

Effectiviteit van screeningsprogramma's gericht op baarmoederhalskanker

Een literatuuronderzoek

W. A. VAN VEEN

Is screening op (voorstadia van) cervixcarcinoom een grote verspilling van middelen en onrustzaaijer of een van de weinige mogelijkheden tot effectieve (secundaire) preventie? In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de literatuur over dit onderwerp. Hoewel gerandomiseerd interventie-onderzoek ontbreekt, blijkt thans de conclusie gerechtvaardigd dat screeningsprogramma's de morbiditeit en mortaliteit van cervixcarcinoom in belangrijke mate kunnen verminderen.

Inleiding

Screening op (voorstadia van) baarmoederhalskanker is een controversieel onderwerp. Enerzijds wordt gesproken van een grote verspilling van middelen en onrustzaaijer¹, anderzijds komen de laatste jaren deskundigen die zich onder auspiciën van nationale of supranationale organisaties over dit onderwerp buigen, tot de conclusie dat er voldoende bewijzen zijn dat systematische screening leidt tot een belangrijke reductie van de incidentie van c.q. sterfte aan cervixcarcinoom.²⁻⁶ Nu de overheid het voornemen heeft het bevolkingsonderzoek gefaseerd te beëindigen en de screening op baarmoederhalskanker primair te doen verrichten door de huisarts, wordt deze controversie bijzonder actueel. Dit artikel geeft een verslag van een literatuuronderzoek met betrekking tot de effectiviteit van screeningsprogramma's.

Het begrip screeningsprogramma wordt hier gehanteerd, omdat de literatuur doorgaans betrekking heeft op gebieden waar screening min of meer georganiseerd plaatsvindt en gericht is op een omschreven doelgroep. Slechts bij uitzondering is exact bekend hoeveel vrouwen hiervan daadwerkelijk worden onderzocht en met welke regelmaat. In feite wordt dan niet het effect van screening sec geëvalueerd, maar het effect van het screeningsprogramma.

Een directe beantwoording van de vraag in hoeverre screening op baarmoederhalskanker effectief de sterfte aan en morbiditeit van deze ziekte kan verminderen, is slechts mogelijk op

grond van interventie-onderzoek, bij voorkeur opgezet in de vorm van een gerandomiseerd en gecontroleerd experiment. Helaas zijn dergelijke onderzoeken ten tijde van de introductie van het screeningscytologisch onderzoek nergens ter wereld verricht. Toen de screening eenmaal ruim ingang had gevonden, stuitte het alsnog verrichten van interventie-onderzoek op ethische en technische bezwaren. Bijgevolg is men voor de evaluatie van positieve en negatieve effecten van screening aangewezen op aanwijzingen ontleend aan studies met betrekking tot het natuurlijk beloop en observationeel epidemiologisch onderzoek. Wat dit laatste soort onderzoek betreft, kunnen dan nog drie benaderingswijzen worden onderscheiden:

- vergelijking van gescreende en niet-gescreende groepen c.q. van een bepaalde populatie vóór en na de introductie van een screeningsprogramma;
- correlatiestudies;
- „patient control” onderzoek.

Natuurlijk beloop

Screening kan slechts effectief zijn, indien de ziekte kan worden opgespoord in een presymptomatisch stadium, terwijl wordt voldaan aan de volgende voorwaarden:

- het presymptomatisch stadium duurt lang genoeg om opsporing mogelijk te maken;
- het verloop is progressief, indien niet wordt ingegrepen;
- de behandeling is doeltreffender en doelmatiger in het presymptomatische

stadium dan in het symptomatische stadium.

Volgens de gangbare conceptie van het natuurlijk beloop ontstaat een infiltrerend cervix-carcinoom (ICC) niet zomaar uit normaal epitheel, maar is er een overgang via lichte, matige en ernstige dysplasie naar carcinoma in situ (CIS), van waaruit infiltratie begint op te treden. Hoewel het niet goed mogelijk is deze overgang direct te observeren en te bewijzen (bevestiging van de diagnose vereist histologisch onderzoek en bijgevolg chirurgische verwijdering van wat men zou willen bestuderen), zijn er belangrijke argumenten voor het bestaan van een dergelijk sequentiëpatroon.^{2 7-10} In het verlengde daarvan liggen dan nog de volgende vragen met betrekking tot de biologische variabiliteit:

- In welke mate vertonen dysplasie en CIS op den duur progressie?
- Hoe lang is de duur van dysplasie en CIS?
- In hoeverre speelt een snel groeiende variant een rol van betekenis?

