

Uitstrijkjes in de praktijk

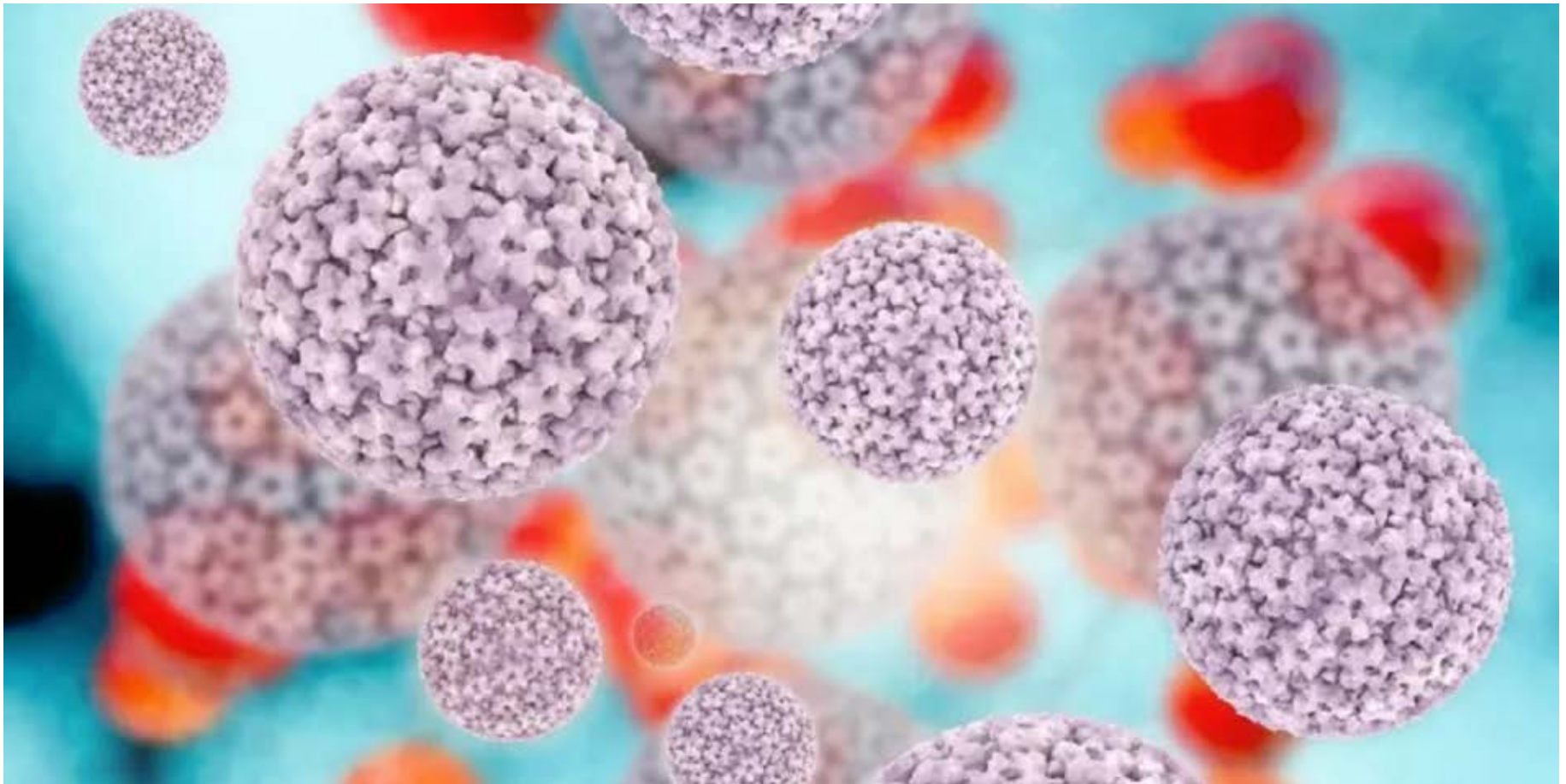
Overzicht

- Humaan Papilloma Virus (HPV)
- Van een onschuldige ontsteking naar baarmoederhals kanker
- Doel van het uitstrijkje en voor wie?
- De soorten classificaties: vroeger en nu
- Praktische richtlijnen voor de dagelijkse praktijk
- Voorkomen beter dan genezen? Het nut van vaccinatie
- Take home messages



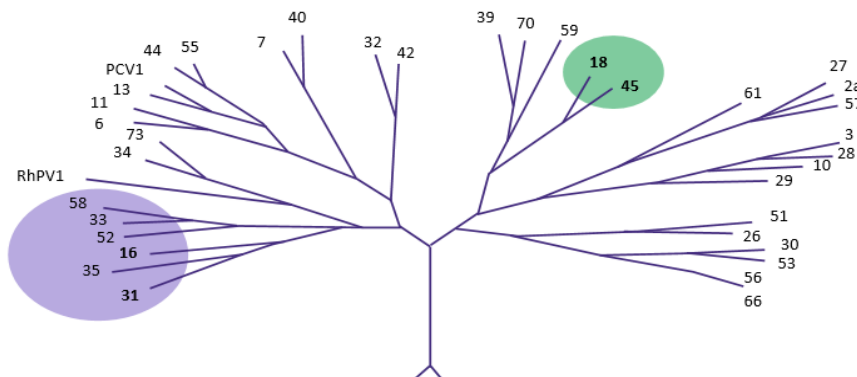
Humaan Papilloma Virus (HPV)

= virus – sexueel overgedragen



- High-risk (oncogenic or cancer-associated) types
 - Common types: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82
- Low-risk (non-oncogenic) types
 - Common types: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81

Papillomavirus phylogenetic tree



- The **alpha-papillomavirus** genus of the papillomavirus phylogenetic tree is shown*
- Oncogenic types closely related to HPV 16 and 18 are highlighted
- **HPV 16** is most closely related to **HPV 31**
- **HPV 18** is most closely related to **HPV 45**

* Selected species and types are shown.

Adapted from de Villiers E, et al. *Virology* 2004; 324:17–27.

Data from: Centers for Disease Control and Prevention. National Cancer Institute Factsheet. Human papillomavirus and cancer: Questions and answers. Available at: www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV



Van onschuldige ontsteking naar
baarmoederhals kanker

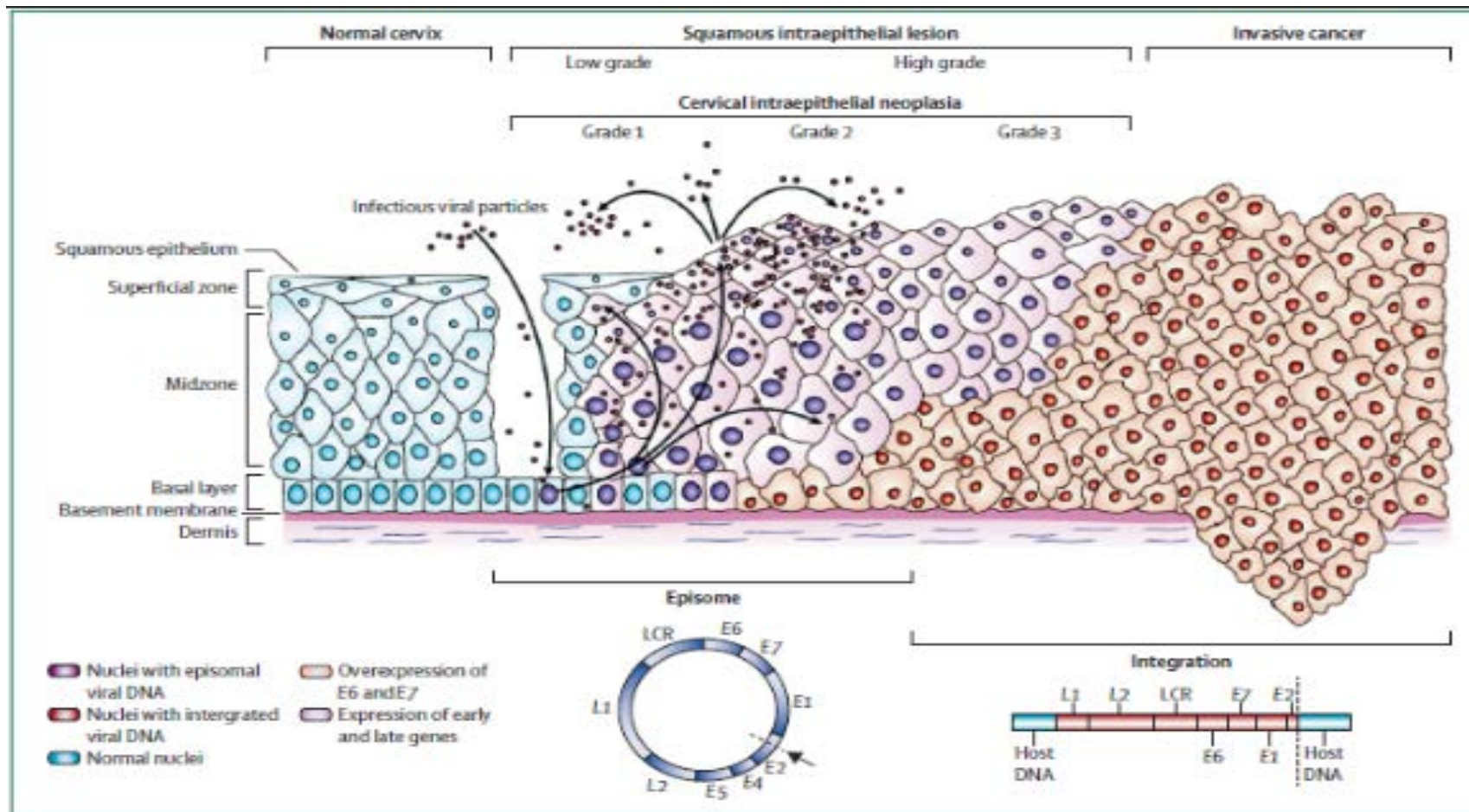
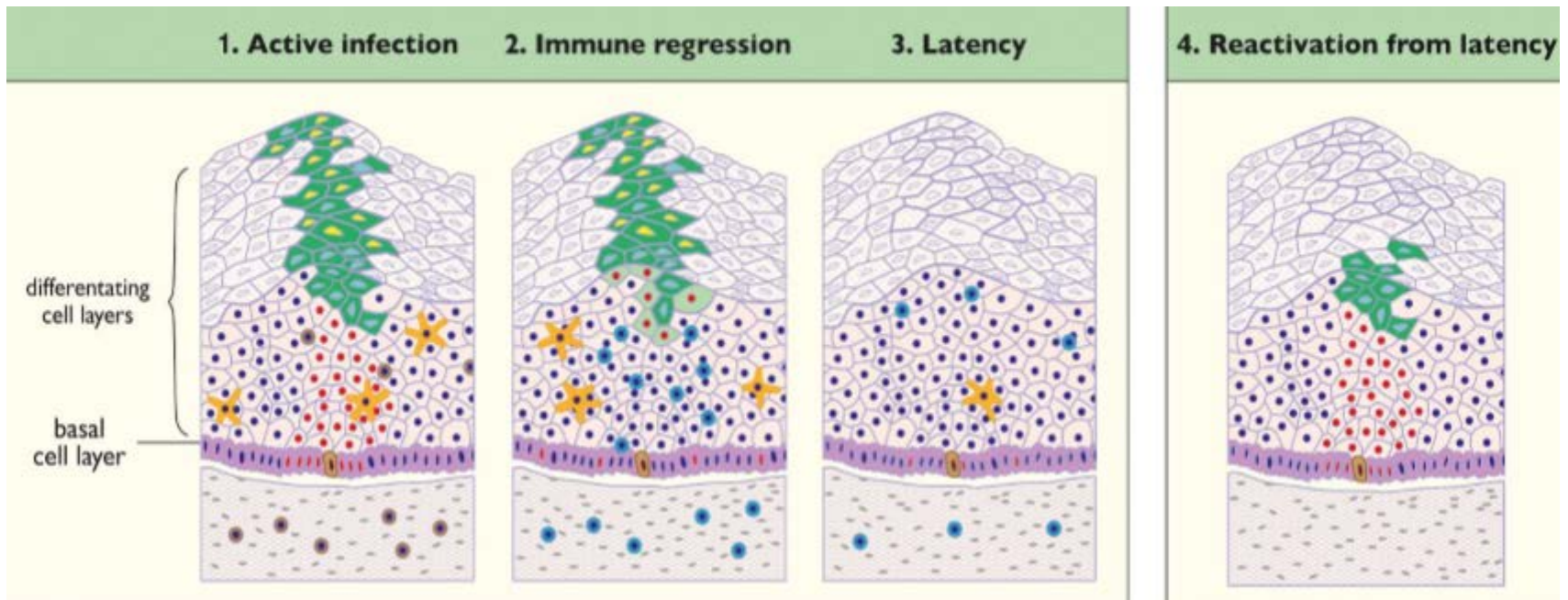


