

LITERATUUR

- 1 Auger RG, Whisnant JP. Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted County, Minnesota, 1960 to 1984. *Arch Neurol* 1990;47:1233-4.
- 2 Wilkins RH. Hemifacial spasm: a review. *Surg Neurol* 1991;36:251-77.
- 3 Lang A. Patient perception of tics and other movement disorders. *Neurology* 1991;41(2 Pt 1):223-8.
- 4 Gardner WJ. Concerning the mechanism of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *J Neurosurg* 1962;19:947-58.
- 5 Møller AR, Jannetta PJ. On the origin of synkinesis in hemifacial spasm: results of intracranial recordings. *J Neurosurg* 1984;61:569-76.
- 6 Møller AR, Jannetta PJ. Physiological abnormalities in hemifacial spasm studied during microvascular decompression operations. *Exp Neurol* 1986;93:584-600.
- 7 Møller AR, Jannetta PJ. Blink reflex in patients with hemifacial spasm. Observations during microvascular decompression operations. *J Neurol Sci* 1986;72:171-82.
- 8 Jannetta PJ. Observation on the etiology of trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, acoustic nerve dysfunction and glossopharyngeal neuralgia. Definitive microsurgical treatment and results in 117 patients. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1977;20:145-54.
- 9 Nagaseki Y, Omata T, Ueno T, Uchida M, Ohhashi Y, Kase M, et al. Prediction of vertebral artery compression in patients with hemifacial spasm using oblique sagittal MR imaging. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:565-71.
- 10 Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991;324:1186-94.
- 11 Struys MA, Devriese PP, Ongerboer de Visser BW, Speelman JD, Jong PT de. Behandeling van hemifacialisspasmen met botuline. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:889-92.
- 12 Vial C, Vighetto A. Hemifacial spasm: treatment with botulinum toxin (a report of 50 patients). In: Sindou M, Keravel Y, Møller AR, editors. *Hemifacial spasm, a multidisciplinary approach*. Wenen: Springer; 1997. p. 51-62.
- 13 Haines SJ, Torres F. Intraoperative monitoring of the facial nerve during decompressive surgery for hemifacial spasm. *J Neurosurg* 1991;74:254-7.
- 14 Auger RG, Piepgras DG, Laws jr ER. Hemifacial spasm: results of microvascular decompression of the facial nerve in 54 patients. *Mayo Clin Proc* 1986;61:640-4.
- 15 Barker 2nd FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Shields PT, Larkins MV, Jho HD. Microvascular decompression for hemifacial spasm. *J Neurosurg* 1995;82:201-10.
- 16 McLaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL, Subach BR, Comey CH, Resnick DK. Microvascular decompression of the cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *J Neurosurg* 1999;90:1-8.
- 17 Sindou M, Keravel Y, Fischer C, Derraz S, Palfi S. Microsurgical vascular decompression for hemifacial spasm: a retrospective study of a 65-patient series. In: Sindou M, Keravel Y, Møller AR, editors. *Hemifacial spasm, a multidisciplinary approach*. Wenen: Springer; 1997. p. 93-105.
- 18 Mooij JJA, Mustafa MK, Weerden TW van. Hemifacial spasm: intraoperative electromyographic monitoring as a guide for microvascular decompression. *Neurosurgery* 2001;49:1365-71.

Aanvaard op 27 mei 2002

Commentaren

Diagnostische betekenis van humane papillomavirus overschat

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

Waarom is er bij menselijke oncogene virussen een discrepantie tussen de relatief hoge infectiekans en de lage incidentie van de ermee samenhangende tumor? Zulke oncogene virussen zijn het Epstein-Barr-virus, hepatitis B-virus, SV40 en het humane papillomavirus (HPV).¹ Van virale infectie naar tumorcel is een meestal langdurig en complex proces. De virusinfectie is hierbij een noodzakelijke factor, maar niet alleen: zonder andere endo- en exogene factoren ontstaat geen kanker.

De virale ontstaanswijze van tumoren biedt nieuwe perspectieven voor onderzoek: het uitpluizen van de moleculaire mechanismen die leiden tot immortalisatie van geïnfecteerde cellen, het ontwikkelen van vaccins voor tumorpreventie, maar ook de prognostische betekenis van het aantonen van dergelijke virussen.

