

Cervicale infecties en intra-epitheliale neoplasie

J. J. M. ALONS-VAN KORDELAAR EN DR. M. E. BOON

Welke relatie bestaat er tussen cytologisch opgespoorde cervicale infecties en cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN)? Ter beantwoording van deze vraag werden 47.350 cervixuitstrijkjes geanalyseerd, waarbij rekening werd gehouden met zowel de leeftijd als de woonomgeving van de betrokken vrouwen. Na correctie voor leeftijd en urbanisatiegraad bleken trichomonas en actinomyces niet significant vaker voor te komen in CIN-positieve uitstrijkjes. Daarentegen kon wel een duidelijke positieve correlatie aangevoerd worden tussen enerzijds CIN en anderzijds condylomata en chlamydia. Als belangrijkste conclusie voor de huisarts kan gelden, dat vrouwen met een van deze infecties zorgvuldig cytologisch vervolgd moeten worden, vooral als er daarnaast nog meer predisponerende condities voor cervixneoplasie bestaan.

Inleiding

Bij het routinematig beoordelen van cytologische baarmoederhalsuitstrijkjes wordt niet alleen gelet op premaligne en/of maligne afwijkingen van het epitheel (cervicale intraepitheliale neoplasie, afkorting CIN), maar wordt tevens aandacht besteed aan detectie van cervicale infecties. De volgende micro-organismen kunnen met vrij grote nauwkeurigheid herkend worden in de uitstrijk: trichomonas, actinomyces en schimmel (monilia). Daarnaast kunnen celveranderingen worden gezien die wijzen op infectie met herpes simplex-virus, chlamydia of humaan papillomavirus (condyloma).

Het is bekend dat CIN en geslachtsziekten frequenter voorkomen in de grote bevolkingscentra^{1,2} en dat de epidemiologie van cervixcarcinoom veel lijkt op die van een geslachtsziekte.¹ Eenzelfde overeenkomst geldt voor het verband met de leeftijd van de vrouw. Als men bij de analyse van de data van cytologisch materiaal geen rekening houdt met urbanisatiegraad en leeftijdsopbouw, kan een vertekend beeld ontstaan door positieve selectie van gemeenschappelijk predisponerende factoren. Men kan dit probleem ondervangen door de postcodes van de betreffende vrouwen te koppelen aan de urbanisatiegraad-codes van het Centraal Bu-

reau voor Statistiek (CBS).³ Als de postcode wordt ingevoerd, genereert de computer direct een code voor de urbanisatiegraad (figuur).

Figuur - Figure. *Typologie van de Nederlandse gemeenten naar urbanisatiegraad - Typology of Dutch municipalities by degree or urbanization.*

A-municipalities

Rural municipalities with less than 20 percent male agricultural population and less than 5,000 inhabitants

B-municipalities

Urbanized rural municipalities and specific commuter municipalities with 5,000-30,000 inhabitants

C-municipalities

Small, medium-size and large towns with from 10,000 to over 100,000 inhabitants

In dit artikel worden de resultaten gerapporteerd van een analyse van gegevens van cytologische uitstrijkjes die in het jaar 1983 werden ingestuurd door huisartsen. In deze analyse werden de gegevens gestratificeerd naar de leeftijd van de vrouw en de urbanisatiegraad van haar woongebied. Het doel hierbij was inzicht te krijgen in de relatie tussen cytologisch opgespoorde cervicale infectie en intraepitheliale neoplasie.

Methoden

Voor dit onderzoek werden de gegevens van 47.350 cervixuitstrijkjes, in 1983 ingestuurd door huisartsen, geanalyseerd. De uitstrijkjes werden alle beoordeeld in één laboratorium, waar alle patiëntengegevens per computer worden verwerkt. Van iedere vrouw werd, naast de cytologische bevindingen, ook de leeftijd ingevoerd. De cytologische bevindingen betreffen de Papanicolaou-classificatie (Pap) en voorts het aantreffen van aanwijzingen voor infecties met trichomonas, actinomyces, monilia, herpes simplex, chlamydia of humaan papillomavirus.

Trichomonas en schimmel (monilia) zijn betrekkelijk eenvoudig te herkennen in de cytologische uitstrijk.¹ Ook de diagnose actinomyces hoeft geen moeilijkheden te veroorzaken; deze micro-organismen kunnen herkend worden aan dichte aggregaten van filamenten, die deels vertakkingen tonen. Zij worden vaak gezien in uitstrijkjes van vrouwen met een IUD.⁴

De micro-organismen chlamydia, herpes simplex- en humaan papillomavirus zijn niet zichtbaar in de uitstrijk; ze veroorzaken echter min of meer karakteristieke celafwijkingen waarop de cytologische diagnose gebaseerd kan worden:

Chlamydia geeft cytoplasma-afwijkingen die in een vergelijkend onderzoek met behulp van fluorescentie techniek bestudeerd werden. Daarbij werden vijf typen cellen, geïdentificeerd die een indicatie zijn voor chlamydia-infectie. Deze zogenaamde *indicator-cellen* zijn echter niet 100 procent specifiek: als de cytologische diagnose chlamydia-infectie is gebaseerd op de aanwezigheid van indicator-cellen, kunnen zowel fout-positieve als fout-negatieve diagnoses voorkomen.⁵

Herpes simplex-virus geeft een matglas-aspect van de kern, en soms worden insluitlichaampjes waargenomen. De cytologische diagnose van herpesinfectie is vrij nauwkeurig.

