

Hoe kan HPV ons helpen bij de bestrijding van baarmoederhalskanker?

L.F.A.G. MASSUGER en R.L.M. BEKKERS

De ontdekking van de causale relatie tussen baarmoederhalskanker en het seksueel overdraagbare humaan papillomavirus (HPV) heeft de weg geopend naar mogelijke primaire preventie middels vaccinatie. Ongeveer 80% van alle vrouwen wordt ooit besmet met dit virus waarbij de meeste infecties spontaan weer worden geklaard. Van de ruim 100 verschillende types HPV worden er 15 in verband gebracht met het ontstaan van baarmoederhalskanker. Daarnaast wordt het ook steeds duidelijker dat HPV tevens in staat is om andere maligniteiten te induceren (vulva, vagina, anus, penis). Een infectie met HPV wordt over het algemeen binnen 8 tot 14 maanden geklaard. Een persisterende infectie geeft een duidelijk verhoogd risico op het ontwikkelen van een ernstige premaligniteit van de cervix. Uiteindelijk ontstaat bij 700 vrouwen per jaar in Nederland baarmoederhalskanker. Het lijkt inmiddels duidelijk dat zonder HPV een cervixcarcinoom niet kan ontstaan. In deze bijdrage wordt kort ingegaan op het Bevolkingsonderzoek (BVO) naar baarmoederhalskanker door middel van uitstrijkjes, waarvoor ongeveer 700.000 vrouwen vanaf 30 jaar elke 5 jaar worden opgeroepen. Dit heeft ertoe bijgedragen dat sinds de introductie van het BVO ongeveer 30 jaar geleden de incidentie van baarmoederhalskanker in Nederland fors is teruggelopen. Recent is de diagnostiek van cervixcarcinoom aanzienlijk verbeterd door introductie van de dunnelaagtechniek, waarbij het celmateriaal van het uitstrijkje wordt opgevangen in een vloeibaar medium en daarmee geschikt is gemaakt voor bepaling van HPV. Een nog veel grotere doorbraak in de preventie van baarmoederhalskanker wordt gevormd door de ontwikkeling van een HPV-vaccin. Ingegaan wordt een aantal belangrijke aspecten van het recent gestarte landelijke vaccinatieprogramma van 12-jarige meisjes in het kader van het Rijks Vaccinatie Programma.

Trefwoorden: humaan papillomavirus; baarmoederhalskanker; cervixcarcinoom; vaccinatie

In ons land wordt de diagnose 'kanker' ongeveer 80.000 maal per jaar gesteld. Daar waar de mannen in het verleden een forse voorsprong hadden, komt kanker thans even vaak voor bij vrouwen als bij mannen.

Afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Correspondentie: prof. dr. L.F.A.G. Massuger, Universitair Medisch Centrum St Radboud, 791 GYN, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
E-mail: L.Massuger@obgyn.umcn.nl

De vrouw heeft dus een inhaalslag gemaakt die vooral op conto geschreven mag worden van de stijging in het voorkomen van longkanker. Van de 40.000 gevallen van kanker bij de vrouw heeft ongeveer 10% te maken met de vrouwelijke geslachtsorganen (eierstok, eileider, baarmoeder, baarmoederhals, vagina en vulva). Baarmoederkanker (1700 gevallen), eierstokkanker (1100 gevallen) en baarmoederhalskanker (700 gevallen) zijn daarbij de meest voorkomende vormen van gynaecologische kanker.

De laatste jaren is er in de media veel aandacht voor baarmoederhalskanker (cervixcarcinoom). Met name de preventie van deze vorm van kanker maakt een stormachtige ontwikkeling door. Met de ontdekking van de causale relatie met het humaan papillomavirus (HPV) werd de weg geopend naar mogelijke primaire preventie middels vaccinatie.

HPV kan inmiddels op verschillende manieren worden ingezet bij de preventie (primair en secundair) van cervixcarcinoom: (a) in het kader van verbetering van de diagnostiek van (pre)maligne afwijkingen van de cervix kunnen HPV-testen worden toegevoegd aan het bestaande bevolkingsonderzoek en (b) HPV-vaccinatie als primaire preventie tegen cervixcarcinoom.

