

HPV EN CERVIXPATHOLOGIE

Versie 1.0

Verantwoording

NVOG

HPV en cervixpathologie

Bij patiënten met cervicale neoplasie (cervicale intra-epitheliale neoplasie [CIN] en cervixcarcinoom) kan vaak het humaan papillomavirus (HPV) worden aangetoond. Bovendien bestaat er een verband tussen het specifieke HPV-type enerzijds en de ernst van CIN evenals de histologische kenmerken van het invasieve carcinoom anderzijds. Daarom moet worden bezien of het op morfologisch onderzoek gebaseerde beleid bij screening, diagnostiek en behandeling zou kunnen worden verbeterd met detectie en typering van HPV.

Basisgegevens klinische virologie en detectietechnieken

Het virion (virusdeeltje) van HPV bevat een klein circulair dubbelstrengs DNA-genoom van ongeveer 8000 baseparen omgeven door een capsid. HPV toont een grote genetische heterogeniteit. Typering van HPV vindt plaats door vergelijking van de basevolgorde van karakteristieke delen van het genoom. Men onderscheidt niet-oncogene ('low risk') en oncogene ('high risk') typen. De oncogene typen zijn in invasief carcinoom aangetoond. Voor detectie en typering van HPV wordt algemeen de polymerasekettingreactie (PCR) gebruikt. Naast type-specifieke primers bestaan er zogenaamde consensus-primers, waarmee het DNA van een grote verscheidenheid aan HPV-typen kan worden vermeerderd. Er zijn diverse soorten consensus-primers die verschillen in het spectrum van de te vermeerderen HPV-typen en de minimale hoeveelheid DNA die nodig is voor een positieve testuitslag. Verschillen tussen de tests zijn dan ook het grootst in populaties waarin een relatief grote diversiteit van HPV-typen kan worden gevonden en de hoeveelheden virus-DNA gering zijn. Dergelijke populaties bestaan uit vrouwen met een normale uitstrijk of met geringe cytologische afwijkingen (16).

De PCR-techniek is in essentie een kwalitatieve techniek. De Hybrid Capture HPV-DNA-test is een kwantitatieve test. Deze test is niet gebaseerd op de PCR-technologie en wordt dus uitgevoerd zonder voorafgaande vermeerdering van het virale doelwit-DNA. Bij deze test wordt het volledige DNA gehybridiseerd met een (complementaire) RNA-probe. De RNA-DNA-hybride wordt gevangen (captured) door antistoffen die 'geïmmobiliseerd' zijn aan een oppervlak. Vervolgens wordt de gevangen RNA-DNA-hybride aangetoond door toevoeging van een tweede gelabelde antistof. Het Hybrid Capture Microplate (HCM) HPV-DNA-systeem kan 13 oncogene HPV-typen aantonen.

Frequentie van HPV in verschillende diagnosegroepen

HPV-DNA wordt gevonden in meer dan 90% van de cervixcarcinomen. De meest voorkomende HPV-typen zijn type 16 (50%), type 18 (12%), type 45 (8%) en type 31 (5%). HPV-type 16 komt het meest voor in plaveiselcelcarcinomen, terwijl HPV-type 18 bij de adenocarcinomen de lijst aanvoert (4, 13). HPV wordt met de nieuwste consensus-primers nu in meer dan 90% van de CIN-laesies gevonden (13, 17). De oncogene typen worden bij alle CIN-graden gevonden; de niet-oncogene typen vooral bij de lagere CIN graden. Wanneer geen HPV bij CIN wordt aangetroffen kan dat het gevolg zijn van onvoldoende of ondeugdelijk celmateriaal, een intrinsieke tekortkoming van de test of een (extrinsieke) fout bij de uitvoering van de test. Het is ook mogelijk dat werkelijk geen HPV aanwezig is.

Met de nieuwe GP5+/6+-gemedieerde PCR werd HPV (alle typen) aangetoond aan de cervix bij 6% van 1622 vrouwen van 35-55 jaar die een cervixuitstrijkje lieten maken in het kader van bevolkingsonderzoek. In 88% van de positieve uitslagen ging het om een oncogeen type (15). Met de minder gevoelige GP5/6-gemedieerde PCR werd enige jaren daarvoor HPV (oncogene en niet-oncogene typen) aangetoond bij 14% van de vrouwen van 15-34 jaar die de huisarts bezochten voor een pilcontrole. De hoogste prevalentie van 25% werd vastgesteld bij vrouwen van 20-24 jaar (14).

