

screenen op humaan papilloma virus

“Overlijden aan baarmoederhalskanker is onnodig”

In Nederland gaan elk jaar meer dan 250 vrouwen dood aan baarmoederhalskanker.

Onnodig, meent klinisch patholoog prof.dr. Chris Meijer van het VU Medisch Centrum.

Volgens hem zou het bevolkingsonderzoek naar de aandoening kunnen verbeteren door tevens te screenen op het humaan papilloma virus.

Het landelijke bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker wordt alom gezien als een schoolvoorbeeld van succesvolle screening. In Nederland doen er jaarlijks bijna 900.000 vrouwen van dertig tot zestig jaar aan mee. Vrouwen uit die leeftijdsgroep krijgen om de vijf jaar een oproep om vrijwillig een uitstrijkje te laten maken, en zo'n 70 procent van hen geeft daaraan gehoor.

Bij zo'n uitstrijkje ofwel 'PAP'-smear (vernoemd naar de Amerikaanse medicus Papanicolaou, die de test al in de jaren twintig van de vorige eeuw bedacht) schraapt de arts met een borsteltje wat slijmvlies van de baarmoederhals af. Vervolgens wordt in een gespecialiseerd lab onder de microscoop gekeken of daar afwijkende cellen tussen zitten. Die cellen kunnen wijzen op baarmoederhalskanker of op een zogeheten *dysplasie* - een voorstadium van een tumor. Hoe eerder dergelijke afwijkingen worden opgespoord, des te groter de kans op tijdig ingrijpen en des te meer kans op volledige genezing.

Dankzij het uitstrijkje daalt het aantal nieuwe gevallen van cervixkanker in ons land gestaag. De helft van het totale aantal gevallen treft vrouwen die zich - om wat voor reden dan ook - niet laten screenen. Een deel van hen geneest, maar jaarlijks sterven toch ruim 250 vrouwen als gevolg van de aandoening. Klinisch patholoog prof.dr. Chris Meijer van het VU Medisch Centrum in Amsterdam is dat een doorn in het oog. "Niemand in Nederland hoeft aan baarmoederhalskanker te overlijden, schrijft u dat maar op. Want als alle vrouwen die worden opgeroepen ook daadwerkelijk mee zouden doen aan het bevolkingsonderzoek, kan de aandoening bij iedereen tijdig opgespoord worden."

Oncogeen virus

Meijer kan het weten, want hij doet al sinds de jaren tachtig klinisch onderzoek naar baarmoederhalskanker. "Een bijzonder soort tumor", vertelt de hoogleraar. "Het is namelijk één van de weinige vormen van kanker die wordt veroorzaakt door een micro-organisme. De boosdoener is HPV, het *humaan papilloma virus*, zo weten we sinds midden jaren zeventig. Harald zur Hausen van de Universiteit van Heidelberg ontdekte toen dat de epidemiologie van bepaalde wratten - die zoals bekend veroorzaakt worden door papillomavirussen - heel erg veel leek op de epidemiologie van baarmoederhalskanker. Samen met zijn medewerker Lutz Gissman legde hij vervolgens als eerste een link met HPV-16, een bepaald type HPV. In de loop der jaren werden in totaal vijftien kankerverwekkende typen ontdekt die betrok-

ken zijn bij het ontstaan van baarmoederhalskanker."

