

## **Risicofactoren ontwikkelen CIN**

### **Uitgangsvraag**

Wat zijn de risicofactoren voor het ontstaan en persisteren van een hrHPV-infectie, CIN en cervixcarcinoom waar patiënten over moeten worden voorgelicht?

### **Aanbevelingen**

Een patiënte (verwezen voor kolposcopie) dient te worden voorgelicht over de volgende risicofactoren voor

het ontstaan en persisteren van een hrHPV-infectie, CIN en cervixcarcinoom; roken, langdurig orale anticonceptiva, HIV-infectie/immuunsuppressie, hoge pariteit, co-infectie van (meerdere types) hrHPV, co-infectie met Chlamydia trachomatis en/of Herpes simplex

### Literatuurbespreking:

Het risico op het ontwikkelen van CIN hangt samen met het risico op het hebben van een (persisterende) hrHPV-infectie. Al in de negentiende eeuw was bekend dat het ontwikkelen van een cervixcarcinoom samenhang met seksuele activiteit. Er is veel onderzoek gedaan naar de potentiële risicofactoren. Deze risicofactoren zijn onder te verdelen in drie groepen:

- omgevingsfactoren of exogene factoren zoals bijvoorbeeld:
  - ◆ hormonale anticonceptie
  - ◆ roken
  - ◆ pariteit
  - ◆ co-infectie met andere seksueel overdraagbare aandoeningen
- virale factoren zoals bijvoorbeeld:
  - ◆ infectie met specifieke hoog risico HPV-types (hrHPV)
  - ◆ infectie met meerdere hrHPV-types en een hoge viral load
- gastheerfactoren zoals bijvoorbeeld:
  - ◆ endogene hormonen
  - ◆ genetische factoren
  - ◆ factoren gerelateerd aan het immuunsysteem

Een aantal omgevingsfactoren reflecteren een hogere kans op besmetting met hrHPV, zoals meer seksuele activiteit, meer seksuele partners en een hogere pariteit [Castellsague, 2003<sup>74</sup>]. De International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (ICESCC) heeft in 2006 een uitgebreide analyse gepubliceerd waarin naar voren komt dat het aantal voldragen zwangerschappen is gecorreleerd met het risico op cervixcarcinoom, ook als gecorrigeerd wordt voor het aantal seksuele partners en leeftijd van sexarche [International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical, 2006]. Het relatieve risico op cervixcarcinoom stijgt naarmate er meer zwangerschappen zijn geweest (RR = 1,10; 95%BI 1,08 - 1,12 voor elke additionele zwangerschap). Het relatieve risico stijgt ook naarmate de leeftijd van de eerste zwangerschap lager is (RR = 1,07; 95%BI 1,06 - 1,09 per jaar) [Cortecchia, 2013<sup>76</sup>]. De hypothese is dat een hogere pariteit een hoger risico geeft op CIN en cervixcarcinoom omdat tijdens een zwangerschap de transformatiezone zich meer op de ectocervix bevindt, waardoor een besmetting met hrHPV gemakkelijker kan plaatsvinden.

Chih heeft in 2013 een review gepubliceerd over de relatie tussen voeding en hrHPV-infectie, CIN en cervixcarcinoom [Chih 2013]. Zij concludeerden dat er te weinig evidence is dat de intake van bepaalde nutriënten het risico op CIN zouden verkleinen of vergroten [Chih, 2013<sup>75</sup>].

In diverse studies wordt roken beschreven als een risicofactor voor een persisterende infectie met hrHPV, CIN en cervixcarcinoom [Castellsague, 2003<sup>74</sup>, Jensen, 2012<sup>81</sup>]. Roken veroorzaakt oxidatieve stress en creëert daarmee DNA-schade [Moktar, 2011<sup>82</sup>]. Roken kan leiden tot inactivering van het fragiele histidine tumor suppressor gen, zoals ook bij longkanker beschreven is. Eveneens kan door roken een verlaging van epitheliale cel-gemedieerde immuunrespons optreden [Campaner, 2006<sup>73</sup>, Holschneider, 2005<sup>79</sup>]. Uit onderzoek van Appleby [International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical, 2006] is gebleken dat, na correctie voor confounders, rooksters een significant hoger risico op cervixcarcinoom hebben dan vrouwen die nooit gerookt hebben. Het relatieve risico is 1,60 (95%BI: 1,48 - 1,73). Voor rooksters werd het risico hoger naarmate ze meer sigaretten per dag rookten. Het aantal jaar dat gerookt werd, bleek niet van invloed [International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical, 2006]. Stoppen met roken is effectief, maar pas na 20 jaar zijn de effecten op het cervicale epitheel verdwenen en is het risico op het ontwikkelen van afwijkingen aan de cervix gelijk aan dat van vrouwen die nooit hebben gerookt [Roura, 2014<sup>83</sup>].