HPV staat momenteel sterk in de belangstelling, met meer dan 20 wetenschappelijke publicaties per week.

Zie ook het artikel op bl. 302.

Het causale verband tussen HPV-infectie en cervixcarcinoom is evident.² Maar is daarmee ook een diagnostische rol voor dit virus weggelegd? Bij grootschalige vroege opsporing en behandeling van (pre)maligne cervixafwijkingen schiet het uitstrijkje tekort: er is zowel een lage gevoeligheid als een lage specificiteit.^{3,4} Een belangrijke vraag is daarom: wordt de secundaire preventie effectiever als het cytologisch onderzoek van de cervix wordt aangevuld met of eventueel vervangen door HPV-diagnostiek?

Van de ruim 70 verschillende typen HPV tonen er circa 30 affiniteit voor het anogenitale epitheel. Binnen die subgroep bestaat een spectrum qua kans op het ontstaan van maligne tumoren. Het onderzoek richt zich vooral op de typen HPV met een sterk verhoogd risico op (pre)maligne afwijkingen (hr-HPV; vooral de typen 16 en 18 en voorts de typen 31 en 33).⁵ Vragen hierbij zijn onder andere: hoe vaak raken vrouwen met hr-HPV besmet en welke factoren bepalen het natuurlijke beloop van die infectie? Hoe nauwkeurig is HPV-diagnos-

Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, Olympiaweg 350, 3078 HT Rotterdam.

Dr.R.W.M.Giard, patholoog-klinisch epidemioloog. Integraal Kankercentrum Zuid, Eindhoven.

Dr.J.W.W.Coebergh, epidemioloog (tevens: Erasmus Medisch Centrum, Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Rotterdam).

Correspondentieadres: dr.R.W.M.Giard (giardr@mcrcz.nl).

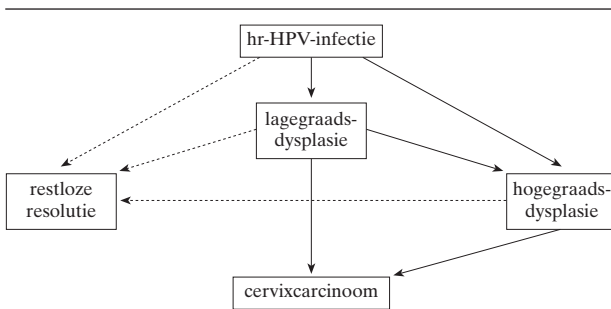
tiek voor (pre)maligne cervixafwijkingen vergeleken met het uitstrijkje? Wat is het netto-effect als HPV wordt toegepast bij bevolkingsonderzoek of bij 'gewone' diagnostiek op baarmoederhalskanker?

In dit artikel zullen wij beargumenteren dat de diagnostische betekenis van HPV wordt overschat. Dat de kennis over hr-HPV aanzienlijk toeneemt, wil nog niet zeggen dat daarmee de bruikbaarheid als diagnosticum ook groeit.⁶

DE KANS OP HPV-INFECTIES EN HET NATUURLIJKE BELOOP ERVAN

Alvorens HPV-diagnostiek kan worden toegepast bij bevolkingsonderzoek, moet het natuurlijke beloop van de infecties redelijk bekend zijn.⁷ De paradox is dat alleen onderzoek in de populatie hierin inzicht kan geven: slechts langdurige cohortonderzoeken van groepen vrouwen die bij aanvang van het onderzoek (nog) niet geïnfecteerd waren, laten zien hoe vaak HPV-besmetting optreedt en hoe die infecties verlopen. Dat oncogene typen HPV wijdverbreid vóórkomen onder seksueel actieve vrouwen was al bekend aan de hand van puntprevalenties (de HPV-infectiefrequentie op een bepaald tijdstip). Recente cohortstudies laten zien dat 40% of meer van de seksueel actieve – meestal jonge – vrouwen met hr-HPV besmet raakt, maar dat de meeste HPV-infecties geen blijvende gevolgen hebben.⁸⁻¹⁰ Vrouwen raken bovendien vaak besmet met meerdere typen HPV. In een groot en langdurig sero-epidemiologisch onderzoek in Finland was het kankerrisico van HPV type 16 kleiner wanneer er een co-infectie was geweest met 'benigne' HPV-typen 6 en 11, waarschijnlijk vanwege een HPV-specifieke immuniteit.¹¹ De hoge infectiekans staat in schril contrast met de uiterst lage kans in Nederland om ooit cervixcarcinoom te krijgen (0,7%) of eraan te overlijden (0,3%).