Standpunten over mogelijke toepassingsgebieden voor HPV-diagnostiek

1 Kan de 'opbrengst' van het bevolkingsonderzoek op cervixcarcinoom worden verbeterd door onderzoek op HPV (virologische screening naast cytologische screening)? Deze vraag betreft primair de sensitiviteit van het bevolkingsonderzoek voor cervicale neoplasie. De sensitiviteit van het cytologisch onderzoek voor de diagnose CIN III en carcinoom wordt geschat op respectievelijk 80% en 85-90% (2). De fout-negatieve

uitslagen worden in gelijke verhouding toegeschreven aan bemonsteringsfouten (inadequate techniek voor het maken van een uitstrijkje) en leesfouten. De afwezigheid van endocervicale cilindercellen is een determinant van een mogelijk inadequate bemonstering; daaraan is het advies verbonden de uitstrijk over een jaar te herhalen. Dat geldt voor ongeveer 10% van de uitstrijken (10). De leesfouten kunnen worden teruggedrongen met toepassing van geautomatiseerde beeldanalyse-apparatuur.

Met de combinatie van cytologische screening en onderzoek op HPV zou de sensitiviteit als volgt verbeterd kunnen worden:

a HPV-positieve, cytologisch normale vrouwen worden verwezen voor colposcopisch onderzoek en biotering,

b HPV-positieve, cytologisch normale vrouwen worden na een relatief kort interval (6-12 maanden?) opnieuw gescreend,

c de uitstrijken van HPV-positieve vrouwen worden opnieuw gelezen (terugdringen van leesfouten).

Met betrekking tot het eerste punt is aangetoond dat de combinatie van cytologische screening en HPV-onderzoek inderdaad leidt tot verbetering van de sensitiviteit tot 100% voor carcinoom, 90% voor hooggradige CIN en 80% voor laaggradige CIN (11). Dit gaat echter ten koste van de specificiteit, met als gevolg een toename van de indicatie voor aanvullend (colposcopisch en histologisch) onderzoek. Verbetering van de specificiteit is mogelijk door gebruikmaking van kwantitatieve HPV-detectietechnieken. Introductie van een kwantitatieve grens zal echter onvermijdelijk weer ten koste gaan van de sensitiviteit. Met betrekking tot het tweede punt stelden Rozendaal et al. (15) oncogeen HPV vast bij 60 (4,7%) van 1276 vrouwen met een cervixuitstrijk Pap I bij bevolkingsonderzoek (leeftijd 35-55 jaar). Gedurende een observatietijd van gemiddeld 40 maanden (range 5-73 maanden) werd bij 6 HPV-positieve vrouwen CIN II-III vastgesteld. Van de 1216 (95,3%) HPV-negatieve vrouwen met Pap I werd slechts in één geval CIN II vastgesteld. Deze cijfers geven aan dat de te behalen winst gering zal zijn. Het beperkte aantal wetenschappelijke gegevens maakt het op dit moment niet mogelijk om tot enige aanbeveling over de gecombineerde cytologische en virologische screening te komen (3).

De introductie van HPV-bepalingen zal kostenverhogend zijn. De kosten voor cytologisch onderzoek zouden wellicht kunnen verminderen als 1 HPV-negatieve vrouwen met een cervixuitstrijk zonder endocervicale cilindercellen niet opnieuw worden opgeroepen voor een herhalingsuitstrijk, en 2 HPV-negatieve, cytologisch normale vrouwen na een relatief lang interval (8-10 jaar?) opnieuw worden gescreend.

Bij de beperkte sensitiviteit van de uitstrijk voor cervicale neoplasie moeten enkele kanttekeningen worden gemaakt. Afgezien van de kans op spontane regressie geeft de lange verblijfsduur van CIN III (gemiddeld 10-15 jaar) en, daarmee samenhangend, de geringe jaarlijkse kans op progressie tot carcinoom (1-2%) bij veel vrouwen een tweede kans op detectie tijdens de volgende ronde van het bevolkingsonderzoek. Bovendien is het doel van screening niet primair detectie van neoplasie, maar reductie van sterfte. Een screeningsinterval van 3 en van 5 jaar geeft, binnen de leeftijdsgrenzen van het bevolkingsonderzoek en bij 100% deelname, een geschatte sterftereductie van respectievelijk 93,7% en van 89,7% (14). A priori kan de verbetering van sterftereductie door additionele HPV-bepalingen slechts gering zijn.

