

in zo'n geval zouden vrijheid en nut niet meer worden afgewogen tegen, maar opgeofferd aan gelijkheid.

ABSTRACT

Mixing medical and societal responsibilities undesirable. – Should the medical responsibility to provide good care and the societal responsibility to allocate scarce resources remain separated or be brought together? Bonneux takes the latter position. Guidelines would offer an appropriate tool for this: the consensus groups developing them can at the same time take into account medical knowledge and a just distribution of resources. There are arguments against this view: consensus groups do not have the status and legitimation to take allocative decisions. Such decisions should be made at the political level, the more so since they affect individual entitlements to care under health insurance legislation. If cost effectiveness plays a dominant role

in their development, guidelines can no longer be regarded as a true reflection of the professional standard of care. Finally, doctors cannot and should not be exempted from legal liability on the sole ground that they act in accordance with a guideline.

LITERATUUR

- ¹ Bonneux L. Toenemende ongelijkheid in de zorg door splitsing van medische indicaties en financiële verantwoordelijkheid. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:1660-2.
- ² Roscam Abbing HDC. Richtlijnen voor medisch handelen in gezondheidsrechtelijk perspectief. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:2480-4.
- ³ Gevers JKM, Biesart MCIH. Medische beslissingen, kostenoverwegingen en richtlijnen voor medisch handelen; kanttekeningen vanuit het recht. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:2629-32.

Aanvaard op 3 juli 2000

Bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker: eventuele winst niet bij voorbaat groter door diagnostiek op humaan papillomavirus

R. W. M. GIARD EN J. W. W. COEBERGH

Oorzaak en gevolg – We noemen het 'verklaring', maar het is 'beschrijving' wat ons onderscheidt van vroegere trappen van kennis en wetenschap. We beschrijven beter – we verklaren evenmin als al degenen voor ons. Friedrich Nietzsche¹

Wie zich bezighoudt met baarmoederhalskanker, buigt zich over een ziekte die zeldzaam is geworden en die bovendien het kostbare zorgenkindje van de preventieve geneeskunde is. De incidentie halveerde sinds de jaren zestig (met een verdere afname van 2% per jaar sinds 1989) en er was een nog grotere reductie van de sterfte. Het blijft onduidelijk in hoeverre dit te danken is aan de activiteiten gericht op vroege opsporing, die zijn uitgemond in het bevolkingsonderzoek dat vanaf 1996 wordt geëördineerd door de toenmalige Ziekenfondsraad, tegenwoordig College voor zorgverzekeringen geheten. In dat jaar waren er 710 nieuwe gevallen van invasief carcinoom, ofwel 8 per 100.000 vrouwen, vooral bij vrouwen van 40-70 jaar; een huisarts met een gemiddelde praktijk ziet eens in de 10-12 jaar een nieuwe patiënt met cervixcarcinoom. De 'lifetime'-incidentie was ongeveer 0,7%. In 1996 bedroeg het sterftecijfer 2,4 per 100.000 vrouwen en de life-timesterfte zakte naar ruim 0,2%.² Volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) overleden in 1996 230 vrouwen aan baarmoederhals-

Zie ook de artikelen op bl. 1668, 1671, 1675 en 1684.

kanker, van wie 8 onder het 40e jaar (3%) en 115 (50%) boven het 70e jaar. In 1998 overleden er op een totaal van 276 sterfgevallen 22 vrouwen beneden het 40e jaar. Volgens modelschattingen zou het aantal sterfgevallen in Nederland in de imaginaire situatie zonder enige screening ruim 350 bedragen hebben en met een goed functionerend bevolkingsonderzoek (huidige stijl) minder dan 100.³ Deze op modelberekening gebaseerde prognoses zijn wellicht te positief en in de tabel wordt een minder optimistische prognose met aanzienlijk minder sterftereductie weergegeven.

