

**PREVENTIE VAN  
BAARMOEDERHALSKANKER IN  
NEDERLAND  
STUDIES BETREFFENDE CYTOLOGIE  
EN HPV INFECTIES**

**SASKIA BULK**

## SAMENVATTING

Baarmoederhalskankerspreventie is sinds het midden van de twintigste eeuw mogelijk. In Nederland is georganiseerde screening in 1988 landelijk geïntroduceerd. Nu is een nieuwe evaluatie van het screeningsonderzoek noodzakelijk omdat de mogelijkheden van screening gebaseerd op hoog-risico HPV testen onderzocht moet worden. In deze thesis worden de epidemiologie van baarmoederhalskanker, baarmoederhalskanker screening en humaan papillomavirus infecties beschreven. Het eerste deel van dit promotieonderzoek betreft de epidemiologie van baarmoederhalskanker en humaan papillomavirus infecties. In het tweede gedeelte worden aspecten van de causale relatie tussen humaan papillomavirus infecties en baarmoederhalskanker beschreven. Integratie van deze twee manieren van aanpak leidt tot een voorlopig advies voor het Nederlandse screeningsprogramma.

Wij hebben twee ecologische studies naar het voorkomen van baarmoederhalskanker uitgevoerd, zoals beschreven in **HOOFDSTUK 3**. Hiermee hebben wij vastgesteld dat baarmoederhalskanker een relatief zeldzame aandoening is in Nederland. Evenzo is de incidentie over de laatste decade gestaagd gedaald. Deze daling in incidentie betrof alleen de incidentie van plaveiselcelcarcinoom van de cervix. De incidentie van het cervicale adenocarcinoom bleef stabiel (3.1). Deze bevindingen lijken te bevestigen dat de cytologische detectie van plaveiselcellige voorloperlaesies van baarmoederhalskanker beter is dan de cytologische detectie van voorloperlaesies van adenocarcinomen in het screeningsprogramma. Onderverdeeld naar leeftijd heeft de daling in incidentie met name plaatsgevonden in de groep van vrouwen in de leeftijd van 60-74 jaar, wijzend op de invloed van deelname aan het screeningsprogramma in de voorafgaande jaren. Een stijgende trend lijkt aanwezig te zijn in de groep vrouwen van 15-44 jaar, opnieuw suggestief voor een verminderde efficiëntie van cervicale screening in de opsporing van voorloperlaesies van het adenocarcinoom (3.2).

Samenvattend, de baarmoederhalskanker incidentie is gedaald in Nederland en de daling in incidentie valt samen met de introductie van baarmoederhalskankerscreening middels cervicale cytologie (het uitstrijkje). In **HOOFDSTUK 4** beschrijven wij de in Nederland in gebruik zijnde cytologie classificatie en het effect van veranderingen in deze classificatie in de detectie van vrouwen met afwijkende cytologie van de baarmoederhals. Wij hebben de KOPAC-B classificatie geëvalueerd in een cross-sectionele studie in een geografische beperkte regio van Nederland. De introductie van deze classificatie in 1996 heeft geleid tot een afname in het aantal vrouwen bij een cytologische afwijking werd vastgesteld zonder dat de histologische opsporing van laesies veranderde. Dit wijst op een verbeterde efficiëntie van het screeningsprogramma.

Aangezien hoog-risico types van het humaan papillomavirus baarmoederhalskanker veroorzaken, hebben wij in **HOOFDSTUK 5** getracht vast te stellen of er verschil is in het vermogen van de verschillende hoog-risico types om baarmoederhalskanker te

