerheid) te kunnen beantwoorden?	X	Nee
		Ja
A2. Wat is de kennisvraag?	Kennisvraag	[tekst]
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A3. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A4. Welk onderzoeksdesign is passend om deze		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie

kennisvraag te beantwoorden?		Anders, namelijk
	Toelichting	[tekst]
A5. Zijn er een andere kennisvragen naar voren gekomen die passen bij het <u>onderwerp van de module</u>, maar niet hetzelfde zijn als de uitgangs- of zoekvraag en waar <i>geen</i> passend bewijs voor is? <i>Bijvoorbeeld:</i> het onderwerp van de module is 'Behandeling van aandoening X', waarin behandeling A en behandeling B met elkaar worden vergeleken. De voor- en nadelen van behandeling C ten opzichte van A en/of B is dan nog een openstaande kennisvraag als hier geen passend bewijs voor is. Het past wel bij het onderwerp van deze module en de resultaten van zorgevaluatie onderzoek zouden wel in deze module geduid kunnen worden.	X	Nee
		Ja
A6. Wat is de kennisvraag?	Kennisvraag	[tekst] ^{a)}
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A7. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A8. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk:
	Toelichting	[tekst]

5 ^{a)} Formuleer hier de kennisvraag als een onderzoeksvraag. Dit kan de zoekvraag zijn, maar kan ook afwijken. Om het juiste onderzoek te doen is het van groot belang dat de kennisvragen scherp geformuleerd worden, in de vorm van een PICO. Uitgangspunt is dat een kennisvraag met één zorgevaluatie onderzoek opgelost kan worden.

^{b)} Beschrijf in 2 à 3 zinnen waarom dit een relevante kennisvraag is.

10

Literatuur

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). TNM Classification of Malignant Tumours (8th edition). Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.

15

5 Submodule 4.2 Rapportage pathologische voorstadia

Uitgangsvraag

Hoe moeten pathologische voorstadia van anuscarcinoom gerapporteerd worden?

10 *Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:*

1. Wat zijn pathologische voorstadia van anuscarcinoom?
2. Volgens welke criteria dienen pathologische voorstadia van anuscarcinoom te worden beoordeeld?

15 Aanbevelingen

Adopteer de door de WHO voorgestelde terminologie voor anale squameuze dysplasie, gebaseerd op het LAST-standardization project:

- Gebruik de tweedeling in laaggradige squameuze intra-epitheliale laesie (LSIL) en hooggradige squameuze intra-epitheliale laesie (HSIL).
- Specificeer de oude terminologie bij gebruik van LSIL en HSIL, bijvoorbeeld LSIL, HSIL (AIN2) of HSIL (AIN3).
- Gebruik p16 bij twijfel indien op basis van de histo-morfologie HSIL in de differentiaaldiagnose wordt overwogen.

Gebruik het Bethesda-systeem bij anale cytologie en categoriseer preparaten als normaal, LSIL, HSIL of atypische squameuze cellen met onzekere betekenis (ASCUS of ASC-H).

Stadieer HSIL als Tis volgens de TNM-classificatie.

Vermijd het gebruik van de termen morbus Bowen en Bowenoide papulose voor HSIL in het anaal kanaal, aangezien er op basis van histologie geen goed onderscheid kan worden gemaakt. Overweeg de term "bowenoide papulose" alleen tussen haakjes te gebruiken als er passende klinische informatie beschikbaar is die wijst op een indolent beloop.

Waarom deze aanbeveling?

20 De aanbevelingen zijn gebaseerd op internationale definities en consensusdocumenten, waaronder de WHO en de UICC TNM-classificatie en zijn aangepast aan de Nederlandse situatie.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor (Doen).

25 Inleiding (Nederlands)

Voor een optimale behandeling is het van belang dat de voorstadia van anale carcinomen worden herkend, beoordeeld en gerapporteerd volgens uniforme criteria.

Introduction (English)

30 For optimal treatment, it is important that the precursor lesions of anal carcinomas are recognized and assessed and reported according to uniform criteria.

Search and select

35 A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. The databases were searched with relevant search terms for the entire guideline 'Anuscarcinoom' up to November 22, 2023. The detailed search

5 strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 2492 hits. Regarding the subject(s) of the research question in this chapter, no studies were selected.

Relevant outcome measures

10 Not applicable.

Search and select (Methods)

Not applicable.

15 **Summary of literature**

Summary of guidelines and consensus documents related to precursor lesions of anal squamous cell carcinoma

Anal squamous dysplasia (intraepithelial neoplasia)

20 For anal squamous dysplasia, the WHO has proposed terminology adopted from the Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) standardization project. This classification distinguishes between low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) and high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). LSIL refers to mild dysplasia of the squamous epithelium, previously classified as AIN 1. HSIL refers to moderate and severe dysplasia, previously classified as AIN 2 and AIN 3. It is recommended to adopt
25 this terminology with specification of the former terminology; LSIL, HSIL (AIN2), or HSIL (AIN3).

The use of p16 is recommended in cases in which HSIL is included in the differential diagnosis and there is no consensus based on histological assessment using H&E staining.

30 For anal cytology, the Bethesda system is used, and specimens are reported as normal, LSIL, HSIL, or atypical squamous cells of undetermined significance (insufficient features for LSIL [ASCUS], or insufficient features for HSIL [ASC-H]).

HSIL is staged as Tis according to the TNM classification (Brierley, 2017).