Alle pogingen tot vernieuwing ten spijt blijft de geijkte benadering van een bevolkingsonderzoek met het cervixuitstrijkje kampen met het aloude probleem van een zeldzame kwaadaardige ziekte, waarvan mede door lage opkomst bij risicogroepen (voorzover identificeerbaar) en een lage testsensitiviteit maar een deel wordt opgespoord, ten koste van onnodig veel 'vals alarm'. Hoewel met name Finland en Zweden gunstige resultaten melden, werd er in Groot-Brittannië openlijk betwijfeld of er enig heilzaam effect van screening te bespeuren viel.⁷ Een recent Brits onderzoek is positiever.⁸

Keer op keer werd door commissies en organisatiebureaus heil verwacht van verbetering van administratieve en laboratoriumprocessen en de introductie van nieuwe geavanceerde technieken. De 'klassieke' morfologische beoordeling van het uitstrijkje werd ondersteund met nieuwe technieken voor monsterbewerking en computerondersteunde microscopische beoordeling, steeds met het doel de vaak tekortschietende gevoelig-

Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, afd. Klinische Pathologie, Olympiaweg 350, 3078 HT Rotterdam.
Dr. R. W. M. Giard, patholoog en klinisch epidemioloog.
Integraal Kankercentrum Zuid, Eindhoven.
Dr. J. W. W. Coebergh, epidemioloog (tevens: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit, Rotterdam).
Correspondentieadres: dr. R. W. M. Giard (giard@bart.nl).

Proportionele en absolute frequentie van baarmoederhalskanker in Nederland en de potentiële beïnvloeding daarvan door bevolkingsonderzoek. Uitgaande van alle 710 nieuwe gevallen in 1996 wordt stap voor stap nagegaan welk effect screening uiteindelijk heeft en hoeveel vrouwen tenslotte hiervan kunnen profiteren

	<i>proportionele frequentie in %</i>	<i>cumulatieve frequentie in % (aantal vrouwen)</i>
aantal vrouwen met baarmoederhalskanker	100	100 (710)
aandeel qua screeningsleeftijd	55	55 (390)
opkomstpercentage*	70	38 (273)
gevoeligheid van het uitstrijkje ^{6,16}	55	21 (150)
gunstig effect op sterfte ⁵	30	6 (45)

*Gebaseerd op gemiddeld opkomstpercentage, aangevuld met het effect van opportunistische uitstrijkjes (uitstrijkjes bij vrouwen die de huisarts bezoeken wegens andere klachten).

heid van de screeningstest te verbeteren. Bij het opmaken van de balans van de meeste van die nieuwe methoden bleek van enige winst wat de accuratesse betreft nauwelijks sprake.⁴ Waar wel enige verbetering te zien is, kan niet uitgesloten worden dat hier het Hawthorne-effect (het positieve effect dat het gevolg is van de aandacht voor de organisatie) een belangrijker rol speelt. Moeten wij zo door blijven rommelen of dienen wij eventueel de vroegtijdige opsporing van cervixcarcinoom over een heel andere boeg te gooien door van nieuwe inzichten en technieken gebruik te maken of zelfs te overwegen, gelet op het beperkte gezondheidszorgbudget, deze jaarlijks meer dan 70 miljoen gulden kostende screening af te schaffen?

Het voortgeschreden epidemiologische en moleculaire inzicht in de rol van het seksueel overdraagbare humaan papillomavirus (HPV) bij de carcinogenese van cervixcarcinoom biedt in theorie zowel qua diagnostiek als qua primaire (voorlichting, vaccinatie) en secundaire preventie (voorlichting en vroege opsporing) interessante mogelijkheden.⁸ Er wordt aangestuurd op snelle inpassing in het bevolkingsonderzoek.⁹ Ondanks de snel groeiende kennis op dit terrein lijkt dit voorbarig, zeker zonder gelijktijdige inhoudelijke en organisatorische veranderingen van het lopende bevolkingsonderzoek. Hierop zullen wij in dit commentaar nader ingaan.

HPV EN HET ONTSTAAN VAN (PRE)MALIGNEN AFWIJKINGEN

Gezien de hoge frequentie waarmee oncogene of hoogrisico-HPV (hrHPV) in cervixcarcinomen (en voorstadia) wordt gedetecteerd, lijkt voor het ontstaan van (pre)maligne afwijkingen infectie met en persisteren van hrHPV een noodzakelijke, maar geen voldoende voorwaarde. Zonder hrHPV ontstaat meestal geen baarmoederhalskanker, maar er is meer voor nodig dan een virusinfectie alleen, zelfs indien die persisteert. Het is voornamelijk grotendeels onduidelijk welke en hoe deze additionele factoren zoals het roken van sigaretten en andere micro-organismen een rol spelen.^{10,11} Gelukkig leidt het overgrote deel, waarschijnlijk meer dan 90%, van de infecties met hrHPV uiteindelijk niet tot het ont-