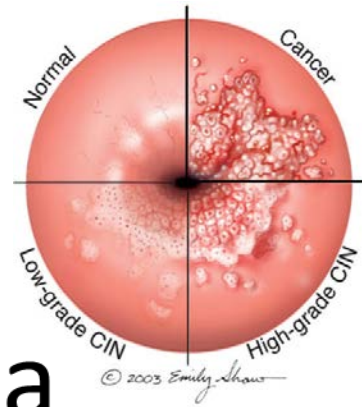
Figure 2: Human papillomavirus lifecycle and organisation of its genome

Basal cells in the cervical epithelium rest on the basement membrane, which is supported by the dermis. Human papillomavirus is thought to access the basal cells through microabrasions in the cervical epithelium. After infection, the early human papillomavirus genes E1, E2, E4, E5, E6, and E7 are expressed and the viral DNA replicates from episomal DNA. In the upper layers of epithelium (the midzone and superficial zone) the viral genome is replicated further, and the late genes L1 and L2, and E4 are expressed. L1 and L2 encapsidate the viral genomes to form progeny virions in the nucleus. The shed virus can then initiate a new infection. Low grade intraepithelial lesions support productive viral replication. An unknown number of high-risk human papillomavirus infections progress to high-grade cervical intraepithelial neoplasias. The progression of untreated lesions to microinvasive and invasive cancer is associated with the integration of the human papillomavirus genome into the host chromosomes (red nuclei), with associated loss or disruption of E2, and subsequent upregulation of E6 and E7 oncogene expression.

Reproduced from Woodman and colleagues.⁷ LCR=long control region.

Belang van het immuunsysteem:





Baarmoederhals carcinoma

- De frequentie is in de verschillende landen sterk afhankelijk van de screening en infectie door oncogene HPV types.
- In bepaalde ontwikkelingslanden is het cervixcarcinooma de frequentste tumor bij de vrouw.
- Incidentie: 7,2/10000/jaar – circa 630 gevallen in België.
- Gemiddelde leeftijd: 50-55 jaar
- Soorten :
 - Squameus cell carcinoma 80%
 - Adenocarcinoma 15%

Stadium	Voorkomen	5-jaarsoverleving
I	45 %	88 %
II	30 %	68 %
III	19 %	41 %
IV	6 %	15 %
Totaal	100 %	69 %



Doel van het uitstrijkje

Doel: screening/diagnose

- Bij voorkeur hoog sensitief en hoog specifiek
- Hoge sensitiviteit: weinig tot geen vals negatieven
- Hoge specificiteit: weinig tot geen vals positieven



	conditie aanwezig	conditie afwezig
test positief	EP (echt positief, terecht alarm)	FP (fout positief, loos alarm)
test negatief	FN (fout negatief, gemiste gevallen)	EN (echt negatief, terecht verworpen)

Voor zo'n test is:

$$\text{sensitiviteit} = \frac{\text{het aantal echt positieven}}{\text{het aantal echt positieven} + \text{het aantal fout negatieven}}$$

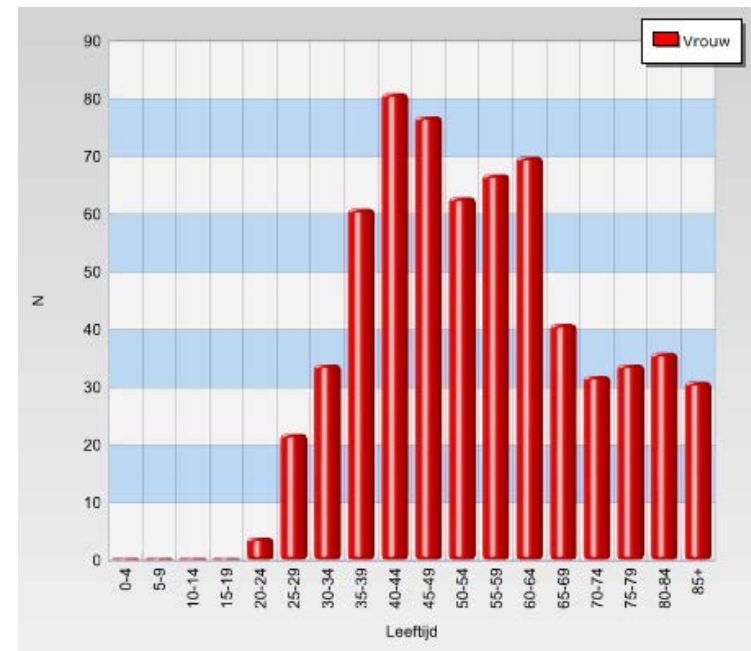
$$\text{specificiteit} = \frac{\text{het aantal echt negatieven}}{\text{het aantal echt negatieven} + \text{het aantal fout positieven}}$$

HPV screening <30j

Co testing cytologie + hpv

Wie screenen

- Na besmetting met hpv
- Laagrisicogroep starten op 25j (21j)
- Laagrisicogroep laatste screening op 64j, nadien enkel op indicatie

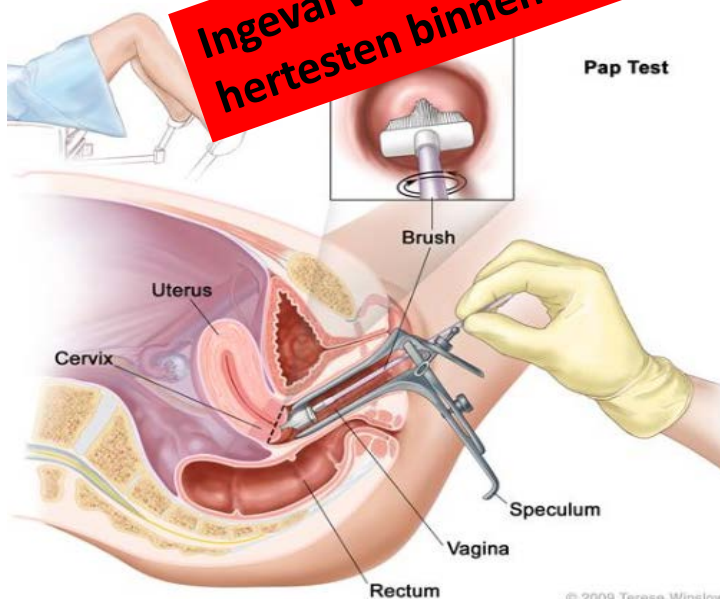


Stoppen met screening

- Verschillende adviezen wereldwijd (tot 74j)
- Geen risicofactoren
 - history of high-grade dysplasia or worse, history of abnormal screening, current smoking or history of smoking, unknown screening history, previous HPV-related disease, new partners, immunocompromise, and in utero diethylstilbestrol exposure
- Voldoende gescreend in recent verleden
 - Two consecutive negative consecutive co-tests (Pap tests with HPV testing) within the past 10 years. with the most recent test within the previous five years OR
 - Three consecutive negative Pap tests within the past 10 years, with the most recent test within the previous three years.
- Onenigheid voor de laagrisicopatiënte met levensverwachting van >10j

Hoe testen

- ~~Cytologie~~
 - Cytologie + aanvullend hpv
 - Cytologie + hpv
 - Hpv + aanvullende cytologie
- Leeftijd <30
- Duurde... erkt voordeel 'cotesting'
- Leeftijd >30 'reflextesting'
- Ingeval van onvoldoende kwaliteit => hertesten binnen 3 – 6 maanden



Terugbetalingscriteria PCR HPV

Voorwaarden voor RIZIV terugbetaling

Art. 32: In het raam van diagnostische of therapeutische opvolging bij reeds eerder aangetoonde aanwezigheid van atypische cellen of bij opvolging van behandelde hooggradige cervicale intraepitheliale neoplasie met negatieve cervicovaginale afname(n).