HPV-geïnfecteerde vrouwen blijken frequent cytologische afwijkingen te hebben. De studie van Woodman et al. liet zien dat laaggradige cytologische afwijkingen bij circa 20% van de geïnfecteerde vrouwen onder de 35 jaar vóórkomen, maar dat deze voor het overgrote deel in regressie gaan.⁹ In figuur 1 is in grote lijnen het tot nu toe bekende natuurlijke beloop van een HPV-infectie weergegeven.



FIGUUR 1. Het natuurlijke beloop van een infectie met humaan papillomavirus (HPV): progressie (—) en regressie (-----).

Biedt kennis van zowel de infectiefrequentie als het natuurlijke beloop aanknopingspunten om HPV verantwoord als diagnosticum te kunnen toepassen? De hoge infectieprevalentie maakt HPV-diagnostiek ongeschikt voor primaire screening: er zou dan te vaak vals alarm worden geslagen, met alle belastende onderzoeken die daarmee gepaard gaan. Is er dan een plaats voor een gerichtere HPV-bepaling? Bijvoorbeeld pas HPV-diagnostiek doen bij een afwijkend uitstrijkje, zoals 'grensgeval'-afwijkingen (de zogenaamde triage)?

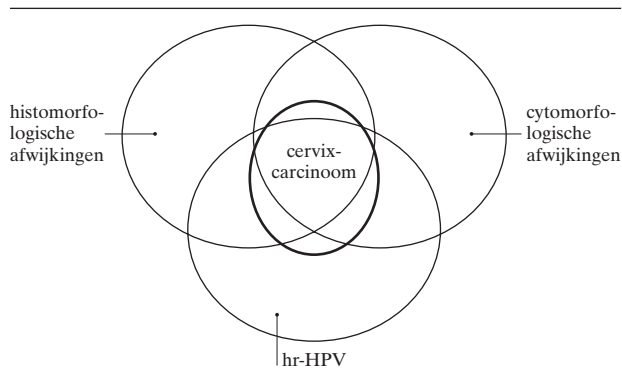
Een andere mogelijkheid zou kunnen zijn om HPV-geïnfecteerde vrouwen eerst nader cytologisch en/of gynaecologisch te onderzoeken op grond van speciale kenmerken van hun infectie. Tot de mogelijkheden behoren het kwantificeren van de hoeveelheid virus, het bepalen van de duur van de virusinfectie of het gebruikmaken van speciale biomarkers. Bij dit laatste geeft de aanwezigheid van omschreven biomoleculen indirect aanwijzingen dat HPV-infectie tot moleculaire veranderingen heeft geleid in de richting van maligne transformatie.

Dit alles brengt ons bij de tweede in de inleiding gestelde vraag: hoe is de accuratesse van deze nieuwe diagnostische mogelijkheden vergeleken met die van het traditionele uitstrijkje en wat valt er te verwachten van een combinatie van beide?

HPV-DIAGNOSTIEK VERGELEKEN MET HET UITSTRIJKJE

Als deze twee tests met elkaar worden vergeleken, draait het om de vragen: bestaat er voldoende standaardisatie van de technieken, hoe reproduceerbaar zijn de uitkomsten en hoe is de nauwkeurigheid van de tests, afgemeten aan een onafhankelijke 'gouden standaard'. Worden eigenschappen als sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde gerelateerd aan een breed spectrum van ziektemanifestaties of alleen aan potentieel dodelijke ziekte? Waarvoor wordt de test gebruikt: voor screenen (binnen een groep gezonde vrouwen met een lage kans op ziekte zo gericht mogelijk degenen selecteren die nader onderzocht moeten worden) of diagnostiek (aantonen of juist uitsluiten van morfologische cervixafwijking)? Naast deze technische bespiegelingen spelen twee fundamentele kwesties een rol.

