

Humaan papillomavirus: van infectie tot kanker

Human papilloma virus: from infection to cancer

Auteurs	D.A.M. Heideman, R.D.M. Steenbergen, P.J.F. Snijders en C.J.L.M. Meijer
Trefwoorden	anogenitale tumor, baarmoederhalskanker, genitale wrat, HPV-test, HPV-vaccin, mucosaal, <i>Papillomaviridae</i> , seksueel overdraagbare aandoening, virale infectie
Key words	anogenital tract cancer, cervical cancer, genital wart, HPV test, HPV vaccine, mucosal, <i>Papillomaviridae</i> , sexually transmitted disease, viral infection

Samenvatting

De familie van papillomavirussen bestaat uit een grote groep van zeer uiteenlopende virustypen, die de veroorzaker kunnen zijn van verscheidene - benigne tot maligne - epitheliale ziektebeelden. Infecties met het humaan papillomavirus (HPV) komen wereldwijd veelvuldig voor en vormen een belangrijk gezondheidsprobleem. Wetenschappelijk onderzoek de afgelopen jaren heeft veel inzicht gegeven in het natuurlijke beloop van HPV-infecties en de rol van bepaalde typen bij de carcinogenese, in het bijzonder de ontwikkeling van baarmoederhalskanker. Dit onderzoek heeft geleid tot de ontwikkeling van HPV-detectiemethoden ten behoeve van screening en diagnostiek, en HPV-vaccins ter voorkoming van een infectie. Deze belangrijke ontwikkelingen en hun effect op het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker worden in dit artikel besproken.

(*Tijdschr Infect* 2007;2:209-17)

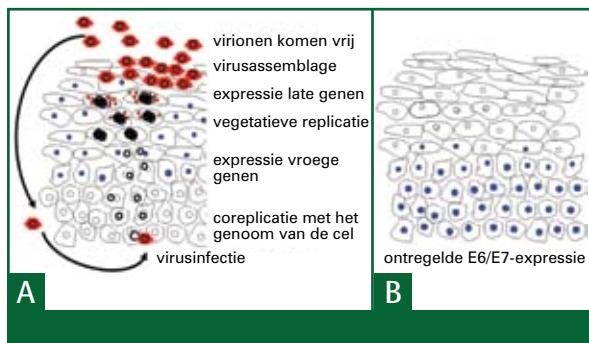
Summary

The family of papillomaviruses comprises a large group of diverse viral types that may cause a wide variety of epithelial diseases, ranging from benign to malignant. Infections with human papillomaviruses (HPV) are frequent and worldwide, and comprise a large burden on the medical system. Research in recent years has gained much insight into the natural history of HPV infections and the role of certain types in carcinogenesis, in particular the pathogenesis of cervical cancer. This research has led to the development of HPV detection methods for screening and diagnostic purposes, and HPV vaccines for primary prevention. These important advances and their effect on the cervical screening program will be discussed in this article.

Inleiding

Humane papillomavirussen (HPV's) zijn DNA-virussen die behoren tot de familie van de *Papillomaviridae*. De term humaan papillomavirus is rond 1930 ingevoerd om de verwekker van wratten bij de mens aan te duiden. De benaming duidt slechts op de virale etiologie van wratten. Tegenwoordig weet men dat HPV-infecties, afhankelijk van het type, asymptomatisch kunnen verlopen dan wel zeer uiteenlopende

epitheliale ziektebeelden - van papillomateuze en verruceuze laesies tot maligniteiten - kunnen veroorzaken. HPV-infecties zijn inmiddels het meest bekend vanwege het causale verband met baarmoederhalskanker. Elk jaar overlijden wereldwijd naar schatting een kwart miljoen vrouwen aan baarmoederhalskanker, waarvan ruim 200 in Nederland. Onderzoek heeft bepaalde typen HPV-DNA aangetoond in 99,7% van de plaveiselcelcarcinomen van de cervix



Figuur 1. Productieve en transformerende virusinfectie.

A. Schematische weergave van een productieve infectie met differentiatieafhankelijke expressie van E6 en E7. Cellen met sterke E6/E7-expressie zijn aangegeven in blauw. Viraal DNA is aangegeven als zwarte open cirkels, en virale manteleiwitten zijn in rood weergegeven. Virionen zijn schematisch weergegeven als rode icosaeëder structuren met zwarte open cirkels daarin. B. Schematische weergave van gedereguleerde expressie van E6/E7 in de (para)basale cellen. Deze vorm van expressie is geassocieerd met cellulair transformatie en onderbreking van de normale virale levenscyclus, zodat er geen sprake is van virusproductie. *Dit figuur is eerder gepubliceerd in referentie 9 en is met toestemming van de uitgever John Wiley & Sons Ltd. overgenomen.*

(circa 550 per jaar gediagnosticeerd in Nederland) en in 94-100% van de adenocarcinomen van de cervix (circa 150 per jaar gediagnosticeerd in Nederland).^{1,2} De papillomavirussen worden op basis van genetische overeenkomst met andere typen onderverdeeld in een aantal genera: alfa, beta, gamma, delta, epsilon, zeta, eta, theta, jota, kappa, lambda, mu, nu, xi, omikron en pi. Er is sprake van een nieuw type als de nucleotide volgorde in het *LI*-gen, dat codeert voor een viraal manteleiwit, minder dan 90% homologie heeft met dat van alle bekende typen papillomavirus binnen de gastheerspeciës. Er zijn momenteel meer dan 100 verschillende typen HPV bekend.³ De meeste HPV-typen behoren tot het alfa-, beta- of gammagenus. De typen worden veelal besproken in relatie tot het type epitheel dat ze kunnen infecteren: de huid of de slijmvliezen.