HPV

Het humaan papillomavirus is een seksueel overdraagbaar virus. Ongeveer 80% van alle vrouwen wordt ooit besmet met dit virus waarbij de meeste infecties spontaan weer worden geklaard. Er bestaan ruim 100 verschillende types HPV waarvan er 15 in verband zijn gebracht met het ontstaan van baarmoederhalskanker (1). Daarnaast wordt het ook steeds duidelijker dat HPV tevens in staat is om andere maligniteiten te induceren (vulva, vagina, anus, penis) (2).

Een infectie met HPV wordt over het algemeen binnen 6 tot 12 maanden geklaard. Een persisterende infectie geeft een duidelijk verhoogd risico op het ontwikkelen van een ernstige premaligniteit van de cervix (3). De meest voorkomende HPV-types zijn HPV-16 en HPV-18. Het lijkt zo langzamerhand duidelijk dat zonder HPV een cervixcarcinoom niet kan ontstaan.

Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker

Sinds de introductie van het bevolkingsonderzoek (BVO) ongeveer 30 jaar geleden is het vóórkomen (incidentie) van baarmoederhalskanker in Nederland fors teruggelopen. Het in Nederland uitgevoerde BVO mag tot de beste van de gehele wereld gerekend worden. Het BVO begint op dertigjarige leeftijd waarna de vrouw elke vijf jaar een oproep krijgt tot de leeftijd van zestig jaar. Jaarlijks worden ongeveer 700.000

vrouwen uitgenodigd voor het ondergaan van een uitstrijkje. Echter 25% van deze vrouwen geeft geen gehoor aan de oproep en deze niet-participerende groep ('non responders') zorgt voor de helft van de thans nog resterende gevallen van baarmoederhalskanker (4). Met het BVO is de incidentie van cervixcarcinoom in Nederland de afgelopen 15 jaar stabiel gebleven op het relatief lage aantal van ongeveer 700 gevallen per jaar. Baarmoederhalskanker is dan ook feitelijk niet meer een probleem van de westerse landen maar veel meer een probleem van het minder ontwikkelde deel van de wereld. Jaarlijks krijgen ongeveer een half miljoen vrouwen wereldwijd deze ziekte en gaat de helft daarvan dood. Met name in landen als India, China en Latijns-Amerika kunnen nog veel levens worden gewonnen.

Verbetering van de diagnostiek met HPV-detectie

De gedachte dat een cervixcarcinoom niet kan ontstaan zonder de aanwezigheid van HPV leidt al snel tot het idee dat HPV ook zou kunnen dienen als diagnostische tool om de (pre)maligniteit op het spoor te komen. HPV is daarbij eenvoudig te bepalen in het materiaal dat wordt afgenomen bij het maken van een uitstrijkje. Met name de recent ingevoerde dunnelaagtechniek waarbij het celmateriaal wordt opgevangen in een vloeibaar medium, is uitermate geschikt voor een HPV-bepaling. Inmiddels heeft de HPV-bepaling ook in Nederland al een structurele plaats gekregen in ons BVO. In geval van een laaggradige dysplasie van de cervix (PAP II en PAP IIIA geringe dysplasie) wordt bij de herhaaluitstrijk na 6 maanden tevens HPV geanalyseerd om te bepalen of een vrouw verwezen dient te worden naar de gynaecoloog of dat zij voorlopig nog in de eerstelijns kan worden begeleid. Deze triage levert binnen de genoemde groep al een reductie van 50% op in het aantal verwijzingen vanuit de eerstelijns naar de gynaecoloog. Ook de sensitiviteit voor het opsporen van ernstige premaligniteiten van de cervix (CIN 3) kan aanzienlijk worden verbeterd door de toevoeging van HPV aan de cytologie. Een in Nederland uitgevoerde gerandomiseerde studie maakte duidelijk dat toevoeging van HPV leidt tot een veel snellere opsporing van de aanwezige afwijkingen (5). Patiënten met HPV-negatieve cytologie zouden daarbij een langer screeningsinterval kunnen krijgen waardoor het BVO kosteneffectiever kan worden uitgevoerd.

