

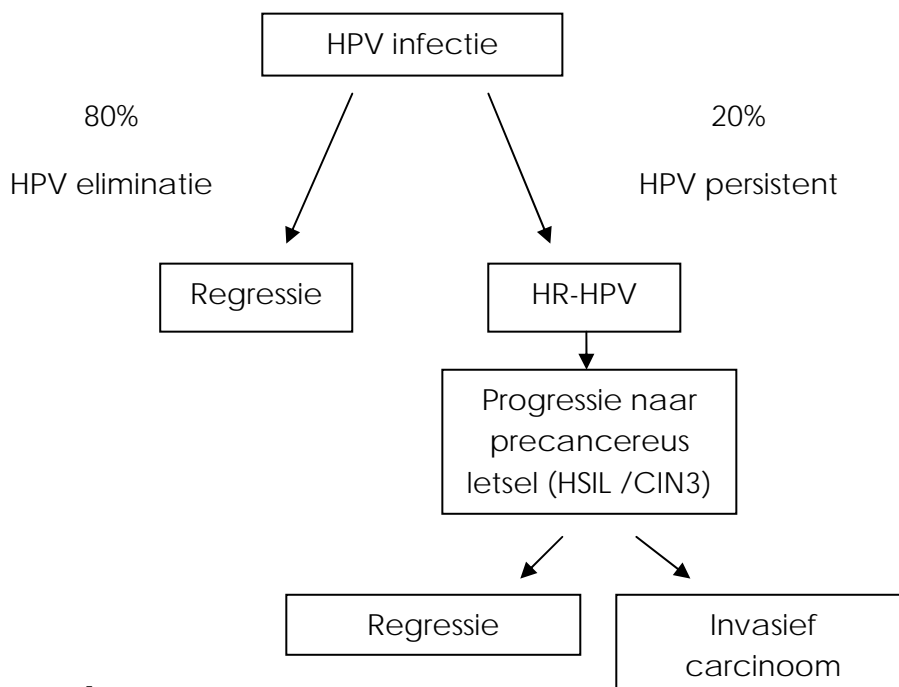
## EVOLUTIES IN DE CERVIXCYTOLOGIE

Dr. K. Deraedt, Pathologische Ontleedkunde, UZ Leuven

### 1 Cervixkanker en HPV infectie

Cervixkanker blijft tot op heden de 2e meeste frequente kanker bij vrouwen wereldwijd, ondanks het feit dat cytologische screening met de Papanicolaou (Pap) test reeds beschikbaar is sinds 1943. In de ontwikkelde landen is de incidentie van cervixkanker afgenomen sinds de introductie van deze Pap test, maar deze afname is recent afgevlakt. Bovendien is het noodzakelijk dat vrouwen zich frequent laten testen om een aanvaardbare sensitiviteit te bereiken, gezien de relatief lage sensitiviteit van de Pap test.

Humaan papilloma virus (HPV) is aanwezig in meer dan 99% van de cervixkankers wereldwijd. Van HPV zijn er reeds meer dan 100 genotypes bekend. Deze HPV genotypes worden onderverdeeld in types met laag risico (LR-HPV) en types met hoog risico (HR-HPV) voor het ontwikkelen van een carcinoom. HPV infectie is de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoening. Minstens 50% van de seksueel actieve mannen en vrouwen zullen tijdens hun leven een HPV infectie oplopen. De incidentie van HPV infectie is het hoogst bij jonge vrouwen. Ongeveer 80% van de HPV infecties zijn transiënt. Vrijwel alle LR-HPV's en het merendeel van de HR-HPV's worden immers spontaan geëlimineerd na maanden of enkele jaren dankzij ons immuunsysteem. Een minderheid (ongeveer 20%) van de HPV infecties (voornamelijk HR-HPV type 16 en 18) persisteert echter omdat het viraal DNA geïntegreerd wordt in het DNA van de gastheercel. Dit leidt tot expressie van E6/E7 oncogenen, die noodzakelijk zijn voor maligne transformatie. Door persisterende expressie van deze E6/E7 oncogenen kunnen infecties evolueren naar precancereuze letsels, die op hun beurt kunnen evolueren naar een invasief carcinoom. In LSIL (laaggradig squameus intra-epitheliaal letsel) kunnen zowel LR-HPV als HR-HPV types voorkomen. LSIL waarin enkel LR-HPV aanwezig is, is niet progressief. In HSIL (hooggradig squameus intra-epitheliaal letsel) zijn bijna uitsluitend HR-HPV types aanwezig.



### 2 Huidig protocol

Momenteel gebeurt screening voor cervixkanker op basis van de Pap test. Het resultaat van deze test wordt gerapporteerd volgens het Bethesda-systeem van 2001. Dit rapport dient volgende elementen te vermelden:

1. Kwaliteit van het staal
  - a. Voldoende kwaliteit (met vermelding van aan- of afwezigheid van endocervicale cellen)
  - b. Onvoldoende kwaliteit (bv. te weinig cellen, slechte fixatie, cellen onleesbaar door superpositie van bloed, ontstekingscellen of door uitgesproken cytolyse)
2. Interpretatie
  - a. Geen evidentie voor intra-epitheliale neoplasie of maligniteit
    - Organismen (Candida, Trichomonas vaginalis, coccobacillaire flora, Actinomyces, Herpes, ...)
    - Andere niet-neoplastische aandoeningen (reactieve celveranderingen, bestralingsveranderingen, atrofie, glandulaire cellen in een post-hysterectomie specimen, ...)