De condylomen, met name de vlakke laesies veroorzaakt door het humaan papillomavirus, kunnen zeer goed in de uitstrijk gedetecteerd worden door de aanwezigheid van zogenaamde koilocytotische cellen. Deze koilocytose kan zowel in normale als in neoplastische cellen worden gezien.⁶ Uitstrijkjes van de veel zeldzamere papillomateuze cervicale condylomata acuminata bevatten vaak geen koilocytotische cellen. Deze diagnose kan derhalve cytologisch worden gemist.⁷

Resultaten

De resultaten zijn samengevat in de tabellen 1 en 2.

Trichomonas wordt meer gezien in positieve uitstrijken, maar wanneer de data worden gestratificeerd naar urbanisatiegraad en leeftijd zijn de verschillen minder uitgesproken en niet meer statistisch significant. Ook voor actinomyces zijn de waargenomen verschillen na stratificatie voor urbanisatiegraad en leeftijd kleiner en niet meer statistisch significant. Monilia kwam iets minder vaak voor in positieve dan in negatieve uitstrijken. Na stratificatie verdween dit kleine verschil. Herpesinfectie werd vaker in positieve uitstrijken gezien: in 0,23 procent van de positieve en 0,07 procent van de negatieve gevallen. Deze getallen zijn te klein voor een statistische analyse.

De diagnose condyloma werd zelfs in absolute zin vaker gesteld in positieve dan in negatieve uitstrijken. De zeer significante verschillen bleven bestaan na stratificatie voor leeftijd en urbanisatie ($P < 0,01$, X^2 -test). Opgemerkt dient te worden dat in dit materiaal geen overrepresentatie van condylomen in de jongere leeftijdsgroepen werd waargenomen zoals in de Amerikaanse literatuur wordt beschreven.⁷ Ook chlamydia werd, na stratificatie, significant vaker waargenomen in positieve uitstrijken, al waren de verschillen niet zo uitgesproken als bij de condylomen ($P < 0,01$, X^2 -test).

Beschouwing

Uit dit onderzoek blijkt dat voor sommige – niet alle – cervicale infecties een relatie met de aanwezigheid van CIN

wordt gevonden. Door te corrigeren voor leeftijd en urbanisatiegraad wordt vertekening van de patronen voorkomen.

De gevonden hogere frequentie van trichomonas in het niet-gestratificeerde materiaal in CIN-positieve gevallen komt overeen met de bevindingen van Collette.¹ Zij wees echter op het feit dat de epidemiologie van trichomonas veel overeenkomsten vertoont met CIN. Het is daarom niet verbazingwekkend dat de verschillen in ons materiaal veel minder werden na stratificatie voor urbanisatiegraad.

Over de relatie tussen actinomyces en CIN is niet veel bekend; wel over de relatie tussen IUD en actinomyces.³ Vooral vrouwen die gedurende meer dan twee jaar een IUD dragen, hebben vrij frequent actinomyces in de uitstrijk. Het feit dat de waargenomen hogere frequentie na stratificatie naar urbanisatiegraad en leeftijd verdwijnt, kan de verschillende percentages IUD-draagsters in grote steden en in dorpen, en binnen de afzonderlijke leeftijdsgroepen weerspiegelen.

De twee infecties die in ons onderzoek, ook na stratificatie, duidelijk gerelateerd bleken aan CIN, zijn condyloma en chlamydia. CIN-cellen tonen vaak tekenen van humaan papilloma-virusinfectie in het cytoplasma: de diagnose is dan condylomateuze dysplasie. Op het morfologische beeld alleen kunnen wij niet met zekerheid vaststellen of de kernatypie van de koilocytotische CIN-cellen door het virus wordt veroorzaakt, of dat CIN-cellen gevoeliger zijn voor dit virus en derhalve koilocytotisch worden. In de uitstrijkpreparaten worden vaak, naast koilocytotische CIN-cellen, ook niet-koilocytotische CIN-cellen aangetroffen, dus een virusdysplasie en een „gewone” dysplasie.⁷

Een bijkomend probleem is dat de virusinfectie niet met geneesmiddelen bestreden kan worden. Al deze factoren maken studies omtrent een etiologische relatie tussen humaan papilloma-virusinfectie en cervixcarcinoom zeer gecompliceerd.