De eerste is een definitiekwestie. De gehanteerde onderzoeksmethode bepaalt wat wel en wat niet als afwijkend wordt betiteld. Bij het uitstrijkje gebeurt dat aan de hand van morfologische kenmerken van de cel, bij HPV-diagnostiek aan de hand van de aanwezigheid van kenmerkende nucleïnezuursequenties en bij gebruik van surrogaatbiomarkers kijkt men naar de aanwezigheid van bepaalde biomoleculen. Elke methode resulteert in een eigen verzameling personen met afwijkingen en die groepen zullen elkaar ten dele overlappen. Hoe verhouden deze populaties zich tot de groep vrouwen die uiteindelijk cervixcarcinoom hebben of krijgen (figuur 2)? De einddiagnose die als standaard voor de diagnostiek wordt gebruikt, is morfologisch en niet viraal of moleculair. Als HPV-diagnostiek niet morfologisch is, werkt deze dus niet classificierend, maar wordt hierdoor alleen



FIGUUR 2. Venndiagram van de relaties tussen histomorfologische afwijkingen, cytomorfologische afwijkingen, de aanwezigheid van humaan papillomavirus met hoog risico (hr-HPV) en cervixcarcinoom.

de noodzaak aangegeven om verdere morfologische diagnostiek te doen. Hetzelfde geldt voor surrogaatbio-markers.

Hieruit kunnen wij concluderen dat HPV-diagnostiek dus nooit in plaats van cytologisch onderzoek kan komen, maar eraan voorafgaat of naderhand moet volgen. Het diagnostisch onderzoek wordt misschien op onderdelen wel beter, maar het wordt stellig ook gecompliceerder en dus krijgen wij te maken met extra foutenbronnen.

Het tweede probleem is, zoals blijkt uit figuur 1, dat er een onderlinge pathogenetische afhankelijkheid is; de hr-HPV-infectie gaat vooraf aan de morfologische afwijkingen. Alleen al op grond hiervan is te voorspellen dat hr-HPV-bepaling gevoeliger zal zijn voor het diagnosticeren van CIN-afwijkingen dan cytologisch onderzoek, maar dat de specificiteit lager moet uitvallen. De studie van Schiffman et al. laat dit gevolg zien.¹² Bij 8554 vrouwen werden steeds de cytologische diagnostiek en de HPV-diagnostiek onafhankelijk van elkaar verricht. De histologische diagnose werd als eindoordeel gebruikt. Voor HPV-bepaling en uitstrijkje bedroeg de sensitiviteit respectievelijk 88 en 77% en de specificiteit 89 en 94%. Hierdoor zou op grond van HPV-uitkomsten bij 11% verwijzing hebben plaatsgevonden, in plaats van bij 6% op grond van uitstrijkjes. Ook toepassing als triage bij cytologische afwijkingen die grensgevallen vormen, laat dit beeld zien. Het onderzoek van Rebello et al. bracht een specificiteit van maar 54% aan het licht bij een gevoeligheid van 93%.¹³ Zowel de studie van Rebello et al. als die van Bekkers et al. laat uiteindelijk geen voordeel zien van virologische diagnostiek bij vrouwen wier uitstrijkjes als 'Pap 2' werden beoordeeld.^{13 14}

Door parallel te testen op HPV wordt de diagnostiek naar (pre)maligne cervixafwijkingen dus gevoeliger, maar minder specifiek. Dat heeft tot gevolg dat de positief voorspellende waarde van een afwijkende uitslag afneemt, maar de negatief voorspellende waarde van een normale uitkomst toeneemt. Maar hoe moet de diagnostiek dan worden georganiseerd en wat is het uiteindelijke nut van HPV-bepaling?