35

Bowen disease and bowenoid papulosis

Bowen disease involves perineal and perianal plaques with histological features of HSIL accompanied by underlying inflammation. Bowenoid papulosis has a perianal localization and shows the same histological features but is arranged in papules. On the basis of histology alone, it is not possible to
40 reliably distinguish between Bowen disease, bowenoid papulosis, or HSIL of the anal canal. Therefore, the use of the terms Bowen disease and bowenoid papulosis in the anus is generally discouraged. Because the term bowenoid papulosis is associated with a more indolent clinical course, it may be included in parentheses if appropriate clinical information is available.

45 Description of studies

Not applicable.

Results

Not applicable.

50

Summary of Findings

Not applicable.

55

5 **Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)**

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

De huidige terminologie voor squameuze intra-epitheliale laesies van de anus kent een driedeling in geringe, matige en ernstige dysplasie genoteerd als anale intra-epitheliale neoplasie (respectievelijk AIN1, AIN2 en AIN3). Bij anale cytologie wordt gebruikt gemaakt van de Bethesda systeem waarbij een tweedeling wordt gemaakt in laaggradig en hooggradig squameuze intra-epitheliale laesies (LSIL en HSIL). Analooq aan deze tweedeling heeft de Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) (Darragh, 2013) standardization project ter standaardisatie en homogenisatie van de terminologie voor anogenitale laesies ook voor de histologie deze terminologie voorgesteld en dit is door de WHO ook geadopteerd. Omdat in de huidige klinische praktijk voor de therapiekeuze nog gestuurd kan worden door specificatie van AIN2 en AIN3, wordt aanbevolen om de oude terminologie tussenhaakjes te blijven aangeven.

Kwaliteit van bewijs

De aanbevelingen zijn gebaseerd op internationale definities en consensusdocumenten, waaronder de WHO en de UICC TNM-classificatie. Een GRADE-beoordeling is niet uitgevoerd dus de kwaliteit van bewijs kan niet worden getoetst.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Patiënten hechten waarde aan een juiste en begrijpelijke classificatie van hun tumor, omdat deze direct van invloed is op behandelkeuzes en prognose. Eenduidige rapportage vermindert onzekerheid en vergroot vertrouwen in het behandeltraject.

Kostenaspecten

Kosten-effectiviteitsstudies zijn voor deze uitgangsvraag niet beschikbaar en worden niet noodzakelijk geacht.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

Het gebruik van internationaal geaccepteerde definities en classificaties sluit aan bij goede klinische praktijk en bevordert transparantie en rechtvaardigheid in zorgverlening. Er zijn geen ethische bezwaren geïdentificeerd.

Duurzaamheid

Er is geen directe invloed op duurzaamheid of milieu-impact te verwachten.

Haalbaarheid

De toepassing van deze definities en classificaties is goed haalbaar en sluit aan bij bestaande internationale standaarden (WHO en UICC TNM), die reeds breed worden toegepast in de klinische praktijk.

Verkeerslichtanalyse en Implementeren- en Agenderen-tabel

In de huidige module is de kennis vanuit wetenschappelijk onderzoek en zijn overwegingen vanuit de klinische praktijk geduid. De richtlijnmodule komt terecht in de cyclus van kennistoepassing en kennisontwikkeling. We richten ons nu op de aanbeveling in de context van de huidige praktijk. We beschrijven in de Implementeren-tabel of er implementatie-uitdagingen spelen. Het in kaart brengen van belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie kan helpen om passende vervolgstappen te nemen. We beschrijven in de Agenderen-tabel of er na het duiden van de kennis nog kennisvragen zijn en hoe zorgevaluatie onderzoek de kennisvraag kan oplossen. Kennisvragen

- 5 die worden geïnventariseerd bij richtlijnen worden meegenomen bij de ontwikkeling van kennisagenda's die worden opgesteld door wetenschappelijke verenigingen.
Zo werken we toe naar een doorstroom van geduide kennis naar implementatie in de praktijk en levert het onderwerpen voor zorgevaluatie onderzoek op.

10 **Verkeerslichtanalyse**

<i>Kruis aan</i>		
	ROOD	Sterke aanbeveling tegen, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ¹
x	ORANJE	Aanbeveling waar geen passend bewijs is voor gehele populatie <ul style="list-style-type: none"> • Sterke aanbeveling tegen (geen passend bewijs voor gehele populatie en subpopulaties/ condities) • Conditionele aanbeveling (geen passend bewijs voor gehele populatie, maar wel passend bewijs voor een subgroep/-conditie (overweging))
	GROEN	Sterke aanbeveling voor, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ^{1,2}

¹ Er kan ook sprake zijn van passend bewijs bij een low of very low GRADE; bijvoorbeeld omdat er overwegingen zijn die zwaarwegend zijn in het aanbevolen beleid.

² Deze categorie geldt ook indien er passend bewijs is waaruit blijkt dat er geen voorkeur is voor één van de onderzochte interventies/diagnostiekmethoden/verwijspaden, voorbeeld: twee chirurgische technieken zijn even effectief, hebben vergelijkbare complicatierisico's, keuze is afhankelijk van het besluit dat de chirurg samen met de patiënt maakt.