staan van dysplastische en neoplastische cervixafwijkingen. Er bestaat onduidelijkheid in de literatuur wat precies onder 'persistentie' wordt verstaan en bij welke termijn van voortduren het risico het grootst is. Het antwoord op genoemde vragen zal uit een langdurig en vooral grootschalig cohortonderzoek moeten komen. Idealiter wordt een grote groep geslachtsrijpe vrouwen jarenlang gevolgd om het natuurlijke beloop van hrHPV-infecties en het ontstaan van complicaties daaruit te observeren en de risicofactoren te identificeren. Helaas vond dergelijk onderzoek tot nu toe overwegend plaats in geselecteerde populaties; reeds gevonden cytologische afwijkingen of geconstateerde seksueel overdraagbare ziekten vormden hierbij de indicatie voor virusonderzoek. Aldus leidt de samenstelling van populaties op grond van genoemde selectiemechanismen tot vertekening van de gevonden relatieve risico's (selectiebias), ook leidt de constatering van hrHPV-infectie tot een verhoogde detectiefrequentie (detectiebias). Relatieve risico's op hooggradige of invasieve afwijkingen kunnen misleidend hoog (bijvoorbeeld meer dan 20 tot 50) uitvallen: men bedenke daarbij echter dat ook een relatief risico van 20 of meer niet zoveel meer voorstelt als het vermenigvuldigd moet worden met een laag absoluut risico. Een gedetailleerdere moleculaire ziektebeschrijving binnen geselecteerde groepen levert echter niet zonder meer bruikbare inzichten op voor de actuele praktijk van bevolkingsonderzoek.

UITSTRIJKJES EN HPV-DIAGNOSTIEK

Bij geslachtsrijpe en seksueel actieve mannen en vrouwen blijkt het virus frequent voor te komen: de piek van besmetting bij vrouwen ligt tussen 18 en 25 jaar, waarna de frequentie geleidelijk afneemt. In de leeftijdsgroep van 20-45 jaar kan de cumulatieve incidentie van een hrHPV-besmetting oplopen tot meer dan 30%, een veelvoud van het aantal cytologische afwijkingen.^{12,13} Zonder persisterende hrHPV-infectie is de kans heel klein dat een vrouw baarmoederhalskanker krijgt. Wanneer men de doelgroep voor vroegdagnostiek van cervixcarcinoom (vrouwen van 30-60 jaar) in plaats van met uitstrijkjes primair zou onderzoeken op de aanwezigheid van hrHPV, zijn er de volgende mogelijkheden: – Er is een groep vrouwen die niet met hrHPV zijn geïnfecteerd waardoor zij een zodanig lage kans op (pre)maligne cervixafwijkingen hebben dat nader onderzoek binnen 5 tot 10 jaar niet meer nodig lijkt: het duurt immers 10 tot 15 jaar alvorens besmetting tot baarmoederhalskanker leidt;

– Er is een groep vrouwen wel met hrHPV besmet, die dus ten opzichte van de eerste groep een verhoogd risico hebben op het op termijn ontstaan van (pre)maligne afwijkingen.

HPV-diagnostiek in plaats van het uitstrijkje verandert het karakter van het bevolkingsonderzoek wezenlijk, nl. van vroegtijdige ziekteopsporing naar risicodiagnostiek. Maar moet dan niet de bij de screeningstest vastgestelde risicofactor voldoende sterk samenhangen met de gezochte afwijking?¹⁴ Als maat daarvoor geldt niet alleen het inderdaad sterk verhoogde relatieve risico

of oddsratio, maar tevens het absolute risico op een invasieve afwijking dat zoals vermeld laag is. De tweede voorwaarde die direct daaraan moet worden gekoppeld, is een lage fout-positieve frequentie van de test. Uit het gegeven dat deze infectie restloos verdwijnt bij verreweg de meeste met hrHPV-geïnfecteerde vrouwen vloeit logisch voort dat een eenmalige HPV-test te weinig diagnostische en prognostische informatie geeft. Voorts dient men zich te realiseren dat screening op risicofactoren nooit beter kan zijn dan vroegdiagnostiek. Als men bijv. de keuze heeft bij longkanker tussen opsporen van risicogroepen (rokers) of vroegdiagnostiek met een test, dan lijkt de laatste optie bij voorbaat de vruchtbaarste.