De zogenoemde cutane HPV-typen, die met name behoren tot de beta- en gammagenera, infecteren het plaveiselepitheel van de huid en zijn het meest bekend vanwege de cutane wratten die zij kunnen veroorzaken. Een andere groep van cutane typen, waaronder HPV 5, 8 en 38, is betrokken bij niet-gepigmenteerd type huidkanker, voornamelijk plaveiselcelcarcinomen. De wetenschappelijke onderbouwing is het sterkst aanwezig voor patiënten met de

zeldzame, erfelijke aandoening epidermodysplasia verruciformis.⁴ In dit artikel zal de groep van cutane HPV-typen niet nader besproken worden.

De mucosale HPV-typen, die behoren tot het alfa-genus, infecteren de slijmvliezen, met name die in de genitaalstreek, maar ook in het hoofd-halsgebied. Binnen deze groep wordt een onderscheid gemaakt tussen zogeheten laagrisico-HPV (lrHPV)- en hoogrisico-HPV (hrHPV)-typen. De lrHPV-typen, onder andere type 6 en 11, kunnen laesies veroorzaken die nooit zullen ontaarden in een carcinoom, zoals genitale wratten en larynxpapillomen. De hrHPV-typen zijn geassocieerd met maligniteiten en de voorloperlaesies daarvan. HPV16 is het type dat het sterkst geassocieerd is met plaveiselcelcarcinomen, terwijl HPV18 het grootste risico met zich meedraagt voor het ontstaan van adenocarcinomen van de cervix.⁵⁻⁸ HPV16 en -18 komen wereldwijd voor in bijna 70% van de gevallen van baarmoederhalskanker.⁸ De afgelopen decennia is door middel van in-vitrotransformatiestudies en bestudering van klinisch materiaal inzicht verkregen in de rol van mucosale HPV-infecties bij het transformatieproces van humane epitheelcellen en carcinogenese van de cervix.⁹ In dit artikel wordt deze achtergrond behandeld en wordt dieper ingegaan op recente ontwikkelingen aangaande primaire en secundaire preventie van baarmoederhalskanker, die zijn voortgekomen uit het feit dat hrHPV-infecties de basis vormen voor het ontstaan van deze vorm van kanker.

Pathogenese van baarmoederhalskanker

Mucosale HPV-typen infecteren voornamelijk de epitheelcellen van de slijmvliezen. Direct contact dat gepaard gaat met microlaesies, is waarschijnlijk nodig voor infectie van het epitheel. De levenscyclus van HPV is afhankelijk van het differentiatieproces van het epitheel (zie *Figuur 1A*). HPV infecteert de basale lagen van het plaveiselepitheel en vermenigvuldigt zich in de suprabasale lagen. In de buitenste, terminaal gedifferentieerde cellagen worden de manteleiwitten geproduceerd, waarna de virionen tegelijkertijd vrijkomen met het gebruikelijke loslaten van de afgeplatte oppervlaktecellen van het epitheel. De besmettelijke periode van een HPV-infectie hangt samen met de periode waarin de infectie productief is (dat wil zeggen dat er virusuitscheiding plaatsvindt). De productieve infectie kan gepaard gaan met klinische symptomen, maar verloopt ook vaak geheel asymptomatisch. De meeste HPV-infecties zijn van voorbijgaande aard en worden door

activering van het immuunsysteem opgeruimd. Het is vooralsnog onbekend of het virus mogelijk latent in de basale lagen van het epitheel aanwezig kan blijven en op een later tijdstip kan reactiveren.¹⁰

Infecties met mucosale lrHPV-typen kunnen leiden tot het ontstaan van genitale wratten (condylomata acuminata), verruceuze of papillomateuze laesies, en vlakke condylomen. De infecties zijn benigne, en de meeste lrHPV-infecties verdwijnen na verloop van tijd vanzelf (gemiddeld 4-20 maanden).