15

Implementeren-tabel

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>	Toelichting keuze:
I1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	x Ongewenste praktijkvariatie	De richtlijn is sterk verouderd.
	Nieuwe evidentie	
	Anders	
I2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	x < 1000	
	< 5000	
	5000-40.000	
	> 40.000	
I3. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?	Ja	
	x Nee	
I4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor	Belemmerende factoren <i>Niet van toepassing</i>	Bevorderende factoren/ kansen

landelijke toepassing van de aanbeveling:			
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)			
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)			
Patiënt/ cliënt (naasten)			
Sociale context			
Organisatorische context			
Financiële en juridische context			
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.	A	B	
		Patiënt/ cliënt (naaste)	
	<input checked="" type="checkbox"/>	Professional	Kennisneming van de richtlijn
	<input checked="" type="checkbox"/>	Beroepsvereniging, nl	Participatie in de richtlijn
		Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
		Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Anders	
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	<input checked="" type="checkbox"/>	< 1 jaar	
		binnen 2-3 jaar	
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT-systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	Naar aanleiding van de besluiten kan een protocolmodule van het anuscarcinoom worden opgebouwd of uitgebreid.
		Nee	

I8. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. <i>Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.</i>		Ja *	
	X	Nee	

- 5 *Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen
- 10 zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

Agenderen-tabel

15

Vraag	Antwoord Kruis aan	Vul in
A1. Is onderzoek wenselijk om de <u>uitgangsvraag of zoekvraag</u> (met meer/voldoende zekerheid) te kunnen beantwoorden?	X	Nee
		Ja
A2. Wat is de kennisvraag?	Kennis-vraag	[tekst]
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A3. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A4. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk
	Toelichting	[tekst]
A5. Zijn er een andere kennisvragen naar voren gekomen die passen bij het <u>onderwerp van de module</u>, maar niet hetzelfde zijn als de uitgangs- of zoekvraag en waar <i>geen</i> passend bewijs voor is?	X	Nee
		Ja
A6. Wat is de kennisvraag?	Kennis-vraag	[tekst] ^{a)}

	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A7. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A8. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk:
	Toelichting	[tekst]

5 ^{a)} Formuleer hier de kennisvraag als een onderzoeksvraag. Dit kan de zoekvraag zijn, maar kan ook afwijken. Om het juiste onderzoek te doen is het van groot belang dat de kennisvragen scherp geformuleerd worden, in de vorm van een PICO. Uitgangspunt is dat een kennisvraag met één zorgevaluatie onderzoek opgelost kan worden.

^{b)} Beschrijf in 2 à 3 zinnen waarom dit een relevante kennisvraag is.

10

Literatuur

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). TNM Classification of Malignant Tumours (8th edition). Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.

15

Darragh TM, Colgan TJ, Cox TJ, Heller SD, Henry MR, Luff RD et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Int J Gynecol Pathol 2013; 32:76–115.

20

Submodule 4.3 Classificatie anale tumoren

Uitgangsvraag

Hoe dienen anale tumoren geclassificeerd te worden?

5

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvraag:

1. Volgens welke criteria dienen benigne en maligne anale tumoren geclassificeerd te worden?

10 Aanbevelingen

Classificeer benigne en maligne anale tumoren volgens de volgende criteria:

- Condylomen: Identificeer als benigne papillaire squameuze proliferaties veroorzaakt door een HPV-infectie.
- Buschke-Löwenstein tumor (BLT): Beschouw als een aparte entiteit binnen de condylomen, gekenmerkt door diep expansieve groei en lokale destructie.
- Verruceus carcinoom: Classificeer als een maligne entiteit die niet HPV-gerelateerd is en onderscheid deze van BLT.
- Plaveiselcelcarcinoom:
 - Stadiëer volgens de TNM-classificatie op basis van diameter.
 - Maak geen verdere onderverdeling in histologische subtypes of differentiatiegraden.
- Adenocarcinoom: Verdeel in twee subtypes (mucosaal en extramucosaal) op basis van de oorsprong in het glandulaire slijmvlies van het anale kanaal.
- Anale neuro-endocriene neoplasieën: Classificeer als een aparte categorie maligne tumoren.

Waarom deze aanbeveling?

15 De aanbevelingen zijn gebaseerd op internationale definities en consensusdocumenten, waaronder de WHO en de UICC TNM-classificatie en zijn aangepast aan de Nederlandse situatie.

Eendoordeel:

20 Sterke aanbeveling voor (Doen)

Inleiding (Nederlands)

Voor een optimale behandeling is het van belang dat de voorstadia van anaalcarcinoom worden herkend, beoordeeld en gerapporteerd volgens gestandaardiseerde criteria.

25 **Introduction (English)**

For optimal treatment, it is important that the precursor lesions of anal carcinoma are recognized, evaluated, and reported according to standardized criteria.

Search and select

30 A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. The databases were searched with relevant search terms for the entire guideline 'Anuscarcinoom' up to November 22, 2023. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 2492 hits. Regarding the subject(s) of the research question in this chapter, no studies were selected.

35

Relevant outcome measures

Not applicable.

5

Search and select (Methods)

Not applicable.

Summary of literature

10

Summary of guidelines and consensus documents

The WHO (2019) describes condylomas as benign papillary squamous proliferations caused by an HPV infection. A Buschke–Löwenstein tumor (BLT) is a “giant” condyloma characterized by deep expansile growth and local destruction. This lesion is considered a distinct entity among condylomas and must be differentiated from verrucous carcinoma (which is not HPV-related). Additional dysplasia of the squamous epithelium (squamous dysplasia) and squamous cell carcinoma may be present within these lesions.

15

Verrucous carcinoma is regarded as a separate entity and is not classified within the same category as a Buschke–Löwenstein tumor (BLT).