HET UITEINDELIJKE EFFECT VOOR DE ONDERZOCHE VROUWEN

Het uiteindelijke nut voor de onderzochte vrouwen moet op populatieniveau blijken uit effectmaten zoals afname van de morbiditeit en van de sterfte aan baarmoederhalskanker. De histologische diagnose is immers geen wezenlijke uitkomstmaat, maar een intermediaire effectmaat. Dan zijn er twee wezenlijk verschillende indicaties: screening of nadere diagnostiek bij cytologische afwijkingen. In theorie kan de toegevoegde waarde van HPV-diagnostiek bij screening pas blijken na langdurige gerandomiseerde onderzoeken waarbij niet alleen morbiditeit- en sterftematen worden gewaardeerd, maar waarbij ook de kwaliteit van leven en het economische perspectief worden meegenomen. Echter, zo'n studie levert grote praktische en methodologische problemen op.¹⁵ Etiologische studies en preventietrials moeten grootschalig én langdurig zijn, zeker bij een zeldzame ziekte als baarmoederhalskanker, met 700 nieuwe ziektegevallen per jaar in Nederland.¹⁶ En zelfs als dat zou lukken, krijgen wij dan uiteindelijk wel een betrouwbaar antwoord? Want hoe homogeen zijn de onderzochte groepen? Welke bijkomende factoren spelen een rol? Welke veranderingen in de tijd traden er op? En ook al is de relatieve reductie van de morbiditeit en/of sterfte gunstig, hoe zit het dan met het absolute aantal vrouwen dat hier wél bij vaart en hoe hoog is het aantal dat daarvoor gescreend moet worden?¹⁷

Recent is gepoogd met een modelmatige analyse de effectiefste screeningsstrategie bij vrouwen met een laag risico te verkennen.¹⁸ Iedere twee jaar een combinatie van cytologisch en HPV-virologisch onderzoek zou het optimale resultaat qua vermindering van morbiditeit en sterfte leveren. De gehanteerde kansen van pro- en regressie van met name laaggradige squameuze intra-epitheliale afwijkingen (LSIL) sporen echter niet met de uitkomsten van longitudinale onderzoeken: de kans op regressie wordt flink onderschat, die op progressie sterk overschat. De vraag is bovendien gerechtvaardigd hoe reëel een schatting van de specificiteit is van 86% bij zo'n hoge HPV-infectiekans. Modelstudies staan of vallen met de waarschijnlijkheid van de aannemen.

De andere mogelijkheid, zoals wij reeds noemden, is toepassing van hr-HPV-onderzoek bij reeds geconstateerde cytologische afwijkingen, met name bij geringe afwijkingen. Ook daar zijn recent modelmatige studies gedaan en daarbij gelden de al eerder genoemde bezwaren.¹⁹ Wat werkelijk het effect is, komt niet in zicht en het mogelijke 'succes' wordt opgeëist aan de hand van intermediaire uitkomstmaten die maar een betrekkelijke voorspellende waarde hebben.

CONCLUSIES

Het etiologische verband tussen HPV en cervixcarcinoom is vanuit ziektekundig perspectief uitermate boeiend en overtuigend, maar epidemiologisch gezien is het ontstaan van (pre)maligne cervixafwijkingen meervoudig. De diagnostische waarde ervan wordt overschat, althans van het aantonen van de aanwezigheid van het vi-

rus. Voor de primaire screening op deze zeldzame tumor vergroot dit het probleem van de onnodige diagnostiek vanwege het frequente vóórkomen van HPV. Voor triage lijkt er evenmin plaats, zoals blijkt uit de studie van Bekkers et al. elders in dit nummer, maar ook uit andere onderzoeken.^{14 20}

Misschien is de afwezigheid van HPV wel van grote diagnostische betekenis, immers, bij dit sterke etiologische verband geldt: zonder HPV is de kans op ontstaan van baarmoederhalskanker klein. In de studie van Rebello et al. was bijvoorbeeld de negatief voorspellende waarde veel hoger dan de positieve (94 versus 52%).¹³ Ook bij een andere studie werd een dergelijke conclusie getrokken.²¹

Dit maakt duidelijk dat er voorlopig kan worden doorgegaan met het huidige beleid en dat voor het toepassen van HPV-onderzoek bij screening en diagnostiek naar geheel andere strategieën zal moeten worden gekeken. Een fundamenteel probleem is dat men steeds te maken heeft met twee verschillende aspecten – een morfologisch en een viraal aspect – binnen één pathogenetisch systeem, die zich onderling niet één-op-één tot elkaar verhouden. Daarbij is de voorspellende waarde op uitgroei tot kanker van de aanwezigheid van het virus laag in een complex biomoleculair oncogenetisch systeem.