Dysplasie

Richart and Barron verrichtten een onderzoek dat betrekking heeft op 557 gevallen waarbij driemaal achtereen cytologisch een dysplasie werd vastgesteld, en waarbij gedurende de follow-up geen biopsie of therapie plaatsvond. Na tien jaar follow-up had 60 procent *progressie* vertoond tot het CIS-stadium.¹¹

Stern vermeldt twee prospectieve studies waaruit een jaarlijkse progressiekans voor dysplasie van respectievelijk 5 en 6,4 procent naar voren komt. De incidentie van CIS in de dysplasiegroep blijkt veel hoger dan in een populatie zonder dysplasie (respectievelijk 64 en 0,04 per 1000 per jaar).^{12 13} In het *Walton Report* wordt hierbij aangetekend dat dit verschil in incidentie te groot is om te kunnen worden verklaard door diagnostische onnauwkeurigheden.² Voorts blijkt dat, hoe ernstiger de graad van dysplasie is, des te groter de kans op progressie is.¹⁴

Als gemiddelde *verblijfsduur* in het dysplasiestadium wordt een periode van ongeveer zeven jaar opgegeven.¹⁵ *Barron and Richart* berekenen een gemiddelde duur van progressie tot CIS van 5,8 jaar voor lichte dysplasie, 3,1 jaar voor matige dysplasie en 12 maanden voor ernstige dysplasie.¹⁶

Hoe vaak komt spontane *regressie* tot normaal voor? Met controle door middel van biopsie wordt een regressiekans van 30 à 50 procent opgegeven. Een

biopsie kan echter een therapeutisch effect hebben. Hiertegenover staat dat ongeveer even hoge percentages worden gevonden bij uitsluitend cytologische follow-up.^{2 13 17 18} Een zeer hoge regressiekans (65 procent) wordt gemeld door *Macgregor and Teper*. Hun onderzoek heeft echter betrekking op zeer jonge vrouwen (20 jaar of jonger!) met „atypie”, terwijl ook nog vrij veel van de oorspronkelijke uitstrijken postpartum waren afgenomen.¹⁹ Uit de British Columbia Cohort Study wordt een regressiekans van 34 procent gemeld voor 1353 vrouwen van 25-49 jaar.²⁰ Verder blijkt dat, hoe lichter de graad van dysplasie is, des te groter de kans op regressie. Overigens kan na spontane regressie opnieuw dysplasie optreden.¹³

Carcinoma in situ

Een van de oudste series „onbehandelde” maar wel door biopsie bevestigde gevallen is die van *Peterson*. De auteur berekende dat 50 à 60 procent der gevallen van CIS uiteindelijk *progressie* vertoont.²¹ Anderen vermelden hogere progressiekansen, tot 80 procent.^{9 22-24} Deze hoge progressiekansen zijn opmerkelijk, gezien het feit dat bij alle patiënten minstens eenmaal biopsie was verricht en zelfs een eenmalige biopsie genezing kan betekenen.

Albert berekent op grond van gegevens uit British Columbia een jaarlijkse progressiekans van CIS tot occult invasief carcinoom van 3,7 procent en van occult tot klinisch invasief carcinoom van 48 procent.²⁵ *Richart and Barron* komen – deels op grond van dezelfde gegevens – op een progressiekans van CIS tot ICC binnen drie jaar van 5 procent.²⁶

Voor de *verblijfsduur* in het in situ stadium liepen aanvankelijk de schattingen uiteen van gemiddeld 3,6 tot ruim 20 jaar. Op grond van recentere gegevens en betere schattingsmethoden wordt de verblijfsduur thans geschat tussen 8 en 30 jaar.^{2 22} Deze vrij forse variatie hangt samen met de duidelijke problemen om het begin- en eindpunt vast te stellen, en gedeeltelijk ook met de verschillen in schattingsmethoden en met de afhankelijkheid van de verblijfsduur van de leeftijd. Naarmate de „age of onset” hoger is, duurt het in situ stadium gemiddeld korter.²⁷

Wat betreft de kans op *regressie* van CIS tot normaal, zijn we weer voor een deel aangewezen op kleine series patiënten. Bij een follow-up van één tot enkele jaren lopen de schattingen op tot 25 à 35 procent bij uitsluitend jonge vrouwen.^{21 23 28} Blijkens analyses met wiskundige modellen speelt de regres-

siekans op jeugdige leeftijd een belangrijke rol²⁹ en neemt deze na het vijftigste jaar scherp af.²⁷ Dit is in overeenstemming met de conclusies van de Cohort Study in British Columbia.³⁰

