

## Commentaar: SOA eigenschappen van oncogeen HPV en de kans op baarmoederhalskanker

Thomas Colignatus<sup>1 2 3</sup>

17 april 2004 en 3 december 2004

De kern van dit betoog is dat de invalshoeken van celbiologie en gedrag kunnen leiden tot andere toepassingen van statistiek en derhalve tot andere conclusies.

In een recente bijdrage geven Nobbenhuis et al.<sup>1</sup> een voortreffelijk overzicht van de laatste stand van zaken omtrent het onderzoek naar baarmoederhalskanker en de rol daarbij van het oncogeen (cq. hoog risico) Humaan Papilloma Virus (HPV), waarbij opgemerkt mag worden dat deze auteurs zelf in zeer hoge mate aan onze kennis hierover hebben bijgedragen.

Het artikel geeft aanleiding tot de opmerking dat onderscheid is te maken tussen enerzijds de invalshoeken van voorlichting (wat de vrouw wil weten) en interventie (met name preventie), waarvoor ook de SOA eigenschappen van het virus relevant zijn, en anderzijds de klinische invalshoek waarvoor deze eigenschappen minder of in het geheel niet relevant zijn.

De auteurs concentreren zich op de klinische betekenis van deze infecties, hetgeen inhoudt dat gekeken wordt naar de celbiologie in relatie tot het immuumsysteem. Zij concluderen: "Baarmoederhalskanker is dus geen seksueel overdraagbare aandoening. Het is een zeldzame complicatie van een persisterende infectie met hrHPV." Deze stelling laat zich zo begrijpen dat, ook al is het oncogeen virus zelf een SOA, de kanker of de aanleg tot kanker zelf niet overdraagbaar is. Dit is een belangrijke constatering om mogelijke stigmatisering rondom deze kanker te vermijden en om interventies te beoordelen die zich richten op bijvoorbeeld het immuumsysteem. Het ontstaan van de kanker verschilt aldus van het gedrag waarbij de HPV infectie is opgelopen. Het artikel constateert: "Meer dan twee seksuele partners (...) blijken, na correctie voor hrHPV geen onafhankelijke factoren voor progressieve ziekte te zijn." Het artikel verwijst hier naar Nobbenhuis et al.<sup>2</sup> welk artikel ook is opgenomen als hoofdstuk 2 in het voortreffelijke proefschrift van de eerstgenoemde auteur<sup>3</sup>. Deze conclusie is zo te begrijpen dat het aantal partners niet relevant is (a) hetzij wanneer deze geen oncogeen HPV hebben, (b) hetzij wanneer reeds oncogeen HPV aanwezig is.

Kijken we evenwel naar het gedrag, dan moeten de gegevens juist niet worden gecorrigeerd voor de aanwezigheid van oncogeen HPV, en dan geldt dat het statistisch aantoonbaar is dat het hebben van meer partners betekent dat er een grotere kans op infectie ontstaat met mogelijk ook het ontstaan van baarmoederhalskanker. Hogewoning et al.<sup>1</sup> hebben bijvoorbeeld laten zien dat het gebruik van condooms kan bijdragen tot het klaren van het virus en regressie van neoplasie. Dit zal ook voor de behandelpraktijk een relevant advies zijn, en het is voor de vrouw van belang te weten dat veilig vrijen ook in dit kader verstandig is. Vanuit het oogpunt van gedrag kunnen oncogeen HPV en de kans op baarmoederhalskanker aldus gezien worden als SOA. Het benoemen van de SOA eigenschappen biedt vervolgens een aangrijpingspunt voor voorlichting en interventie.

