

Bij de 65e verjaardag van het uitstrijkje: onduidelijke meerwaarde van het bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker

R.W.M.Giard

Zie ook de artikelen op bl. 1283 en 1288.

In Nederland worden jaarlijks bijna een miljoen uitstrijkjes gemaakt. Dit cervixcytologisch onderzoek is het geesteskind van de Griekse arts George Papanicolaou (1883-1962; figuur). Zijn zwervende en zoekende geest had hem na zijn geneeskundestudie eerst vanuit zijn geboorteland naar Duitsland gevoerd, waar hij filosofie studeerde en promoveerde op een zoölogisch onderwerp. Daarna werkte hij in Frankrijk als fysioloog bij een mediterrane oceanografische organisatie, maar hij keerde terug naar zijn vaderland om als arts in de Balkanoorlog (1912-1913) te dienen. Hij ontmoette daar Amerikaanse vrijwilligers die hem enthousiasmeerden voor de ontplooiingskansen in de Nieuwe Wereld en daarom vertrok hij in 1913 naar de VS. Na een baantje als tapijtkoper vond hij werk als onderzoeker in het New York Hospital.¹

Cytologisch vaginaonderzoek. Teneinde optimaal eicellen bij cavia's te kunnen oogsten, ontwikkelde Papanicolaou een procedé om de fase van de cyclus te beoordelen aan de hand van epitheelcellen die uit de vagina van de proefdieren waren geschraapt. Later bestudeerde hij ook geëxfolieerde cellen van de menselijke vagina. Op grond van deze ervaringen kwam hij met twee vernieuwende ideeën voor de geneeskunde. In de eerste plaats ontwikkelde hij de techniek van het afschrapen van cellen voor cytologisch onderzoek van afwijkingen van de cervix uteri: een diagnostisch idee. Na de sceptische reacties van vakgenoten op de eerste presentatie van zijn ideeën liet Papanicolaou dit onderzoek teleurgesteld liggen, maar hij vatte toch jaren later de draad weer op. In 1941 werd het uitstrijkje wetenschappelijk wereldkundig gemaakt.²

De volgende stap was het toepassen van deze techniek voor vroege diagnostiek door bij groepen vrouwen periodiek een uitstrijkje te maken, zodat tumoren in een asymptomatisch beginstadium met een betere curatiekans konden worden opgespoord: een preventief idee. De praktische eenvoud van de test en de simpele logica van vroege opsporing van baarmoederhalskanker door screening deden artsen en vooral vrouwen op voorhand geloven in een succesverhaal.

Is het ook zo gegaan? Is er winst geboekt in de zin van gewonnen levensverwachting? Ruim 65 jaar na de eerste

publicatie over het uitstrijkje valt juist de complexiteit van alle vraagstukken rond diagnostiek, virale oncogenese, primaire en secundaire preventie op. Hoe de afweging van alle positieve en negatieve effecten uiteindelijk uitvalt, is lastig vast te stellen.³

In dit artikel bespreek ik enkele van deze complexe kwesties.

DE COMPLEXE MICROSCOPISCHE BEOORDELING

De zogenaamde KOPAC-B-extra-systematiek. De microscopische classificatie van uitstrijkjes leidt niet tot een uitslag 'pluis' of 'niet pluis', maar is veel gedifferentieerder en daarmee ingewikkelder. Er bestaat een spectrum aan mogelijke celfwijkingen en de correlatie daarvan met de histologische vervolgdiaagnose heeft geresulteerd in de rangordeschaal van de papanicolaou(Pap)-classificatie, die inmiddels gebaseerd is op de systematische beoordeling van 6 verschillende componenten van de zogenaamde KOPAC-B-extra-systematiek. Daarbij staat 'KOPAC-B-extra' voor 'kwaliteit-ontsteking-plaveiselepitheel-andere afwijkingen-cilinderepitheel-beoordeelbaarheid-extra afwijkingen'. Voor de KOPAC-onderdelen zijn er telkens 9 keuzemogelijkheden en voor de beoordeelbaarheid 3; voor de extra afwijkingen is er een codelijst met 36 keuzemogelijkheden. In de afgelopen 65 jaar is de complexiteit van de morfologische beoordeling duidelijk toegenomen.