Uit een systematische review van Smith komt dat (langdurig) gebruik van orale anticonceptiva (OAC) carcinogeen is voor de cervix [Smith, 2003<sup>86</sup>]. Kortweg hebben vrouwen die tien jaar OAC gebruikt hebben een verdubbeling van het risico op cervixcarcinoom ten opzichte van vrouwen die nooit OAC hebben gebruikt [Smith, 2003<sup>86</sup>]. Dit risico daalt langzaam als het gebruik van OAC gestopt is; acht jaar na stoppen van de OAC was het risico nog steeds verhoogd. Er wordt gedacht dat met name de oestrogenen zorgen voor meer expositie van de transformatiezone op de ectocervix, wat een hrHPV-infectie vergemakkelijkt.

Verder kunnen oestrogenen en progestagenen HPV-genexpressie vergemakkelijken [Smith, 2003<sup>86</sup>]. Vrouwen met een infectie met Chlamydia trachomatis en/of Herpes simplex hebben een verhoogd risico op een persisterende infectie met hrHPV en op CIN [Anttila, 2001<sup>72</sup>, Samoff, 2005<sup>84</sup>, Smith, 2004<sup>85</sup>, Smith, 2002<sup>87</sup>].

HIV-geïnficeerden hebben een hogere kans om een hrHPV-infectie te krijgen, evenals de daarmee geassocieerde aandoeningen. Hoge HIV RNA load en lage CD4 counts zijn geassocieerd met zowel incidentie als persisterende hrHPV-infecties [Strickler, 2005<sup>88</sup>]. Indien een HIV-positief persoon geïnficeerd wordt met hrHPV dan zullen degenen met een lage CD4 count eerder CIN ontwikkelen dan personen met een hoge CD4 count [Harris, 2005<sup>77</sup>]. Zie ook de module [Immuungecompromiteerde patiënten](#).

Vrouwen met een verminderde werking van hun immuunsysteem hebben een hogere kans om persisterende infecties met hrHPV, CIN en cervixcarcinoom te krijgen [Wieland, 2014<sup>89</sup>]. Naast vrouwen met een HIV-besmetting zijn vrouwen die immunosuppressiva gebruiken na orgaantransplantatie een risicogroep. Zie ook de module [Immuungecompromiteerde patiënten](#).

Ho [Ho, 2011<sup>78</sup>] heeft vrouwen met een CIN1 of 2 in een biopsie gedurende twaalf maanden gevolgd om te kijken wat de risicofactoren voor progressie waren. Hij concludeert dat infectie met meerdere HPV-types, infectie met een hoog risico type of infectie met hrHPV16 en/of 18 risicofactoren waren voor persistentie dan wel progressie [Ho, 2011<sup>78</sup>].

### **Conclusies:**

Het is aangetoond dat roken, langdurig orale anticonceptie gebruik, immunosuppressie en hoge pariteit risicofactoren zijn voor een hrHPV-infectie, CIN en cervixcarcinoom.

[Campaner, 2006<sup>73</sup>, Castellsague, 2003<sup>74</sup>, Holschneider, 2005<sup>79</sup>, Jensen, 2012<sup>81</sup>, Moktar, 2011<sup>82</sup>, Smith, 2003<sup>86</sup>, Strickler, 2005<sup>88</sup>]

Het is aannemelijk dat co-infectie van hrHPV met Chlamydia trachomatis en/of Herpes simplex een hogere kans geeft op persisterende hrHPV-infectie en CIN.

[Anttila, 2001<sup>72</sup>, Samoff, 2005<sup>84</sup>, Smith, 2004<sup>85</sup>, Smith, 2002<sup>87</sup>]

Het is aangetoond dat er onvoldoende bewijs is om een relatie tussen voeding en hrHPV-infectie, CIN en cervixcarcinoom aan te tonen.

[Chih, 2013<sup>75</sup>]

Het is aangetoond dat infectie met meerdere hrHPV-types en infectie met hrHPV16 en/of 18 het risico op persistentie van de hrHPV-infectie en progressie van CIN vergroot.

[Ho, 2011<sup>78</sup>]