Tweemaal per jaar tot negatief resultaat cytopathologisch onderzoek.

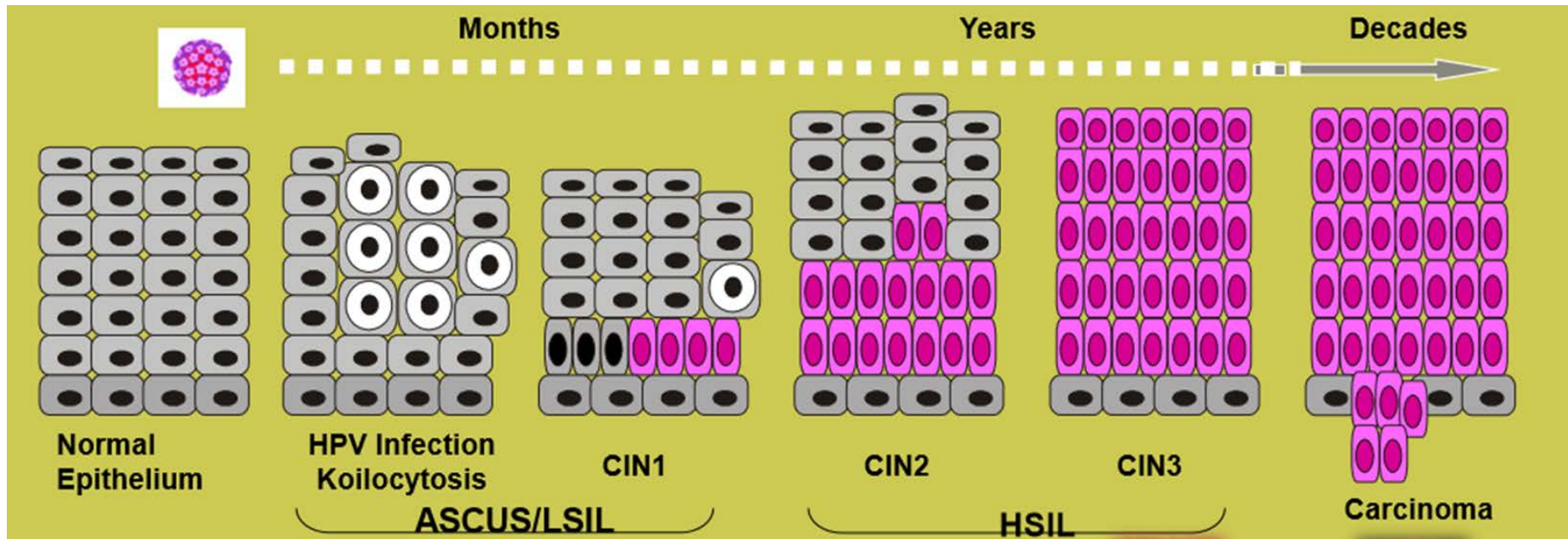


De soorten classificaties: vroeger en nu

Vroeger was het beter??

Bethesda classification	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)	Pap I-V (used in Germany)
Normal	Normal	Pap I, Pap II
ASCUS	ASCUS	Pap IIw, Pap III
LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion)	CIN 1	Pap IIID
HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions)	CIN 2	
	CIN 3	Pap IVa, Pap IVb
Carcinoma	Carcinoma	Pap V

Histologie



At last : LAST

- Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) Project
- The College of American Pathology and the American Society of Colposcopy and Cervical Pathology came together in 2012 to publish changes in terminology to describe HPV associated squamous lesions of the anogenital tract as LSIL or HSIL as follows below
- CIN 1 is referred to as low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL).
- CIN 2 that are p16-negative are referred to as LSIL, and those that are p16-positive are referred to as high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL).
- CIN 3 is referred to as HSIL.

Nu is het weer eenvoudig

LSIL= opvolgen
HSIL= behandelen





Practische richtlijnen voor dagelijks gebruik

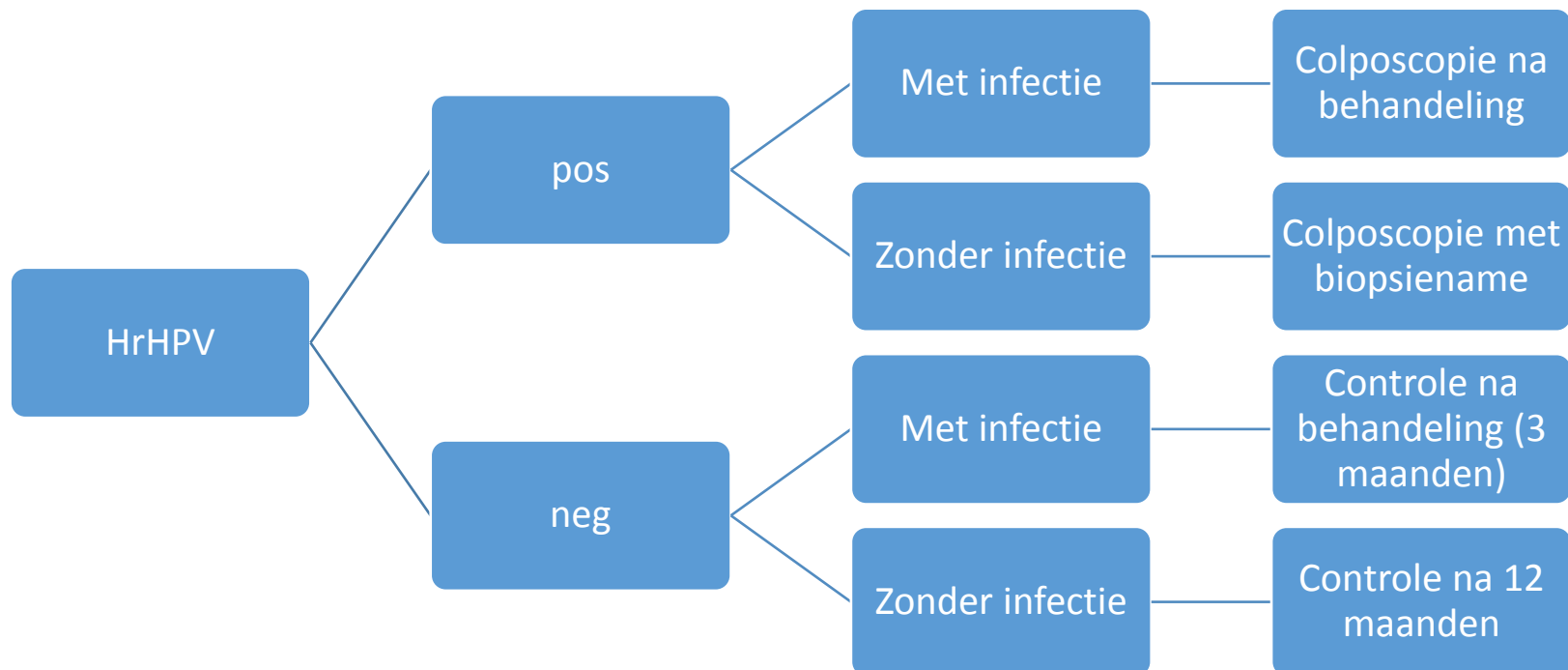
Besluit = NORMAAL

- = Negatief voor Intraepitheliale Leasies of Maligniteit NILM
 - Alle normale en louter reactieve veranderingen
- Start op 25
- Interval 3-5j
- Stop op 64j indien laatste 2 normaal



Besluit = ASCUS +/- infectie

- = Atypical squamous cells undetermined significance



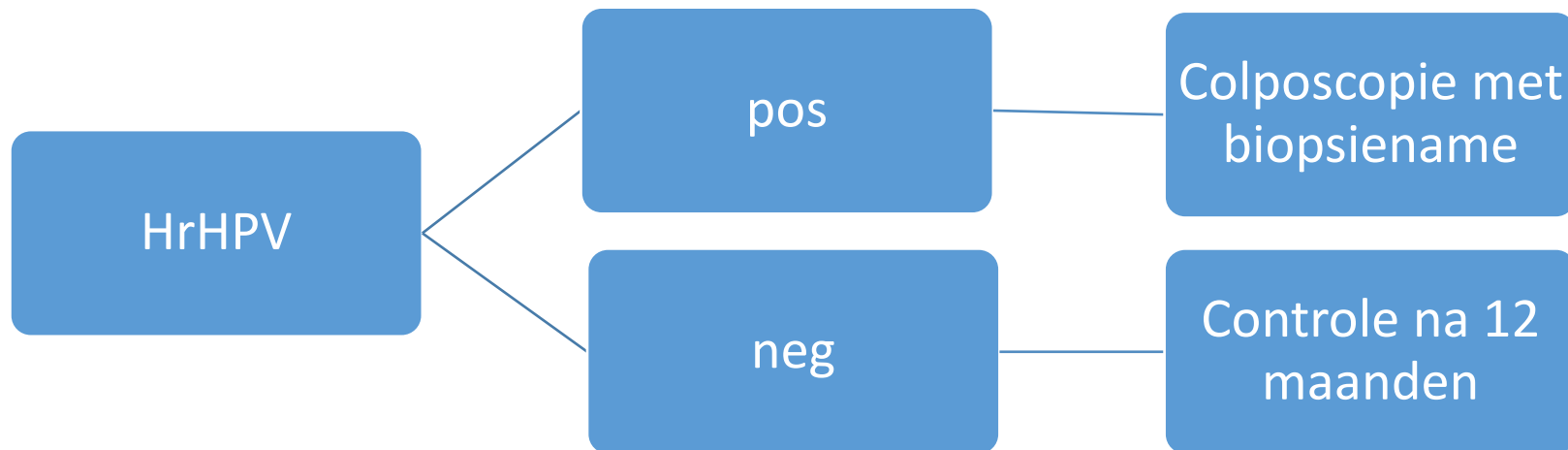
Besluit = ASC-H

- = Atypische cellen maar twijfel over mogelijk hooggradige letsels
- STEEDS colposcopie + biopsienamen