Vermoed wordt dat sommige typen papilloma-virus, met name de typen 16 en 18, oncogeen zijn. Het lijkt daarbij zeer waarschijnlijk dat voor het ontstaan van cervixcarcinoom andere co-carcinogene invloeden nodig zijn, zoals roken of infectie met het herpes simplex-virus.⁹

Het patroon bij chlamydia moge minder ugesproken, zijn toch wordt ook deze infectie beduidend vaker gezien in posi-

Tabel 1 - Table 1. De frequentie van infecties in CIN-positieve en CIN-negatieve uitstrijken.^a Stratificatie naar urbanisatiegraad. - Frequency of infections in CIN-positive and CIN-negative smears.^a Stratification by degree of urbanization.

		CIN		Trichomonas		Actinomyces		Condyloma		Chlamydia	
		urb.	n	n	%	n	%	n	%	n	%
Pos	A	116		4	3.45	1	0.86	18	15.52	4	3.45
	B	500		11	2.20	11	2.20	55	11.0	16	3.20
	C	679		13	1.91	11	1.62	76	11.19	18	2.65
Total		1295		28	2.16	23	1.78	149	1.51	38	2.93
Neg	A	5076		66	0.90	31	0.61	3	0.06	15	0.30
	B	20602		214	1.04	137	0.66	16	0.08	67	0.30
	C	20377		340	1.69	227	1.11	29	0.14	77	0.38
Total		46055		622	1.35	396	0.86	46	0.10	161	0.35

Tabel 2 - Table 2. De frequentie van infecties in CIN-positieve en CIN-negatieve uitstrijken.^a Stratificatie naar leeftijd. - Frequency of infections in CIN-positive and CIN-negative smears.^a Stratification by age.

		CIN		Trichomonas		Actinomyces		Condyloma		Chlamydia	
		age	n	n	%	n	%	n	%	n	%
Pos	< 20	17		2	11.76	0	0	1	5.88	0	0
	20-34	595		10	1.68	14	2.35	73	12.27	24	4.03
	35-44	452		10	2.21	6	1.33	54	11.95	8	1.77
	45-54	158		5	3.16	3	1.90	19	12.03	6	3.80
	> 55	73		1	1.37	0	0	2	2.74	0	0
Total		1295		28	2.16	23	1.78	149	11.51	38	2.93
Neg	< 20	1283		18	1.40	9	0.70	3	0.23	4	0.31
	20-34	21218		216	1.02	217	1.02	14	0.07	71	0.33
	35-44	13199		204	1.55	130	0.98	11	0.08	54	0.41
	45-54	6906		125	1.81	34	0.49	6	0.09	21	0.30
	> 55	3449		56	1.62	3	0.09	14	0.41	8	0.23
Total		46055		622	1.35	396	0.86	46	0.10	161	0.35

^a CIN = cervical intra-epithelial neoplasia.

tieve dan in negatieve uitstrijken. Ook hier geldt, zij het minder sterk, dat veel CIN-cellen cytoplasma-afwijkingen hebben die op een infectie met het bestudeerde agens duiden.⁴ In tegenstelling tot humaan papillomavirus kan chlamydia wel met antibiotica worden bestreden, waardoor het in de toekomst mogelijk wordt, vast te stellen of de aanwezigheid van chlamydia in CIN-cellen primair of secundair is. Onze eerste indrukken bevestigen het vermoeden van Purola *et al.* dat de aanwezigheid van CIN het epitheel gevoeliger maakt voor chlamydia-infectie en dat de aanwezigheid van chlamydia in CIN-cellen een secundair fenomeen is.¹⁰

Conclusies

In dit onderzoek, gebaseerd op materiaal afkomstig van huisartsen, hebben wij kunnen aantonen dat bepaalde infectiebeelden meer voorkomen in CIN-positieve preparaten. Op basis van deze gegevens kunnen wij geen verstrekkende conclusies over etiologische verbanden trekken, al wijze deze bevindingen, gecombineerd met andere bekende feiten, tot de volgende voorzichtige gevolgtrekkingen:

- Soms heeft een cervicale infectie dezelfde epidemiologie als het cervixcarcinoom, zonder dat er echter een oorzaikelijk verband bestaat tussen beide. Dit lijkt het geval voor trichomonas en actinomyces.

- Soms heeft een cervicale infectie dezelfde epidemiologie als CIN, terwijl het neoplastisch weefsel bovendien gevoeliger is voor deze ontsteking dan normaal epitheel. Dit lijkt het geval te zijn bij chlamydia.

- Soms heeft de infectie dezelfde epidemiologie als de CIN en geeft zij bovendien afwijkingen aan het epitheel die predisponeren voor het ontstaan van cervixcarcinoom. Dit lijkt het geval te zijn voor humaan papilloma-virus.