Hoe hoger de Pap-klasse, des te groter de kans op maligne of premaligne afwijkingen. Het te volgen beleid hangt dus af van de klasse; vandaar dat bij een Pap-klasse 2 of hoger nader onderzoek moet plaatsvinden, hetzij door directe verwijzing naar de gynaecoloog (bij Pap-klasse 3a2 met matige dysplasie), hetzij door herhaling van het onderzoek (bij Pap-klasse 2 of 3a1 met lichte dysplasie). Men heeft dat vervolgtraject in de loop der jaren steeds weer aangepast om een goede balans te vinden tussen enerzijds de problematiek van overdiagnostiek en anderzijds het gevaar dat afwijkingen mogelijk worden gemist. Dit is het onderwerp van het artikel van Berkers et al. elders in dit tijdschriftnummer.⁴

Geen diagnose, maar een vervolgtraject. Het fundamentele karakter van de Pap-test wordt vaak verkeerd begrepen: het is géén definitieve test die de aanwezigheid van ziekte aantoonst of uitsluit, maar een verkennend onderzoek dat ofwel aangeeft dat nadere diagnostiek geboden is, ofwel dat

Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, afd. Klinische Pathologie, Postbus 9119, 3007 AC Rotterdam.
Hr.dr.dr.R.W.M.Giard, patholoog, klinisch epidemioloog en jurist (tevens: Ikazia Ziekenhuis, afd. Pathologie, Rotterdam) (giardr@mczr.nl).



George Papanicolaou, geboren in 1883 in Kymi, Griekenland, en overleden in 1962 in de Verenigde Staten (www.teslasociety.com; zoeken op 'Papanicolaou').

afgewacht kan worden tot het volgende periodieke uitstrijkje.

Daarnaast gaat het ook nog om twee wezenlijk verschillende toepassingen: de test wordt gebruikt bij vrouwen zonder symptomen, als screeningstest, en bij vrouwen met gynaecologische klachten. Het onderzoek is bij geen van beide toepassingsmogelijkheden bedoeld om ziekte uit te sluiten. De test is daar niet gevoelig genoeg voor; minimaal 15% van alle histologisch bewezen cervixcarcinomen wordt bij dit onderzoek gemist.⁵ Ook om premaligne en maligne cervixafwijkingen juist te kunnen classificeren, heeft men steeds histologisch onderzoek nodig. Hoe weerspiegelt deze complexiteit bij de beoordeling zich in de kwaliteit van deze test?

DE COMPLEXITEIT VAN KWALITEITSBORGING

De kwaliteit van het uitstrijkje en van de beoordeling is niet constant. Meta-analysen laten zien dat er tussen laboratoria grote verschillen in accuratesse zijn ten aanzien van uitstrijkjes.^{6,7} De gevoeligheid kan variëren van 30-87% en de specificiteit van 86-100%.⁷ De fout-negatieve uitslagen worden als het grootste probleem beschouwd. De oorzaken daarvan kunnen gelegen zijn in de fase van monsterafname, de monsterbewerking en de microscopische beoordeling.

De oplossingen worden steeds gezocht in de sfeer van de technologie: een betere monsterafname met speciale kwastjes of borsteltjes, een betere monsterbewerking met de nieuwe dunnelaag-vloeistoftechniek ('thin preps') en tenslotte een betere beoordeling van het uitstrijkje door computerondersteuning. Maar kunnen zo de problemen worden opgelost die samenhangen met de tekortschietende en wisse-

lende kwaliteit van de test? Neen, de verbeteringen zijn hooguit marginaal. De superioriteit van de dunnelaag-vloeistoftechniek ten opzichte van de 'oude' uitstrijkmethoden is niet overtuigend bewezen⁸ en een computerondersteunde screening is niet beter dan de puur menselijke.⁹ Psychologisch gezien is het begrijpelijk dat fout-negatieve uitslagen – diagnostische 'missers' – de meeste aandacht krijgen, maar het probleem van de fout-positieve uitslagen is – zoals altijd wanneer screening plaatsvindt bij een zeer kleine voorafkans op ziekte – veel groter: daardoor worden nodeloos veel vrouwen verwezen voor nader onderzoek. Dat geeft aanleiding tot onnodige angsten en spanningen.¹⁰