De veronderstelling dat een ICC altijd of vrijwel steeds wordt voorafgegaan door pre-invasieve stadia, wordt van tijd tot tijd aangevochten. Gepostuleerd wordt dan de mogelijkheid dat het cervixcarcinoom zich in een belangrijke minderheid van de gevallen voordoet als een snel groeiende variant, die op latere leeftijd optreedt, niet of slechts heel kort wordt voorafgegaan door CIS en slechte behandelingsresultaten geeft.^{1 31}

Het centrale argument hiervoor is dat leeftijd-specifieke incidentiecurves van ICC twee pieken kunnen vertonen: één rond het vijftigste en een rond het zeventigste jaar, en dat alleen de eerste piek veel kleiner is geworden in de loop van screeningsprogramma's.³¹

Inderdaad is bijvoorbeeld in Finland de incidentie wel gedaald in de leeftijdsgroepen beneden de 60 jaar en niet boven de 60 jaar. Dit kan echter heel goed worden verklaard doordat de screening oorspronkelijk was gericht op vrouwen tot 50 jaar. Een alternatieve verklaring voor de bimodaliteit van de incidentiecurve wordt ook gevormd door verschillen in risico tussen verschillende geboortecohorten. Dat CIS bij postmenopauzale vrouwen relatief zelden wordt ontdekt, kan zeer wel een artefact zijn. In de postmenopauze trekt het overgangsgedrag (squamo-columnar junction) zich terug in het endocervicale kanaal. Ook is het vaker moeilijk de cervix in beeld te krijgen.³² Voorts bevinden zich onder het met de leeftijd afnemend aantal deelneemsters relatief steeds meer vrouwen met een laag risico.³³

Verscheidene auteurs vermelden het optreden van ICC, nadat kort tevoren een uitstrijk was gemaakt waarin geen of slechts geringe afwijkingen waren vastgesteld. *Macgregor* stelt in een commentaar dat, wanneer de gewraakte preparaten opnieuw worden beoordeeld, deze in de helft der gevallen toch carcinomateuze cellen blijken te bevatten. Ook kan het voorkomen dat bij klinisch invasieve carcinomen de uitstrijk zeer weinig cellen bevat die ook nog een normaal aspect hebben, of dat de uitstrijk een sterke bijmenging met erythrocyten vertoont. Zij wijst op de valkuil dat een negatieve uitstrijk, ondanks klinische verdenking, doet afzien van (een verwijzing voor) nader onder-

zoek.³⁴ Overigens zijn de getallen vaak klein en moet worden gewezen op de beperkingen van retrospectief onderzoek.

Blijkens een uitvoerig literatuuroverzicht is de kans op een ICC binnen een jaar na een negatieve uitstrijk uiterst gering, in de orde van 1 op 20 à 50.000.²² De overgrote meerderheid (80 à 90 procent) van de incidentie van en sterfte aan cervixcarcinoom, geregistreerd in omschreven gebieden met een screeningsprogramma, doet zich voor bij vrouwen die nooit een uitstrijk hebben laten maken.³⁵⁻³⁷

De mogelijkheid van een snel groeiende variant moet worden opengelaten, maar hierbij gaan de gedachten allereerst uit naar de (sporadische) gevallen van ICC op zeer jeugdige leeftijd.³⁴

Samenvattend kan het volgende worden geconcludeerd:

- De genese van het plaveiselcelcarcinoom van de cervix uteri volgt een sequentiepatroon via toenemende graden van dysplasie en een in situ stadium.
- De progressiekans neemt sterk toe met de graad van het voorstadium en met de leeftijd van de vrouw waarbij het betreffende stadium voor het eerst wordt waargenomen.
- Regressie naar normaal is voornamelijk beperkt tot jeugdige leeftijdsgroepen en lichtere graden van dysplasie, terwijl na regressie een versterkte neiging tot dysplastische veranderingen blijft bestaan.
- De gemiddelde verblijfsduur van dysplasie ligt in de orde van vijf à tien jaar en van CIS in de orde van vijftien à twintig jaar.
- Overtuigende argumenten voor het bestaan van een snel groeiende variant, die niet tijdig detecteerbaar en niet effectief te behandelen is, ontbreken vooralsnog.