---

<sup>1</sup> Preferred alias of Thomas Cool, econometrist

<sup>2</sup> Department of Public Health, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, P.O. Box 1738, 3000 DR Rotterdam, The Netherlands, Tel +31-10-4087733 (direct), Tel +31-10-4087714 (secr), Fax +31-10-4089449, t.cool@erasmusmc.nl, <http://www.eur.nl/fgg/mgz/> (till August 1, 2004)

<sup>3</sup> Thomas Cool Consultancy & Economics, Scheveningen, The Netherlands, <http://www.dataweb.nl/~cool>

Ten behoeve van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker wordt momenteel onderzocht of een HPV test daarbij een rol kan spelen. Dit veroorzaakt allerlei vragen waarbij de SOA eigenschappen een rol spelen. Het is niet op voorhand duidelijk of iedereen de HPV test zou moeten krijgen, of dat het mogelijk is goedkoper zou zijn de vrouw eerst te vragen naar het aantal partners of de mate van veilig vrijen. Mogelijkerwijs heeft een algemene campagne t.a.v. veilig vrijen ook een lagere incidentie van HPV infecties tot gevolg en derhalve ook een geringere kosten-effectiviteit van screening op HPV. Überhaupt is het een punt van zorg hoe de voorlichting ten aanzien van oncogene HPV vormgegeven zou moeten worden. Op de website van de Stichting SOA ([www.soa.nl](http://www.soa.nl)) wordt vooralsnog alleen aandacht gevraagd voor de genitale wratten welke worden veroorzaakt door niet-oncogene HPV. De vraag is of dat in de toekomst niet anders zou moeten, ook waar in Nederland ondanks het intensieve screeningsprogramma nog altijd meer vrouwen sterven aan baarmoederhalskanker dan aan AIDS. Hoe een voorlichtingstekst zou moeten luiden is niet eenvoudig. Oncogene varianten van het virus kunnen in bepaalde gevallen ook via gewoon huidcontact worden overgedragen, virus DNA is aangetroffen op slecht schoongemaakte lichtknopjes in behandelkamers. HPV is een SOA in de zin dat het (daarna) vooral via seksueel contact overdraagbaar is. De aanwezige infectie is daarbij ook nog geen ziekte maar slechts een aandoening, welke voor het overgrote deel van de infecties vergelijkbaar is aan bijvoorbeeld een verkoudheid, en waarbij slechts een beperkt aantal gevallen daadwerkelijk tot kanker leidt.

Er zijn derhalve verschillende invalshoeken ten aanzien van dezelfde data, en conclusies kunnen verschillende reikwijdten hebben. Het is nuttig dit nu te signaleren om mogelijke verwarring in de toekomst te voorkomen wanneer meer resultaten beschikbaar komen over de zinvolheid of niet van het screenen op HPV.

1. Nobbenhuis MAE, Bais AG, Meijer CJLM, Helmerhorst TJM. Alleen persisterende infectie met hoog-risico-HPV heeft klinische betekenis *Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie & Gynaecologie* 2003;**116**:362-365.
2. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study *Lancet* 1999;**354**(9172):20-25.
3. Nobbenhuis MAE. Human papillomavirus and natural history of cervical intraepithelial neoplasia: clinical consequences. *Thesis VU Amsterdam and Erasmus MC Rotterdam* 2001.
4. Hogewoning C, Bleeker M, Brule Avd, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003;**107**(5):811-6.

#### SUMMARY

From the perspective of behaviour, oncogenic HPV and the probability of cervical cancer can be seen as a Sexually Transmissible Infection (= STI and not STD = Sexually Transmitted Disease). The behavioural perspective differs from the perspective of clinical research where the cancer can be identified as a rare complication of infection and where the cancer itself cannot be transmitted. Both perspectives are relevant for the information given to women and for the design of interventions.

Trefwoorden: bevolkingsonderzoek, CIN, HPV, natuurlijk beloop

---

#### BIJLAGE:

Het verschil tussen de celbiologische en gedrags-benadering weerspiegelt zich in hoe we dezelfde cijfers gebruiken met andere doeleinden. De auteurs stellen: "Meer dan twee

seksuele partners (...) blijken, na correctie voor HrHPV, geen onafhankelijke factoren voor progressieve ziekte te zijn.” De verwijzing is hier naar Nobbenhuis et al.<sup>2</sup> ook opgenomen als hoofdstuk 2 in het voortreffelijke proefschrift van de eerstgenoemde auteur.<sup>3</sup> Correctie voor oncogeen (cq. hoog risico) HPV is zinvol vanuit het oogpunt van de celbiologie maar niet onmiddellijk juist vanuit het oogpunt van gedrag. Tabel 1 aggregiert de data uit het Lancet artikel, waarvan de gepresenteerde data overigens alleen het onderscheid toelaten tussen ‘nul of één’ versus ‘minstens twee’.