DE COMPLEXITEIT VAN VIRALE ETIOLOGIE EN DIAGNOSTISCH ONDERZOEK OP HUMAAN PAPILLOMAVIRUS

Infectie met een van de mucocutane hoog-risicotypen van het Humaan papillomavirus (HPV) is een noodzakelijke, maar geen voldoende voorwaarde voor het ontstaan van premaligne en maligne afwijkingen van de cervix. Het grootste gedeelte van de HPV-infecties wordt direct of na een fase van persistentie door de eigen afweer geëlimineerd. Bij langdurige infecties ontstaan dysplastische afwijkingen van het cervixepitheel, waarvan het merendeel uiteindelijk in regressie gaat. Op welke wijze langdurige HPV-infectie tot baarmoederhalskanker leidt, wordt langzaam aan ontrafeld, maar ook dit proces blijkt complex te zijn.¹¹

Het bepalen van de aanwezigheid van HPV-infecties, naast het maken van uitstrijkjes, leidt gemakkelijk tot verwarring, tot angst bij vrouwen en vooral tot overdiagnostiek.¹² Het vaststellen van de afwezigheid van HPV-infectie kan zinvol zijn: bij geringe cytologische afwijkingen in het uitstrijkje en bij afwezigheid van HPV kan men een afwachende houding aannemen en is agressieve diagnostiek niet nodig.

De inzichten omtrent de virale etiologie van cervixcarcinoom hebben nauwelijks geleid tot betere diagnostiek. Er lijkt meer te verwachten van de ontwikkeling van zowel profylactische als therapeutische vaccins.^{13,14}

DE COMPLEXE COMBINATIE VAN HPV-VACCINATIE EN CERVIXSCREENING

Gegeven de etiologische rol van HPV is onderzocht of met vaccinatie persisterende HPV-infecties en de daarmee verbonden premaligne en maligne afwijkingen van de cervix konden worden voorkomen of zelfs behandeld. Recent is de mogelijkheid van profylactische vaccinatie tegen HPV geïntroduceerd.¹³ Is daarmee het uitstrijkje bij gevaccineerde vrouwen overbodig geworden?¹⁴ Neen; door vaccinatie zullen niet alle infecties kunnen worden voorkomen, want het vaccin geeft geen volledige bescherming. Er zijn 15 verschil-

lende oncogene HPV-typen met hoog risico en de thans beschikbare vaccins zijn hetzij bivalent (HPV 16 en 18), gericht tegen 70% van de HPV-infecties, hetzij quadrivalent (HPV 6, 11, 16 en 18), gericht tegen 80% van alle HPV-infecties.¹⁵

Wat betreft het bevolkingsonderzoek zullen er twee populaties ontstaan, namelijk gevaccineerde en niet-gevaccineerde vrouwen. We weten nog niet hoe lang de bescherming door vaccinatie duurt. We weten evenmin of er kruisbescherming ontstaat tegen andere HPV-typen dan die waartegen het vaccin primair bescherming moet bieden. Ook is niet duidelijk of er een infectieuze verschuiving zal gaan optreden in die zin dat bij gevaccineerden andere HPV-typen tot actieve infectie in de cervix zullen leiden, waarna die virussen op grotere schaal zullen worden verspreid in de populatie. Zal de verworven immuniteit kunnen leiden tot een antigene verschuiving door veranderingen van het genotype van het virustype waartegen gevaccineerd werd? Hoe vaak moeten gevaccineerde vrouwen worden gescreend? Wat te doen bij geringe cervixafwijkingen? En dan zijn er ineens twee verschillende populaties: vrouwen die wel en vrouwen die niet zijn gevaccineerd. Weer is complexiteit dus troef.