20

Squamous cell carcinomas of the anus are staged according to the TNM classification (Brierley, 2017), based on tumor diameter.

25

Squamous cell carcinomas of the anus are not further subdivided into subtypes. The prognostic value of the degree of differentiation of anal squamous cell carcinomas is not independent of stage, and due to tumor heterogeneity, grading of anal squamous cell carcinoma in biopsy specimens is questioned. Squamous cell carcinomas of the anus therefor do not require grading.

30

Adenocarcinomas of the anus arise from the glandular mucosa of the anal canal. These are further subdivided into two subtypes: mucosal and extramucosal.

35

Rare forms of anal malignancies, such as adenocarcinoma of the anal glands, small cell carcinoma, undifferentiated carcinoma, and melanoma, are excluded from this guideline.

Description of studies

Not applicable.

Results

40

Not applicable.

Summary of Findings

Not applicable.

45

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er wordt een uniforme en internationaal erkende classificatie voor anale tumoren gehanteerd waardoor deze op dezelfde manier gediagnosticeerd en geclassificeerd zullen worden.

50

Kwaliteit van bewijs

De aanbevelingen zijn gebaseerd op internationale definities en consensusdocumenten, waaronder de WHO en de UICC TNM-classificatie. Een GRADE-beoordeling is niet uitgevoerd dus de kwaliteit van bewijs kan niet worden getoetst.

- 5 Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)
 Patiënten hechten waarde aan een juiste en begrijpelijke classificatie van hun tumor, omdat deze direct van invloed is op behandelkeuzes en prognose.

Kostenaspecten

- 10 Kosten-effectiviteitsstudies zijn voor deze uitgangsvraag niet beschikbaar en worden niet noodzakelijk geacht.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Aanvaardbaarheid:

- 15 *Ethische aanvaardbaarheid*
 Het gebruik van internationaal geaccepteerde definities en classificaties sluit aan bij goede klinische praktijk en bevordert transparantie en rechtvaardigheid in zorgverlening. Er zijn geen ethische bezwaren geïdentificeerd.

- 20 *Duurzaamheid*
 Er is geen directe invloed op duurzaamheid of milieu-impact te verwachten.

Haalbaarheid

- 25 De toepassing van deze definities en classificaties is goed haalbaar en sluit aan bij bestaande internationale standaarden (WHO en UICC TNM), die reeds breed worden toegepast in de klinische praktijk.

Verkeerslichtanalyse en Implementeren- en Agenderen-tabel

- 30 In de huidige module is de kennis vanuit wetenschappelijk onderzoek en zijn overwegingen vanuit de klinische praktijk geduid. De richtlijnmodule komt terecht in de cyclus van kennistoepassing en kennisontwikkeling. We richten ons nu op de aanbeveling in de context van de huidige praktijk.
 We beschrijven in de Implementeren-tabel of er implementatie-uitdagingen spelen. Het in kaart brengen van belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie kan helpen om passende vervolgstappen te nemen. We beschrijven in de Agenderen-tabel of er na het duiden van de kennis nog kennisvragen zijn en hoe zorgevaluatie onderzoek de kennisvraag kan oplossen. Kennisvragen die worden geïnventariseerd bij richtlijnen worden meegenomen bij de ontwikkeling van kennisagenda's die worden opgesteld door wetenschappelijke verenigingen.
- 40 Zo werken we toe naar een doorstroom van geduide kennis naar implementatie in de praktijk en levert het onderwerpen voor zorgevaluatie onderzoek op.

Verkeerslichtanalyse

<i>Kruis aan</i>		
	ROOD	Sterke aanbeveling tegen, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ¹

X	ORANJE	Aanbeveling waar geen passend bewijs is voor gehele populatie <ul style="list-style-type: none"> • Sterke aanbeveling tegen (geen passend bewijs voor gehele populatie en subpopulaties/ condities) • Conditionele aanbeveling (geen passend bewijs voor gehele populatie, maar wel passend bewijs voor een subgroep/-conditie (overweging))
	GROEN	Sterke aanbeveling voor, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ^{1,2}

¹ Er kan ook sprake zijn van passend bewijs bij een low of very low GRADE; bijvoorbeeld omdat er overwegingen zijn die zwaarwegend zijn in het aanbevolen beleid.

² Deze categorie geldt ook indien er passend bewijs is waaruit blijkt dat er geen voorkeur is voor één van de onderzochte interventies/diagnostiekmethoden/verwijspaden, voorbeeld: twee chirurgische technieken zijn even effectief, hebben vergelijkbare complicatierisico's, keuze is afhankelijk van het besluit dat de chirurg samen met de patiënt maakt.