**Tabel 1: Combinaties van ziektestatus en aantallen partners per vrouw**

	≥CIN3	<CIN3	Totaal
>1 partner	75	154	229
0-1 partner	21	75	96
Totaal	96	229	325

CIN3 = Cervical Intraepithelial Neoplasia, niveau III

Bron: Geaggregeerde data van Nobbenhuis et al.<sup>2</sup>

Ten aanzien van deze getallen geeft het artikel geen onderscheid naar HPV status, de intake betrof vrouwen die reeds milde of matige dyskaryosis hadden zodat dit voor de goede orde geen representatieve steekproef van de Nederlandse bevolking is, de partnerstatus is aan het begin van de studie, en de ziekte status is gemeten na een mediaan van 33 maanden.

Voor deze data is de “Odds Ratio” het zinvolle criterium. Deze is 1.74 (Engelse decimalen), met een tweezijdig 95% betrouwbaarheids-interval van (0.9965, 3.0360). Op het randje lijkt er geen statistisch significant onderscheid te zijn tussen het aantal partners. Echter, het 2.5% waarschijnlijkheidsgebied aan de rechterkant doet geen afbreuk aan een hoge Odds Ratio. Eigenlijk moeten we linksezijdig toetsen. Het 90% tweezijdig betrouwbaarheidsinterval is (1.0898, 2.7759) met 5% waarschijnlijkheid onder 1.0898, zodat de Odds Ratio significant groter is dan 1. Zou men dit experiment 100 keer doen, dan zal men in 5% van de gevallen besluiten dat het aantal partners niet uitmaakt, en in 95 gevallen zal men besluiten dat het wel uitmaakt. Er is dus een statistisch significant effect.

Statistische significantie verschilt vervolgens van medische significantie. Überhaupt is er een selectie hier, omdat uitgegaan wordt van vrouwen die bij de intake enige vorm van dyskaryosis hebben, zodat men vermoedelijk in het verleden enige vorm van infectie heeft gehad. Om die reden is ook de verhouding 229 / 325 relevant: 71% van de deelnemers heeft minstens twee partners gehad. Er is onderscheid tussen vrouwen die via hun ene partner kans op infectie hebben en de vrouwen die actief meer kans hebben. Natuurlijk kan er ook onderrapportage zijn van het aantal partners. De tabel geeft de geschiedenis van het aantal partners zoals vastgesteld aan het begin van de studie, en niet het aantal partners gedurende de studieperiode. Mogelijk hebben veel vrouwen hun meeste partners in hun jongste jaren gehad, en is de invloed daarvan afgenomen. Voor een harde bewering over de invloed van het seksueel gedrag zou men toch ook de contacten tijdens de studieperiode moeten bijhouden en denkkelijk ook de mate van veilig vrijen. Niet onbelangrijk is dat er ook lagere CINnen worden gevonden die nog kunnen doorontwikkelen. (Waarbij ook CIN3 nog in regressie kan gaan.)

De data die gepresenteerd worden in het Lancet artikel maken het niet mogelijk om te zien of het aantal partners ook invloed heeft op de HPV status. Het Lancet artikel presenteert een aangepaste Odds Ratio (“each variable adjusted for all other variables in the table”), waarbij klaarblijkelijk ook gecorrigeerd wordt voor HPV status. Hierdoor daalt de Odds Ratio naar circa 1.5 en lijkt niet betrouwbaar verschillend van 1. Deze correctie is zinvol vanuit de celbiologische invalshoek, omdat zich zo laat vaststellen dat het aantal partners niet relevant is wanneer zij geen HPV meer hebben. De correctie is echter niet geëigend ten aanzien van het gedrag waar het aantal partners juist relevant is voor het overbrengen van de HPV.