Besluit = LSIL (HPV effect, CIN1)

- EERST controleren met nieuw uitstrijkje na 6 maanden



- Nadien in geval van CIN1: Uitstrijkje 6, 12, 24 maanden

Besluit = HSIL (CIN2, CIN3, CIS/AIS)

- STEEDS doorverwijzen voor colposcopie + biopsiename
- STEEDS behandelen afhankelijk van resultaat biospie



- Nadien:
 - Uitstrijkje 6, 12, 24 maanden
 - Colposcopie en HrHPV op 6 maanden
 - Jaarlijks tot 5 jaar

Besluit = aanwezigheid endometriale cellen

- <40j wordt niet vermeld
- >40j vermeldt maar niet beschouwd als afwijkend
 - Interpreteren klinische context
 - Menses, iud,
- In menopauze te beschouwen als afwijkend
 - Colposcopie/ hysteroscopie/endometriumbiopsie

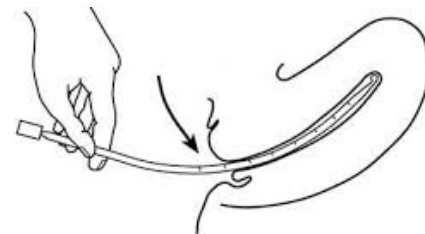
Besluit = AGC

- Atypische Glandulaire Cellen

- Endocervicaal
- Endometriaal
- NOS
- Voorkeur neoplasie



- Colposcopie, biopsie, endocervicale biopsie, endometriale biopsie



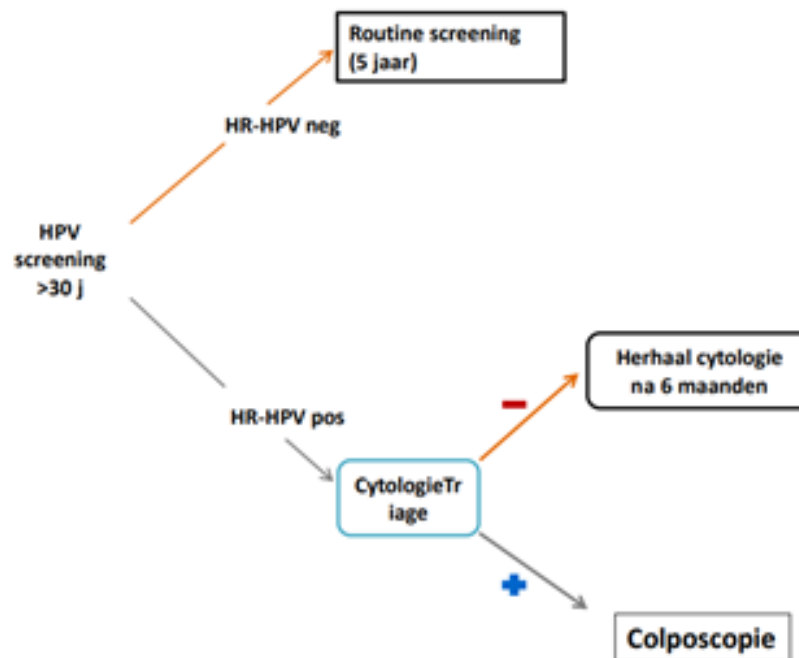
Besluit = ACI-AIS-ECC

- = endocervicaal adenocarcinoma in situ
- STEEDS doorverwijzen

Hoe moeten afwijkende uitstrijkjes opgevolgd worden?

Algemene beoordeling van het cervixepitheel	Beleidsvoorstel
Kwaliteit is onvoldoende.	Herhaal het uitstrijkje na 3-6 maanden.
Negatief voor intra-epitheliale laesie of maligniteit (NILM): deze categorie bevat alle normale uitstrijkjes en alle uitstrijkjes met uitsluitend reactieve veranderingen.	Normaal screeningsinterval: 3 tot 5 jaar. Begin screening: 25 jaar Eindleeftijd screening: 64 jaar op voorwaarde dat de 2 laatste uitstrijkjes normaal zijn.
'Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance' (ASC-US)	hrHPV-test: - hrHPV positief: onmiddellijke verwijzing voor colposcopie en biopsie. - hrHPV negatief: uitstrijkje na 12 maanden.
ASC-US + infectie	Infectie + hrHPV negatief: herhaling na behandeling van de infectie, maar ten vroegste 3 maanden na het vorige uitstrijkje. Infectie + hrHPV positief: eerst de infectie behandelen, dan colposcopie.
ASC-H (atypische squameuze cellen, HSIL kan niet met zekerheid uitgesloten worden)	Verwijzen naar gynaecoloog voor colposcopie en biopsie.
LSIL (HPV-effect, CIN-1)	Uitstrijkje na 6 maanden: - HPV-positief: colposcopie en biopsie. - HPV-negatief: herhaal na 12 maanden.
HSIL (CIN-2, -3, CIS)	Verwijzen naar gynaecoloog voor colposcopie en biopsie.
Aanwezigheid van normale endometriumcellen: <40 jaar: wordt niet vermeld. >40 jaar: aanwezigheid wordt vermeld, doch wordt niet beschouwd als epitheliale afwijking.	Aanwezigheid van endometriumcellen interpreteren in de klinische context: menses? Eerste helft menstruele cyclus? Hormonale substitutie? Intra-uterien voorbehoedsmiddel? Endometriumcellen na de menopauze moeten steeds verder onderzocht worden: verwijzing naar de gynaecoloog voor gecombineerde colposcopie en hysteroscopie, met eventueel biopsienam indien mogelijk.
'Atypical Glandular Cells' (AGC): atypische glandulaire cellen, endocervicaal, endometriaal of NOS	Verwijzen naar de gynaecoloog voor colposcopie, biopsie, endocervicale en endometriale weefselsafname.
AGC-voorkeur neoplasie	Verwijzen naar de gynaecoloog.
AIS-ecc: endocervicaal adenocarcinoma in situ	Verwijzen naar de gynaecoloog.
Invasief carcinoom, plaveiselcel- of adenocarcinoom	Verwijzen naar de gynaecoloog.
Normaal uitstrijkje na behandeling voor HSIL of AIS-ecc	Na excisionele of ablatieve behandeling voor CIN-2, CIN-3 of AIS: uitstrijkje 6, 12 en 24 maanden na de behandeling. Ook colposcopie en HR-HPV-test 6 maanden na de behandeling. Jaarlijks uitstrijkje tot 5 jaar na behandeling. Daarna normaal screeningsinterval. Na excisionele of ablatieve behandeling voor CIN-1: uitstrijkje 6, 12 en 24 maanden na de behandeling. Daarna normaal screeningsinterval.

Screeningsalgoritme met HPV als primaire screeningstest (voorstel KCE)





Voorkomen beter dan genezen?

Het nut van vaccinatie

vaccinatie

- Cervarix 16 18
- Gardasil 4 6 11 16 18
- Gardasil 9 6 11 16 18 + 31 33 45 52 58

70% cx ca



+ 20% cx ca



90% condylomata


GARDASIL[®] 9
Human Papillomavirus
9-valent Vaccine, Recombinant



Vaccinatie: hoge gezondheidsraad

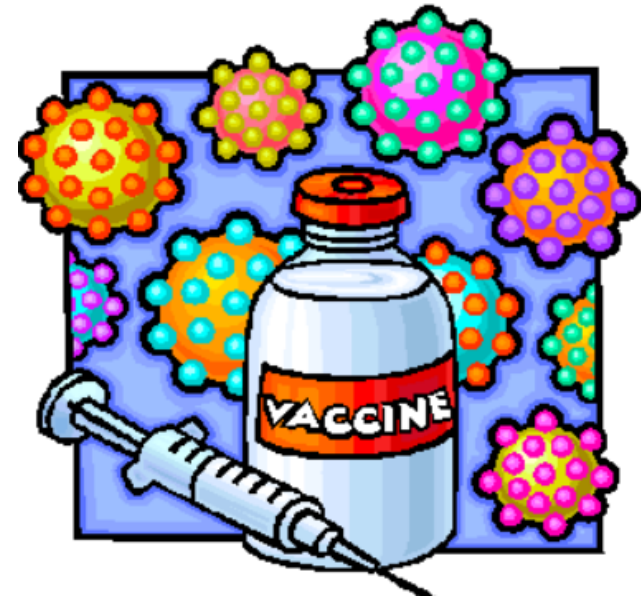
- Adolescenten 9 tot 14 jaar
0 en 6 maanden
Via medisch schooltoezicht
- 15 tot 26 jaar
0, 1 of 2 en 6 maanden
- Risicogroepen
Hiv
Immuunsuppressie/ transplant

Vaccinatie: terugbetaling

- Gratis
 - Gardasil 9
 - Schooljaar 2018-2019
 - Eerste jaar secundair of geboren 2006
 - vaccinet
- Raadpleging niet altijd gratis
- Zelf aangekocht is niet gratis
- Terugbetaling voorzien 12 tot 18j
 - eerste injectie voor 19de verjaardag
 - Remgeld 11,9
 - Zowel Cervarix, Gardasil als Gardasil9

Nut van vaccinatie

- 74% voor de 16 18 gerelateerde hooggradige letsels, 93% bij de hpv naieven
- >90% voor het negenvalente vaccin, 97% bij hpv naieven





Take home messages

Baarmoederhalskanker
bestaat niet meer, we
vinden en behandelen
voor het zover is...







