

Pathologie

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Classificatie CIN

Uitgangsvraag

Dient bij de classificatie van intra-epitheliale afwijkingen van de cervix (CIN) de klassieke indeling van drie graden vervangen te worden door een tweegradig systeem (hoog- en laaggradig)?

Aanbevelingen

Er wordt geadviseerd om een driegradig classificatiesysteem voor de histologie (CIN1, 2 en 3) van cervixafwijkingen aan te houden.

Literatuurbespreking:

Klassiek worden de intra-epitheliale cervixafwijkingen ingedeeld in geringe, matige en ernstige dysplasie of CIN1, 2 en 3 [Kurman, 2010³³⁷]. Cytonucleaire atypie en mitosen (met name atypische mitosen) worden tezamen gebruikt om de epitheelafwijkingen te graderen. Bij CIN1 beperken deze zich tot de onderste eenderde epitheellaag; CIN2 laat afwijkingen zien tot de onderste tweederde laag en wanneer het gehele epitheel is aangedaan is er sprake van CIN3. Daarbij dient de mate van cytonucleaire atypie toe te nemen van gering tot sterk voor de drie graden.

Deze indeling wordt in Europa en ook in Nederland nog steeds het meest gebruikt [Arbyn, 2010¹⁴⁰, Bulten, 2011¹⁴¹].

Met name in de VS wordt er de laatste jaren voor gepleit om over te gaan op een indeling in laag- en hooggradige cervixlaesies. Geringe dysplasie (CIN1) is dan laaggradig en matige en ernstige dysplasie zijn hooggradige afwijkingen [Darragh, 2012¹⁴³]. Argumenten die hiervoor aangedragen worden zijn dat CIN1 een zelflimiterende HPV-infectie is en hooggradige laesies de potentie hebben over te kunnen gaan in cervixcarcinoom. Verder blijkt CIN2 niet goed reproduceerbaar door pathologen [Castle, 2007¹⁴², Stoler, 200¹⁴⁷1]. Bovendien sluit een tweegradige indeling voor cervixafwijkingen in de histologie goed aan bij de eveneens tweegradige Bethesda classificatie (TBS 1989 en 1989) van LSIL en HSIL voor squameuze celafwijkingen van de cervix in het cytologische onderzoek [Darragh, 2012¹⁴³].

De diagnose van CIN2 is zoals boven gesteld slecht reproduceerbaar. In een recente studie (n = 9630 vrouwen, met uiteindelijk 424 histologie coupes) werd voor CIN2 een geringe reproduceerbaarheid gevonden en voor CIN3 een veel betere (voldoende) reproduceerbaarheid. De overeenkomst voor CIN2 bleek verder sterk te verbeteren als alleen hrHPV-positieve casussen werden beschouwd [Mittal, 2014]. Oudere studies wezen al eerder op de slechte reproduceerbaarheid van CIN2 en niet van CIN3 [Ismail, 1989]. Voor CIN3 werd er tussen acht ervaren pathologen een redelijk goede overeenkomst gevonden en voor CIN1 en CIN2 slechts een geringe reproduceerbaarheid. CIN2 is kennelijk een intermediaire categorie die zowel overgediagnosticeerde CIN1 en ondergediagnosticeerde CIN3 kan omvatten. Bovendien is er meestal weinig overlap tussen CIN1 en CIN3 [Herbert, 2008¹⁴⁴].

Wereldwijd en op Europees niveau beschouwen experts de cumulatieve detectie van CIN3 of de vermindering van de incidentie ervan als een zeer geschikte surrogaatmarker om de effectiviteit van nog te ontwikkelen nieuwe cervicale strategieën voor de preventie van cervixcarcinoom te beoordelen [Arbyn, 2008¹³⁹, IARC].

Conclusies:

Het is aannemelijk dat CIN3 (ernstige dysplasie) door pathologen beter is te reproducen dan CIN1 en 2 (geringe en matige dysplasie).

[Castle, 2007¹⁴², Ismail, 1989¹⁴⁵, Mittal, 2014¹⁴⁶]

Het is aannemelijk dat CIN3-detectie of de vermindering van CIN3 een door internationale experts

geaccepteerde robuuste surrogaatmarker is om baarmoederhalskankerpreventieprogramma's op effectiviteit te beoordelen en in te richten.

[Arbyn, 2008¹³⁹, IARC]

Overwegingen:

Het tweegradige Bethesda systeem LSIL en HSIL is primair ontwikkeld om cytologische afwijkingen in te delen. Cytologie is een screeningstest, een indeling in laag- en hooggradig is praktisch en veilig in termen van klinisch beleid. De histologie is - ondanks de erkende subjectiviteit ervan - de uiteindelijke maat van uitkomst van laesies gedetecteerd door cytologie [Herbert, 2008¹⁴⁴].

Het is voor het direct begrijpen van de literatuur onpraktisch om voor cytologie de indeling LSIL/HSIL te gebruiken en dezelfde termen te hanteren voor histologie. Voortdurend vraagt de lezer zich af wat nu bedoeld wordt.

Europa en met name Nederland (in tegenstelling tot de VS) kent een lange traditie van veel onderzoeken binnen nationaal georganiseerde programma's van bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. De [Europese richtlijn \(2008\)](#) beveelt aan voor histologie drie graden te gebruiken. Verder beklemtont deze richtlijn dat elk gebruikt classificatiesysteem voor cervixafwijkingen moeiteloos te herhalen moet zijn in een ander classificatiesysteem. Het driegradige systeem kan moeiteloos omgezet worden in een ander gangbaar systeem, bijvoorbeeld de Bethesda classificatie (zie tabel I).

Tabel I. Conversie tabel voor de verschillende classificatiesystemen van pre-invasieve intra-epitheliale laesies van de cervix

WHO classificatie	Richart classificatie (CIN)	Bethesda classificatie (cytologie)	Pap classificatie (cytologie)
Geringe dysplasie	CIN 1	LGSIL	PAP 3a1
Matige dysplasie	CIN 2	HGSIL	PAP 3a2
Ernstige dysplasie	CIN 3	HGSIL	PAP 3b
Carcinoma in situ	CIN 3	HGSIL	PAP 4
Adenocarcinoma in situ	CGIN (hooggradig)	AIS	PAP 4

Zelden ziet een patholoog naast of bij een invasief carcinoom een matige dysplasie (CIN2); hij of zij kan bijna altijd in de histologische coupes de ernstige dysplasie aanwijzen van waaruit het carcinoom is ontstaan. Het zou hierom onlogisch zijn om CIN2 en CIN3 als één categorie te beschouwen.

Gezien het verschil in kans op progressie tussen CIN2 en 3 en het daaruit voortvloeiende verschil in beleid bij met name jonge vrouwen is het onderscheid tussen CIN 2 en 3 voor de gynaecoloog van belang.