



Cervix cytologie: Bethesda classificatie

In deze nieuwsbrief willen we even ingaan op de nieuwe *rapportering van de cervixcytologie* en anderzijds ook aandacht besteden aan de *afname-instructies voor anatomopathologie*.

HISTORIEK

Voor de rapportering van de cervicale uitstrijkjes werd lange tijd de Papanicolaou classificatie (PAP-I t/m PAP-V) gebruikt. Naarmate de diagnostische en vooral de therapeutische mogelijkheden bij (pre-) cancerse letsels van de cervix evolueerde, werd duidelijk dat de PAP-classificatie niet langer als richtinggevende parameter kon gehanteerd worden. In 1988 en 1991 werd een nieuwe classificatie voorgesteld, m.n. de Bethesda classificatie. Deze classificatie werd in 2001 op een aantal punten verfijnd om te komen tot wat momenteel de “Bethesda 2001” genoemd wordt.

In april 2004 werd deze nieuwe Bethesda 2001 door de BVKC (Belgische Vereniging voor Klinische Cytologie) en de VVOG (Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie) als nieuwe rapporteringmethode aanvaard.

Het Centrum voor Medische Analyse heeft totnogtoe steeds de beide classificaties – de Papanicolaou én de Bethesda – op het rapport vermeld. Voortaan zal echter de Bethesda-classificatie als eerste vermeld worden met tijdelijk nog een verwijzing naar de Papanicolaou klasse.

RAPPORTERING

De nieuwe rapportering van de cervixcytologie kan grosso mode opgesplitst worden in vijf rubrieken.

1. *Het type staal en gebruikte analysemethode* zal voortaan op het rapport vermeld worden: conventioneel uitstrijkje versus dunnelaag cytologie; automatische methode versus manuele of een combinatie van beide, ...
2. *De kwaliteit van het staal* bepaalt in belangrijke mate de interpretatie van het resultaat. Klinische gegevens en voldoende identificatiegegevens zijn in deze context belangrijk.
3. *Het resultaat*
De verschillende types cellen zullen afzonderlijk gerapporteerd worden, t.w. het plaveiselcelepitheel, het glandulair epitheel en de overige aanwezige cellen.
4. *Het besluit* zal voortaan in de Bethesda-terminologie 2001 doorgegeven worden.
5. *Advies*
Een van de voornaamste redenen om over te stappen naar een nieuwe classificatie was ongetwijfeld het feit dat er geen éénduidig diagnostisch of therapeutisch advies kon gekoppeld worden aan de vroegere Papanicolaou-classificatie. Ook de indicatie tot HPV-typering kon niet gerelateerd worden aan de PAP-classificatie omdat voornamelijk klasse III een te brede waaier van cytologische afwijkingen bevatte waarbinnen eerder een colposcopie noodzakelijk was dan een HPV-typering. Met de opsplitsing in de nieuwe Bethesda-classificatie kan een gericht advies gegeven worden.

TERMINOLOGIE EN ADVIES

In vergelijking met de oudere classificatie (Bethesda en vooral de Papanicolaou) is er in de Bethesda 2001 wel een gewijzigde terminologie opgetreden.

1. Binnen normale grenzen (vroeger Pap I en II)

Het vroegere onderscheid tussen *normaal* (PAP-I) en *goedaardige veranderingen* (PAP-II) wordt definitief verlaten en vervangen door “*Negatief voor intra-epitheliale letsels of maligniteit (NILM)*” waarbij wel nog de vermelding *andere niet-neoplastische bevindingen* (bijv. infecties) kan voorkomen. Bij afwezigheid van intra-epitheliale letsels of maligniteit volstaat een normaal screeningspatroon, dat niet beïnvloed wordt door de bijkomende niet-neoplastische bevindingen, die wel een behandeling kunnen vergen doch zonder invloed op het screeningsschema.

Daarnaast zal de vermelding “*Aanwezigheid van endometriale cellen*” bij vrouwen boven de 40 jaar de aandacht vestigen op de noodzaak van een correlatie met de klinische context: datum laatste menses, postmenopausaal bloedverlies, intermenstrueel bloedverlies, ... De behandelende arts beslist of er bijkomende onderzoeken dienen te gebeuren.