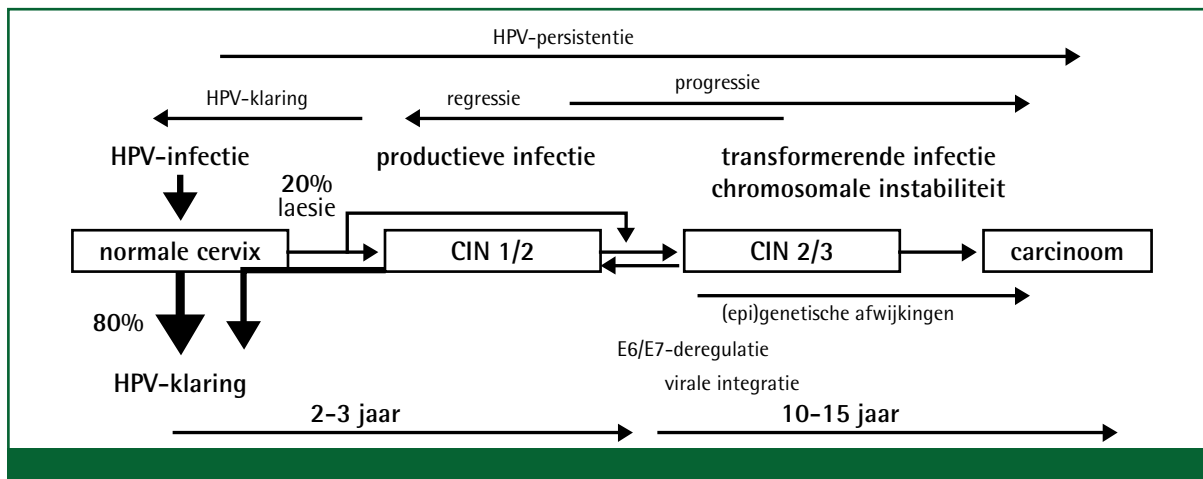
Infecties met mucosale hrHPV-typen verlopen voornamelijk benigne, maar kunnen ook maligne ont-aarden. Een infectie met mucosale hrHPV-typen kan resulteren in intra-epitheliale neoplasie (IN), bijvoorbeeld cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN). Deze doorgaans vlakke laesies zijn vaak nauwelijks waarneembaar bij colposcopie, maar kunnen door aanstippen met azijnzuur zichtbaar gemaakt worden. Histologisch tonen zij verschillende graden van dys-plasie, afhankelijk van de mate waarin de atypische cellen het normale epitheel van de cervix vervangen hebben: van graad 1 (laaggradig, tot een derde van de dikte van het epitheel is vervangen) tot graad 3 (hoog-gradig, meer dan twee derde tot de gehele breedte van het epitheel is vervangen). De IN's worden beschouwd als de voorloperlaesies van kanker. Het merendeel van de hrHPV-infecties klaart na verloop van tijd (8-14 maanden), en de ermee gepaard gaande laaggradige intra-epitheliale neoplastische afwijkingen zullen verdwijnen. Van de hooggradige laesies gaat slechts een minderheid in regressie. Vanuit deze voorloperlaesies ontstaat het carcinoom. Aangezien slechts 20% van de HPV-infecties CIN-laesies geeft en daarvan slecht 5% zonder interventie leidt tot een carcinoom, is baarmoederhalskanker een zeldzame complicatie van een mucosale hrHPV-infectie.¹¹ Alleen mensen die niet in staat zijn de virusinfectie te klaren, lopen bij persistentie van de infectie kans op een ernstiger beloop.⁹

Bij het kankerproces spelen de virale eiwitten E6 en E7 een cruciale rol. Wanneer de differentiatieafhan-kelijkheid van de virale levenscyclus en de daaraan gekoppelde controle van virale genexpressie wegval-len en E6 en E7 verhoogd tot expressie komen in de (para)basale, delende cellen (zie *Figuur 1B*), kunnen DNA-veranderingen in de cel plaatsvinden. De cel kan hierdoor ontaarden in een kankercel. Dit proces wordt geïnduceerd door inactivering van het cel-lulaire eiwit p53 door E6 en het Rb-eiwit door E7, waardoor respectievelijk de p53-afhankelijke apoptose en de controle op de celcyclus wegvallen.^{12,13} Deze af-wijkende E6- en E7-expressie, die vaak gepaard gaat met integratie van het HPV-DNA in het genoom van

de gastvrouwcel, leidt tot chromosomale instabiliteit. Uiteindelijk resulteert de ophoping van specifieke (epi)genetische afwijkingen tot een maligniteit, een proces dat wel 10 tot 15 jaar in beslag kan nemen (zie *Figuur 2* op pagina 212).^{9,14} Naast baarmoederhals-kanker, waarvan vrijwel alle gevallen toegeschreven kunnen worden aan hrHPV, wordt een deel van de overige anogenitale en hoofd-halscarcinomen veroor-zaakt door een hrHPV-infectie. Zo is bijvoorbeeld on-geveer 30% van de in Nederland voorkomende penis-carcinomen geassocieerd met hrHPV, met name type 16, en wordt HPV16 ook gevonden in 10-15% van de carcinomen van de mond- en keelholte.¹⁵⁻¹⁷