DE COMPLEXITEIT VAN SCREENING

Twee componenten maken het bevolkingsonderzoek ingewikkeld: de processturing en de effectbeoordeling. Bij de processturing zijn er veel problemen; die betreffen de toegangsmogelijkheden van vrouwen tot screening, de deelnamegraad, de bekwaamheid van degenen die de uitstrijkjes maken, de laboratoriumkwaliteit, de herhalingsadviezen en de navolging daarvan, en tenslotte de dataverzameling en -analyse voor de kwaliteitsbeoordeling. Keer op keer blijkt het nodig dat men de organisatie aanpast op zoek naar het gewenste screeningsoptimum.⁴

Een andere kwestie is de effectbeoordeling. Wat nu het precieze resultaat is van cervixcytologische screening in de zin van vermindering van morbiditeit en sterfte door cervixcarcinoom is niet duidelijk, aangezien gerandomiseerde onderzoeken ontbreken; er zijn slechts observationele studies beschikbaar. Twijfel aan het effect werd zo'n tien jaar geleden indringend naar voren gebracht: screening bleek zeer veel gynaecologische verwijzingen op te leveren die niet in redelijke verhouding stonden tot de zeer lage kankerincidentie, en het effect op de sterfte kon na een langdurige observatie binnen een grote populatie niet worden vastgesteld.¹⁶ De vragen van toen hebben nog niets aan actualiteit ingeboet. Alhoewel vooral veel premaligne afwijkingen worden opgespoord, blijft het onzeker – gezien de grote kans op spontane regressie – wat hiervan het nut is; het blijft moeilijk om de voor- en nadelen van screening in objectieve maten uit te drukken.³ Toch zijn er ook studies die wél een gunstig effect veronderstellen.¹⁷

De geschatte verschillen tussen enkele westerse landen wat betreft morbiditeit en sterfte door cervixcarcinoom in het jaar 2002 (www.dep.iarc.fr/; doorklikken op 'GLOBOCAN 2002')¹⁸

land	incidentie per 100.000 vrouwen*	sterfte per 100.000 vrouwen*
Nieuw-Zeeland	10,0	3,2
Verenigd Koninkrijk	8,3	3,1
Zweden	8,2	3,1
Verenigde Staten	7,7	2,3
Canada	7,7	2,5
Australië	6,9	1,7
Finland	4,3	1,8

*Voor leeftijd gestandaardiseerde cijfers op grond van de wereldstandaardbevolking.

In westerse landen met programma's van bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker blijken incidentie en sterfte toch sterk uiteen te lopen en de vraag is hoe deze verschillen kunnen worden verklaard (tabel).¹⁸ Opvallend is tenslotte dat van alle vrouwen bij wie baarmoederhalskanker wordt geconstateerd – niet alleen in ons land, maar ook daarbuiten – bijna de helft niet heeft deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek; dit is al lange tijd bekend.^{19 20} In ons land neemt circa twee derde van de vrouwen deel aan het screeningsprogramma. Er bevindt zich kennelijk een risicogroep onder de niet-deelnemende vrouwen.

CONCLUSIE

Baarmoederhalskanker is in Nederland een zeldzame ziekte geworden met per jaar circa 700 nieuwe gevallen en 230 sterfgevallen (bron: www.ikcnet.nl/; doorklikken op 'cijfers'). De daling van zowel de morbiditeit als de sterfte gedurende de afgelopen decennia kan maar voor een deel aan screening worden toegeschreven. Ruim 65 jaar na de publicatie van Papanicolaou zien we bij deze ziekte het fenomeen dat meer biomedische kennis en nieuwe technologieën weliswaar nieuwe inzichten en mogelijkheden hebben voortgebracht, maar tegelijk nog meer vragen en problemen hebben opgeroepen. Cytologische diagnostiek, HPV-onderzoek en profylactische vaccinatie lopen nu door elkaar, waarbij het onduidelijk is welke economische consequenties dit alles heeft in relatie tot verminderde ziektelast en gewonnen levensjaren; het is de vraag welk beleid dient te worden gevolgd.