2 *Kan de voorgeschreven herhalingsuitstrijk binnen het bevolkingsonderzoek bij patiënten met cytologisch geringe atypie (KOPAC P2-4, C3 en A3) worden vervangen door onderzoek op HPV?*

Deze vraag betreft primair de specificiteit van het bevolkingsonderzoek voor cervicale neoplasie. De specificiteit kan het beste afgelezen worden aan het aantal adviezen voor een herhalingsuitstrijk op grond van dubieuze cytologische afwijkingen. Binnen het Nederlandse bevolkingsonderzoek-oude stijl was het aantal vrouwen dat een herhalingsuitstrijk kreeg op deze gronden (Pap II categorie, lichte atypie of ontstekingsveranderingen) geschat op 11% (10). Bij het bevolkingsonderzoek-nieuwe stijl worden de ontstekingsveranderingen buiten de categorie Pap II geplaatst, waarmee de omvang van de Pap II-categorie mogelijk wordt gehalveerd. De geringe cytologische afwijkingen (KOPAC P2-4, A3, C3) geven aanleiding tot een belangrijke financiële en psychologische kostenpost vanwege herhalingsuitstrijken, (deels onterechte) verwijzingen voor colposcopisch gerichte biotering of zelfs colposcopische follow-up en (deels onterechte) behandelingen.

Cox et al. (8) toonden in een dergelijke patiëntengroep niet alleen aan dat de aanwezigheid van oncogeen HPV een goede voorspeller is voor CIN in het algemeen, maar ook dat een hoge virusconcentratie sterk voorspellend was voor hooggradige CIN. Door deze kwantitatieve HPV-diagnostiek behoeft slechts een kwart van de vrouwen verwezen te worden voor colposcopie, dit alles met behoud van sensitiviteit. De HPV-diagnostiek bleek overigens ook doeltreffender dan een herhalingsuitstrijk voor het opsporen van vrouwen met CIN.

Verder onderzoek op dit gebied is belangrijk. De winst van de HPV-bepaling ligt vermoedelijk veel eerder bij verbetering van de specificiteit dan bij verbetering van de sensitiviteit (9).

3 *Kan de colposcopisch gerichte biotering bij patiënten met matige tot ernstige cytologische afwijkingen*

(KOPAC P\$5, C\$4) worden vervangen door onderzoek op HPV?

Binnen deze categorie kan een negatieve testuitslag of het aangetoond-zijn van HPV-type 16 van bijzondere waarde zijn. Bij patiënten met een- tot tweemaal Pap IIIa (voorafkans 30% op CIN \$II) was een negatieve PCR-test geassocieerd met een negatief voorspellende waarde van 95% (d.w.z. in 19 van de 20 gevallen van een negatieve testuitslag werd géén CIN II of een ernstigere afwijking aangetoond) (4). Hierbij is de vraag: is een kans van 1:20 op cervicale neoplasie zó klein dat diagnostisch onderzoek nagelaten kan worden? Voor een antwoord zouden we eigenlijk moeten weten hoeveel (letale) maligniteiten zich zullen ontwikkelen tot de volgende screeningsronde over vijf jaar.

Voor het aantonen van HPV-type 16 geldt het tegengestelde, omdat dit type vooral onder de meer ernstige afwijkingen wordt gevonden. In de groep vrouwen met tweemaal Pap IIIa (in dit specifieke onderzoek voorafkans van 60% op CIN \$II) was het aantonen van HPV-type 16 geassocieerd met een positief voorspellende waarde (achterafkans) van >85% (5). Deze kans is zo hoog dat het verdedigbaar is om biotering achterwege te laten en direct over te gaan tot excisie van de transformatiezone. Het is een voorwaarde dat de gynaecoloog geen weefseldestructieve behandelingen maar LETZ of exconisatie toepast omdat onderzoek op invasie mogelijk moet zijn. De kosteneffectiviteit van deze benadering is vooralsnog niet aangetoond (6).

4 *Kan verdere behandeling van patiënten met een in een biopt aangetoonde CIN achterwege blijven als geen oncogeen HPV-type wordt aangetoond?*

Aanvankelijk werd gedacht aan de mogelijkheid om geen aanvullende morfologische diagnostiek te verrichten bij een patiënt met een afwijkende cervixuitstrijk zonder oncogeen HPV-type. Mutatis mutandis kon worden afgezien van behandeling in geval van CIN zonder oncogeen HPV-type omdat hierbij de kans op ontwikkeling tot carcinoom nihil werd geacht. Met de vernieuwde consensus-primers lijkt het echter nauwelijks mogelijk om nog dergelijke afwijkingen te vinden. Oncogeen HPV werd aangetoond in 95-100% van de CIN II-III-laesies (Kleter et al., 1998) (4). Hiermee is het perspectief verdwenen om het beleid afhankelijk te maken van de aanwezigheid van oncogeen HPV.