Epidemiologie en verspreiding

Mucosale HPV-infecties en de daarbij behorende ziektebeelden komen wereldwijd veelvuldig voor.¹⁸ Globaal schat men dat 70 tot 80% van de seksue-el actieve bevolking ooit een genitale infectie met HPV heeft doorgemaakt. In Nederland wordt de incidentie van genitale wratten in de huisarts-praktijk geschat op 1 per 1.000 patiënten, met een evenredige verdeling tussen mannen en vrouwen. Bij vrouwen met een normale cytologie wordt een piekprevalentie van hrHPV gezien tussen het 20^e en 25^e levensjaar (rond 20%). Na het 25^e levensjaar neemt de prevalentie geleidelijk af tot 2,5-3%.^{19,20} In de Nederlandse bevolkingsonderzoekspopulatie (30-60 jaar) heeft 2,5% van de vrouwen geringe cytologische afwijkingen (pap2-3a1), waarvan 35-40% hrHPV-positief is, en bijna 1% heeft matige tot (zeer) ernstige cytologische afwijkingen (pap3a2 of hoger), waarvan ruim 90% hrHPV-positief is.² Een groter risico op besmetting met mucosale HPV-typen wordt gezien bij personen met veel en wisse-lende seksuele contacten, een deficiënt immuunsys-teem en/of een gebrekkige persoonlijke hygiëne.²¹ Verder is bekend dat roken, hiv-seropositiviteit en pilgebruik de kans op baarmoederhalskanker na in-fectie met HPV vergroten, en mogelijk dragen in-fecties met chlamydia en herpes simplexvirus type 2 ook bij tot een groter risico op baarmoederhalskan-ker.²² HPV-infecties bij hiv-geïnficeerde homosek-suele mannen zijn geassocieerd met anus kanker. De HPV-typen die het genitaalgebied kunnen in-fecteren zijn seksueel overdraagbaar, alhoewel ook andere vormen van transmissie zijn beschreven, onder andere via vingers. Deze laatste transmissie-mogelijkheid lijkt echter niet alleen minder waar-schijnlijk, maar een eventuele infectiekans via niet-seksuele weg wordt ook veel kleiner geacht dan via



Figuur 2. Progressiemodel van baarmoederhalskanker. Een hoogrisico-HPV (hrHPV)-infectie is noodzakelijk voor het ontstaan van baarmoederhalskanker en de ernstige voorstadia (CIN 2/3) daarvan. Niet elke hrHPV-infectie leidt echter tot het ontstaan van CIN 2/3 en carcinoom. De HPV-infectie kan geklaard worden en de ermee gepaard gaande laesie zal verdwijnen. Alleen bij een persisterende infectie kan progressie naar een ernstige afwijking zich voordoen. Wanneer deregulatie van E6- en E7-expressie optreedt, kan een cellulair milieu van chromosomale instabiliteit ontstaan. Dit gaat vaak gepaard met integratie van het virus in het genoom van de gastvrouw en kan leiden tot specifieke (epi)genetische afwijkingen die groei-voordeel en klonale expansie tot gevolg kunnen hebben. Ophoping van (epi)genetische afwijkingen kan uiteindelijk resulteren in een maligniteit, een proces dat wel 10 tot 15 jaar in beslag kan nemen. *Dit figuur is eerder gepubliceerd in referentie 9 en is met toestemming van de uitgever John Wiley & Sons Ltd. overgenomen.*

een seksuele route. Perinatale transmissie via het geboortekanaal is zeldzaam, maar mogelijk. Er zijn aanwijzingen dat juveniele larynxpapillomen hierdoor kunnen ontstaan.²³ Recent onderzoek heeft aangetoond dat bij de man de vlakke penislaesies een belangrijke bron voor HPV-transmissie naar hun seksuele partner kunnen zijn. Deze laesies zijn geassocieerd met relatief hoge virushoeveelheden. Hoewel deze laesies na ruim 20 jaar kunnen overgaan in peniscarcinoom, gaat het overgrote deel (ongeveer 90%) binnen 8-15 maanden in regressie.²⁴

Primaire preventie

Primaire preventie is de beste manier om HPV-geassocieerde ziektes te voorkomen. Een algemene preventieve maatregel ter bescherming tegen HPV-infecties is het gebruik van condooms tijdens seksueel contact.²⁵⁻²⁷ De mogelijk beste preventie tegen HPV-infecties biedt echter profylactische vaccinatie. Op dit moment zijn 2 preventieve vaccins ontwikkeld tegen baarmoederhalskanker, die zijn gebaseerd op lege virusmantels (ofwel 'L1 virus like particles'; VLP's): Cervarix® (GlaxoSmithKline), een bivalent HPV16/18-vaccin, en Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD), een quadrivalent HPV6/11/16/18-vaccin. De vaccins induceren neutraliserende antistoffen tegen

de virionen, waardoor hechting van de viruspartikels aan het doelepitheel verhinderd wordt.²⁸ Hierdoor kan een nieuwe HPV-infectie met deze typen voorkomen worden. Daarnaast wekken de profylactische vaccins immunherinnering (memoryrespons) op, wat mogelijkerwijs zorgt voor een langetermijnimmunitet tegen de HPV-typen die vertegenwoordigd zijn in het vaccin.^{29,30} Beide vaccins hebben getoond langdurig (ten minste 5 jaar) bescherming te bieden tegen het optreden van door HPV16/18 veroorzaakte CIN-laesies bij vrouwen die geen HPV16/18-infectie hadden ten tijde van de vaccinatie (dat wil zeggen dat zij HPV-DNA-negatief waren, al dan niet in aanwezigheid van HPV16/18 L1-antilichamen). Een reeds bestaande HPV-infectie wordt door de profylactische vaccins niet genezen. Een nadelig effect van het vaccin bij een vrouw met een aanwezige HPV-infectie is echter niet aangetoond. Gardasil® biedt ook bescherming tegen door HPV6/11 veroorzaakte wratten, en tegen vulvaire en vaginale IN-laesies die veroorzaakt zijn door HPV16/18.^{31,32} Cervarix® toonde een partiële bescherming tegen infecties met HPV45 en -31 via kruisherkenning.³³ Gardasil® blijkt antistoffen te induceren die HPV31, -45, -52 en -58 herkennen, wat een indicatie is dat dit vaccin ook een partiële kruisbescherming kan geven.^{34,35} De vaccins zijn goedgekeurd door het Europeaan