Als allerlaatste ontwikkeling moet daarbij ook nog de eventuele 'self sampling' worden genoemd. Bij deze methode neemt de vrouw bij zichzelf een monster af uit de vagina. Dat zelfgemaakte uitstrijkje wordt dan niet onderzocht op afwijkende cellen, maar op de aanwezigheid van het HPV-virus. Daarbij gaan we opnieuw uit van de gedachte dat baarmoederhalskanker niet kan ontstaan zonder HPV. Alleen de vrouwen die het virus bij zich dragen (5 tot 10%) worden vervolgens opgeroepen om toch een uitstrijkje te laten maken. Deze benadering zal stellig een positief effect hebben op de uiteindelijke opkomst binnen het BVO en kan tevens kostenbesparend werken door de forse vermindering van het aantal benodigde cytologische analyses.

Preventieve HPV-vaccinatie

Een nog veel grotere doorbraak in de preventie van baarmoederhalskanker wordt gevormd door de ontwikkeling van een HPV-vaccin. In 2007 kwam het eerste vaccin in Nederland op de markt en in het najaar van 2008 besloot minister Klink van VWS op basis van een advies van de Gezondheidsraad om te gaan starten met de voorbereiding van een landelijke vaccinatie van 12-jarige meisjes in het kader van het Rijks Vaccinatie Programma (RVP) (www.gr.nl). In maart 2009 werd begonnen met een catch-up-vaccinatie van meisjes van 13 tot 16 jaar. Dit vaccin is in staat om vrouwen te beschermen tegen een infectie met 2 HPV-typen (HPV-16 en HPV-18) om zo de ontwikkeling van het voorstadium van baarmoederhalskanker te voorkomen. Met deze aanpak zou uiteindelijk 70% van de nog bestaande gevallen van cervixcarcinoom voorkomen kunnen worden.

Het in maart 2009 gestarte inhaalprogramma voor meisjes van 13 tot en met 16 jaar leidde echter tot een opkomst van slechts 49% (www.RIVM.nl). De wildste verhalen doen momenteel de ronde over de inenting tegen baarmoederhalskanker. 'Er zitten levensgevaarlijke giftige stoffen in het vaccin'. 'Je kunt er onvruchtbaar van worden'. 'Je kunt verlamd raken en je kunt er zelfs aan overlijden'. Deze indianenverhalen, waarvoor geen enkel wetenschappelijk bewijs voorhanden is, zijn met name te vinden in chatboxen op het internet, op MSN en in sms-jes die in hele klassen worden rondgestuurd. Door al deze commotie worden ouders en kinderen onzeker en daardoor is waarschijnlijk de opkomst zo laag. Hierdoor ontstaat een lagere beschermingsgraad van de doelgroep. Maar wat zijn nu de feiten?

In een brief van juli 2008 volgt minister Klink van VWS het advies van de Gezondheidsraad op om HPV-vaccinatie op te nemen in het RVP. Het advies van de Gezondheidsraad werd voorafgegaan door uitgebreide internationale en nationale discussies over de zinvolheid en veiligheid van invoering van een dergelijk vaccinatieprogramma. Befaamde toetsingsorganen als de Food and Drug Administration (FDA) (USA) en de European Medicines Agency (EMA) (Europa) gaven eerder goedkeuring voor het op de markt brengen van de HPV-vaccins. Vele nationale overheden stemden vervolgens in met het starten van een vaccinatieprogramma. Inmiddels werden in landen als Australië en Amerika, maar ook in vele Europese landen waaronder Frankrijk, Engeland, Duitsland en België al vele miljoenen vaccinaties toegediend.

Voor wat betreft de effectiviteit van het vaccin werd de afgelopen 7 jaar wetenschappelijk aangetoond dat het de voorstadia van baarmoederhalskanker voorkomt die worden veroorzaakt door HPV-16 en -18 (6). Het voorkomen van voorstadia werd door de WHO en bovengenoemde autoriteiten geaccepteerd als maat voor de effectiviteit tegen baarmoederhalskanker. Tachtig procent van de seksueel actieve mensen komt ooit in aanraking met het virus en het is volstrekt onrealistisch te denken dat je dit met condoomgebruik en monogamie zou kunnen voorkomen.