De lange duur van de voorstadia is een bijzonder gunstige conditie voor screening. Het nog steeds toenemend inzicht in het natuurlijke beloop kan de screeningscondities verder optimaliseren. Voorts is CIS zeer effectief te behandelen. Het aantal „recidieven” (CIS of ICC) na behandeling wegens CIS is gering.³⁸ Blijkens recente gegevens uit British Columbia is de recidiefkans na behandeling met conisatie 5,3 promille (follow-up 2.448 vrouwjaren) en na behandeling met hysterectomie zelfs 0,9 promille (13.436 vrouwjaren).²⁰ Dit risiconiveau is vergelijkbaar met dat van een „normale” populatie vrouwen.

Vergelijking bij screeningsprogramma's

Uit vergelijkingen van de incidentiecijfers voor ICC blijkt dat deze bij participanten aan screeningsprogramma's ongeveer 85 procent lager liggen dan bij non-participanten.^{20 39 40} Guzick weerlegt voor een deel de kritiek op de hier gehanteerde vergelijking.⁹ Ondanks de kritiek die desalniettemin mogelijk blijft, moet een dergelijk verschil in incidentie (factor 5 à 8) worden opgevat als een zeer suggestief gegeven. Het verschil in sterfttekans bedraagt zelfs een factor 10.³⁶

De veranderingen die optreden wanneer screening in een bepaald gebied ingang heeft gevonden, kunnen worden afgemeten aan verschillende parameters:

- verschuiving in de verdeling naar klinisch stadium;
- verschuiving in de leeftijdsverdeling;
- trends in de incidentiecijfers van ICC;
- trends in de sterftcijfers.

Verschuiving in de verdeling naar klinisch stadium

Een gunstiger verdeling van ICC naar stadium is te beschouwen als een van de eerste aanwijzingen voor het succes van een screeningsprogramma. Te verwachten is dat de incidentiecijfers van de meest ernstige stadia afnemen, terwijl die van de meest gunstige stadia, vooral het micro-invasieve carcinoom en het occult invasieve carcinoom (die gewoonlijk asymptomatisch zijn en zonder screening praktisch nooit worden ontdekt) aanvankelijk zullen toenemen. Dit kan dan resulteren in een verschuiving naar links (stadium I). Een dergelijke verschuiving is inderdaad gedocumenteerd.^{2 41-43}

Nu kan in de loop van een screeningsprogramma deze proportionele verdeling in steeds sterkere mate worden bepaald door carcinomen in een vergevorderd stadium die merendeels afkomstig zijn van een „harde kern” van non-participanten. Een screeningseffect kan dan ook op realistischer wijze worden beoordeeld aan de hand van het beloop van leeftijdspecifieke incidentiecijfers naar klinisch stadium. Aldus kon in IJsland een duidelijke afname worden aangetoond voor de hogere stadia en een tijdelijke toename voor stadium I (dat ook het micro-invasieve carcinoom omvat!)^{36 44}

Verschuiving in de leeftijdsverdeling

Een verschuiving naar rechts in de leeftijdsverdeling van vrouwen bij wie een

ICC wordt vastgesteld, is eveneens een vroege aanwijzing voor de effectiviteit van een screeningsprogramma. Dit fenomeen is duidelijk gedocumenteerd in onder meer Louisville, Aberdeen en Finland.^{41 42 45} Deze verschuiving hangt samen met het feit dat screeningsprogramma's in veel mindere mate zijn gericht op de hogere leeftijdscategorieën; daarnaast is er een samenhang met de veroudering van de bevolking.

Trends in de incidentiecijfers van ICC

Guzick geeft op basis van rapportages uit zestien regio's een overzicht van de ontwikkeling van de incidentiecijfers. In alle vijftien gebieden waar screeningsprogramma's reeds jaren tevoren (1947-circa 1965) hun beslag hadden gekregen, blijken de incidentiecijfers na de start van het programma vrij gestaag te zijn gedaald. In de periode voordat de screening op gang kwam en de eerste jaren daarna (toen screening nog geen effect kon hebben), was er in de meeste regio's een stijgende of gelijkblijvende trend; in vijf (Noordamerikaanse) regio's was er tevoren al een dalende trend.⁹ In IJsland bestaat sinds 1964 een screeningsprogramma, dat vanaf 1969 het gehele land bestrijkt. De incidentiecijfers in de oorspronkelijke doelgroep (leeftijd 25-59 jaar) zijn na 1970 met bijna 40 procent gedaald, terwijl vóór 1964 de incidentie toenam.³⁶