Medicines Agency (EMA), en Gardasil® tevens door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). De goedkeuring geldt momenteel voor toediening aan vrouwen van 9-26 jaar. Ook is er goedkeuring voor vaccinatie van jongens/mannen in de leeftijd van 9-26 jaar in Australië en Mexico. Het beste effect van de vaccins valt te verwachten bij jongeren (9-14 jaar) die nog geen contact met het virus hebben gehad, dus voordat het eerste seksuele contact heeft plaatsgevonden.²⁸ Naar verwachting zal de Gezondheidsraad begin 2008 een advies uitbrengen ten aanzien van opname van het HPV-vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma in Nederland. Toediening van HPV-vaccins aan personen na hun seksuele debuut blijft vooralsnog een individuele zaak.³⁶ De keuze tot vaccinatie op oudere leeftijd vergt per individu een afweging tussen het risico op besmetting, de effectiviteit van de vaccinatie, en de kosten die gepaard gaan met vaccinatie vergeleken met die van screening en/of een medische behandeling. In dit kader lijkt profylactische vaccinatie van risicopersonen, bijvoorbeeld hiv-positieve patiënten en homoseksuele mannen, zinvol.

Secundaire preventie en diagnostiek

Secundaire preventie van baarmoederhalskanker is mogelijk vanwege de relatief traag verlopende progressie van voorloperafwijkingen, die kunnen worden herkend met behulp van cytomorfolologisch onderzoek van uitstrijkpreparaten van de cervix. Het huidige bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland is hierop gebaseerd. Het cytomorfolologische onderzoek kenmerkt zich echter door een suboptimale gevoeligheid voor baarmoederhalskanker en de ernstige voorstadia daarvan (CIN 3). Deze gevoeligheid varieert van land tot land, maar komt nooit boven 75%. In Nederland is de gevoeligheid van het cytologische onderzoek voor hooggradige CIN-laesies en baarmoederhalskanker 65%, wat in vergelijking met de omliggende landen hoog is. Met name vrouwen met lichte tot milde cytologische afwijkingen moeten relatief vaak herhaaluitstrijkjes ondergaan, wat steeds met de nodige stress gepaard gaat. Slechts circa 5-15% van deze groep vrouwen zal uiteindelijk een hooggradige afwijking ontwikkelen. Het overige deel van deze cytologisch afwijkende beoordelingen zal berusten op een reactief, maar niet progressief proces. Onderzoek heeft getoond dat het testen op de aanwezigheid van HPV-DNA in deze lichte tot milde cytologisch afwijkende uitstrijken kan worden gebruikt als triagemethode. Met andere woorden, de vrouwen

die een grotere kans op dysplastische afwijkingen hebben en voor verdere therapie in aanmerking komen, kunnen hierdoor geselecteerd worden.^{37,38}

Daarnaast hebben recente studies binnen het bevolkingsonderzoek uitgewezen dat de HPV-DNA-test een aanmerkelijk hogere gevoeligheid (ten minste 95%) heeft dan cytologie voor cervixcarcinoom en de hooggradige voorstadia daarvan.² Met de HPV-test worden 50% meer hooggradige laesies gedetecteerd dan met cytologie. Dit betreft klinisch relevante laesies die eerder worden ontdekt door middel van de HPV-test.³⁹ Het blijkt dat de HPV-test leidt tot een aanzienlijke verlaging van het risico op intervalcarcinomen en hooggradige CIN-afwijkingen, waardoor het screeningsinterval verlengt kan worden en een minder frequente screening mogelijk wordt.³⁹ De mogelijkheden van een uitbreiding van het bevolkingsonderzoek met een HPV-test, of een HPV-test als primaire test, worden op dit moment in kosten-effectiviteitonderzoeken verder uitgewerkt.

Een extra voordeel van de HPV-test is dat deze ook geschikt is om vrouwen door middel van een zelf afgenomen cervicovaginaal monster, materiaal dat doorgaans niet geschikt is voor cytomorfolologisch onderzoek⁴⁰, te screenen op baarmoederhalsafwijkingen. De PROHTECT-studie onderzoekt op dit moment in de regio's Noord-Holland en Flevoland of vrouwen die niet reageren op een oproep tot deelname aan het reguliere bevolkingsonderzoek, wel willen deelnemen wanneer zij thuis zelf een monster voor de HPV-DNA-test kunnen afnemen.⁴¹ Het doel van deze studie is om de deelnamegraad aan het bevolkingsonderzoek te verbeteren. Juist vrouwen die doorgaans niet reageren op een oproep voor een uitstrijkje hebben een groter risico op baarmoederhalskanker of de ernstige voorloperafwijkingen daarvan.⁴² Door het ontbreken van regelmatige controle van de baarmoedermond op afwijkingen worden bij deze groep vrouwen de laesies niet in een vroeg stadium opgespoord. Het is dus belangrijk om deze groep vrouwen te betrekken bij de screening.