5

Implementeren-tabel

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>		Toelichting keuze:
11. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	x	Ongewenste praktijkvariatie	De richtlijn is sterk verouderd.
		Nieuwe evidentie	
		Anders	
12. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?		< 1000	
		< 5000	
		5000-40.000	
	x	> 40.000	
13. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?		Ja	
	x	Nee	
14. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:		Belemmerende factoren <i>Niet van toepassing</i>	Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)			
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)			
Patiënt/ cliënt (naasten)			

Sociale context			
Organisatorische context			
Financiële en juridische context			
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.		A	B
		Patiënt/ cliënt (naaste)	
	x	Professional	Kennisneming van de richtlijn
	X	Beroepsvereniging, nl	Participatie in de richtlijn
		Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
		Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig] Anders	
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	X	< 1 jaar	
		binnen 2-3 jaar	
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT-systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	Naar aanleiding van de besluiten kan een protocolmodule van het anuscarcinoom worden opgebouwd of uitgebreid.
		Nee	
18. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. <i>Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.</i>		Ja *	
	X	Nee	

*Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

Agenderen-tabel

Vraag	Antwoord Kruis aan	Vul in
A1. Is onderzoek wenselijk om de <u>uitgangsvraag of zoekvraag</u> (met meer/voldoende zekerheid) te kunnen beantwoorden?	X	Nee
		Ja
A2. Wat is de kennisvraag?	Kennisvraag	[tekst]
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A3. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A4. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk
	Toelichting	[tekst]
A5. Zijn er een andere kennisvragen naar voren gekomen die passen bij het <u>onderwerp van de module</u>, maar niet hetzelfde zijn als de uitgangs- of zoekvraag en waar <i>geen</i> passend bewijs voor is?	X	Nee
		Ja
A6. Wat is de kennisvraag?	Kennisvraag	[tekst] ^{a)}
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]

A7. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A8. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk:
	Toelichting	[tekst]

^{a)} Formuleer hier de kennisvraag als een onderzoeksvraag. Dit kan de zoekvraag zijn, maar kan ook afwijken. Om het juiste onderzoek te doen is het van groot belang dat de kennisvragen scherp geformuleerd worden, in de vorm van een PICO. Uitgangspunt is dat een kennisvraag met één zorgevaluatie onderzoek opgelost kan worden.

5 ^{b)} Beschrijf in 2 à 3 zinnen waarom dit een relevante kennisvraag is.

Literatuur

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). TNM Classification of Malignant Tumours (8th edition). Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.

10

Submodule 4.4 Minimale rapportage

Uitgangsvraag

Welke informatie dient het standaard pathologieverslag ten minste te bevatten?

15

Aanbevelingen

Rapporteer ten minste de volgende factoren in het pathologieverslag:

- Type ingreep/preparaat: Beschrijf duidelijk het type ingreep en het ingezonden preparaat.
- Lokalisatie: Specificeer de exacte locatie van de tumor.
- Type tumor: Classificeer de tumor als:
 - Benigne/pre-maligne: Condylom, Buschke-Lowenstein tumor, LSIL, of HSIL.
 - Maligne: Verruceus carcinoom, plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom, of neuro-endocriene neoplasië.
- Differentiatiegraad: Noteer de differentiatiegraad, behalve bij plaveiselcelcarcinomen.
- (Lymf-)angio-invasie: Beschrijf de aan- of afwezigheid van (lymf-)angio-invasie
- Diameter/grootte: Vermeld de diameter of grootte van de tumor.
- Diepte van ingroei: Geef de diepte van de ingroei in de wand of omliggende organen aan.
- Achtergrond pre-existent epitheel: Beschrijf eventuele afwijkingen in het omliggende epitheel.
- Afstand tot resectieranden: Noteer de afstand tot de resectieranden. Bij positieve resectieranden, geef aan waar deze positief zijn.
- Mate van regressie: Beoordeel en vermeld eventuele tumorregressie.
- Lymfeklierstatus: Beschrijf de status van de regionale lymfeklieren.
- TNM-voorstel: Stel een TNM-classificatie voor, conform meest recente editie.

Waarom deze aanbeveling?

De aanbevelingen zijn gebaseerd op internationale definities en consensusdocumenten, waaronder de WHO en de UICC TNM-classificatie en zijn aangepast aan de Nederlandse situatie.

5

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor (Doen).

Inleiding (Nederlands)

10 Voor een optimale beoordeling van de behandeling en de planning van eventuele vervolgbehandelingen bij een patiënt met anaalcarcinoom is het van essentieel belang dat alle relevante aspecten tijdens het pathologisch onderzoek worden beoordeeld. Het onderzoeksverslag moet vervolgens worden opgesteld op basis van erkende definities en op gestandaardiseerde wijze.

15

Introduction (English)

For optimal evaluation of the procedure and planning of any subsequent treatment for a patient with anal carcinoma, it is essential that all relevant aspects are assessed during pathological examination. The examination should then be reported based on recognized definitions and in a standardized manner.

20

Search and select

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. The databases were searched with relevant search terms for the entire guideline 'Anuscarcinoom' up to November 22, 2023. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 2492 hits. Regarding the subject(s) of the research question in this chapter, no studies were selected.

25

30 **Summary of literature**

Relevant outcome measures

Not applicable.

35 Search and select (Methods)

Not applicable.

Summary of literature

40 Description of studies

Not applicable.

Results

Not applicable.

45

Summary of Findings

Not applicable.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

50 Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

De aanbevelingen voor minimale rapportage beschrijven welke gegevens noodzakelijk zijn voor optimale klinische besluitvorming bij patiënten met anale tumoren. Het systematisch rapporteren van deze items heeft als gewenst effect dat de volledigheid, reproduceerbaarheid en klinische bruikbaarheid van pathologieverslagen wordt verbeterd.

5 Dit ondersteunt juiste stadiëring, beoordeling van resectiemarges en planning van vervolgbehandeling.

Kwaliteit van bewijs

10 Een GRADE-beoordeling is niet uitgevoerd dus de kwaliteit van bewijs kan niet worden getoetst.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

15 Patiënten hebben baat bij volledige en duidelijke verslaglegging, omdat dit leidt tot betere uitleg over diagnose, behandeling en prognose. Volledige rapportage ondersteunt multidisciplinaire besluitvorming en vermindert onzekerheid. Er zijn geen nadelige effecten voor patiënten verbonden aan uitgebreide maar gestandaardiseerde verslaglegging.

