

Markers voor premaligne afwijkingen

Uitgangsvraag

Wanneer dient aanvullend onderzoek met moleculaire markers (MIB1, p16) plaats te vinden op het histologische materiaal?

Aanbevelingen

Bij eenduidige CIN1 en CIN3 dient er niet met biomarkers (p16 en MIB1) gekleurd te worden.

Er wordt geadviseerd om bij twijfel tussen CIN1 of CIN2 (of een reactieve cervixafwijking zoals immature squameuze metaplasie, atrofie) biomarkers p16 en/of MIB1 te gebruiken.

Literatuurbespreking:

HrHPV is sterk geassocieerd met cervixcarcinoom en haar voorlopers door de interacties tussen E6 en E7 oncoproteïnes enerzijds en de celcyclus geassocieerde regulerende proteïnes anderzijds, zoals p53, p21, p16^{INK4a}, cycline D1 en Ki-67 (MIB1) [Portari, 2013¹⁵⁶]. De sterkste correlatie met de ernst van dysplasie werd gevonden met de expressie voor p16 en Ki-67 (MIB1).

Van deze eiwitten of biomarkers is MIB1 (Ki-67) het beste bestudeerd ten aanzien van de toegenomen expressie met stijgende CIN-graad, zowel in histologische en cytologische preparaten [Bulten, 2000¹⁵⁰, Bulten, 1996¹⁵¹, Van Hamont, 2008¹⁵⁸]. MIB1 is een belangrijk diagnostisch hulpmiddel om CIN te graderen. MIB1 is een robuuste kernkleuring dat tot expressie komt in profilerende cellen of anders gezegd in alle cellen die in delingsfase zijn beland (G1-, G2-, M- en S-fase).

Bovendien is de expressie van MIB1 uitgebreid kwantitatief bestudeerd in de verschillende lagen van het dysplastische epitheel [Baak, 2006¹⁴⁸, Kruse, 2001¹⁵⁴].

P16 is recenter ontdekt. Het E7-eiwit van hrHPV induceert oncogene stress hetgeen door deregulering van de celcyclus uiteindelijk resulteert in een krachtige overexpressie van p16 in cervicale dysplastische cellen. Sterke diffuse expressie van p16 in cytoplasma en kernen is een kenmerk van hrHPV-geïnduceerde transformatie van cervicale cellen [Klaes, 2001¹⁵³]. Dit eiwit is het laatste decennium uitgebreid bestudeerd in CIN. In een systematische review en meta-analyse van 40 histologische studies werd aangetoond dat in normale cervixbiopten p16 nauwelijks tot expressie wordt gebracht. Deze review liet verder zien dat de expressie van p16 toeneemt met oplopende CIN-graad (CIN1 38%, CIN2 68% en CIN3 82% [Tsoumpou, 2009¹⁵⁷].

MIB1 en p16 zijn in de glandulaire afwijkingen van de cervix minder bestudeerd, vermoedelijk omdat alleen de ernstige atypie van het cilinderepitheel en adenocarcinoma in situ morfologisch goed gedefinieerd zijn, maar de laaggradige afwijkingen niet. Evenals CIN3 kleuren ernstige cilindercelatypie en adenocarcinoma in situ sterk aan met beide markers [McCluggage, 2013¹⁵⁵].

Recent heeft de Amerikaanse CAP-ASCCP LAST groep aanbevolen om p16 niet standaard te gebruiken bij histologisch eenduidige CIN1 en CIN3. In geval van twijfel tussen CIN2 en CIN1/normaal (of immature squameuze metaplasie, atrofie of andere reactieve veranderingen) adviseert deze groep immunohistochemisch op p16 te kleuren. Ook adviseert deze groep p16 te verrichten bij de rest van CIN2. In feite is de aanbeveling om p16 te verrichten bij alle CIN2 [Darragh, 2012¹⁵²]. Zeer recent heeft een breed samengestelde, vooral Europese, onderzoeksgroep geconcludeerd dat het voor de implementatie van p16 in klinische richtlijnen (zoals de CAP-ASCCP LAST aanbeveelt; p16 voor alle CIN2) nog te vroeg is. Er moet eerst meer internationaal geaccepteerde steun hiervoor komen. Ondertussen kunnen ook andere biomarkers hun intrede doen en hierbij een rol gaan spelen [Bergeron, 2014¹⁴⁹].

Conclusies:

Het is aangetoond dat Ki-67 (MIB1) een belangrijk diagnostisch hulpmiddel is om CIN te graderen. [Baak, 2006¹⁴⁸, Bulten, 1996¹⁵¹, Portari, 2013¹⁵⁶]

Het is aannemelijk dat de expressie van p16^{INK4a} (p16) toeneemt met stijgende CIN-graad. [Tsoumpou, 2009¹⁵⁷]

Het is aannemelijk dat er geen toegevoegde waarde van p16 kleuring is indien CIN1 en CIN3 kunnen worden vastgesteld op conventionele (H&E)kleuringen. [Darragh, 2012¹⁵²]

Het is aannemelijk dat het verrichten van p16 kleuring op alle CIN2 van weinig toegevoegde waarde is. [Bergeron, 2014¹⁴⁹]

Overwegingen:

Omdat CIN2 een heterogene groep van laesies is die niet eenduidig is gedefinieerd (en CIN1 of reactieve cervixafwijkingen kan omvatten die niet behandeld hoeven te worden) verdient het aanbeveling p16 en eventueel MIB1 te verrichten bij twijfel over de juiste diagnose ten einde overbehandeling te voorkomen.

Indien besloten wordt om biomarkers te gebruiken wordt aanbevolen p16 te verrichten, eventueel aangevuld met een MIB1-kleuring. De resultaten van twee verschillende typen biomarkers geven de twijfelende patholoog meer steun dan één marker, terwijl het de extra kosten slechts minimaal verhoogt.