Secundaire preventie van ziekte door vroege diagnostiek blijkt bij baarmoederhalskanker praktisch veel lastiger dan gedacht, de heilzame effecten zijn moeilijk objectief vast te stellen en het programma genereert onnodige diagnostiek en behandeling. Bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker wordt – vooral emotioneel en politiek – als onmis-

baar gezien, ook al ontbreken de empirische bewijzen voor het nut ervan. Juist hier komen we de complexiteit nog in een andere vorm tegen: die van de ingewikkelde en soms tegenstrijdige interacties van emoties met de professionele en commerciële belangen.^{3 19} Meer rationaliteit is wenselijk, maar is moeilijk te bereiken vanwege de genoemde emotiona-
liteit en complexiteit.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 19 februari 2007

Literatuur

- 1 Michalas SP. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962). A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;90:135-8.
- 2 Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1941;42:193-206.
- 3 Graaf Y van der. Het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker: de nadelige gevolgen van onvoldoende kennis over normaal en abnormaal. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002;146:1569-71.
- 4 Berkers LM, Ballegooijen M van, Kemenade F van, Rebolj M, Essink-Bot ML, Helmerhorst ThJM, et al. Herziening bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker 1996: hogere dekkingsgraad, minder herhalingsuitstrijkjes en minder opportunistische screening. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151:1288-94.
- 5 Giard RWM. False-negative rate of cervical cytology: sense and sensitivity. *Diagn Cytopathol.* 2001;25:275-7.
- 6 Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995;141:680-9.
- 7 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.
- 8 Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet.* 2006;367:122-32.

- 9 Nieminen P, Kotaniemi L, Hakama M, Tarkkanen J, Martikainen J, Toivonen T, et al. A randomised public-health trial on automation-assisted screening for cervical cancer in Finland: performance with 470,000 invitations. *Int J Cancer.* 2005;115:307-11.
- 10 Gray NM, Sharp L, Cotton SC, Masson LF, Little J, Walker LG, et al. Psychological effects of a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. TOMBOLA Group. *Br J Cancer.* 2006;94:1253-62.
- 11 Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:342-50.
- 12 Giard RWM, Coebergh JWW. Bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker: eventuele winst niet bij voorbaat groter door diagnostiek op humaan papillomavirus. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000;144:1664-8.
- 13 Quint WGV, Harmsel WA ter, Doorn LJ van. Vaccinatie tegen Humaan papillomavirus ter preventie van baarmoederhalskanker. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150:1380-4.
- 14 Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer.* 2006;6:753-63.
- 15 Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Ham-mouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer.* 2004;111:278-85.
- 16 Raffle AE, Alden B, Mackenzie EF. Detection rates for abnormal cervical smears: what are we screening for? *Lancet.* 1995;345:1469-73.
- 17 Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet.* 2004;364:249-56.
- 18 Wain GV. Cervical cancer prevention: the saga goes on, but so much has changed! *Med J Aust.* 2006;185:476-7.
- 19 Giard RWM, Bosman FT. Een normaal uitstrijkje en toch baarmoederhalskanker. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1992;136:2311-4.
- 20 Jaarverslag 2005. Arnhem: Stichting Baarmoederhalskanker Preventie Oost; 2006.

Abstract

On the occasion of the 65th birthday of the cervical smear: added value of population studies for cervical cancer remains unclear. – It was in 1941 that George Papanicolaou first published his article on the use of the vaginal smear for the detection of cancer. It was generally believed that this simple test would be a blessing for women and could ultimately eradicate death from cervical cancer. Several decades later it has become clear that complexity dominates the picture of this test and not simplicity. The visual interpretation of slides, the organisation of population screening, the interpretation of its effects, quality control, viral carcinogenesis and more recently what effect the introduction of vaccination (alone and in combination) will have are the issues involved. These issues are complex to such an extent that it is almost impossible to obtain empirical evidence on the efficacy of the population-screening programme. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151:1268-71