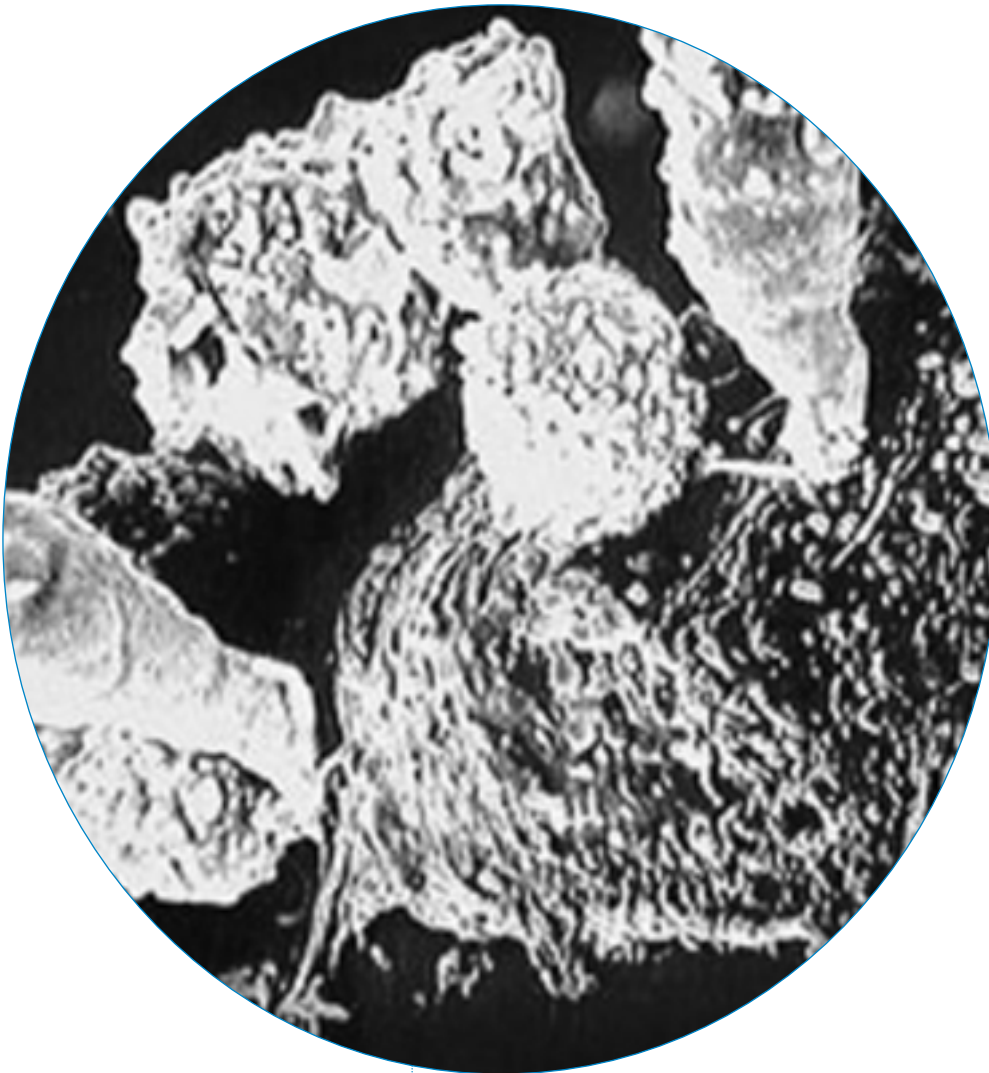
Oncogeen HPV doet dat op een ingenieuze manier. Het kan zich nestelen in het DNA van cellen in de baarmoederhals, waar het 'transformerende' eiwitten aanmaakt die vervolgens reageren met twee eiwitten (P53 en PrB) die normaal gesproken de celcyclus controleren. Als gevolg hiervan wordt het DNA van de cel niet meer gecheckt op foutjes voordat celdeling plaatsvindt. Daardoor treden steeds meer fouten op in het DNA van de cel, die uiteindelijk kwaadaardig wordt.

Hoewel de virussen zich slim schuil houden in het genoom van de patiënt, zijn ze gelukkig toch aan te tonen. Meijer: "Wij gebruiken daarvoor een test die is gebaseerd op de *polymerase ketting reactie*. Door het DNA van de baarmoederhalscellen te isoleren en te vermenigvuldigen kun je er afwijkende virale DNA-fragmenten in opsporen. Met dit procédé kun je screenen op alle vijftien 'hoogrisico' varianten van HPV - je hoeft dus niet voor elke variant aparte diagnostiek te doen. Wij hebben onze test zelf ontwikkeld, maar sinds kort kun je een in de VS ontwikkelde HPV-testkit gewoon in Nederland kopen."