In Finland bestaat sinds het begin van de jaren zestig een nationaal screeningsprogramma. In de periode tot 1965, dus voordat het screeningsprogramma effect kon hebben gehad, was er een lichte stijging van de (gestandaardiseerde) incidentiecijfers. Daarna is een forse daling opgetreden van 15 per 100.000 vrouwen (alle leeftijden) in 1965 tot 8 in 1974. De daling was beperkt tot de leeftijdsgroepen beneden de 60 jaar. De screening is gericht op vrouwen van 25-59 jaar. Boven de 60 jaar vertonen de leeftijdspecifieke incidentiecijfers geen verandering.⁴⁶

Trends in de sterftcijfers

Guzick geeft voor twaalf regio's een beeld van de sterfte-ontwikkeling. Na de introductie van screeningsprogramma's is bijna overal een duidelijke daling van de sterfte te zien, terwijl voordien, voor zover hierover gegevens zijn, slechts in twee regio's (beide in de Verenigde Staten) een duidelijk dalende trend aanwijsbaar was. De enige uitzondering wordt gevormd door Engeland en Wales. De (versterkte) sterftedaling zet enkele jaren later in dan de incidentie; dit is ook te verwachten, gezien de

gemiddelde overlevingsduur na de diagnose ICC.⁹

Gardner and Lyon analyseerden de sterfte aan cervixcarcinoom in de Verenigde Staten. De gestandaardiseerde sterftcijfers vertonen van meet af aan een constante daling. Reeds vanaf 1960 wordt aldaar op ruime schaal gescreend en sindsdien is het jaarlijks aantal uitstrijken nog spectaculair toegenomen. Na 1960 konden zij weinig verandering in de reeds dalende trend bespeuren. De correlatiecoëfficiënt voor het verband tussen screeningsintensiteit en sterftedaling bedraagt .97. Over het totaal van de beschouwde periode daalde de sterfte met 45 procent. Een tiende deel hiervan wordt toegeschreven aan het grote aantal hysterectomieën dat, uitgedrukt per 100.000 vrouwen, in de periode 1965-1973 met 48 procent toenam.⁴⁷

In Finland daalden de gestandaardiseerde sterftcijfers van ongeveer 7 per 100.000 vrouwen in de jaren vóór de screening (1953-1960) tot 2,7 in 1976. In 1976 bedraagt de sterfte in de leeftijdsgroepen beneden 45 jaar slechts 10 procent van die in de vijftiger jaren. De leeftijdsgroepen van 45-54 jaar vertoont een daling met 70 procent. Hierboven is de daling minder sterk. De sterftedaling zette echter al in voordat de screening goed op gang kwam, vooral in de jongere leeftijdsgroepen.⁴⁶

In IJsland daarentegen vertoonden de sterftcijfers aanvankelijk een stijgende trend die zich voortzette tijdens de beginjaren van het screeningsprogramma. Sinds 1970 is een meer dan tweevoudige sterftereductie opgetreden onder vrouwen van 25-59 jaar, terwijl er weinig veranderd is in de leeftijdsgroepen boven 59 jaar. Ter verdere ondersteuning van de stelling dat hier sprake is van een onmiskenbaar screeningseffect, gaan de auteurs uitvoerig in op mogelijke tegenwerpingen. Zo is het aantal hysterectomieën gering. Ook kan de sterftereductie niet worden toegeschreven aan verbeterde behandeling. Zij concluderen dat de enige interpretatie die in overeenstemming is met de beschikbare gegevens, is dat de sterfte gedaald is door het afnemend aantal niet gescreende vrouwen.³⁶

Correlatiestudies

Bij de tot nu toe aan de orde gekomen analysemethoden ontbreken controle-groepen. Dit probleem wordt onder-vangen door correlatiestudies, waarbij incidentie- en/of sterftcijfers in verschillende gebieden worden gerelateerd

aan de screeningsintensiteit. Doorgaans wordt de screeningsintensiteit uitgedrukt in relatieve aantallen uitstrijken per populatie. Hierin zijn ook herhalingsuitstrijken begrepen, zodat het getal niet exact het *aantal vrouwen* weergeeft dat in een bepaalde periode een uitstrijk heeft laten maken. Ook om andere redenen² dient de gehanteerde maat doorgaans slechts als indicator van de werkelijke screeningsintensiteit te worden opgevat.