veroorzaken. Cross-sectioneel verkregen data van vrouwen met een normaal uitstrijkje en een positieve HPV test in de HPVBOB studie werden vergeleken met gegevens van cases van baarmoederhalskanker die retrospectief verkregen waren (5.1). Hoog-risico types HPV16 en HPV18 kwamen met de hoogste frequentie voor in alle histologische types van baarmoederhalskanker. HPV16 was het sterkste geassocieerd met plaveiselcelcarcinoom en in mindere mate met adenocarcinoom (in situ). HPV18 daarentegen was het sterkst geassocieerd met adenocarcinoom (in situ), en minder sterk met het plaveiselcelcarcinoom. Na correctie voor hoog-prevalente types was HPV45 ook sterk geassocieerd met adenocarcinoom. Vervolgens hebben we de typeverdeling van de hoog-risico types ook vergeleken in hoog-gradige CIN laesies (CIN2/3) versus plaveiselcelcarcinoom (5.2). In deze studie waarin alleen plaveiselcellaesies geïnccludeerd werden was HPV16 met zowel CIN2/3 als plaveiselcelcarcinoom geassocieerd. HPV18 daarentegen vertoonde een sterkere associatie met plaveiselcelcarcinoom dan met CIN2/3. Dit wijst op het risico van onderschatting van de bijdrage van HPV18 in de causatie van baarmoederhalskanker indien CIN2/3 laesies als uitkomstmaat gebruikt worden in plaats van gevallen van invasieve kanker.

Een voor screening bruikbare test selecteert deelnemers met een (hoog risico op) ziekte van een groter populatie van vrouwen zonder ziekte deelnemend aan een screeningsprogramma. Daarom, teneinde testen voor hoog-risico HPV in te voeren in de Nederlandse screening, evalueren wij de additie van hoog-risico HPV testen aan het screeningsprogramma in **HOOFDSTUK 6**. We hebben geëvalueerd of de toevoeging van een type-specifieke test leidde tot een betere identificatie van vrouwen met een risico op baarmoederhalskanker en precursorlaesies dan cytologie alleen (6.1). Wij hebben een prospectieve studie verricht met retrospectieve verzameling van onderzoekspreparaten ten einde deze vraag te beantwoorden. Vrouwen bij wie een hoog-gradige laesie van de baarmoederhals werd vastgesteld ondanks deelname aan een eerdere ronde van het screeningsprogramma bleken vaak een niet gediagnostiseerde HPV infectie in het uitstrijkje van de voorgaande ronde te hebben. Bovendien werden HPV positieve uitstrijkjes vaker opgevaardeerd te worden dan uitstrijkjes zonder HPV infectie. Deze bevindingen suggereren dat HPV testen normale uitstrijkjes kunnen selecteren voor cytologische revisie ten einde gemiste afwijkingen op te sporen. In 6.2, hebben wij een risico-stratificatie voor de opsporing van vrouwen met risico op cervicale afwijkingen onderzocht binnen een gerandomiseerde gecontroleerde trial, de VUSABOB. Vrouwen met hoog-gradige laesies werden beter opgespoord door een tweede cytologisch onderzoek toe te voegen 6 maanden na de uitgangscytologie en de uitgangsHPV test dan door alleen op intake een dubbele test te verrichten. Vooral in de groep vrouwen met een positieve HPV test en normale of licht afwijkende cytologie kon een subset van vrouwen worden geïdentificeerd die verhoogd risico op het hebben of ontwikkelen van hooggradige laesies bleken te hebben zoals aangetoond door een sterk afwijkend herhalingsuitstrijkje. Bij het separaat analyseren van de extra hoog-risico types HPV16

en HPV18 vergeleken met de andere hoog-risico types konden zowel een subgroep geïdentificeerd worden met een extra hoog-risico op de aanwezigheid van hoog-gradige laesies, de vrouwen positief voor HPV16 of HPV18, als een subgroep met een sterk verlaagd risico op hoog-gradige CIN laesies, de vrouwen met een negatieve HPV test. Deze data bevestigen dat hoog-risico HPV testen een unieke mogelijkheid voor het screeningsprogramma biedt om vrouwen met een hoog-risico te selecteren voor meer intensieve screening dan nu in het screeningsprogramma in Nederland geboden wordt.

In de algemene discussie (**HOOFDSTUK 7**) worden de belangrijkste bevindingen van dit onderzoek beschouwd in het kader van de huidige stand van zaken in de wetenschap en het lopende onderzoek op het gebied van baarmoederhalskankerscreening. We concluderen dat de toevoeging van HPV testen aan het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker zal leiden tot een toegenomen opsporing van hoog-gradige laesies en baarmoederhalskanker in deelnemers aan screening. Een type-specifieke test kan een verdere selectie van vrouwen met hetzij een verhoogd hetzij een verlaagd risico op laesies mogelijk maken.