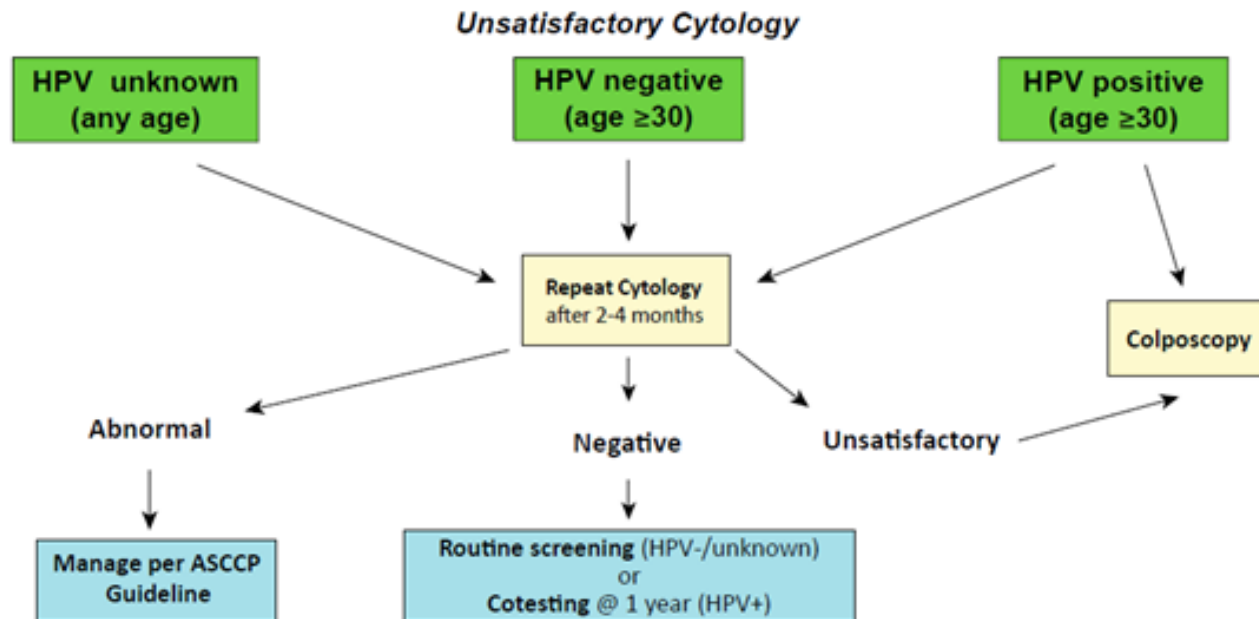
Regionaal ziekenhuis
Heilig Hart Leuven



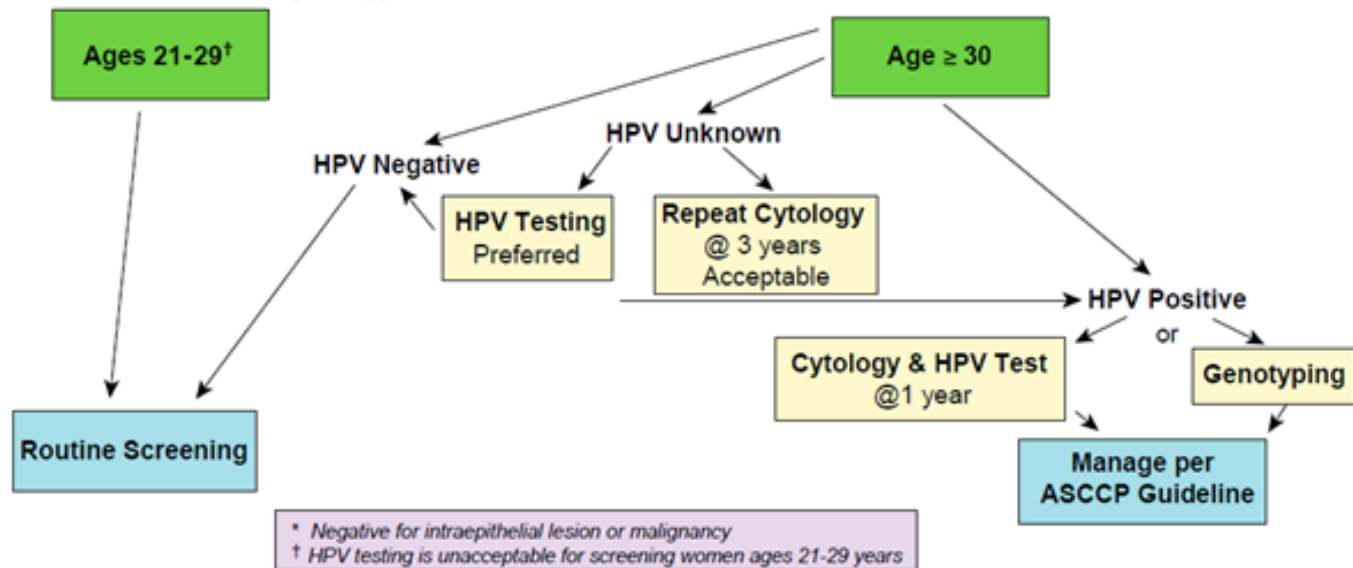
ASCCP

american society for colposcopy and cervical pathology

Unsatisfactory Cytology

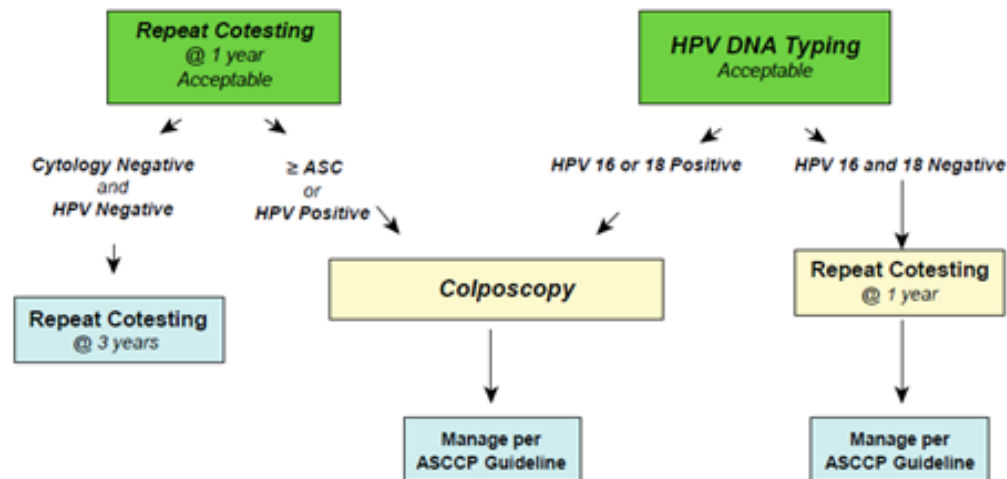


Cytology NILM* but EC/TZ Absent/Insufficient

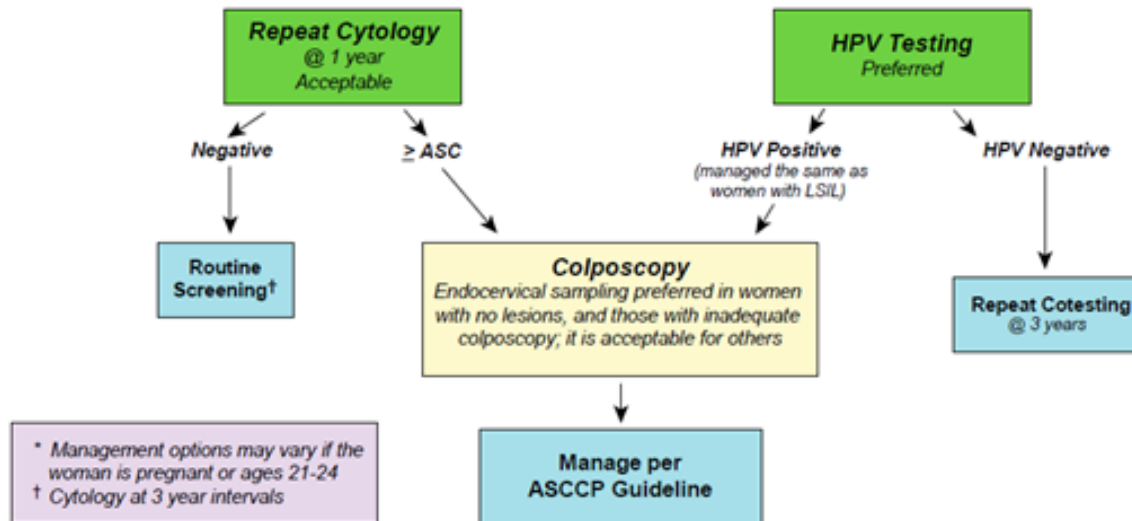


Normal Cytology/HPV Positive

Management of Women \geq Age 30, who are Cytology Negative, but HPV Positive



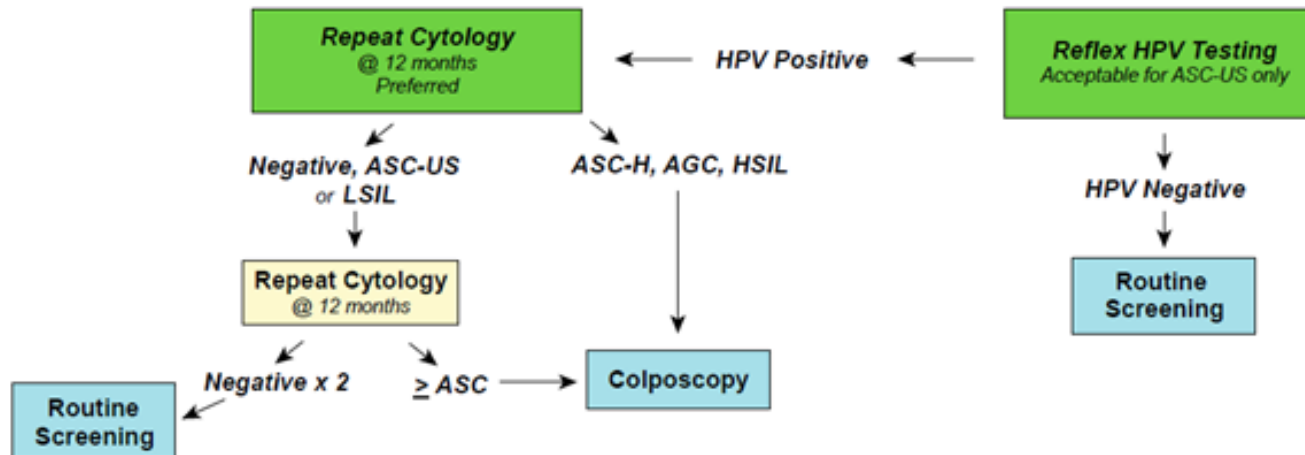
Management of Women with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US) on Cytology*