2. Het plaveiselcelepitheel (Squameuze Cellen)

Ook hier wordt de vroegere Papanicolaou-classificatie volledig herschikt en wordt de oudere Bethesda-classificatie (1991) herzien.

De oudere ASCUS (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance; Bethesda 1991*) waaronder een deel van PAP-IIB en een deel van PAP-IIIA kon ondergebracht worden, valt nu uiteen in twee groepen:

- **ASC-US: Atypical Squamous Cells - Undetermined Significance:**

In deze categorie worden er wel minimale cytologische veranderingen gezien die zouden kunnen beantwoorden aan een SIL (Squameuze Intra-epitheliale Laesie), doch waarbij de zekerheidsdiagnose van SIL niet kan weerhouden worden omdat hetzij er te weinig atypische cellen in het preparaat gevonden worden, hetzij de atypische cellen niet voldoen aan alle criteria om van een SIL te kunnen spreken. Een H-SIL is wel uitgesloten (te onderscheiden van de oudere ASCUS die wél H-SIL kon zijn!).

De follow-up in deze groep is afhankelijk van de leeftijd van patiënte:

- ≤ 25 jaar: controle na 6 maanden;
indien persisterende ASC-US: HPV-test;
indien HR-HPV: colposcopie met biopsie
- > 25 jaar: HPV test;
indien HR-HPV: controle cytologie na 3-6 maanden
indien persisterend ASC-US: colposcopie met biopsie

- **ASC-H: Atypical Squamous Cells – cannot exclude H-SIL**

In deze categorie zijn er wel duidelijke atypische cellen en wel in die mate dat een H-SIL niet met zekerheid kan uitgesloten worden. Omdat men in 25-50% van de ASC-H bij biopsie een letsel graad CIN II-III vindt, wordt hier altijd een colposcopie met biopsie geadviseerd (al of niet met HPV-typering).

L-SIL: Laaggradig Squameus Intra-epitheliaal Letsel

Deel van de vroegere PAP-IIIA (lichte dysplasie); bij biopsie CIN-I
De follow-up is dezelfde als deze van ASC-US.

H-SIL: Hooggradig Squameus Intra-epitheliaal Letsel

Deel van de vroegere PAP-IIIB (matige dysplasie) en PAP-IV (ernstige dysplasie/carcinoma in situ). Follow-up: colposcopie met biopsie.

(Invasief) Squameus Cell Carcinoom

3. Het Glandulair epitheel

AGC: Atypical Glandular Cells

Naar analogie van het Squameus epitheel, werd ook hier de vroegere Bethesda-benaming *AGUS: Atypical Glandular cells of Undetermined Significance* hernoemd tot AGC waarbij in de mate van het mogelijke de origine van de atypische cellen wordt vermeld:

- endocervicale oorsprong (ecc)
- endometriale oorsprong
- niet te typeren: hetzij:
 - NOS (not otherwise specified)
 - waarschijnlijk neoplastisch

Follow-up: HPV-test; colposcopie en/of hysteroscopie ngl? Origine van de AGC.

(AGC)-AIS endocervicaal: Adenocarcinoom In Situ

= "AGUS, vermoedelijk neoplastisch" (vroegere Bethesda).

Follow-up: colposcopie en biopsie

Invasief adenocarcinoom

HPV-TYPERING

Een aantal rapporten, waaronder dit van het kenniscentrum van de federale overheid, geeft duidelijk aan dat een systematische HPV-typering momenteel nog niet aan de orde is. Een selectieve typering daarentegen is wel geïndiceerd. In onderstaande tabel worden de richtlijnen van het WUCC (Werkgroep voor Uniformisering van de Cervix Cytologie) gevolgd.

Als indicatie voor HPV-typering wordt weerhouden:

- ASC-US (selectief)
- ASC-H (naast biopsie)
- L-SIL (selectief)
- AGC (naast biopsie)
- Follow-up na ingreep (conisatie) voor hooggradig letsel

In de toekomst zal het aanvraagformulier voorzien in de mogelijkheid om (HR-)HPV op te sporen:

- HPV opsporing indien cytologisch geïndiceerd
- HPV opsporing (wordt steeds uitgevoerd).

Op de vorige editie kan u de HPV-typering aanvragen door aankruisen van het vakje "HPV- op cytologische/klinische indicatie", met toevoeging van de klinische indicatie indien van toepassing.