Tot slot kent de HPV-DNA-test ook toepassingsmogelijkheden voor het onderzoeken van uitstrijken bij andere risicopatiënten, zoals bijvoorbeeld anale uitstrijken bij hiv-geïnfecteerde homoseksuele mannen, en is het gebruik van HPV-detectie van belang bij de controle op de behandeling van voorlopers van baarmoederhalsafwijkingen.⁴³⁻⁴⁵

Een consequentie van het invoeren van een HPV-DNA-test, met name voor screeningsdoeleinden, is echter dat de detectiemethode alleen de klinisch relevante infecties moet meten, dat wil zeggen al-

leen die infecties die ook daadwerkelijk tot een ernstige laesie kunnen leiden, en niet de infecties die uit zichzelf weer zullen verdwijnen. De huidige klinisch gevalideerde HPV-DNA-tests, Hybrid Capture 2 (hc2) en GP5+6+-PCR, zijn voldoende gevoelig om in het bevolkingsonderzoek te gebruiken, alhoewel de specificiteit nog wel wat verbeterd kan worden.⁴⁶ Daarom is onderzoek naar aanvullende biomarkers ten behoeve van risicostratificatie van de hrHPV-positieve personen noodzakelijk. Op dit moment wordt met name de waarde van een aantal overige virale markers (onder andere virale typering, bepaling van de virale activiteit, bepaling van de hoeveelheid virus ('viral load')), en cellulaire markers (onder andere TSLC-1-methylering) bestudeerd in het kader van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker.^{9,47-50} De verwachting is dat dergelijke biomarkers het percentage HPV-positieve vrouwen dat follow-up behoeft, kunnen terugdringen.

Therapie

Het bevolkingsonderzoek maakt het mogelijk baarmoederhalsafwijkingen vroegtijdig te ontdekken. Het (chirurgisch) verwijderen van de premaligne afwijking is de gebruikelijke behandelwijze om te voorkomen dat de laesie kwaadaardig wordt en zou kunnen uitzaaien naar omringende organen. Dit gebeurt veelal door middel van lisexcisie. Indien sprake is van uitbreiding hoger in het endocervicale kanaal wordt vaak een conisatie uitgevoerd.⁵¹ Er bestaat geen directe behandeling voor een (chronische) HPV-infectie. Wel is het zo dat verwijdering van de HPV-geassocieerde laesies gepaard gaat met het verdwijnen van het virus. Daarom is de HPV-DNA-test van waarde bij het controletraject na behandeling van voorloperafwijkingen.⁴³⁻⁴⁵

Indien baarmoederhalskanker is gediagnosticeerd, kan de primaire behandeling, afhankelijk van het stadium, bestaan uit chirurgie, radiotherapie, chemotherapie en/of combinaties daarvan.⁵¹ Nieuwe behandelingen zoals therapeutische vaccinatie, waarbij getracht wordt via het opwekken van cellulaire immuniteit de HPV-geïnfecteerde dan wel getransformeerde cellen te doden, zijn op dit moment in een klinisch experimentele fase, onder andere voor de behandeling van hrHPV-gemedieerde vulvaire IN-laesies. De resultaten zijn hoopgevend, maar tot nu toe niet toereikend om een oordeel te kunnen geven aangaande de haalbaarheid van therapeutische vaccins voor de behandeling van HPV-gemedieerde IN-laesies en maligniteiten.

Effect van HPV-vaccinatie en de HPV-DNA-test op het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker

Preventief vaccineren met de huidige beschikbare HPV-vaccins biedt slechts bescherming tegen een deel van de hrHPV-typen. Op grond van epidemiologische gegevens kan worden voorspeld dat profylactische vaccinatie met HPV16/18 L1-VLP's op lange termijn (15-20 jaar) resulteert in het voorkomen van ongeveer 75% van de gevallen van baarmoederhalskanker, en op de korte en middellange termijn (3-7 jaar) in een reductie van het aantal CIN 2/3-laesies van ongeveer 50%. Daarnaast heeft het vaccin alleen effectiviteit getoond bij vrouwen die HPV-DNA-negatief zijn ten tijde van de vaccinatie en kent het geen therapeutische werkzaamheid. Om bescherming te bieden tegen kanker die veroorzaakt wordt door andere dan HPV16- en -18-typen, alsmede een bescherming te garanderen voor vrouwen die (nog) niet gevaccineerd zijn, blijft secundaire preventie van baarmoederhalskanker door middel van het bevolkingsonderzoek noodzakelijk. Door profylactische vaccinatie zal het aantal cervixafwijkingen dat binnen het bevolkingsonderzoek gedetecteerd wordt, aanzienlijk dalen. Dit vanwege het wegvallen van een deel van de hrHPV-infecties die geassocieerd zijn met het ontstaan van kanker en de voorstadië daarvan. Als gevolg hiervan lijkt cytologiescreening in de toekomst problematisch. Vanwege het relatief subjectieve karakter van deze test zal cytologie zeer gevoelig zijn voor verlies van accuratesse door het zeldzaam worden van relevante laesies in de populatie. Daarnaast zal het in het kader van de kosteneffectiviteit zinvol zijn om het screeningsinterval van het bevolkingsonderzoek te verlengen naar bijvoorbeeld 6-8 jaar. Om een vergroting van het intervalrisico te voorkomen, zal dit enkel mogelijk zijn door screening met behulp van de HPV-DNA-test. Het ligt daarom voor de hand dat de HPV-DNA-test in de toekomst zal worden aangewend als primair screeningsmiddel voor een bevolkingsonderzoek met een verlengd screeningsinterval. Cytologisch onderzoek blijft mogelijk als secundaire test om de hrHPV-infecties die reeds ernstige afwijkingen hebben gegeven, te detecteren.

