

Revisie richtlijn ‘Cervicale intra-epitheliale neoplasie’: de wijzigingen op een rij

Revision of the guideline ‘Cervical intraepithelial neoplasia’: the changes at a glance

dr. A. Zaal¹, G.H. Schrier MSc², dr. W.J.G. Melchers³, dr. M. Kocken⁴, drs. A. Giesen⁵, prof. dr. R.H.M. Verheijen⁶ en dr. R.L.M. Bekkers⁷

Samenvatting

Eind 2015 is de gereviseerde multidisciplinaire richtlijn ‘Cervicale intra-epitheliale neoplasie’ geautoriseerd door de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), Pathologie (NVVP) en Medische Microbiologie (NVMM). In dit artikel worden de belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de vorige richtlijn uit 2004 besproken.

(*Ned Tijdschr Oncol 2016;13:171-4*)

Summary

At the end of 2015, the revised multidisciplinary guideline ‘Cervical intraepithelial neoplasia’ was authorized by the Dutch Society of Obstetrics and Gynecology (NVOG), Pathology (NVVP) and Medical Microbiology (NVMM). In this report, the most important changes compared with the last version of the guideline are discussed.

Inleiding

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) is de richtlijn ‘Cervicale intra-epitheliale neoplasie’ (CIN) uit 2004 gereviseerd door een landelijke werkgroep met vertegenwoordiging vanuit verschillende medische disciplines (gynaecologie, pathologie, huisartsgeneeskunde en medische microbiologie) alsmede patiënten. IKNL heeft hierbij als procesbegeleider gefungeerd. Er is besloten om het adenocarcinoom in situ (AIS) en vaginale intra-epitheliale neoplasie (VAIN) ook in deze richtlijn op te nemen om een zo volledig mogelijke leidraad te presenteren voor premaligne afwijkingen van de cervix en vagina. De meest opvallende

veranderingen ten opzichte van de oude richtlijn worden in dit artikel besproken.

Algemeen

Epidemiologie

In Nederland betreft ongeveer 2% van alle nieuw gediagnosticeerde maligniteiten bij vrouwen een cervixcarcinoom. Dit betekent dat er ongeveer 700 nieuwe gevallen per jaar worden gediagnosticeerd.

Rol humaan papillomavirus

Het is aangetoond dat CIN en cervixcarcinoom ontstaan door een persisterende infectie met een hoogrisicotype van het humaan papillomavirus (hrHPV). Een besmetting met hrHPV komt vaak voor. Slechts

¹aios gynaecologie, UMC Utrecht, ²adviseur, IKNL Utrecht, ³medisch moleculair bioloog, afdeling Microbiologie, Radboudumc, ⁴aios pathologie, VU medisch centrum, ⁵huisarts, Kesteren, ⁶gynaecologisch oncoloog, UMC Utrecht Cancer Center, ⁷gynaecologisch oncoloog, Radboudumc. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. R.L.M. Bekkers, gynaecologisch oncoloog, directeur van training in obstetrie & gynaecologie, afdeling Obstetrie/Gynaecology, 791, Radboudumc, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 361 66 83, e-mailadres: ruud.bekkers@radboudumc.nl Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: adenocarcinoma in situ, behandeling, cervicale intra-epitheliale neoplasie, diagnostiek, humaan papillomavirus, follow-up, vaginale intra-epitheliale neoplasie

Keywords: adenocarcinoma in situ, cervical intraepithelial neoplasia, diagnostics, follow-up, human papillomavirus, treatment, vaginal intraepithelial neoplasia

Tabel 1. Screeningsbeleid tot en vanaf 2017.

	Tot 2017	Vanaf 2017
Test bevolkingsonderzoek	Cytologische beoordeling op de afwijkende cellen	hrHPV-test eventueel gevolgd door cytologische beoordeling op afwijkende cellen
Doelgroep bevolkingsonderzoek	30 t/m 60 jaar	30 t/m 60 jaar
Aantal screeningsronden	7	Minimaal 5, maximaal 8
Uitnodiging op leeftijd	30, 35, 40, 45, 50, 55, 60	30, 35, 40, 50, 60. Indien 5 jaar tevoren hrHPV-positief dan ook op 45, 55 en 65
Vervolgonderzoek op 6 maanden	Cytologische beoordeling	Cytologische beoordeling

Bron: naar RIVM Uitvoeringstoets, 2013

in de minderheid van de gevallen is er een persistente infectie (ongeveer 20% van alle infecties) en progressie naar een cervixcarcinoom is relatief zeldzaam (1-3% van de persisterende infecties). Een infectie met hrHPV-type 16 is het meest risicovol: meer dan 50% van alle cervixcarcinomen wordt door dit type veroorzaakt.