5 *Kan de detectie van residu of recidief bij patiënten die zijn behandeld voor cervicale neoplasie worden verbeterd door onderzoek op HPV?*

Onderzoek op HPV zou ook een plaats kunnen hebben bij de begeleiding van patiënten na behandeling van cervicale neoplasie. Bollen et al. (4) volgden 44 patiënten die een exconisatie ondergingen. Bij 5 patiënten waren de sneevlakken niet vrij van dysplasie en alle 5 waren zij HPV-positief na behandeling. Van de overige 39 patiënten waren de sneevlakken vrij van dysplasie: toch hadden 12 (31%) van hen een positieve HPV-test na behandeling. De aantallen zijn te gering om iets over de sensitiviteit te zeggen, maar de specificiteit lijkt in ieder geval tegen te vallen.

6 *Kan het beleid voor (adjuvante) therapie bij patiënten met cervixcarcinoom (mede) worden beïnvloed door onderzoek op HPV?*

De aanwezigheid van HPV-type 18 lijkt prognostisch ongunstig (7), maar andere auteurs zien geen prognostische verschillen met betrekking tot het virustype. Bij veel patiënten kan men HPV-DNA in de lymfklieren vinden zonder dat er sprake is van histologisch aantoonbare metastasen. Dit verschijnsel lijkt dan ook weinig prognostische waarde te hebben (1).

Conclusies

1. Toevoegen van virologische screening aan cytologische screening verbetert de sensitiviteit voor cervicale neoplasie. Omdat de sterftereductie met vijfjaarlijkse cytologische screening al bijna 90% is, mag zorg bestaan over de meerkosten van virologische screening voor de te behalen 'winst' in de zin van extra gewonnen levensjaren. Over de kosten-effectiviteit bij een screeningsinterval langer dan vijf jaar bestaat onzekerheid door gebrek aan longitudinale gegevens.
2. Een HPV-bepaling bij patiënten met een cervixuitstrijk Pap II zou het volume herhalingsuitstrijken kunnen terugdringen. Voor een goede afweging van de voor- en nadelen van deze twee alternatieven is onderzoek naar de psychische belasting en kosteneffectiviteit noodzakelijk.
3. Een (negatief) voorspellende waarde van 95% van een negatieve HPV-test voor afwezigheid van CIN \$II bij patiënten met een cervixuitstrijk Pap IIIa (lichte tot matige dysplasie) vraagt om onderzoek en discussie over het nalaten van aanvullend onderzoek bij deze patiënten. Bij patiënten met een cervixuitstrijk Pap IIIa en HPV-type 16 bestaat een zo hoge positief voorspellende waarde voor CIN \$II dat direct excisie van de transformatiezone verdedigbaar is. Het is echter niet aangetoond dat een HPV-bepaling bij patiënten met Pap IIIa (lichte of matige dysplasie) minder belastend en/of kosteneffectiever is dan bioteren.

4. In het overgrote deel van CIN \$II komt oncogeen HPV voor. Het uitvoeren van bepalingen op oncogeen HPV met als intentie het nalaten van behandelen bij een negatieve testuitslag is niet zinvol.
5. Het is niet aangetoond dat de detectie van het recidief of residu van cervicale neoplasie wordt verbeterd door onderzoek op HPV.
6. Er is geen reden om het beleid voor (adjuvante) therapie bij patiënten met cervixcarcinoom afhankelijk te maken van de HPV-status.

In het algemeen moet worden geconcludeerd dat er vooralsnog te weinig argumenten zijn om de HPV-bepaling een plaats te geven in het diagnostische en therapeutische beleid bij cervicale neoplasie.