Incidentiecijfers

Cramer vond een positief verband tussen de screeningsintensiteit in de periode 1953-1968 en de procentuele afname van de ICC-incidentie voor zeven steden in de Verenigde Staten.⁴⁸

Boddington rangschikte de vijftien kiesdistricten van Oxford City naar screeningsintensiteit gedurende de periode 1964-1974. Over het algemeen was het incidentiecijfer van ICC lager naarmate de screeningsintensiteit hoger was. Een correlatiecoëfficiënt wordt niet gerapporteerd.⁴⁹

Hakama heeft de ontwikkelingen in de jaren 1943 tot 1978 geanalyseerd in vijf Noordepese landen. Verschillen in screeningsintensiteit en het reeds lang bestaan van landelijke kankerregisters dragen ertoe bij dat de effecten op de incidenties op nationaal niveau goed geanalyseerd kunnen worden. In elk van de landen nemen de (gestandaardiseerde) incidentiecijfers toe tot halverwege de jaren zestig. Deze toename zet zich voort tot het eind van de observatieperiode in Noorwegen, waar slechts voor 5 procent van de bevolking tijdelijk een georganiseerd screeningsprogramma heeft bestaan. In Denemarken (screeningsprogramma's in verschillende regio's vanaf begin jaren zestig, tezamen 40 procent van de bevolking omvattend) daalt de incidentie duidelijk na 1966. Een naar verhouding sterkere daling geven Finland en Zweden te zien, waar met centraal georganiseerde screeningsprogramma's het bereik veel groter is. IJsland, met het meest intensieve screeningsprogramma, vertoont de sterkste daling, terwijl daar vóór het screeningstijdperk de incidentie het sterkst steeg.⁵⁰

De duidelijke samenhang tussen incidentietrends en screeningsintensiteit geeft een overtuigende aanwijzing voor de effectiviteit van screening. Bovendien tonen cohortanalyses aan dat de dalende incidentiecijfers niet kunnen worden toegeschreven aan een generatie-effect (lager risico in jongere ge-

boortecohorten), maar een erg snel in de tijd optredend effect weerspiegelen, dat het best kan worden verklaard door de introductie van screening.

Regionale trends van de incidentie in Denemarken in de periode 1943-1977 werden geanalyseerd door *Lynge*. In regio's met georganiseerde screeningsprogramma's die vóór 1969 waren begonnen, daalde de incidentie aanzienlijk in de leeftijdsgroep van 30-59 jaar vanaf het eind der jaren zestig. Deze daling was over het algemeen geringer of trad later op in regio's zonder georganiseerd programma maar met een minstens even hoge screeningsintensiteit in 1974-75. In regio's zonder programma en met een lage screeningsintensiteit vertoont de incidentie uiteenlopende trends; in de helft der gevallen was er slechts een geringe neiging tot daling bij vergelijking met de jaren zestig en zeventig. De dalende incidentie van cervixcarcinoom bij vrouwen beneden de 60 jaar kan niet worden verklaard door het aantal hysterectomieën.⁵¹

Sterftcijfers

Hill analyseerde gestandaardiseerde sterftcijfers voor baarmoederkanker in 26 landen bij vrouwen van 35-64 jaar. Bij vergelijking van de periode 1955-59 en 1965-69 werd een daling van de sterfte als gevolg van baarmoederhalskanker „erg waarschijnlijk” geacht voor zeven landen. Op een land na (Portugal) bestonden daar reeds enige tijd screeningsprogramma's. In de overige landen waar een dalende trend „mogelijk” of „onwaarschijnlijk” werd geacht, had screening een veel geringere omvang.⁵² Veelzeggender dan een zo globale, vaak door onbetrouwbare doodsoorzaakgegevens en grote transculturele verschillen gehinderde vergelijking zijn analyses binnen een zelfde land of regio.

Cramer verrichtte een trendanalyse binnen de Verenigde Staten. Voor elk van de vijftig continentale staten schatte hij de screeningsintensiteit in de periode 1953-1968. Deze werd gerelateerd aan de procentuele sterftedaling tussen 1950-54 en 1965-69. De correlatiecoëfficiënt bedraagt .27 ($p < .05$). Wanneer veertien dunbevolkte staten buiten beschouwing worden gelaten, verbetert de samenhang tot $r = .60$ ($p < .0005$). Een van de bezwaren is echter dat gebruik gemaakt is van bruto sterftcijfers (veroudering van de bevolking kan een reële sterftedaling maskeren).⁴⁸