HPV-diagnostiek is niet geschikt om als surrogatetest voor het uitstrijkje te fungeren: de aanwezigheid en de ernst van de dysplasie of eventueel carcinoom zijn uitsluitend gebaseerd op morfologische en niet op kwalitatieve of kwantitatieve virologische criteria. Kunnen virale en cytologische diagnostiek op een zodanige intelligente wijze met elkaar gecombineerd worden dat de secundaire preventie van baarmoederhalskanker doeltreffender en goedkoper wordt? Dat is pas mogelijk als de gedetailleerde epidemiologische gegevens van populatieonderzoek beschikbaar zijn. Gebaseerd op de eraan verbonden klinische actie worden thans 3 cytologische klassen onderscheiden: normaal uitstrijkje (geen bijzondere actie), laaggradige afwijkingen (eerst test herhalen) of hooggradige afwijking (verwijzing, veelal colposcopisch onderzoek). Het combineren van hrHPV met cytologisch onderzoek geeft derhalve zes verschillende combinatiemogelijkheden.

Indien een vrouw niet met hrHPV is geïnfecteerd, hoe vaak komen dan toch geringe of beduidende cytologische afwijkingen voor? De groep vrouwen met een laaggradige cytologische afwijking is in ons land relatief groot. Kan testen op hrHPV binnen deze groep een betrouwbare scheiding aanbrenen tussen vrouwen die wel of die geen beduidende dysplasie hebben of zullen krijgen? In een recent onderzoek bij 660 vrouwen in diverse steden in de Verenigde Staten werd deze vraag ontkennend beantwoord. Aangezien hrHPV bij meer dan 80% van de vrouwen met een laaggradige afwijking werd aangetoond, is een goede differentiële scheiding naar risico onmogelijk.¹⁵ Een ander onderzoek toonde evenmin meerwaarde aan van testen op HPV indien er laaggradige cytologische afwijkingen bestonden.¹⁶ Hopelijk volgen er nog meer van dergelijke onderzoeken om duidelijkheid te verschaffen. Bij een hooggradige cytologische afwijking heeft hrHPV-bepaling weinig toegevoegde waarde, omdat ze toch altijd positief is en dan nadere klinische en histologische diagnostiek nodig is.

Voor een goede evaluatie van de HPV-diagnostiek en het vaststellen van de toegevoegde waarde ervan is het dringend nodig dat wij het juiste absolute en relatieve aantal vrouwen van elk van de 6 verschillende combinatiemogelijkheden te weten komen, maar helaas zijn wij nog niet zover. Bijgevolg kunnen wij momenteel niet voorspellen bij welke vrouw met hrHPV zich wel cervixcarcinoom zal ontwikkelen en bij welke niet. Met die correcte numerieke gegevens zou tevens kunnen wor-

den vastgesteld wanneer HPV-diagnostiek geïndiceerd zou zijn en met welke meerkosten die gepaard gaat. Daarnaast zullen de laboratoriumtechnieken voor het aantonen van hrHPV voortdurend in ontwikkeling blijven en het einde hiervan is nog niet in zicht, met alle complicerende factoren voor de evaluatie van dien.

DIAGNOSTISCHE KENMERKEN EN TESTEVALUATIE

In het verleden zijn bij cytologisch cervixonderzoek vaak nieuwe diagnostische technieken met veel enthousiasme geïmplementeerd zonder voorafgaande deugdelijke testevaluatie of aanpassing van de organisatorische context. Introductie van een techniek als de semi-geautomatiseerde screening met PAPNET bijvoorbeeld bleek uiteindelijk niet beter dan de menselijke beoordeling.⁵ Ook over de invoering van diagnostiek van hrHPV moet eerst diepgaand worden nagedacht.

Vanuit klinisch epidemiologisch perspectief blijkt de kwaliteit van recente onderzoeken van moleculaire diagnostiek vaak nog te wensen over te laten.¹⁷ Kennis van twee testkenmerken zijn als vanouds onmisbaar: de precisie en de accuratesse van de test. De reproduceerbaarheid van de HPV-bepaling staat nog onvoldoende vast, noch binnen één laboratorium, noch tussen diverse laboratoria die eenzelfde testmonster onderzochten. Een recent vergelijkend onderzoek naar de kwaliteit van moleculair-genetisch onderzoek in de VS toonde nog in veel laboratoria een suboptimale testuitvoering.¹⁸ Van de twee belangrijkste bepalingsmogelijkheden van hrHPV lijkt de 'hybrid-capture'-methode minder gevoelig dan de polymerasekettingreactie.^{19, 20} In een systematisch literatuuroverzicht werd voor histologisch hooggradige afwijkingen een gevoeligheid van de hrHPV-test van 75-95% opgegeven, terwijl bij 'normale' populaties 3-20% afwijkende testuitkomsten werd vermeld.²¹ Het combineren van cytologische en virale diagnostiek levert weliswaar een hogere gevoeligheid (90-95%) op dan elke test apart, maar daardoor ontstaat tegelijkertijd een lagere specificiteit door meer fout-positieve uitkomsten.