Een toekomstig effectief algoritme ter voorkoming van baarmoederhalskanker wordt gezien in de combinatie van HPV-vaccinatie op preadolescente leeftijd (9-14 jaar) en het bevolkingsonderzoek op latere leeftijd (>30 jaar) met behulp van een HPV-DNA-test.³⁶ De invoering van deze gecombineerde strategie kan nagenoeg kostenneutraal plaatsvinden. Het biedt de

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Ondanks dat het merendeel van de humaan papillomavirus (HPV)-infecties goedaardig verloopt, kan een infectie met hoogrisico-HPV bij persistentie een epitheliale maligniteit veroorzaken.
2. Gevoelige detectie van mensen met een groter risico op anogenitale typen kanker en de ernstige voorloperafwijkingen daarvan, die veroorzaakt worden door HPV, is mogelijk met een HPV-DNA-test.
3. Profylactische vaccinatie met de huidige vaccins is effectief in het voorkomen van HPV16- en -18-infecties, maar leidt niet tot genezing van een bestaande HPV-infectie.
4. Een toekomstig effectief algoritme ter voorkoming van baarmoederhalskanker is HPV-vaccinatie op preadolescente leeftijd (9-14 jaar), gecombineerd met bevolkingsonderzoek met een verlengd screeningsinterval en met behulp van een HPV-DNA-test op latere leeftijd (>30 jaar).

mogelijkheid voor verlenging van het screeningsinterval, en zal leiden tot een daling van het aantal gynaecologische verrichtingen op de (middel)lange termijn, zeker wanneer in de toekomst een meervalent vaccin (tegen 4-6 typen) zal worden ontwikkeld.

Conclusie

De familie van HPV's bestaat uit meer dan 100 verschillende virustypen. Afhankelijk van het type is een ernstig beloop van een HPV-infectie mogelijk. Onder andere het ontstaan van baarmoederhalskanker en een deel van de anogenitale, hoofd-hals- en niet-gepigmenteerde huidtumoren zijn geassocieerd met een HPV-infectie. Het ontstaan van (baarmoederhals-)kanker is echter een zeldzame complicatie van een HPV-infectie. Naast een persisterende HPV-infectie zijn (epi)genetische veranderingen noodzakelijk om een invasief carcinoom te ontwikkelen.

De ontdekking van HPV als veroorzaker van bepaalde vormen van kanker heeft de unieke mogelijkheid geschapen voor gevoelige detectie van risicogroepen voor het ontwikkelen van deze typen kanker en/of de ernstige voorloperafwijkingen daarvan, door middel van het testen van weefsels of uitstrijken op de aanwezigheid van HPV. De HPV-DNA-test zal naar alle waarschijnlijkheid binnenkort als primaire test in het reguliere bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker worden ingevoerd. Ook maakt de HPV-DNA-test screening op zelf afgenomen (cervicovaginaal) materiaal mogelijk.

Onlangs zijn profylactische vaccins ontwikkeld die efficiënt een infectie met mucosale HPV-typen 16 en

18 (en 6 en 11), en de daardoor veroorzaakte voorloperlaesies van epitheliale tumoren in de anogenitaalstreek, kunnen voorkomen. Het is te verwachten dat deze vaccins ook effectief zijn in het voorkomen van door HPV veroorzaakte carcinomen. Het beloop van een bestaande HPV-infectie wordt echter niet beïnvloed door vaccinatie.

Toekomstige preventie van HPV-geassocieerde maligniteiten op bevolkingsniveau zal kunnen plaatsvinden door middel van HPV-vaccinatie op preadolescente leeftijd (9-14 jaar), gevolgd door een minder frequente screening met behulp van de HPV-DNA-test binnen het bevolkingsonderzoek op latere leeftijd (>30 jaar).

Referenties

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
2. Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR, et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer* 2004;110:94-101.
3. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
4. Akgul B, Cooke JC, Storey A. HPV-associated skin disease. *J Pathol* 2006;208:165-75.
5. Bulkman NW, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MC, Van Kemenade FJ, Rozendaal L, et al. High-risk HPV type-

- specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 2007;96:1419-24.
6. Berkhof J, Bulkman NW, Bleeker MC, Bulk S, Snijders PJ, Voorhorst FJ, et al. Human papillomavirus type-specific 18-month risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with a normal or borderline/mildly dyskaryotic smear. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1268-73.
 7. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
 8. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
 9. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol* 2006;208:152-64.
 10. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:525-41.
 11. Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Cervical cancer should be considered as a rare complication of oncogenic HPV infection rather than a STD. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:235-6.
 12. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989;243:934-7.
 13. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990;63:1129-36.
 14. Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1633-8.
 15. Ferreux E, Lont AP, Horenblas S, Gallee MP, Raaphorst FM, von Knebel DM, et al. Evidence for at least three alternative mechanisms targeting the p16INK4A/cyclin D/Rb pathway in penile carcinoma, one of which is mediated by high-risk human papillomavirus. *J Pathol* 2003;201:109-18.
 16. Heideman DA, Waterboer T, Pawlita M, Delis-van Diemen P, Nindl I, Leijte JA, et al. Human papillomavirus-16 is the predominant type etiologically involved in penile squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4550-6.
 17. Van Houten VM, Snijders PJ, Van den Brekel MW, Kummer JA, Meijer CJ, Van Leeuwen B, et al. Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2001;93:232-5.
 18. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S11-25.
 19. Melkert PW, Hopman E, Van den Brule AJ, Risse EK, Van Diest PJ, Bleker OP, et al. Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993;53:919-23.
 20. Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Franssen-Daalmeijer N, et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 2000;87:221-7.
 21. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:303-15.
 22. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24S3:S1-10.
 23. Tay SK. Genital oncogenic human papillomavirus infection: a short review on the mode of transmission. *Ann Acad Med Singapore* 1995;24:598-601.
 24. Bleeker MC, Snijders PF, Voorhorst FJ, Meijer CJ. Flat penile lesions: the infectious "invisible" link in the transmission of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2006;119:2505-12.
 25. Hogewoning CJ, Bleeker MC, Van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003;107:811-6.
 26. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354:2645-54.
 27. Bleeker MC, Berkhof J, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, Van den Brule AJ, Starink TM, et al. HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *Br J Cancer* 2005;92:1388-92.
 28. Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer* 2006;6:753-63.
 29. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-9.
 30. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006;24:5937-49.
 31. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
 32. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and

vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702.

33. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.

34. Smith JF, Brownlow M, Brown M, Kowalski R, Esser MT, Ruiz W, et al. Antibodies from women immunized with Gardasil ((R)) cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Hum Vaccin* 2007;3:109-15.

35. Smith JF, Brownlow MK, Brown MJ, Esser MT, Ruiz W, Brown DR. Gardasil antibodies cross-neutralize pseudovirion infection of vaccine-related HPV types. 23rd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. Prague. 2006.

36. Meijer CJ, Berkhof J, Heideman DA, Snijders PJ. Cervical cancer prevention: who should receive vaccination? *Nat Clin Pract Oncol* 2007;in press.

37. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871-6.

38. Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Runsink AP, De Schipper FA, et al. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 2001;195:300-6.

39. Bulkman N, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade F, Boeke A, Bulk S, 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;in press.

40. Brink AA, Meijer CJ, Wiegerinck MA, Nieboer TE, Kruitwagen RF, Van Kemenade F, et al. High concordance of results of testing for human papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush. *J Clin Microbiol* 2006;44:2518-23.

41. www.hpvthuisstest.nl (bekeken op 24 oktober 2007).

42. Bais AG, Van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F, et al. HPV testing on self-sampled vaginal specimens: an effective alternative for non-responders of the cervical screening programme. *Int J Cancer* 2007;120:1505-10.

43. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, Van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001;84:796-801.

44. Zielinski GD, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Berkhof J, Snijders PJ, Risse EJ, et al. HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecol Oncol* 2003;91:67-73.

45. Gok M, Coupe VM, Berkhof J, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Hogewoning CJ, et al. HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. *Gynecol Oncol* 2007;104:273-5.

46. Hesselink AT, Bulkman NW, Berkhof J, Lorincz AT, Meijer CJ, Snijders PJ. Cross-sectional comparison of an automated hybrid capture 2 assay and the consensus GP5+/6+ PCR method in a population-based cervical screening program. *J Clin Microbiol* 2006;44:3680-5.

47. Meijer CJ, Snijders PJ, Castle PE. Clinical utility of HPV genotyping. *Gynecol Oncol* 2006;103:12-7.

48. Molden T, Nygard JF, Kraus I, Karlsen F, Nygard M, Skare GB, et al. Predicting CIN2+ when detecting HPV mRNA and DNA by PreTect HPV-proofer and consensus PCR: A 2-year follow-up of women with ASCUS or LSIL Pap smear. *Int J Cancer* 2005;114:973-6.

49. Steenbergen RD, Kramer D, Braakhuis BJ, Stern PL, Verheijen RH, Meijer CJ, et al. TSLC1 gene silencing in cervical cancer cell lines and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:294-305.

50. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007;7:11-22.

51. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 10. Cervix Cancer Screening. Te raadplegen op: www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/handbook10/index.php (bekeken op 25 oktober 2007).

Ontvangen 9 februari 2007, geaccepteerd 11 april 2007.

Correspondentieadres

Mw. dr. D.A.M. Heideman, moleculair bioloog
Mw. dr. R.D.M. Steenbergen, moleculair bioloog
Prof. dr. P.J.F. Snijders, moleculair bioloog
Prof. dr. C.J.L.M. Meijer, klinisch patholoog

VU medisch centrum
Afdeling Pathologie
Unit Moleculaire Pathologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel.: 020 444 40 70
E-mailadres: dam.heideman@vumc.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.