Een analyse op kleinere schaal is verricht in Louisville, Kentucky. Daar bestaat vanaf 1956 een screeningsprogramma en was in 1967 meer dan 90

procent van de vrouwen van 20 jaar of ouder minstens eenmaal gescreend. De gestandaardiseerde sterfte per 100.000 vrouwen als gevolg van cervixcarcinoom daalde van 14 in 1953-55 naar 9 in 1965-67; de daling was het sterkst onder vrouwen jonger dan 50 jaar. Daarentegen daalde deze sterfte niet in de rest van Kentucky, waar nog geen screeningsprogramma bestond.⁵³

In de Canadese provincie British Columbia werd in 1949 begonnen met screening en kwam deze tien jaar later goed op gang. Rond 1970 was minstens 80 procent van de vrouwen van 20 jaar of ouder minstens eenmaal onderzocht. In 1967 bedroeg het jaarlijks aantal uitstrijken, als percentage van het aantal vrouwen van 20 jaar of ouder, 41 tegen 19 in de rest van Canada. Verscheidene pogingen om de verschillen in screeningsintensiteit binnen Canada te relateren aan de sterftcijfers, hadden aanvankelijk weinig of geen succes. Later vonden *Miller et al.* een duidelijk verband tussen de screeningsintensiteit in 1966 in de tien provincies en de procentuele daling van de gestandaardiseerde sterftcijfers voor de leeftijdscategorie 30-64 jaar tussen 1960-62 en 1970-72: $r = .72$ ($p < .05$).⁵⁴

Behalve voor de provincies is ook op het niveau van 147 *counties* en kiesdistricten een statistisch significant verband aanwezig. Variabelen ontleend aan gegevens uit de volkstelling, en gekozen op grond van de epidemiologische kennis over het cervixcarcinoom, werden ingevoerd in multivariate analyses, maar bleken een screeningseffect niet te kunnen teniet doen. De indicator voor de screeningsintensiteit en ook de sterfte-maat (uteruscarcinoom) zijn niet geheel optimaal. De onnauwkeurigheid die hiervan het gevolg is, zal echter eerder het werkelijke effect van screening op de sterfte hebben gecamoufleerd dan overtrokken. Ook is niet aannemelijk dat nieuwe therapeutische verworvenheden de sterftereductie kunnen verklaren. De auteurs concluderen dat is aange-toond dat de screeningsintensiteit een belangrijk effect heeft op de sterftereductie, en dat het onwaarschijnlijk is dat dit effect is toe te schrijven aan andere factoren.⁵⁴

Blijkens een latere analyse van de ontwikkelingen in Canada na 1950, met aanvullende gegevens tot 1974, heeft het (tot rond 1972 toenemend) aantal hysterectomieën slechts geringe invloed gehad op de daling van de sterfte aan cervixcarcinoom (zij het wél duidelijk op de sterfte aan het corpuscarcinoom).

De sterkte van de eerder vermelde associatie tussen screeningsintensiteit en procentuele sterftereductie verandert niet na statistische correctie in verband met de hysterectomieën. Na uitbreiding van de analyse met sterftegegevens over de jaren 1974-76 verdwijnt evenwel de associatie met de screeningsintensiteit, met of zonder correctie voor hysterectomieën – dit ondanks het feit dat de dalende sterftetrend zich nog steeds voortzet. Als meest waarschijnlijke verklaring voor het verdwijnen van de associatie brengen de auteurs naar voren dat, wanneer de screeningsintensiteit een bepaald niveau bereikt, een verdere toeneming tot slechts een marginale sterftereductie leidt, omdat meer uitstrijken vooral meer herhalingsuitstrijken betekenen, in plaats van meer vrouwen met een eerste uitstrijk. Deze en andere mogelijke verklaringen vergen nog nader onderzoek.⁵⁵

In Schotland analyseerden *Macgregor and Teper* de sterfteontwikkeling van 1968 tot 1976. In Aberdeen (Grampian) begon men vroeg in de jaren zestig met georganiseerde screening die vooral gericht was op vrouwen van middelbare leeftijd. In Tayside begon het screeningsprogramma bijna tien jaar later; aanvankelijk werden vooral jongere vrouwen bereikt. De leeftijdspecifieke sterftecijfers volgden in de tijd een patroon dat te verwachten is, wanneer screening effect heeft. Ook was de optredende sterftedaling groter dan in de rest van Schotland, waar geen georganiseerde screening plaatsvond.⁵⁶

„Patient control”-onderzoek

In 1979 publiceerden *Clarke and Anderson* de resultaten van een „patient control”-onderzoek in Toronto dat betrekking had op 212 vrouwen met een invasief cervixcarcinoom. Alle vrouwen waren gematched met vijf vrouwen die qua leeftijd en sociale klasse redelijk met hen overeenstemden. Met instemming van alle betrokkenen was vervolgens informatie ingewonnen over alle routine-uitstrijken die in de vijf jaar vóór de diagnosestelling waren gemaakt. Berekend werd dat vrouwen die niet waren gescreend een ongeveer drie maal zo hoog risico op de ontwikkeling van een ICC hadden als vrouwen die wél waren gescreend ($p < .0001$). Verschillende vormen van *bias* konden redelijkerwijs worden uitgesloten.

