

Diagnostische criteria glandulaire afwijkingen

Uitgangsvraag

Wat zijn de belangrijkste diagnostische criteria (histologie) voor glandulaire afwijkingen (laaggradig vs. hooggradig, inclusief AIS)?

Aanbevelingen

Er wordt geadviseerd voor de diagnose van AIS de histologische criteria zoals genoemd door de WHO te gebruiken:

- een significante cytonucleaire atypie, gelijkende op die van een adenocarcinoom.
- normale, organoïd gelegen klierbuisjes waarvan het epitheel deels of geheel is vervangen door het maligne ogende epitheel.
- de begrenzing tussen het normale en het afwijkende epitheel is vaak scherp.
- de maligne cytonucleaire kenmerken betreffen:
 - ◆ kernstapeling en crowding met vergrote, hyperchromatische en pleiomorfe kernen.
 - ◆ het chromatine is onregelmatig verdeeld en er is vaak weinig intracellulair mucine, waardoor de kern-cytoplasma ratio is toegenomen.
 - ◆ er is sprake van een prominente mitotische activiteit en zijn er ook verspreid apoptose figuren te vinden.

- ◆ de AIS klierbuizen kunnen uitbochtigen en complexe, intraglandulaire papillaire structuren met focaal cribriforme groei vertonen.
- ◆ er is geen invasieve groei, dus een desmoplastische stromareactie ontbreekt, hoewel er wel een fors ontstekingsinfiltraat aanwezig kan zijn.

Er wordt geadviseerd de term glandulaire dysplasie te vermijden. Indien er bij atypie twijfel is kan er aanvullend onderzoek (p16 en MIB1) worden gedaan om benigne laesies van AIS te onderscheiden.

Literatuurbespreking:

Een laesie wordt beschouwd als adenocarcinoma in situ (AIS), door sommigen ook wel hooggradige cervicale glandulaire intra-epitheliale neoplasie (hg-CGIN) genoemd, als er sprake is van significante cytonucleaire atypie, gelijkende op die van een adenocarcinoom. Het betreffen normale, organoïd gelegen klierbuisjes waarvan het epitheel deels of geheel is vervangen door het maligne ogende epitheel. De begrenzing tussen het normale en dit afwijkende epitheel is vaak scherp.

De maligne cytonucleaire kenmerken betreffen: kernstapeling en crowding met vergrote, hyperchromatische en pleiomorfe kernen. Het chromatine is onregelmatig verdeeld en er is vaak weinig intracellulair mucine, waardoor de kern-cytoplasma ratio is toegenomen. Daarbij is er sprake van een prominente mitotische activiteit en zijn er ook verspreid apoptose figuren te vinden. De AIS klierbuizen kunnen daarbij uitbochtigen en complexe, intraglandulaire papillaire structuren met focaal cribriforme groei vertonen. Er is geen invasieve groei, dus een desmoplastische stromareactie ontbreekt, hoewel er wel een fors ontstekingsinfiltraat aanwezig kan zijn [Kurman, 2010¹⁸¹, Loureiro, 2014¹⁶⁶, WHO, 2014¹⁵⁹, Zaino, 2002¹⁷⁰].

Op basis van de cytoplasmatische kenmerken zijn een aantal subtypes van AIS beschreven. Voorbeelden hiervan zijn de endocervicale, intestinale, endometrioïde en gemengd adenosquameuze types. Hieraan is (nog) geen biologische significantie verbonden [Zaino, 2002¹⁷⁰]. Ook de stratified mucin producing intraepithelial lesion of the epithelium, oftewel de SMILE, wordt beschouwd als een AIS. Deze laatste laesie heeft meerlagig epitheel met mucine bevattende cellen in alle lagen van de laesie. Dit in tegenstelling tot immature squameuze dysplasie waar het morfologisch op lijkt [Kurman, 2010¹⁸¹, Kurman, 2011¹⁸², Loureiro, 2014¹⁶⁶, Park, 2000¹⁶⁸]. Het belang van het kennen van de subtypes is met name uit het oogpunt van het herkennen van de laesie als zijnde een AIS van de cervix uterij van belang.

AIS is een precursor voor invasief adenocarcinoom. Vaak is er zowel AIS als invasief adenocarcinoom aanwezig in een preparaat. In het algemeen is de gemiddelde leeftijd bij het stellen van de diagnose AIS 10-15 jaar lager dan bij invasief adenocarcinoom [Zaino, 2002¹⁷⁰].