De introductie na voorafgaande grondige testevaluatie van de hrHPV-bepaling als gevolg van recente inzichten in het ontstaan van cervixcarcinoom mag niet op zichzelf staan, maar vergt op grond van de nieuwe inzichten een aangepaste organisatie, inclusief goede voorlichting aan vrouwen.

WAT IS NU DE TOEGEVOEGDE WAARDE VAN TESTEN OP HRHPV?

Zullen door toevoeging van hrHPV-diagnostiek aan het cytologisch cervixonderzoek de incidentie van en de sterfte aan baarmoederhalskanker substantieel meer worden teruggedrongen dan door het traditionele bevolkingsonderzoek, zonder dat deze toevoeging leidt tot een sterke toename van de kosten? De moleculaire diagnostiek levert nieuwe mogelijkheden voor nosografie, maar biedt diagnostisch nauwelijks betere mogelijkheden dan het bestaande cytologisch cervixonderzoek, mits adequaat uitgevoerd. Theoretisch zijn er twee groepen vrouwen voor wie de uitkomst van HPV-diagnostiek betekenis kan hebben:

– De groep vrouwen met een normaal uitstrijkje zonder aanwijzingen voor besmetting met hrHPV. Echter, hoeveel negatieve HPV-testuitslagen, met welk interval, rechtvaardigen een screeningsinterval langer dan 5 jaar of zelfs het helemaal niet meer deelnemen aan de campagne? Wegen de uitgespaarde cytologische onderzoeken op tegen de extra kosten van hrHPV-tests?

– De groep vrouwen met een persisterende hrHPV-infectie en dus een verhoogd risico op baarmoederhalskanker. Dezen kunnen baat hebben bij regelmatige cytologische en/of colposcopische diagnostiek. Echter, welke duur van persistentie rechtvaardigt een dergelijk regime? Vooralsnog zijn er geen reële lokale of systemische antivirale behandelingsmogelijkheden beschikbaar, ook niet wanneer nog geen cytologische en/of histologische afwijkingen van betekenis bestaan.

Introductie van HPV-diagnostiek maakt het bevolkingsonderzoek zeker complexer, maar niet bij voorbaat effectiever, terwijl opnieuw een grotere groep vrouwen met laaggradige cytologische afwijkingen en/of een positieve HPV-test de kans loopt nodeloos ongerust te worden gemaakt. Teveel essentiële epidemiologische gegevens ontbreken momenteel en het is daarom beslist niet opportuun nu al over te gaan tot de invoering van HPV-diagnostiek. Bij de introductie en de uitvoering van screening op baarmoederhalskanker hebben niet altijd rationele argumenten een overheersende rol gespeeld, wat geleid heeft tot onjuiste beslissingen en ongefundeerde verwachtingen. Daarom is een juiste en vooral evenwichtige voorlichting aan de vrouwen over mogelijkheden en beperkingen van (HPV-)diagnostiek heel belangrijk.

De besproken nieuwe, nog prille ontwikkelingen voor virale diagnostiek zijn inmiddels al in de lekenpers doorgedrongen. Dit heeft twee nadelige effecten, namelijk enerzijds dat er vooralsnog ongefundeerde optimistische verwachtingen worden gewekt en anderzijds dat daarmee een vraag wordt gecreëerd waarbij de commercie zeker op de loer ligt.