- b. Epitheliale afwijkingen
    - Atypische plaveiselcellen met onduidelijke betekenis (ASCUS)
    - Atypische plaveiselcellen, HSIL niet uit te sluiten (ASC-H)
    - Laaggradig squameus intraepitheliaal letsel (LSIL): HPV geassocieerde celveranderingen en lichte dysplasie (CIN1)
    - Hooggradig squameus intraepitheliaal letsel (HSIL): matige dysplasie (CIN2), ernstige dysplasie (CIN3) en carcinoma in situ (CIS)
    - Plaveiselcelcarcinoom
    - Atypische glandulaire cellen (AGC) (endocervicale cellen, endometriale cellen of niet verder gespecificeerd (NOS))
    - Atypische glandulaire cellen, voorkeur neoplastisch (endocervicale cellen of niet verder gespecificeerd (NOS))
    - Endocervicaal adenocarcinoma in situ (AIS)
    - Adenocarcinoma
  - c. Andere
    - Endometriumcellen bij een vrouw ouder dan 40 jaar
3. Automatische review (dient vermeld te worden indien lezing door een automaat gebeurd is)
  4. Bijkomende testen (meestal HPV test)
  5. Opvolgingsadvies

Sinds meerdere jaren wordt in sommige gevallen een aanvullende test gedaan om HPV op te sporen in een cervixcytologie. In de Universitaire Ziekenhuizen van Leuven wordt hiertoe HPV DNA opgespoord van zowel LR-HPV als HR-HPV types (via de Hybrid Capture II methode). Indicaties voor een HPV DNA test zijn:

1. ASCUS en ASC-H
  - a. Indien LR-HPV en HR-HPV negatief: hoogstwaarschijnlijk reactieve veranderingen
  - b. Indien LR-HPV en/of HR-HPV positief bij ASCUS: meestal LSIL
  - c. Indien HR-HPV positief bij ASC-H: meestal HSIL
2. Na behandelde HSIL of AIS: bij negatieve cytologie, ten vroegste 6 maanden na conisatie of lusexcisie. Indien nog HR-HPV positief: mogelijk hogere kans op recidief
3. Soms bij AGC: indien HR-HPV positief: mogelijk AIS

Aanwezigheid van HPV DNA in een cervixcytologie betekent dat de patiënte een HPV infectie heeft. Zoals reeds vermeld is echter ongeveer 80% van deze infecties transiënt. Aanwezigheid van LR-HPV heeft dus weinig klinisch belang omdat het letsel naar alle waarschijnlijkheid niet zal progresseren naar een precancereus letsel. Ook zal 3 op de 4 vrouwen met HR-HPV enkel een transiënte infectie doormaken. Met andere woorden, de specificiteit van een HPV DNA test naar preventie van cervixkanker toe is relatief laag. Anderzijds is een dergelijke HPV DNA test wel van groot belang omdat deze test een grotere sensitiviteit heeft dan de Pap test: met een HPV DNA test worden meer hooggradige letsels (HSIL) opgespoord dan met de Pap test.

### **3 Toekomstperspectieven**

Omdat infectie met oncogeen HPV de oorzaak is van cervixkanker, rijst de vraag of HPV testen in de toekomst kunnen gebruikt worden als primaire screening voor cervixkanker. Dit zou betekenen dat HPV bepaling zou gebeuren op alle negatieve cervixcytologies. Dit zou het screeningsinterval tot 5 jaar en mogelijk zelfs tot 10 jaar kunnen verlengen. Het systematisch bepalen van HPV DNA bij elke cervixcytologie is echter tegenaangewezen bij vrouwen jonger dan 30 jaar, omdat op jonge leeftijd de prevalentie van transiënte HPV infecties te hoog is. Bovendien spoort men met een HPV DNA test ook vrouwen op die HR-HPV positief zijn, maar geen letsel hebben. Dit zou leiden tot nodeloze ongerustheid en onnodige colposcopies.

Sinds enkele jaren werd een nieuwe HPV test ontwikkeld, met name een HPV mRNA test. Deze test spoort E6/E7 oncogenen op, die noodzakelijk zijn voor progressie naar een hooggradig letsel en een invasief carcinoom. E6/E7 mRNA is een specifieke merker van oncogene activiteit, in tegenstelling tot HPV DNA dat enkel wijst op HPV infectie. Deze HPV mRNA test zou dan ook een grotere specificiteit en grotere positieve predictieve waarde hebben dan een HPV DNA test. Dit betekent dat de kans dat een hooggradig letsel aanwezig is groter is bij een positieve mRNA test dan bij een positieve DNA test.

In ieder geval, studies hebben aangetoond dat zowel met HPV DNA als met HPV mRNA testen meer hooggradige letsels worden opgespoord dan met de Pap test alleen. In grote internationale wetenschappelijke tijdschriften werd recent dan ook voorspeld dat screening voor cervixkanker in de toekomst mogelijk zal evolueren van de klassieke cytologische test naar een moleculaire test (HPV DNA en/of mRNA test). Uiteraard is hiervoor eerst verder onderzoek op grote schaal en een kosten/baten analyse nodig.