Wat betreft de laaggradige CGIN of glandulaire dysplasie zijn de meningen verdeeld. Deze term wordt met name in het Verenigd Koninkrijk gebruikt [McCluggage, 2013¹⁶⁷]. De morfologische kenmerken hiervan zijn onduidelijk en subjectief; namelijk cytonucleaire atypie onvoldoende voor AIS, in de afwezigheid van ontsteking [Tavassoli, 2003¹⁶⁹]. Ioffe [Ioffe, 2003¹⁶³] liet zien dat in een groep van 67 glandulaire afwijkingen de grootste interobserver variabiliteit lag bij het onderscheiden van benigne afwijkingen en laaggradige CGIN. Verder is het een zeldzame diagnose. Goldstein heeft in 246 lixexcisies gezocht naar glandulaire dysplasie en vond dit slechts in 4 gevallen, welke allen met AIS dan wel adenocarcinoom van de cervix of uterus waren gerelateerd [Goldstein, 1998¹⁶¹]. Daarnaast is er weinig tot geen bewijs dat het inderdaad een precursor laesie betreft. Hitchcock [Hitchcock, 1993¹⁶²] vond in 183 lixexcisies 28 gevallen van glandulaire atypie waarbij er 17 laaggradige CGIN waren. In al deze gevallen was er ook squameuze CIN aanwezig. Bij follow-up werden geen nieuwe afwijkingen gevonden, ondanks het feit dat de excisie niet in alle gevallen radicaal voor de glandulaire afwijkingen was. Lee [Lee, 2000¹⁶⁵] vond slechts infrequent een glandulaire dysplasie samen met AIS dan wel invasief adenocarcinoom en in geïsoleerde glandulaire dysplasie werd slechts in weinig gevallen HPV gevonden. Ook andere studies vonden een lage HPV-positiviteit in geïsoleerde glandulaire dysplasieën [Anciaux, 1997¹⁶⁰].

Concluderend blijkt CGIN dus een zeldzame en slecht reproduceerbare diagnose, zonder veel bewijs dat het inderdaad een precursor voor hooggradige laesies betreft. Derhalve is zij ook niet meer opgenomen in de nieuwe WHO classificatie [WHO, 2014¹⁵⁹].

Conclusies:

Het is aannemelijk dat AIS een voorloper is van invasief adenocarcinoom, de kenmerken voor de diagnose zijn:

- een significante cytonucleaire atypie, gelijkende op die van een adenocarcinoom.
- normale, organoïd gelegen klierbuisjes waarvan het epitheel deels of geheel is vervangen door het maligne ogende epitheel.
- een vaak scherpe begrenzing tussen het normale en het afwijkende epitheel.
- de maligne cytonucleaire kenmerken betreffen:
 - ◆ kernstapeling en crowding met vergrote, hyperchromatische en pleiomorfe kernen.
 - ◆ het chromatine is onregelmatig verdeeld en er is vaak weinig intracellulair mucine, waardoor de kern-cytoplasma ratio is toegenomen.
 - ◆ er is sprake van een prominente mitotische activiteit en zijn er ook verspreid apoptose figuren te vinden.
 - ◆ de AIS klierbuizen kunnen uitbochtelingen en complexe, intraglandulaire papillaire structuren met focaal cribiforme groei vertonen.
 - ◆ er is geen invasieve groei, dus een desmoplastische stromareactie ontbreekt, hoewel er wel een fors ontstekingsinfiltraat aanwezig kan zijn.

[Kurman, 2011¹⁸², Loureiro, 2014¹⁶⁶, Zaino, 2002¹⁷⁰].

Het is aannemelijk dat glandulaire dysplasie/laaggradige CGIN een slecht reproduceerbare diagnose is, zonder veel bewijs dat het inderdaad een precursor voor adenocarcinoom betreft.

[Hitchcock, 1993¹⁶², Ioffe, 2003¹⁶³]

Overwegingen:

Omdat de criteria voor glandulaire dysplasie erg subjectief zijn is de vraag waar de scheidingslijn in de literatuur wordt gelegd. Het kan zijn dat een deel van deze dysplasieën door anderen als een AIS worden beschouwd, terwijl het overige deel atypie in het kader van reactieve laesies kan betreffen. Aanwezigheid van hrHPV-types dan wel een hoge MIB1 index zouden dan de diagnose van AIS ondersteunen. In de tekstboeken wordt daarom het gebruik p16 en MIB1 kleuringen aangeraden, om in geval van twijfel de hooggradige laesies op te sporen [WHO 2014¹⁵⁹, Kurman, 2011¹⁸²].

AIS wordt gekenmerkt door het feit dat het een scherpe overgang met normaal epitheel vertoont (zie [conclusies](#)). Hierdoor lijkt het tussenliggende stadium van glandulaire dysplasie, in de ontwikkeling naar invasief adenocarcinoom onwaarschijnlijk. Verder is er bij veel invasieve adenocarcinomen ook AIS aanwezig. Het betreft hierbij meestal een duidelijke, als AIS herkenbare component en geen geringe atypie die voor glandulaire dysplasie kan doorgaan [Lee, 2003¹⁶⁴].

Productieve HPV-infecties kunnen alleen in squameus epitheel optreden en zijn daarbij gecorreleerd met laaggradige squameuze CIN (CIN1). Derhalve lijkt het optreden van laaggradige glandulaire intra-epitheliale laesies niet waarschijnlijk, aangezien in glandulair epitheel geen productieve HPV-infecties kunnen optreden.