Door de doelgroep en hun omgeving wordt aan de veiligheid van de vaccinatie getwijfeld. Het vreemde is dat dit punt nu net het allerbelangrijkste onderdeel was van

de beoordelingsprocedure van de 18-koppige commissie van de Gezondheidsraad. De bijwerkingen zijn hetzelfde als bij andere vaccins zoals bijvoorbeeld tegen hepatitis. In de USA worden alle bijwerkingen geregistreerd door het Center for Disease Control (CDC). In juni 2008 brachten zij een rapport uit over ruim 9000 meldingen waarvan 6% ernstig. Alle ernstige meldingen (waaronder 20 overlijdens) werden door de CDC geanalyseerd. Een oorzakelijk verband met het vaccin kon in geen van de gevallen worden ontdekt. In Nederland hebben inmiddels ruim 190.000 meisjes tussen 13 en 16 jaar het HPV-vaccin toegediend gekregen, en in geen van de gevallen werden onverwachte of ernstige bijwerkingen gerapporteerd welke konden worden toegeschreven aan de vaccinatie (7).

Natuurlijk zijn er nog een aantal zaken niet volledig bekend. Hoe lang zullen de antistoftiters hoog genoeg blijven om bescherming te bieden? Gaan andere HPV-typen de plaats innemen van type-16 en -18? Hebben we een volledig beeld van alle bijwerkingen die kunnen optreden? De door de minister ingestelde commissie van de Gezondheidsraad heeft al deze vragen meegewogen in haar besluit en heeft de te verwachten voordelen van starten met vaccinatie laten prevaleren boven de redelijk in te schatten onzekerheden.

Concluderend hebben we bij de preventie van baarmoederhalskanker de laatste jaren belangrijke ontwikkelingen kunnen constateren. Voor sommige ontdekkingen werd zelfs de Nobelprijs uitgereikt. De beschreven veranderingen op het gebied van preventie en diagnostiek van baarmoederhalskanker zijn opzienbarend te noemen en zullen zeker leiden tot het voorkomen van veel menselijk leed.

Referenties

- Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-85.
- Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3/11-25. Review.
- Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 20-25.
- Bekkers RL, Meijer CJ, Massuger LF, Snijders PJ, Melchers WJ. Effects of HPV detection in population-based screening programmes for cervical cancer; a Dutch moment. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 451-454.
- Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, Kemenade FJ van, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370: 1764-1772.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al; HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-2170. Erratum in: *Lancet* 2007; 370: 1414.
- Van der Maas NAT, Kemmeren JM, Melker HE de. Veiligheid van bivalent humaan papillomavirus-vaccin. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153: A964.

Summary

Massuger LFAG, Bekkers RLM. How can HPV help us in our fight against cervical cancer? Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2010; 35: 31-33.

The discovery of the causal relationship between cervical cancer and sexually transmitted human papilloma virus (HPV) infections has opened new opportunities in primary prevention of cervical cancer via HPV vaccination. Around 80% of all women will ever be infected with HPV, but most infections will be cleared spontaneously. Of the more than 100 different HPV genotypes, 15 are associated with cervical cancer development. Additionally, HPV infections have shown to be causally related to part of all anal, vulvar, vaginal, and penile cancers. HPV infections are normally cleared within 8-14 months. Persistent infections may lead to the development of severe premalignancies of the cervix. Eventually, 700 women develop cervical cancer in the Netherlands annually. It has become clear that without HPV, cervical cancer is very rare.

In this contribution, the Dutch national screening program on cervical cancer is being discussed. About 700,000 women are invited annually for a cervical smear, every 5 years. This program has dramatically reduced cervical cancer incidence. The diagnostic accuracy of cervical smears has recently been improved by using liquid based cytology that also allows for HPV testing on the same sample. A major breakthrough in cervical cancer prevention is however expected of HPV vaccination. All 12-year-old girls are presently invited for HPV vaccination in the Netherlands, and issues around this vaccination program are being discussed.