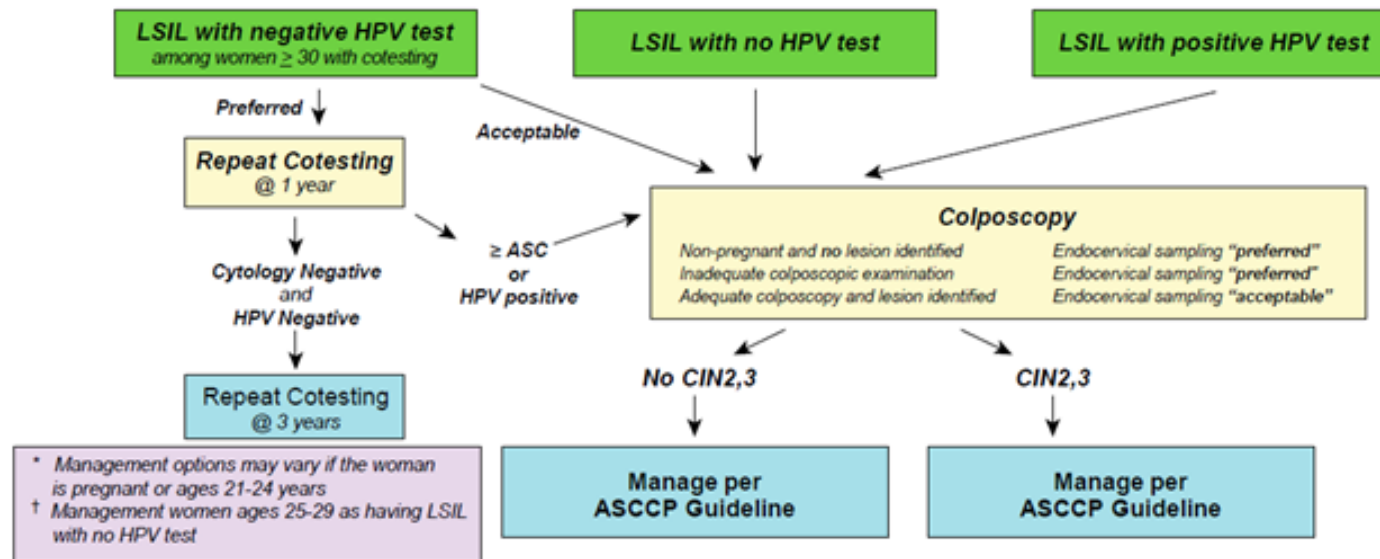
© Copyright, 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCCP

ASC-US or LSIL: Age 21-24

Management of Women Ages 21-24 years with either Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US) or Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)



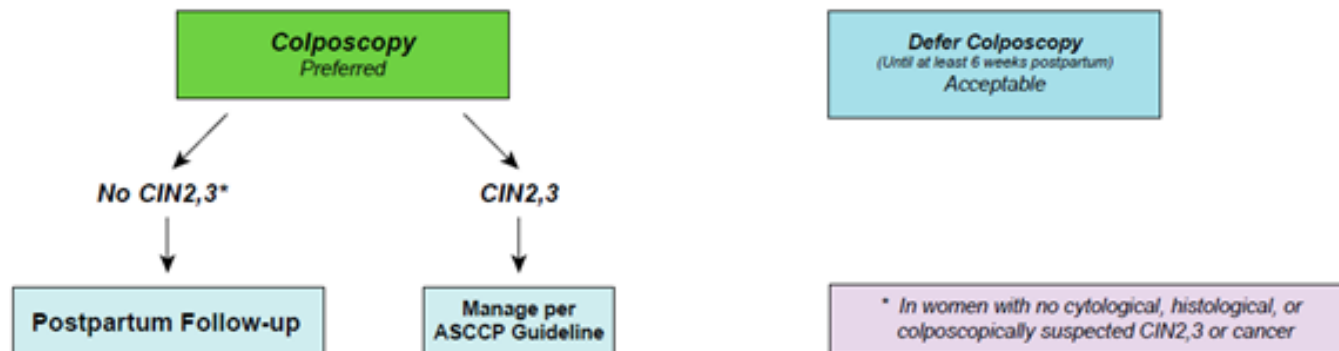
Management of Women with Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions (LSIL)*†



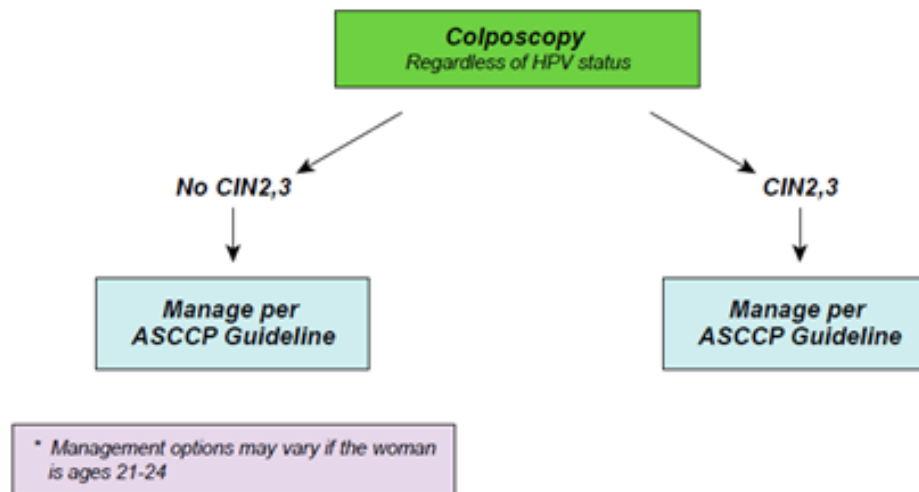
© Copyright, 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. **ASCP**


LSIL Pregnant Woman

Management of Pregnant Women with Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)

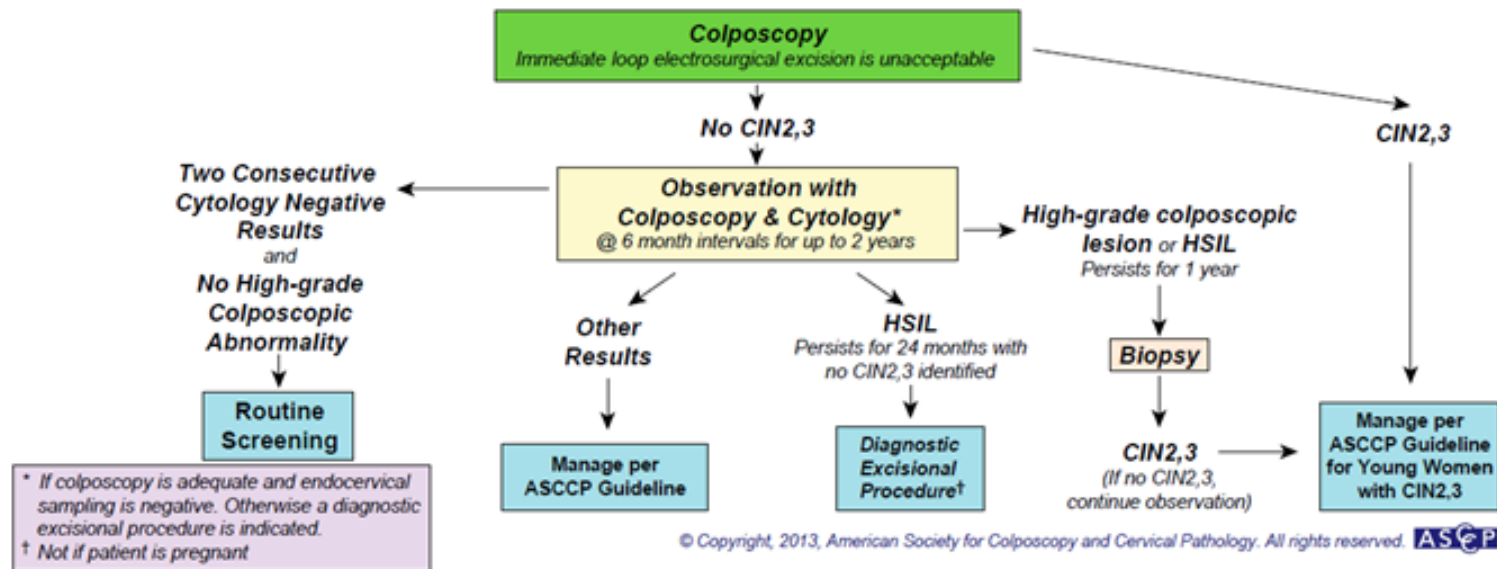


**Management of Women with Atypical Squamous Cells:
Cannot Exclude High-grade SIL (ASC-H)***

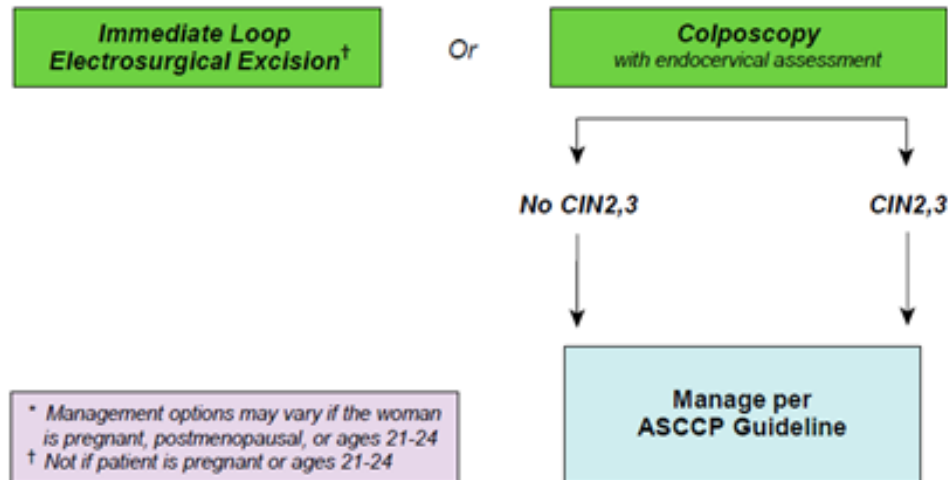


© Copyright, 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. 