Verbeterde screening

Het onderzoek naar HPV heeft Meijer de afgelopen jaren het nodige wetenschappelijke succes gebracht. Zo haalde hij samen met zijn (inmiddels overleden) collega

Betere screening
voorkomt
overbehandeling



Elektronen-microscopische opname van een humaan papilloma virus.

prof.dr. Jan Walboomers en de moleculair biologen dr. Peter Snijders en dr. Adriaan van den Brule in 1999 *The Lancet* met een opvallende publikatie. Daarin toonden zij aan dat vrouwen met afwijkende cellen in het uitstrijkje alleen het ergste voorstadium van baarmoederhalskanker ontwikkelden als er continu een oncogeen HPV-type in het uitstrijkje aanwezig was. "Die vondst had de nodige implicaties", vertelt Meijer, "want het betekende dat je de bestaande screening op baarmoederhalskanker zou kunnen verbeteren. Met de huidige aanpak moeten alle vrouwen met een licht tot matig afwijkend uitstrijkje na zes maanden terugkomen bij de huisarts of gynaecoloog, maar dat is helemaal

niet nodig. Je zou dat alléén hoeven doen met vrouwen bij wie ook 'hoog-risico' HPV is aangetoond." Inmiddels is dit onderzoek nog verder verfijnd. Eind november jongstleden stond Meijer's researchteam namelijk opnieuw met een publikatie in *The Lancet*, waarin de onderzoekers schreven dat vrouwen die positief testen op 'hoog-risico' HPV en licht tot matig afwijkende cellen in hun uitstrijkje hebben zonder gevaar een half jaar kunnen wachten voor ze naar de gynaecoloog worden doorverwezen. Meijer: "Uit ons nieuwe onderzoek blijkt dat de oncogene virussen in veel gevallen spontaan verdwijnen, waarna het lichaam de afwijkende cellen in de baarmoederhalsmond opruimt en vervangt door normale cellen. Slechts een heel klein deel van de vrouwen die met 'hoog-risico' HPV zijn besmet ontwikkelt uiteinde-

lijk kanker. Pas als vrouwen met licht tot matig afwijkende cellen in hun uitstrijkje na een half jaar nog steeds HPV-positief zijn moeten ze wel worden behandeld." Meijer's boodschap is kortom eenvoudig: géén HPV, dan géén kans op dysplasie en dus geen tumorvorming. Door het uitstrijkje te combineren met een HPV-test zouden de kosten voor de baat uitgaan. Het zou een onnodige gang naar de gynaecoloog kunnen voorkomen, en daarmee overbehandeling terugdringen. Bovendien zouden vrouwen met normale cellen in hun uitstrijkje, bij wie helemaal geen HPV aanwezig is, minder vaak opgeroepen hoeven te worden voor het bevolkingsonderzoek. Volgens de hoogleraar volstaat bij hen ééns in de acht à tien jaar een uitstrijkje plus HPV-test. Tel uit de winst.

Grootschalige trial
"Maar laten we niet op de zaken vooruitlopen", zegt Meijer. "Onze studies werden gedaan onder een groep van 350 vrouwen, en dat is vanzelfsprekend te weinig om het complete Nederlandse bevolkingsonderzoek om te gooien. Daarom loopt er momenteel een grootschalige trial onder liefst 44.000 vrouwen. De helft van hen krijgt zowel een uitstrijkje als een HPV-test, de andere helft een uitstrijkje plus een 'geblindeerde' HPV-test. Volgens schema wordt na vijf jaar gekeken of het nieuwe regime beter, effectiever en goedkoper is. De eerste ronde van dit onderzoek vond in 2000 en 2001 plaats. Het duurt dus minstens tot 2005 voordat we méér weten." ●

Arthur van Zuylen