NASCHRIFT

Onlangs werden de ervaringen met het kwantitatief testen op HPV gerapporteerd. Een hoge virusbelasting zou een hoger risico op ernstige dysplasie betekenen, maar de praktische implicaties zijn ook bij deze onderzoeken nog onduidelijk.²²

ABSTRACT

Towards a better population screening for cervical cancer with HPV testing? – Since the development of cervical cancer and its precursors is epidemiologically associated with oncogenic, high risk types of human papilloma virus (hrHPV), the availability of testing for hrHPV opens new dimensions for the much-criticised traditional cytological screening. It seems that hrHPV is a necessary but not in itself sufficient condition for the oncogenesis of cervical cancer. In women the prevalence of hrHPV is highest during their most active sexual phase in life, but most (> 95%) of the infections die out spontaneously and they rarely lead to cervical cancer. Only when viral infection persists together with other hitherto mostly unknown factors may cancer develop. Given the current status of research it is not advised to add testing for hrHPV to the current national

screening programme or even replace cytological testing with hrHPV analysis: it makes screening definitely more complex but not better, while 'old' problems like overdiagnosis of abnormalities and subsequent overtreatment are far from being resolved.

LITERATUUR

- 1 Nietzsche F. De vrolijke wetenschap. Fragment 112. Amsterdam: Arbeiderspers; 1992. p. 123.
- 2 Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, Dijk JAAM van, editors. Incidence of cancer in the Netherlands, 1996. Utrecht: Vereniging voor Integrale Kankercentra; 2000.
- 3 Ballegooien M van. The effects and costs of cervical cancer screening: the scientific background to lengthening the pap smear screening interval from 3 to 5 years in the Netherlands [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit; 1998. p. 71-88.
- 4 Nanda K, McCroy DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-9.
- 5 Doornwaard H, Schouw YT van der, Graaf Y van der, Bos AB, Habbema JD, Tweel JG van den. The diagnostic value of computer-assisted primary cervical smear screening: a longitudinal cohort study. *Mod Pathol* 1999;12:995-1000.
- 6 Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999;318:904-8.
- 7 Raffle AE, Alden B, Mackenzie EF. Detection rates for abnormal cervical smears: what are we screening for? *Lancet* 1995;345:1469-73.
- 8 Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:690-8.
- 9 Meijer CJLM, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Verheijen R, Helmerhorst ThJM, Walboomers JMM. Humaan papillomavirus en screening op baarmoederhalskanker: stand van zaken en mogelijkheden. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1675-9.
- 10 Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000;82:1332-8.
- 11 Koskela P, Anttila T, Borge T, Brunsvig A, Dillner J, Hakama M, et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2000;85:35-9.
- 12 Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8.
- 13 Tortolero-Luna G. Epidemiology of genital human papillomavirus. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:245-57.
- 14 Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *BMJ* 1999;319:1562-5.
- 15 Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:397-402.
- 16 Adam E, Kaufman RH, Berkova Z, Icenogle J, Reeves WC. Is human papillomavirus testing an effective triage method for detection of high-grade (grade 2 or 3) cervical intraepithelial neoplasia? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1235-44.
- 17 Bogardus jr ST, Concato J, Feinstein AR. Clinical epidemiological quality in molecular genetic research: the need for methodological standards. *JAMA* 1999;281:1919-26.
- 18 McGovern MM, Benach MO, Wallenstein S, Desnick RJ, Keenlyside R. Quality assurance in molecular genetic testing laboratories. *JAMA* 1999;281:835-40.
- 19 Sigurdsson K, Arnadottir T, Snorraddottir M, Benediksdottir K, Saemundsson H. Human papillomavirus (HPV) in an Icelandic population: the role of HPV DNA testing based on hybrid capture and PCR assays among women with screen-detected abnormal Pap smears. *Int J Cancer* 1997;72:446-52.
- 20 Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, Bettinger D, Schaal JP, Carbillet JP, et al. Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 1999;8:157-64.

²¹ Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. *Health Technol Assess (Rockv)* 1999;3:i-iv.

²² Johnston C. Quantitative test for human papillomavirus. *Lancet* 2003;355:2179-80.

Aanvaard op 14 juni 2000

Test op humaan papillomavirus: voorlopig geen meerwaarde voor het al verbeterde bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker

A.G.J.M.HANSELAAR

In een serie van 3 artikelen in deze tijdschriftaflevering vragen Meijer, Nobbenhuis en wijlen Walboomers met hun medeauteurs aandacht voor de relatie tussen het humaan papillomavirus (HPV) en cervixcarcinoom.¹⁻³ In de laatste jaren heeft deze onderzoeksgroep over dit onderwerp richtinggevend bijgedragen met talrijke publicaties. De vraag of in het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker de detectie van hoogrisico-HPV (hrHPV) nuttig kan zijn om overbehandeling van vrouwen te voorkomen, beantwoorden deze schrijvers positief. Dit lijkt enigszins voorbarig. Bezinning hierop, waarbij men ook rekening houdt met de gevolgen van de in de jaren negentig doorgevoerde herstructurering van het bevolkingsonderzoek, is op zijn plaats.