Management of Women Ages 21-24 yrs with Atypical Squamous Cells, Cannot Rule Out High Grade SIL (ASC-H) and High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL)

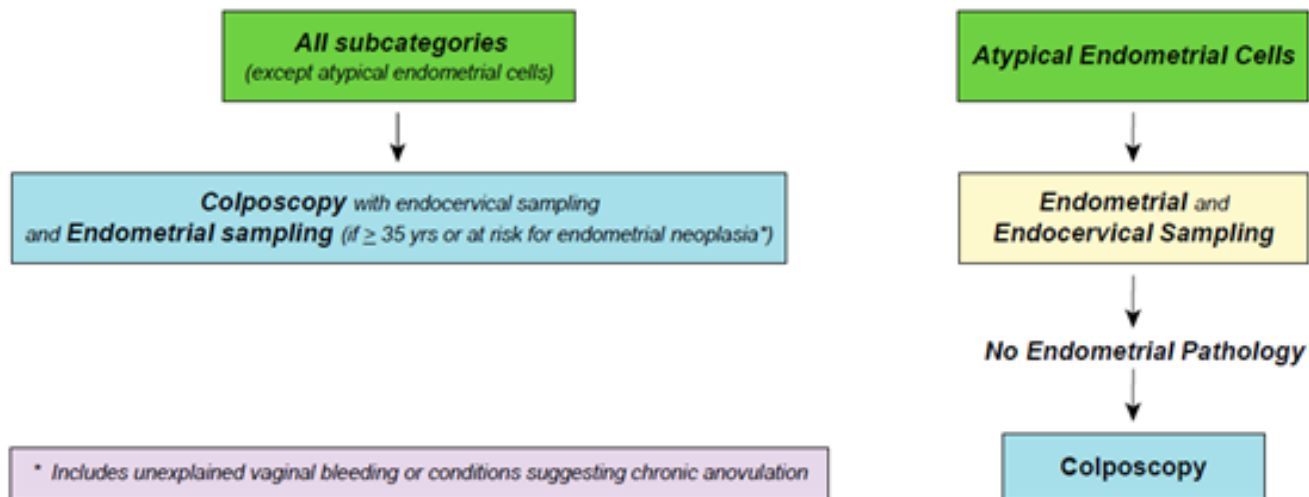


Management of Women with High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL)*

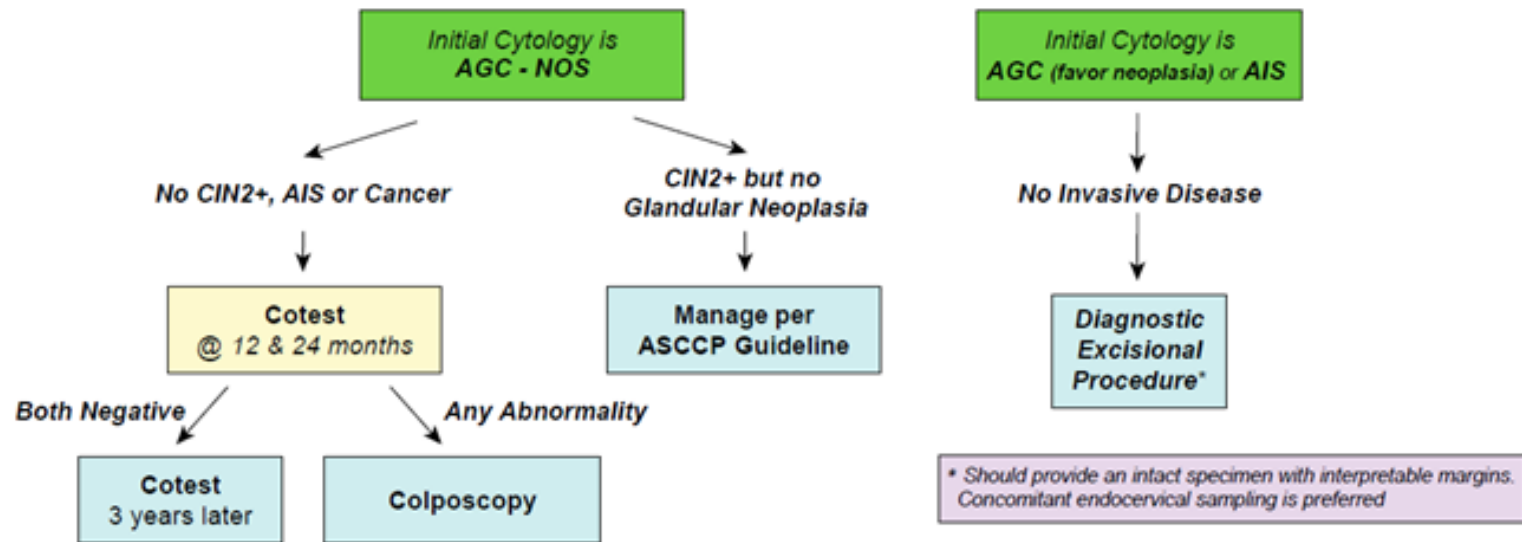


AGC

Initial Workup of Women with Atypical Glandular Cells (AGC)

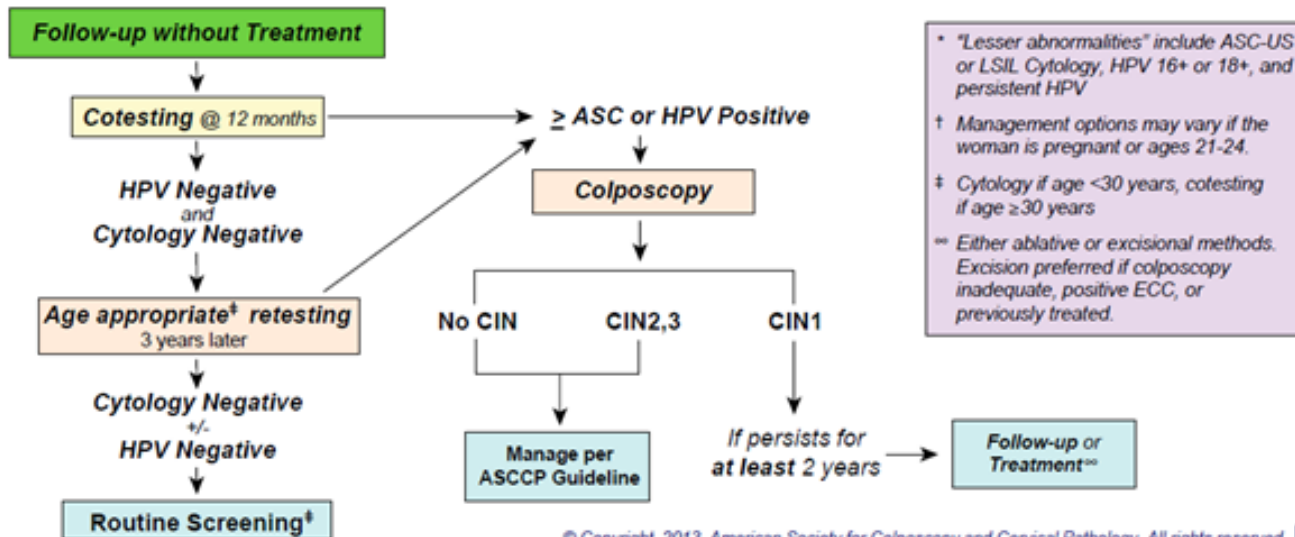


Subsequent Management of Women with Atypical Glandular Cells (AGC)

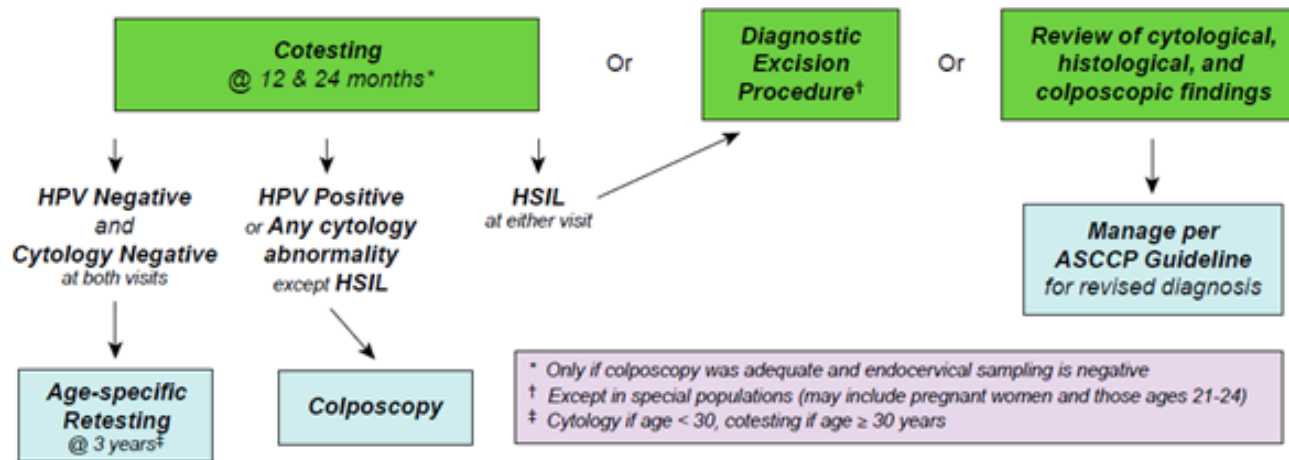


CIN1 Preceded by Lesser Abnormalities

**Management of Women with No Lesion or Biopsy-confirmed Cervical
Intraepithelial Neoplasia — Grade 1 (CIN1) Preceded by “Lesser Abnormalities” *†**