Literatuur

1. Baay MDF, Koudstaal J, Hollema H, Duk JM, Burger MPM, Quint WGV, Stolz E, Herbrink P. Detection of HPV-16 DNA by polymerase chain reaction in histologically cancer-free lymph nodes from cervical cancer patients. *J Clin Pathol* 1997; 50: 960-1.
2. Ballegooijen M van, Boer R, Oortmarssen GJ van, Koopmanschap MA, Lubbe JThN, Habbema JDF. Bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker: leeftijdsgrenzen en intervallen; een geactualiseerde kosten-effectiviteits analyse. Rotterdam: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, 1993.
3. Ballegooijen M van, Marle ME van, Warmerdam PG, Meijer CJLM, Walboomers JMM, Habbema JDF. Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness. *Br J Cancer* 1997; 76: 651-7.
4. Bollen LJM, Tjong-A-Hung SP, Velden J van der, Brouwer K, Mol BW, Reiding K, Kate FJW ter, Bleker OP, Schegget J ter. Human papillomavirus DNA detection in low-grade dysplastic cervical smears: a possible method for selecting patients for colposcopy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 548-53.
5. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796-802.
6. Kleter B, Van Doorn LJ, Ter Schegget J, Schrauwen L, Van krimpen K, Burger M, Ter Harmsel B, Quint W. Novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. *Am J Pathol* 1998; 153: 1731-9.
7. Burger MPM, Hollema H, Pieters WJLM, Quint WGV. Predictive value of human papillomavirus type for histological diagnosis of women with cervical cytological abnormalities. *BMJ* 1995;310:94-5.
8. Burger MPM, Ballegooijen M van. Evaluatie van tweetraps screening op neoplasie van de cervix uteri. Eindverslag project ontwikkelingsgeneeskunde. Academisch Ziekenhuis Groningen, 1995.
9. Burger RA, Monk BJ, Kurosaki T, Anton-Culver H, Vasilev SA, Berman ML, Qilczynski SP. Human papillomavirus type 18: association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1361-8.
10. Cox JT, Lörincz AT, Schiffman MH et al. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 946-54.
11. Franco EL. Statistical issues in studies of human papillomavirus infection and cervical cancer. In: Franco E, Monsonego J, eds. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford: Blackwell, 1997: 39-50.
12. Giard RWM, Hermans J, Doornewaard H. Landelijke resultaten van cervixcytologische diagnostiek in 1992; de screening kan doelmatiger. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 1325-30.
13. Herrero R, Schiffman MH, Bratti C, Hildesheim A, Sherman ME, Morales J, et al. Evaluation of multiple screening techniques in a high risk area: the Guanacaste Project. In: Franco E, Monsonego J, eds. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford: Blackwell, 1997: 389-99.
14. Melkert PWJ, Hopman E, Van den Brule AJC, Risse EKJ, Van Diest PJ, Bleker OP, et al. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993; 53: 1-5.
15. Muñoz N. Human papillomavirus and cervical cancer: epidemiological evidence. In: Franco E, Monsonego J, eds. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford: Blackwell, 1997: 3-13.
16. Oortmarssen GJ van, Habbema JDF, Ballegooijen M van. Predicting mortality from cervical cancer after negative smear test results. *BMJ* 1992; 305: 449-51.
17. Rozendaal L, Walboomers JMM, Van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst ThJM, Van Ballegooijen M, Meijer CJLM. The PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives an objective risk assessment of women with cytomorphological normal cervical smears. *Int J*

Cancer 1996#; 68: 766-9.

18. Smits HL, Bollen LJM, Tjon-A-Hung SP, Vonk J, Velden J van der, Kate FJW ten, Kaan JA, Mol BW, Schegget J ter. Intermethod variation in detection of human papillomavirus DNA in cervical smears. J Clin Microbiol 1995; 33: 2631-6.
19. Zehbe I, Wilander E. Two consensus primer systems and nested polymerase chain reaction for human papillomavirus detection in cervical biopsies: a study of sensitivity. Hum Pathol 1996; 27: 812-5.

Colofon

1999 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie NVOG-standpunten behandelen actuele onderwerpen waarover in het algemeen (nog) geen consensus bestaat door het ontbreken van adequate wetenschappelijke onderbouwing. De gegeven informatie heeft derhalve geen dwingend karakter, maar betoogt slechts een advies te geven gebaseerd op de beschikbare kennis op het moment van publicatie. Dit standpunt is opgesteld door dr. M. van Ballegooijen, prof.dr. M.P.M. Burger, prof.dr. Th.J.M. Helmerhorst, dr. W.A. ter Harmsel en dr. R.H.M. Verheijen. De geldigheid van dit standpunt eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening. Dagtekening 1 februari 1999

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE
Lomanlaan 103
Postbus 20061, 3502 LB Utrecht
www.nvog.nl

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).