Preventie

Sinds 2010 wordt in Nederland in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) aan alle 12-jarige meisjes de preventieve hrHPV 16/18-vaccinatie aangeboden. Tegenwoordig is gebleken dat 2 (voorheen 3) vaccinaties voldoende zijn. Door de implementatie van deze hrHPV-vaccinatie wordt geschat dat op termijn zowel de incidentie van als de sterfte aan cervixcarcinoom op zijn minst zal halveren. Omdat ook een groot deel van de premaligne afwijkingen wordt veroorzaakt door HPV 16 of HPV 18, wordt er ook een significante reductie van het aantal premaligne afwijkingen verwacht. Doordat de periode tussen infectie met hrHPV en het ontstaan van cervixcarcinoom ruwweg 15 tot 20 jaar bedraagt, zal het nog jaren duren voor de maximale voordelen van vaccinatie merkbaar zullen zijn.

De effectiviteit van het in Nederland gebruikte bivalente vaccin tegen hrHPV-type 16 en 18 bedraagt 91% voor CIN3 en cervixcarcinoom. Hierbij dient te worden vermeld dat de vaccinatiegraad van dit vaccin in 2013 slechts 58% was, dit in tegenstelling tot andere vaccinaties in het RVP waarvan de vaccinatiegraad tussen 92-97% ligt. In totaal wordt slechts 70% van de cervixcarcinomen veroorzaakt door hrHPV-type 16 en 18 waartegen het vaccin bescherming biedt. Het vaccin biedt echter ook kruisbescherming tegen CIN-

laesies veroorzaakt door andere hrHPV-typen (zoals 31, 33 en 45). Ten slotte is het nog onbekend hoe lang de bescherming van de vaccinatie zal zijn en of er herhaalvaccinaties nodig zijn. Het vaccin lijkt tot op heden effectief over een periode langer dan 8,5 jaar.

De conclusie is, dat ondanks de invoering van hrHPV-vaccinatie, screening van vrouwen op de aanwezigheid van voorstadia van cervixcarcinoom nog jarenlang noodzakelijk zal blijven.

Screening

Het huidige screeningsprogramma op cervixcarcinoom bestaat uit een vijfjaarlijkse cytologische screening tussen het 30^{ste} en 60^{ste} levensjaar. Vanaf 2017 worden vrouwen primair op hrHPV gescreend met cytologie als triage. In *Tabel 1* staat een overzicht van de veranderingen. Ook vrouwen die hrHPV-gevaccineerd zijn dienen te worden gescreend. Het is berekend dat door de implementatie van hrHPV-screening in Nederland het aantal cervixcarcinomen zal afnemen, maar het jaarlijkse aantal verwijzingen voor kolposcopie gaat toenemen van ongeveer 3.900 naar >100%.

Behandeling

In de oude richtlijn werd geadviseerd om alle hooggradige afwijkingen (o.a. CIN 2 en 3) te behandelen. In de nieuwe richtlijn wordt dit advies bijgesteld tot het volgende.

CIN2

Bij vrouwen in de fertiele levensfase dient er een individuele afweging te worden gemaakt tussen de kans op progressie enerzijds en de kans op complicaties van behandeling anderzijds.

CIN3

Dient te worden behandeld aangezien het risico op complicaties van de behandeling sterk opweegt tegen de kans op progressie naar een invasief carcinoom.

Adenocarcinoom in situ (AIS)

Met de patiënte dient te worden besproken of zij de voorkeur heeft voor een conservatieve behandeling of een hysterectomie. Bij de conservatieve behandeling van AIS is er een voorkeur voor een exconisatie ten opzichte van een LETZ, omdat het diepe endocervicale gebied makkelijker te bereiken is en de beoordeelbaarheid van de snijranden beter is. Aangezien cytologische follow-up van AIS minder betrouwbaar is dan na CIN, is - na afweging van alle voor- en nadelen - een hysterectomie als behandeling verantwoord.