Kostenaspecten

20 Er zijn geen kosten-effectiviteitsstudies bekend of noodzakelijk.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

25 Gestandaardiseerde minimale rapportage bevordert gezondheidsgelijkheid, doordat alle patiënten dezelfde kwaliteit en volledigheid van diagnostische informatie ontvangen, ongeacht zorginstelling of regio.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

30 Er zijn geen ethische bezwaren geïdentificeerd.

Duurzaamheid

Er is geen directe invloed op duurzaamheid of milieu-impact te verwachten.

Haalbaarheid

35 De toepassing van gestandaardiseerde rapportage is goed haalbaar en sluit aan bij bestaande internationale standaarden (WHO en UICC TNM), die reeds breed worden toegepast in de klinische praktijk.

40 Verkeerslichtanalyse en Implementeren- en Agenderen-tabel

In de huidige module is de kennis vanuit wetenschappelijk onderzoek en zijn overwegingen vanuit de klinische praktijk geduid. De richtlijnmodule komt terecht in de cyclus van kennistoepassing en kennisontwikkeling. We richten ons nu op de aanbeveling in de context van de huidige praktijk. We beschrijven in de Implementeren-tabel of er implementatie-uitdagingen spelen. Het in kaart brengen van belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie kan helpen om passende vervolgstappen te nemen. We beschrijven in de Agenderen-tabel of er na het duiden van de kennis nog kennisvragen zijn en hoe zorgevaluatie onderzoek de kennisvraag kan oplossen. Kennisvragen die worden geïnventariseerd bij richtlijnen worden meegenomen bij de ontwikkeling van kennisagenda's die worden opgesteld door wetenschappelijke verenigingen.

45

50

Zo werken we toe naar een doorstroom van geduide kennis naar implementatie in de praktijk en levert het onderwerpen voor zorgevaluatie onderzoek op.

Verkeerslichtanalyse

Kruis aan		
	ROOD	Sterke aanbeveling tegen, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ¹
X	ORANJE	Aanbeveling waar geen passend bewijs is voor gehele populatie <ul style="list-style-type: none"> • Sterke aanbeveling tegen (geen passend bewijs voor gehele populatie en subpopulaties/ condities) • Conditionele aanbeveling (geen passend bewijs voor gehele populatie, maar wel passend bewijs voor een subgroep/-conditie (overweging))
	GROEN	Sterke aanbeveling voor, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ^{1,2}

5 ¹ Er kan ook sprake zijn van passend bewijs bij een low of very low GRADE; bijvoorbeeld omdat er overwegingen zijn die zwaarwegend zijn in het aanbevolen beleid.

² Deze categorie geldt ook indien er passend bewijs is waaruit blijkt dat er geen voorkeur is voor één van de onderzochte interventies/diagnostiekmethoden/verwijspaden, voorbeeld: twee chirurgische technieken zijn even effectief, hebben vergelijkbare complicatierisico's, keuze is afhankelijk van het besluit dat de chirurg samen met de patiënt maakt.

10

Implementeren-tabel

Vraag	Antwoord:	Toelichting keuze:
	Kruis aan en licht toe/ beschrijf	
11. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	X Ongewenste praktijkvariatie	De richtlijn is sterk verouderd.
	Nieuwe evidentie	
	Anders	
12. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	< 1000	
	< 5000	
	5000-40.000	
	X > 40.000	
13. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?	Ja	
	X Nee	
14. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Belemmerende factoren <i>Niet van toepassing</i>	Bevorderende factoren/ kansen

Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)			
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)			
Patiënt/ cliënt (naasten)			
Sociale context			
Organisatorische context			
Financiële en juridische context			
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.	A	B	
		Patiënt/ cliënt (naaste)	
	X	Professional	Kennisneming van de richtlijn
	X	Beroepsvereniging, nl	Participatie in de richtlijn
		Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
		Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig]	
	Anders		
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	X	< 1 jaar	
		binnen 2-3 jaar	
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT-systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	Naar aanleiding van de besluiten kan een protocolmodule van het anuscarcinoom worden opgebouwd of uitgebreid.
		Nee	
		Ja *	

I8. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. <i>Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.</i>	X	Nee	
---	---	-----	--

**Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.*

5

10

Agenderen-tabel

Vraag	Antwoord <i>Kruis aan</i>	<i>Vul in</i>
A1. Is onderzoek wenselijk om de <u>uitgangsvraag of zoekvraag</u> (met meer/voldoende zekerheid) te kunnen beantwoorden?	X	Nee
		Ja
A2. Wat is de kennisvraag?	Kennis-vraag	[tekst]
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A3. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A4. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk
	Toelichting	[tekst]
A5. Zijn er een andere kennisvragen naar voren gekomen die passen bij het <u>onderwerp van de module</u>, maar niet hetzelfde zijn als de uitgangs- of zoekvraag en waar <i>geen</i> passend bewijs voor is?	X	Nee
		Ja
A6. Wat is de kennisvraag?	Kennis-	[tekst] ^{a)}

	vraag	
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A7. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A8. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk:
	Toelichting	[tekst]

a) Formuleer hier de kennisvraag als een onderzoeksvraag. Dit kan de zoekvraag zijn, maar kan ook afwijken. Om het juiste onderzoek te doen is het van groot belang dat de kennisvragen scherp geformuleerd worden, in de vorm van een PICO. Uitgangspunt is dat een kennisvraag met één zorgevaluatie onderzoek opgelost kan worden.