Het verbaast dan ook niet dat de studie van Bekkers et al. laat zien dat een conservatief en terughoudend diagnostisch beleid niet slechter is dan een agressief beleid, aangevuld met hr-HPV-tests. Met deze conclusie en de al genoemde uitkomsten en de daaruit voortvloeiende onzekerheden is terughoudendheid geboden bij de invoering van HPV-diagnostiek.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Diagnostic significance of human papillomavirus overestimated. – Human papillomavirus (HPV) is a group of oncogenic viruses, of which some are known to cause cervical cancer in women. The causal relation between infection and cervical cancer is well established. There is however a discrepancy between the rate of infection and the incidence of (pre)neoplastic lesions of the cervix. Cohort studies of the natural history of this virus show that many, if not most, young females become infected, but that the infection usually clears without any consequences. This high infection rate precludes the use of HPV diagnosis for primary screening for cervical cancer. The low specificity precludes its use for triage of borderline cervical lesions. Critical appraisal of different diagnostic approaches using a direct or indirect molecular detection method of HPV does not show a convincing advantage over 'conservative' diagnostic cytological regimens. Perhaps the absence of the virus is more significant than its presence.

LITERATUUR

- 1 Malkin D. Simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma [letter]. *Lancet* 2002;359:812-3.
- 2 Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
- 3 Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. 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.
- 4 Giard RWM. False-negative rate of cervical cytology: sense and sensitivity. *Diagn Cytopathol* 2001;25:275-7.
- 5 Milde-Langosch K, Riethdorf S, Loning T. Association of human papillomavirus infection with carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions: theoretical and practical implications. *Virchows Arch* 2000;437:227-33.
- 6 McLachlin CM. Human papillomavirus in cervical neoplasia. Role, risk factors, and implications. *Clin Lab Med* 2000;20:257-70.
- 7 Miller AB. Natural history of cervical human papillomavirus infections [letter]. *Lancet* 2001;357:1816.
- 8 Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
- 9 Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-6.
- 10 Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995-3002.
- 11 Luostarinen T, Geijerstam VAF, Bjørge T, Eklund C, Hakama M, Hakulinen T, et al. No excess risk of cervical carcinoma among women seropositive for both HPV16 and HPV6/11. *Int J Cancer* 1999;80:818-22.
- 12 Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000;283:87-93.
- 13 Rebello G, Hallam N, Smart G, Farquharson D, McCafferty J. Human papillomavirus testing and the management of women with mildly abnormal cervical smears: an observational study. *BMJ* 2001;322:893-4.
- 14 Bekkers RLM, Hanselaar AGJM, Melchers WJG, Schaik JHM van, Boonstra H, Massuger LFAG. Expectatief beleid versus liexcisies na 2 opeenvolgende Pap-2-uitstrijkjes: op termijn minder ingrepen en een gelijke uitkomst; geen wezenlijke bijdrage te verwachten van detectie van hoogrisico-humaanpapillomavirus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:302-6.
- 15 Bossuyt PMM, Lijmer JG, Mol BWJ. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. *Lancet* 2000;356:1844-7.
- 16 Schatzkin A, Gail M. The promise and peril of surrogate end points in cancer research. *Nat Rev Cancer* 2002;2:19-27.
- 17 Nuovo J, Melnikow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA* 2002;287:2813-4.
- 18 Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002;287:2372-81.
- 19 Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA* 2002;287:2382-90.
- 20 Stoler MH. HPV testing is not useful for LSIL Triage – but stay tuned. *Adv Anat Pathol* 2001;8:160-4.
- 21 Khanna N, Brooks SE, Chen TT, Simsir A, Gordon NJ, Taylor G. Human papillomavirus absence predicts normal cervical histopathologic findings with abnormal papanicolaou smears: a study of a university-based inner city population. *J Hum Virol* 2001;4:283-7.

Aanvaard op 22 juli 2002