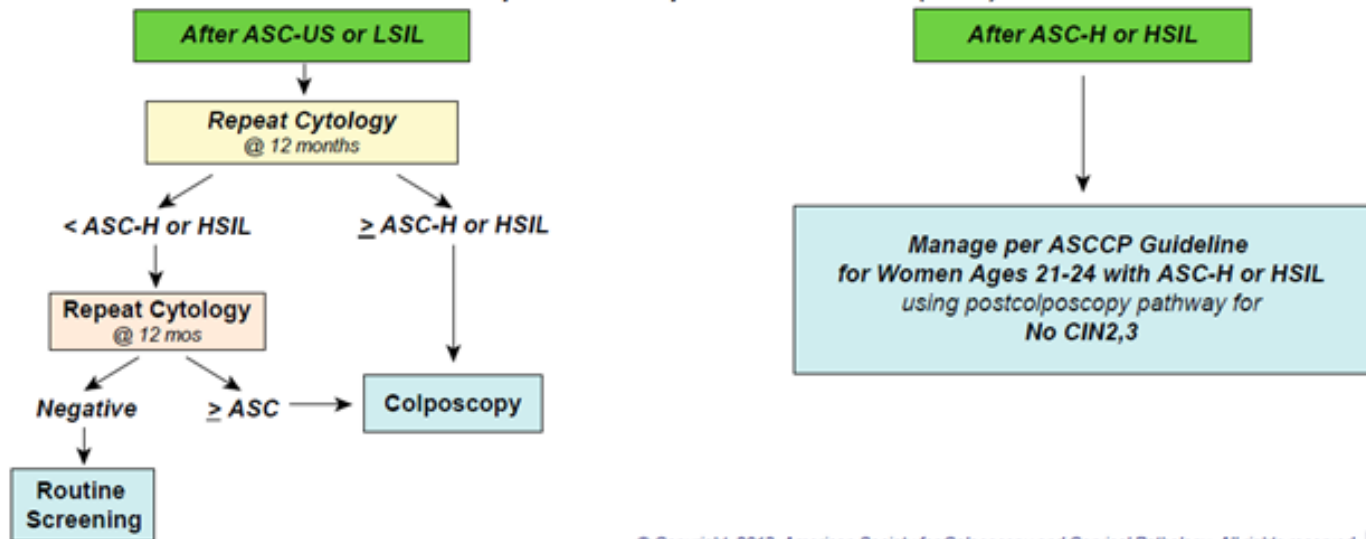


**Management of Women with No Lesion or Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial
Neoplasia — Grade 1 (CIN1) Preceded by ASC-H or HSIL Cytology**

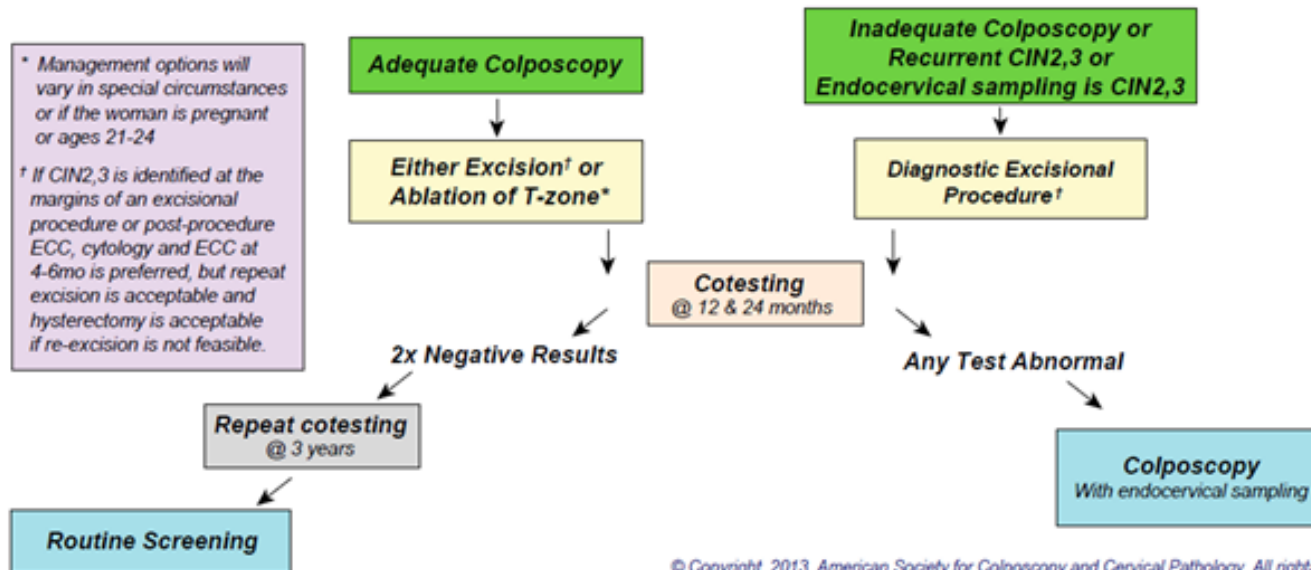


CIN1: Age 21-24

**Management of Women Ages 21-24 with No Lesion or Biopsy-confirmed Cervical
Intraepithelial Neoplasia — Grade 1 (CIN1)**



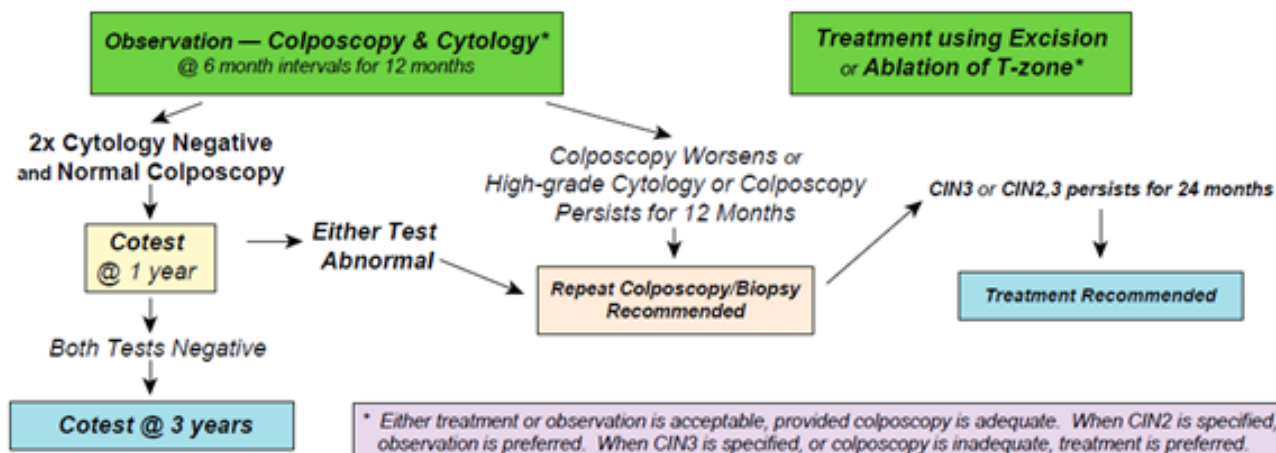
Management of Women with Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial Neoplasia — Grade 2 and 3 (CIN2,3)*



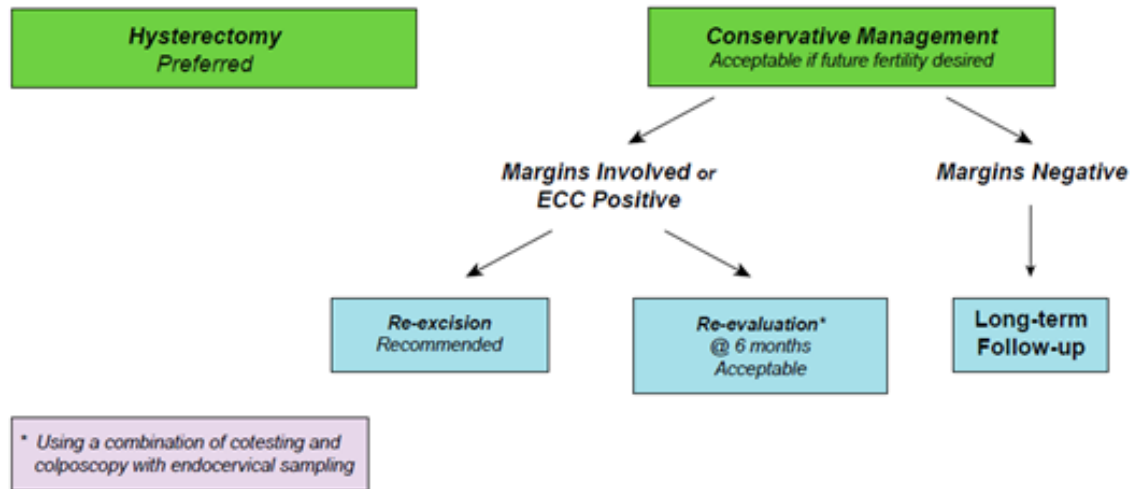
© Copyright, 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCP

CIN2,3 in Young Women

Management of Young Women with Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial Neoplasia — Grade 2,3 (CIN2,3) in Special Circumstances*



Management of Women Diagnosed with Adenocarcinoma in-situ (AIS) during a Diagnostic Excisional Procedure



© Copyright, 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. **ASCP**

Interim Guidance for Managing Reports using the Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) Histopathology Diagnoses

**Low Grade Squamous
Intraepithelial Lesion
(LSIL)***



**Manage like
CIN1**

**High Grade Squamous
Intraepithelial Lesion
(HSIL)***



**Manage like
CIN2,3**

** Histopathology results only*