5 b) Beschrijf in 2 à 3 zinnen waarom dit een relevante kennisvraag is.

Submodule 4.5 Testen van predictieve en prognostische biomarkers

Uitgangsvraag

- 5 Welke predictieve en prognostische biomarkers (HPV status/p16/PDL1/ MMR) dienen wanneer te worden getest bij een patiënt met plaveiselcelcarcinomen van de anus?

Aanbevelingen

Voer de volgende tests uit bij patiënten met plaveiselcelcarcinomen van de anus, afhankelijk van de klinische context:

- Test op p16-expressie als surrogaatmarker voor (hr)HPV-associatie.

10 Waarom deze aanbeveling?

De aanbevelingen zijn gebaseerd op de Engelse richtlijn en zijn aangepast aan de Nederlandse situatie.

Eindoordeel:

- 15 Sterke aanbeveling voor (Doen)

Inleiding (Nederlands)

Het meten van bepaalde biomarkers kan worden overwogen om de prognose vast te stellen en de keuze van de behandeling te onderbouwen bij patiënten met anaalcarcinoom.

20

Introduction (English)

The assessment of certain biomarkers may be considered to determine and support the prognosis and treatment selection for patients with anal carcinoma.

25 **Search and select**

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. The databases were searched with relevant search terms for the entire guideline 'Anuscarcinoom' up to November 22, 2023. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 2492 hits. Regarding the subject(s) of the research question in this chapter, no studies were selected.

30

Relevant outcome measures

Not applicable.

35

Search and select (Methods)

Not applicable.

Summary of literature

40

Summary of guidelines and consensus documents

Based on the English guideline for anal cancer (Moorghen, 2024)

Immunohistochemical markers

45

HPV status / p16

5 There is evidence that HPV-positive tumors detected by p16 immunohistochemistry have a better prognosis and respond better to chemotherapy (Urbute, 2020). In the anogenital tract, most squamous cell carcinomas are HPV-positive, which reduces the added value of this marker. Nevertheless, for some patients it may be a relevant item during multidisciplinary team discussions, and inclusion in the pathology report should therefore be considered.

PD-L1

Performed upon request when immunotherapy is being considered.

10 Mismatch repair (MMR) proteins

In squamous cell carcinomas, MMR status does not play a role in prognosis or response to therapy.

In adenocarcinomas, analogous to rectal carcinoma, for screening for Lynch syndrome and upon request in the context of response to chemotherapy.

15

Description of studies

Not applicable.

Results

20 Not applicable.

Summary of Findings

Not applicable.

25 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

30 Ondanks de hoge prevalentie van hrHPV en daarmee positiviteit voor p16 onder de plaveiselcelcarcinomen van de anus, kan het voor sommige patiënten een relevant item zijn voor de beslisvorming tijdens multidisciplinair overleg. Ter voorkoming van vertraging in de beslisvorming wordt aanbevolen om bij aanvang alle plaveiselcelcarcinomen van de anus te testen op (hr)HPV status. Voor andere biomarkers wordt niet verwacht dat het selectief bepalen hiervan een negatieve impact zal hebben op de beslisvorming of klinisch beloop.

35 Kwaliteit van bewijs

Een GRADE-beoordeling is niet uitgevoerd dus de kwaliteit van bewijs kan niet worden getoetst.

40 Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Patiënten hechten waarde aan prognostische informatie die kan bijdragen aan een beter afgestemde behandeling. Biomarker-testen worden over het algemeen als acceptabel ervaren wanneer deze bijdragen aan behandelbeslissingen. Beperkte extra diagnostiek wordt als aanvaardbaar beschouwd, mits het doel en de mogelijke consequenties duidelijk worden toegelicht.

45

Kostenaspecten

Omdat alle plaveiselcelcarcinomen van de anus zullen worden getest wordt in het kader van de kosteneffectiviteit aanbevolen om dit te doen op basis van immunohistochemische expressie van p16 als surrogaatmarker.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Gestandaardiseerde inzet van biomarkertesten draagt bij aan gezondheidsgelijkheid, doordat patiënten in verschillende zorginstellingen toegang hebben tot vergelijkbare diagnostische informatie.

5

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

Er zijn geen ethische bezwaren geïdentificeerd.

10 *Duurzaamheid*

Er is geen directe invloed op duurzaamheid of milieu-impact te verwachten.

Haalbaarheid

15

Omdat alle plaveiselcelcarcinomen van de anus zullen worden getest wordt in het kader van de beschikbaarheid aanbevolen om dit te doen op basis van immunohistochemische expressie van p16 als surrogaatmarker.

Verkeerslichtanalyse en Implementeren- en Agenderen-tabel

20

In de huidige module is de kennis vanuit wetenschappelijk onderzoek en zijn overwegingen vanuit de klinische praktijk geduid. De richtlijnmodule komt terecht in de cyclus van kennistoepassing en kennisontwikkeling. We richten ons nu op de aanbeveling in de context van de huidige praktijk. We beschrijven in de Implementeren-tabel of er implementatie-uitdagingen spelen. Het in kaart brengen van belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie kan helpen om passende vervolgstappen te nemen. We beschrijven in de Agenderen-tabel of er na het duiden van de kennis nog kennisvragen zijn en hoe zorgevaluatie onderzoek de kennisvraag kan oplossen. Kennisvragen die worden geïnventariseerd bij richtlijnen worden meegenomen bij de ontwikkeling van kennisagenda's die worden opgesteld door wetenschappelijke verenigingen.