REFERENTIES

National Cancer Institut Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytology diagnosis. JAMA 1989;262;931-934

The 1991 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis: report of the 1991 Bethesda Workshop. JAMA 1992;267;1892

The 2001 Bethesda System; Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology: consensus statement of the Forum Group Members and the Bethesda 2001 Workshop; JAMA;2002;287;2114-2119

2001 Consensus Guidelines for the Management of Woman With Cervical Cytological Abnormalities, ASCCP; JAMA;2002;287;2120-2129

New Perspectives and Guidelines in Cervical Screening; Spring meeting of the Belgian Society for Clinical Cytology; Aalst, juni 2004

Belgian Follow-up Expert Guidelines for Cervical Cytology and Abnormal Cervical Smears; Belgische Vereniging voor Klinische Cytologie, Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique; Aalst, juni 2004

Overzichten: Colposcopie en Cervixpathologie; Tijdschrift voor Geneeskunde 2005; 2: 97-134

| PAP | CIN* | Bethesda 1991 Classificatie | Bethesda 2001 Classificatie | HPV & Behandeling |
|---|----------------------|--------------------------------|--|---|
| Negatief voor intra-epitheliale laesies | | | | |
| I | | Binnen <i>normale</i> grenzen | <i>Negatief</i> voor intra-epitheliale letsels of maligniteit | Normaal screeningspatroon 1 jaar |
| II | | Goedaardige veranderingen | Andere niet-neoplastische bevindingen | Infecties: behandelen Normaal screeningspatroon 1 jaar |
| | | | Aanwezigheid van endometriale cellen bij vrouwen boven de 40 jr. | Kaderen binnen de klinische context: menopauze? hormonale substitutie? ... |
| Abnormale Squameuze cellen | | | | |
| IIB | | ASCUS ¹ | ASC-US ² | <ul style="list-style-type: none"> ≤ 25 jaar: - herhaling cervixuitstrijkje na 6 maanden - indien persisterend ASC-US: HPV - indien HR-HPV: colposcopie + biopsie |
| | CIN-II/III 25-50% | | ASC-H ³ | <ul style="list-style-type: none"> > 25 jaar: - HPV-typering: - indien HR-HPV: controle na 3-6 maanden - indien terug ASC-US: colposcopie + biopsie |
| IIIA lichte dysplasie | CIN-I | Laaggradig SIL ⁴ | Laaggradig SIL ⁴ | Zie ASC-US |
| IIIB matige dysplasie | CIN-II | Hooggradig SIL ⁵ | Hooggradig SIL ⁵ | Géén indicatie voor HPV: 96% pos. Colposcopie + biopsie |
| IV ernstige dysplasia Ca in situ | CIN-III | | | |
| V Invasief Ca | Invasief Ca | Invasief Spinocellulair Ca | Invasief Squameus Cell Ca | Heelkunde |
| Abnormale Glandulaire cellen | | | | |
| IIB | | AGUS ⁶ | AGC ⁷ -endocervicaal | Colposcopie + biopsie (met of zonder HPV) |
| | | | AGC-endometriaal | Hysteroscopie + biopsie |
| | | | AGC-NOS | Exploratie + Biopsie |
| IIIB | | AGUS vermoedelijk neoplastisch | AGC-AIS ⁸ endocervicaal | Heelkunde: hoge conisatie indien 6 mnd. later cyto neg.: HPV |
| V | | Invasief adenoca | Invasief adenoca | Heelkunde: in functie van de staging: hoge conisatie, cervixamputatie, hysterectomie |

* CIN Cervical Intraepithelial Neoplasia (histologische diagnose)

¹ ASCUS Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

² ASC-US Atypical Squamous Cells – Undetermined Significance (Bethesda 2001)

³ ASC-H Atypical Squamous Cells – cannot exclude H-SIL (5-10% van de stalen)

⁴ L-SIL Laaggradig Squameus Intra-epitheliaal Letsel

⁵ H-SIL Hooggradig Squameus Intra-epitheliaal Letsel

⁶ AGUS Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance

⁷ AGC Atypical Glandular Cells van oorsprong: endocervicale/endometriale of NOS (Not Otherwise Specified; <1%)

⁸ AGC-AIS Atypical Glandular Cells – Adenocarcinoma in situ