Vaginale intra-epitheliale neoplasie (VAIN)

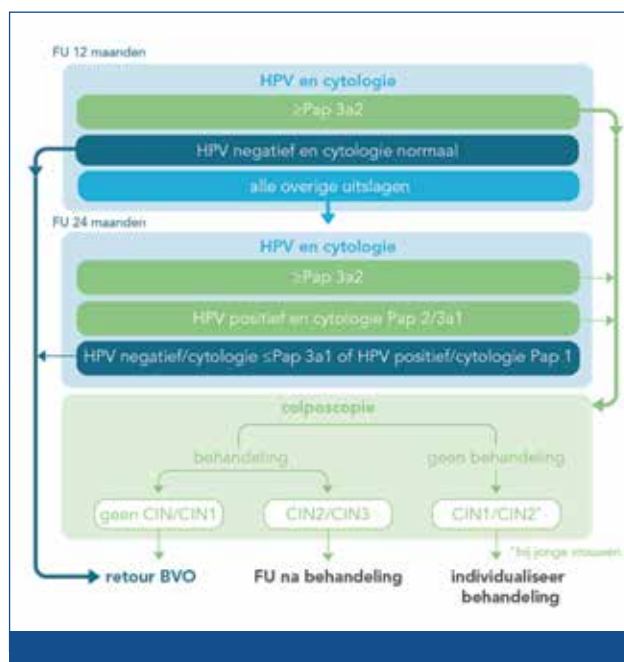
Bij cytologische afwijkingen van de cervix waarbij geen cervicale afwijkingen worden gevonden, dient VAIN door middel van vaginoscopie te worden uitgesloten. De werkgroep is van mening dat VAIN, gezien de lage incidentie, door ervaren kolposcopisten dient te worden behandeld en vervolgd. Voor de behandeling van VAIN kan worden gekozen tussen excisie, laserablatie of medicamenteuze behandeling.

Behandelingsmodaliteiten

In de oude richtlijn werd behandeling geadviseerd nadat de aanwezigheid van een hooggradige afwijking door een biopt was bevestigd (2-staps). In de nieuwe richtlijn wordt bij een deel van de vrouwen die zijn verwezen na een afwijkend uitstrijkje 'see-and-treat' als behandelmodaliteit aanbevolen.

'See-and-treat' versus 2-staps

Vrouwen met een hooggradige cytologische cervixafwijking (Pap3a2 of hoger) en een hooggradig kolposcopisch beeld kunnen met 'see-and-treat' worden behandeld. 'See-and-treat' is meer kosteneffectief en vermindert de periode van angst en onrust bij de vrouw. De werkgroep is van mening dat bij jonge vrouwen en vrouwen met een kinderwens, bij wie er geen overeenstemming bestaat tussen de cytologisch gedetecteerde afwijking en de kolposcopische impressie, de 2-stapsmethode de voorkeur heeft (ergo, er dient eerst een biopt te worden genomen) om het risico op overbehandeling te verminderen.



Figuur 1. Follow-up van onbehandelde CIN.

'Loop excision of the transformation zone' (LETZ)

Er wordt geadviseerd hooggradige CIN bij voorkeur met een LETZ te behandelen en het preparaat voor pathologische beoordeling aan te bieden. Bij de behandeling van CIN2-3-afwijkingen verdient LETZ de voorkeur boven een exconisatie.

Exconisatie

De werkgroep is van mening dat een exconisatie (ten opzichte van een LETZ) van toegevoegde waarde is bij een diepe endocervicale laesie of een adenocarcinoma in situ, waarbij beoordeling van de snijranden belangrijk is.

Cryotherapie

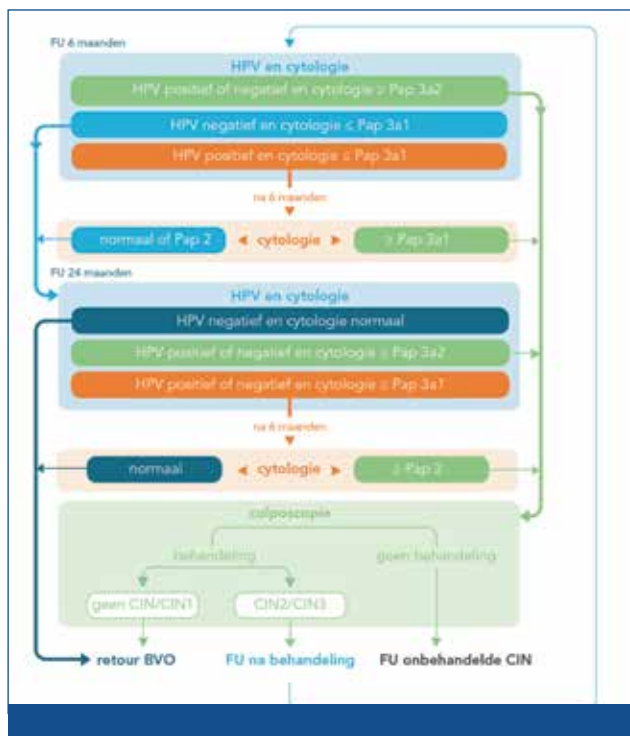
Er wordt geadviseerd om geen destructieve behandelingen van CIN2-3 toe te passen vanwege de hogere effectiviteit van LETZ en het risico op het missen van een zogenoemd occult carcinoom.