25

Zo werken we toe naar een doorstroom van geduide kennis naar implementatie in de praktijk en levert het onderwerpen voor zorgevaluatie onderzoek op.

30

Verkeerslichtanalyse

<i>Kruis aan</i>		
	ROOD	Sterke aanbeveling tegen, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ¹
x	ORANJE	Aanbeveling waar geen passend bewijs is voor gehele populatie <ul style="list-style-type: none">• Sterke aanbeveling tegen (geen passend bewijs voor gehele populatie en subpopulaties/ condities)• Conditionele aanbeveling (geen passend bewijs voor gehele populatie, maar wel passend bewijs voor een subgroep/-conditie (overweging))
	GROEN	Sterke aanbeveling voor, geldend voor de gehele populatie, en waar passend bewijs voor is ^{1,2}

¹ Er kan ook sprake zijn van passend bewijs bij een low of very low GRADE; bijvoorbeeld omdat er overwegingen zijn die zwaarwegend zijn in het aanbevolen beleid.

35

² Deze categorie geldt ook indien er passend bewijs is waaruit blijkt dat er geen voorkeur is voor één van de onderzochte interventies/diagnostiekmethoden/verwijspaden, voorbeeld: twee chirurgische technieken zijn even effectief, hebben vergelijkbare complicatierisico's, keuze is afhankelijk van het besluit dat de chirurg samen met de patiënt maakt.

40

Implementeren-tabel

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>		Toelichting keuze:
11. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	X	Ongewenste praktijkvariatie	De richtlijn is sterk verouderd.
		Nieuwe evidentie	
		Anders	
12. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?		< 1000	
		< 5000	
		5000-40.000	
	X	> 40.000	
13. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?		Ja	
	X	Nee	
14. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:		Belemmerende factoren <i>Niet van toepassing</i>	Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)			
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)			
Patiënt/ cliënt (naasten)			
Sociale context			
Organisatorische context			
Financiële en juridische context			
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan)		A	B
		Patiënt/ cliënt (naaste)	
	X	Professional	Kennisneming van de richtlijn

B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? <i>Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	Beroepsvereniging, nl	Participatie in de richtlijn
	<input type="checkbox"/>	Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
	<input type="checkbox"/>	Zorgverzekeraars/ NZa	
	<input type="checkbox"/>	Zorginstituut [duiding nodig]	
	<input type="checkbox"/>	Anders	
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	<input checked="" type="checkbox"/>	< 1 jaar	
	<input type="checkbox"/>	binnen 2-3 jaar	
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT-systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>	<input type="checkbox"/>	Ja	Naar aanleiding van de besluiten kan een protocolmodule van het anuscarcinoom worden opgebouwd of uitgebreid.
	<input type="checkbox"/>	Nee	
18. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. <i>Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.</i>	<input type="checkbox"/>	Ja *	
	<input checked="" type="checkbox"/>	Nee	

*Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

5

10

Agenderen-tabel

Vraag	Antwoord <i>Kruis aan</i>	<i>Vul in</i>
A1. Is onderzoek wenselijk om de <u>uitgangsvraag of zoekvraag</u> (met meer/voldoende zekerheid) te kunnen beantwoorden?	X	Nee
		Ja
A2. Wat is de kennisvraag?	Kennisvraag	[tekst]
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A3. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A4. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk
	Toelichting	[tekst]
A5. Zijn er een andere kennisvragen naar voren gekomen die passen bij het <u>onderwerp van de module</u>, maar niet hetzelfde zijn als de uitgangs- of zoekvraag en waar <i>geen</i> passend bewijs voor is?	X	Nee
		Ja
A6. Wat is de kennisvraag?	Kennisvraag	[tekst] ^{a)}
	P	[tekst]
	I	[tekst]
	C	[tekst]
	O	[tekst]
A7. Waarom is dit een belangrijke kennisvraag?	Toelichting	[tekst] ^{b)}
A8. Welk onderzoeksdesign is passend om deze kennisvraag te beantwoorden?		RCT
		Observationeel onderzoek
		Kwaliteitsregistratie
		Anders, namelijk:
	Toelichting	[tekst]

- 5 ^{a)} Formuleer hier de kennisvraag als een onderzoeksvraag. Dit kan de zoekvraag zijn, maar kan ook afwijken. Om het juiste onderzoek te doen is het van groot belang dat de kennisvragen scherp geformuleerd worden, in de vorm van een PICO. Uitgangspunt is dat een kennisvraag met één zorgevaluatie onderzoek opgelost kan worden.

b) Beschrijf in 2 à 3 zinnen waarom dit een relevante kennisvraag

Literatuur

- 5 Moorghen M, Wong N. *Standards and datasets for reporting cancers: Dataset for the histopathological reporting of anal cancer*. London, UK: The Royal College of Pathologists; 2024 Apr
- 10 Urbute A, Rasmussen CL, Belmonte F, Obermueller T, Prigge ES, Arbyn M, Verdoodt F, Kjaer SK. Prognostic Significance of HPV DNA and p16^{INK4a} in Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Apr;29(4):703-710. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-1259. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32051192.