Als belangrijke conclusie voor de huisarts kan gelden dat vrouwen met een van deze infecties zorgvuldig cytologisch vervolgd moeten worden, vooral als daar naast een of meer van de andere predisponerende condities voor cervixneoplasie bestaan. Onder zorgvuldig vervolgen verstaan wij dan: eenmaal herhalen na zes maanden. Zijn er nog tekenen van de infectie, dan weer herhalen na zes maanden. Zijn deze verdwenen, dan herhalen na een jaar.

Huisarts en Wetenschap 1984; 27

Vervolgonderzoek bij CIN

Bij de patiënten met CIN is de cytologische diagnose in 75 procent van de gevallen lichte tot matige dysplasie, en in 25 procent van de gevallen sterke dysplasie, carcinoma in situ of invasief carcinoom.

De patiënten met een lichte dysplasie worden in eerste instantie cytologisch vervolgd. In deze groep is de histologische diagnose, indien de biopsie colposcopisch is verricht, in meer dan een kwart van de gevallen sterke dysplasie of hoger. De patiënten met een cytologische diagnose sterke dysplasie of hoger worden direct doorgestuurd voor histologisch onderzoek.

De cytologische diagnose wordt in meer dan 75 procent van de gevallen histologisch bevestigd.

Abstract

Alons-van Kordelaar JJM, Boon ME. Cervical infections and intra-epithelial neoplasia. Huisarts en Wetenschap 1984; 27: 415-7.

It is a well known fact that certain cervical infections are more frequent in urban than in rural areas and so is cervical intra-epithelial neoplasia (CIN). In the Netherlands, the postal code is highly refined, and thus from it can be deduced whether a person lives in a rural area, small city, large city or metropolis. Using the postal codes, we analysed the rate of cases cytologically classified as containing signs of trichomonads fungi, actinomyces, herpes condylooma and chlamydia.

The analysis was performed on 46055 cytologically negative and 1295 positive (containing (CIN) smears from general practitioners. Trichomonads and actinomyces were more frequent in positive smears, but these differences disappeared when the data were corrected for age and urbanisation. In contrast, the highly significant differences of the frequencies of condylooma and chlamydia, both higher in positive smears, did not disappear after correction for age and urbanisation.

Keywords: Infections, cervical, Cervix neoplasms.

Address of authors: Leids Cytologisch Laboratorium, Groenesteeg 61-65, 2301 GB Leiden, The Netherlands.

¹ Collette HJA. Epidemiologische aspecten van het cervixcarcinoom [Dissertatie]. Utrecht: Rijksuniversiteit te Utrecht, 1976.

² Thompson SE, Washington AE. Epidemiology of sexually transmitted chlamydia trachomatis infections. *Epidemiol Rev* 1983; 5: 96-123.

³ Centraal Bureau voor de Statistiek. Typologie van de Nederlandse gemeenten naar urbanisatiegraad op 23 februari 1971. 's-Gravenhage; Staatsuitgeverij, 1983.

⁴ Jones MJ, Buschmann BO, Dowling EA, Pollock HM. The prevalence of actinomyces-like organisms found in cervicovaginal smears of 300 IUD wearers. *Acta Cytol* 1979; 23: 282-6.

⁵ Boon ME, Hogewoning CJA, Tjiam KH, *et al.* Cervical cytology and chlamydia

trachomatis infection. *Arch Gynecol* 1983; 233: 133-40.

⁶ Casas-Cordero M, Morin C, Roy M, Fortier M, Meisels A. Origin of the koilocyte in condylomata of the human cervix. *Acta Cytol* 1981; 25: 384-92.

⁷ Meisels A, Roy M, Fortier M, *et al.* Human papillomavirus infection of the cervix. *Acta Cytol* 1981; 25: 8-16.

⁸ Walker PG, Singer A, Dyson JL, Shah KV, To A, Coleman DV. The prevalence of human papillomavirus antigen in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 1983; 48: 99-101.

⁹ Singer A, Walker PG. Genital wart virus infections: nuisance or potentially lethal? *Br Med J* 1984; 288: 735-7.

¹⁰ Purola E, Paavonen J. Routine cytology as a diagnostic aid in chlamydial cervicitis. *Scan J Infect Dis* 1981; suppl.: 56-8.

Prof. B. S. Polak met emeritaat

Op 7 september 1984 heeft Prof. B. S. Polak afscheid genomen als hoogleraar huisartsgeneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam. Ter gelegenheid hiervan is door het Instituut voor Huisartsgeneeskunde van de Universiteit van Amsterdam een *liber amicorum* uitgegeven onder de titel *Bye bye Ben*.

De redactiecommissie zal in het decembernummer van *Huisarts en Wetenschap* op een en ander uitvoerig terugkomen.