Medicamenteus

De werkgroep is van mening dat lokale vaginale behandeling met imiquimod kan worden overwogen bij vrouwen met CIN2-3 die niet primair chirurgische behandeld kunnen of willen worden.

Follow-up

In de nieuwe richtlijn is een algoritme toegevoegd voor de follow-up van laaggradige of niet-behandelde afwijkingen van de cervix (zie Figuur 1).



Figuur 2. Follow-up na behandeling CIN2- en 3-laesie.

In de nieuwe richtlijn wordt na behandeling van een hooggradige afwijking aangeraden om follow-up na 6 en 24 maanden door zowel cytologie als een hr-HPV-test te laten plaatsvinden. De sensitiviteit van deze follow-up is beter dan met alleen cytologie, en een algoritme voor de verwerking van deze uitslagen is aan de richtlijn toegevoegd (zie *Figuur 2*). Daarnaast wordt geadviseerd om, na een normale uitslag bij de follow-up na 6 maanden, de tweede follow-up (na 24 maanden) bij de huisarts te laten plaatsvinden.

Conclusie

Er zijn enkele wezenlijke veranderingen in het beleid met betrekking tot premaligne afwijkingen van de cervix en vagina ten opzichte van 2004. Hiermee zijn we ook beter voorbereid op de te verwachten effecten van de invoering van preventieve hrHPV-vaccinatie sinds 2010 en met name ook op de verwachte toename in het aantal verwijzingen voor kolposcopie ten gevolge van de invoering van HPV-screening. De veranderingen betreffen met name follow-up van CIN2-laesies in plaats van directe behandeling, ‘see-and-treat’ als behandelmogelijkheid en follow-up na behandeling met cytologisch onderzoek in combinatie met hrHPV-bepaling. Deze richtlijn geeft een gedegen overzicht van deze veranderingen en een leidraad voor de dagelijkse praktijk.

Referenties

Nieuwe richtlijn: www.oncoline.nl/cin-ais-en-vain.

Oude richtlijn: www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured-files/NVVPpathologie/Betrokkenbij/Cervicale_Intra-epitheliale_Neoplasie_CIN.pdf.

Ontvangen 31 maart 2016, geaccepteerd 25 mei 2016

Samenstelling multidisciplinaire richtlijnwerkgroep

Werkgroepleden:

- Dr. R.L.M. Bekkers, gynaecologisch oncoloog, Radboudumc, Nijmegen, voorzitter
- Dr. J.H. Becker, gynaecoloog, Zuwe Hofpoort ziekenhuis, Woerden
- Dr. H. Bulten, patholoog, Radboudumc, Nijmegen
- Mw. drs. A. Giesen, huisarts, Kesteren
- Dr. D. van Hamont, gynaecoloog, Amphia ziekenhuis, Breda
- Dr. W.A. ter Harmsel, gynaecoloog, Roosevelt kliniek, Leiden
- Prof. dr. F.J. van Kemenade, (klankbord) patholoog, Erasmus MC, Rotterdam
- Mw. dr. M. Kocken, aios pathologie, VU medisch centrum, Amsterdam
- Dr. J.C. van der Linden, patholoog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch
- Mw. dr. J.A. Louwers, aios gynaecologie, VU medisch centrum, Amsterdam
- Dr. W.J.G. Melchers, medisch moleculair microbioloog, Radboudumc, Nijmegen
- Mw. drs. L.S. Nooij, aios gynaecologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. A. Siebers, wetenschappelijk onderzoeker, Radboudumc, Nijmegen
- Prof. dr. R.H.M. Verheijen, gynaecologisch oncoloog, UMC Utrecht Cancer Center
- Mw. dr. A. Zaal, aios gynaecologie, UMC Utrecht

Patiëntvertegenwoordigers:

- Mirjam Blok
- Yvonne van Gennep
- Lotte van Grol

Adviseur:

- Mw. drs. J. van der Horst, aios pathologie, Radboudumc, Nijmegen

Procesbegeleider:

- Mw. drs. D. Stemkens, adviseur richtlijnen, Integraal Kankercentrum Nederland
- Mw. G.H. Schrier, MSc, adviseur richtlijnen, Integraal Kankercentrum Nederland

Secretariële ondersteuning:

- Mw. N.J. Munneke, secretaresse, Integraal Kankercentrum Nederland