HUMANE PAPILLOMAVIRUS EN CERVIXCARCINOGENESE

De 3 gepresenteerde artikelen dragen belangwekkende informatie aan over de rol van hrHPV bij de carcinogenese van de cervix. In het artikel van Walboomers et al. worden de moleculaire processen beschreven die na hrHPV-infectie zouden moeten plaatsvinden, wil een laaggradige intra-epitheliale afwijking overgaan in een hooggradige afwijking en uiteindelijk in invasief carcinoom. Het gepresenteerde concept omvat de volgende gebeurtenissen: persisterende hrHPV-infectie, integratie in het gastvrouwgenoom, expressie van oncoproteïnen E6 en E7 in (para)basale laag van de mucosa, en moleculaire interacties van de E6- en E7-HPV-eiwitten met celdelingsprocessen en celcycluscontrolemechanismen voor genetische afwijkingen. De HPV-oncoproteïnen E6 en E7 kunnen zich binden aan respectievelijk p53 en pRb, welke sleutelposities innemen in de celcyclus. De resultaten van dit blokkeringsproces zijn genetische instabiliteit, immortalisatie en hyperproliferatie (figuur).

Naast HPV zijn meerdere moleculaire merkstoffen reeds beschreven en zullen andere in de nabije toekomst worden beschreven die informatie opleveren over de verschillende fasen van het (pre)neoplastische proces.⁴ Deze cellulaire merkstoffen, die informatie geven over hyperproliferatie, immortalisatie, genetische instabili-

Zie ook de artikelen op bl. 1664, 1671, 1675 en 1684.

teit, apoptosise, weefselinvasie en metastasering, zijn in principe kandidaat om additionele informatie te geven voor de detectie van (voorstadia van) baarmoederhalskanker. Het is denkbaar dat screening met behulp van deze cellulaire merkstoffen minder nadelen heeft dan de screening op hrHPV, zoals de hoge frequentie van voorkomen van HPV-infectie in de bevolking en de sterke en stigmatiserende associatie van HPV-infectie met seksueel overdraagbare aandoeningen. Duidelijk is onder andere geworden dat genetische instabiliteit, in casu polyploidisering en selecte numerieke en structurele chromosoomafwijkingen, een belangrijk fenomeen is bij het ontstaan van cervixcarcinoom.^{5,6} Numerieke chromosoomafwijkingen zijn vroeg in het oncogenetische proces aanwezig en kunnen ook gedetecteerd worden in geringe epitheliale afwijkingen die progrediëren naar dysplasie. Detectie van numerieke en structurele chromosoomafwijkingen in uitstrijkjes zou in de toekomst één van de additionele technieken kunnen zijn om progressieve cervixafwijkingen van niet-progressieve te onderscheiden. Voor iedere additionele techniek geldt dat deze breed inzetbaar moet zijn in een screeningsprogramma.

HPV-NEGATIEF CARCINOOM EN CERVICALE INTRA-EPITHELIALE NEOPLASIE

Uit de 3 artikelen zou de indruk kunnen ontstaan dat HPV-negatieve carcinomen en cervicale intra-epitheliale neoplasie(CIN)-afwijkingen niet bestaan. Er zijn echter voldoende aanwijzingen voor het bestaan van een oncogene HPV-onafhankelijke route die leidt tot ernstige epitheeldysplasie en carcinoma in situ en mogelijk ook tot invasief carcinoom. Aangetoond is dat sommige carcinomen van de cervix HPV-negatief bleken te zijn. Deze HPV-negatieve carcinomen hadden vaak een puntmutatie in het p53-gen, resulterend in niet-functionerend p53-eiwit.⁷ Ook zijn HPV-negatieve cervixcarcinoomcellijnen ontwikkeld. Twee van deze HPV-negatieve cellijnen (C33A en HT3) bleken mutaties te hebben in de tumorsuppressorgenen *Rb-1* en *p53* die niet gevonden werden bij 6 HPV-positieve cervixcarcinoomcellijnen.⁸ Ook zijn er indicaties dat geringe cervi-

Universitair Medisch Centrum St. Radboud, afd. Pathologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Dr.A.G.J.M.Hanselaar, patholoog.