Een „patient control”-onderzoek kan niet dezelfde overtuigingskracht hebben als een *randomised controlled trial*. Niettemin geeft het persisteren van

hoog significante relatieve risico's in alle uitgevoerde analyses belangrijke steun aan de veronderstelling dat er inderdaad sprake is van een screeningseffect.

Beschouwing

Aan elk van de hier besproken studies kleven in mindere of meerdere mate methodologische problemen die de interpretatie ervan bemoeilijken. De resultaten vertonen evenwel een zeer grote mate van overeenstemming, ongeacht de onderzoeksopzet. Onmiskenbaar is dat er zeer goede bewijzen zijn voor de stelling dat de morbiditeit en mortaliteit als gevolg van baarmoederhalskanker effectief kan worden verminderd door middel van screeningsprogramma's. Alternatieve mogelijkheden, zoals een reeds vóór implementatie van de screening ingezette daling van het risico, verlaging van het risico in jongere generaties, betere sociaal-economische omstandigheden, betere hygiëne, effectievere behandeling of een stijgende hysterectomie-frequentie, blijken maar zeer ten dele of niet het veronderstelde screenings-effect te kunnen „verklaren”.

Een van de conclusies, onlangs geformuleerd door een gemeenschappelijke werkgroep van de International Agency for Research on Cancer en de Wereld Gezondheids Organisatie, luidt:

There is now overwhelming evidence that screening for the pre-cancerous lesions of cervical cancer leads to a major reduction in both incidence and mortality from the disease.

De bevindingen van dit literatuuronderzoek geven geen aanleiding bij de uitspraak van de IARC/WHO-werkgroep vraagtekens te plaatsen. Dit wil niet zeggen dat er in het geheel geen vragen zijn. Deze hebben echter geen betrekking op de vraag óf screening effectief is, maar op de vraag onder welke condities (leeftijdgrenzen, screeningsinterval) screening het meest optimale effect heeft. Elders in dit nummer wordt ingegaan op enkele aspecten van dit vraagstuk.

Naschrift

Na de afsluiting van dit artikel zijn de eerste Nederlandse resultaten bekend geworden. In de proefregio Nijmegen daalde in de leeftijdsgroep 35-54 jaar (de doelgroep van het bevolkingsonderzoek) de incidentie van invasief plaatselijkcarcinoom van rond 20 per 100.000 tijdens de jaren vóór en tijdens de eerste screeningsronde tot minder dan 9 per 100.000 vrouwen per jaar tijdens de tweede screeningsronde. In de andere leeftijdsgroe-

pen traden geen significante veranderingen op. Verder blijkt in de leeftijdsklasse 35-54 jaar de relatieve verdeling naar klinisch stadium gunstiger te zijn, zowel bij vergelijking vóór en na de start van het bevolkingsonderzoek in 1976 (respectievelijk 28 en 37 procent stadium IA), als bij vergelijking van de carcinoomen die buiten en binnen het kader van het bevolkingsonderzoek worden ontdekt (respectievelijk 15 en 57 procent).⁵⁸

- ¹ Sturmans F. Theoretische (on)mogelijkheden van screening op cervixcarcinoom. *Keesings Medisch Archief* 1983.
- ² Task force convened by the Department of National Health and Welfare: Cervical cancer screening programs. The Walton Report. *Can Med Assoc J* 1976; 114: 1003-33.
- ³ Idem. Summary of the 1982 Canadian task force report. *Can Med Assoc J* 1982; 127: 581-9.
- ⁴ Anonymous. Cervical cancer screening: the Pap smear. Summary of an NIH Consensus Statement. *Br Med J* 1980; 281: 1264-6.
- ⁵ Anonymous. American Cancer Society report on the cancer-related health check-up. Cancer of the cervix. *Cancer* 1980; 47: 194-240.
- ⁶ Anonymous. Joint IARC/WHO collaborative programme on the evaluation of screening programmes for cancer of the uterine cervix. Fourth meeting of investigators. Copenhagen: 1983.
- ⁷ Thomas DB. An epidemiologic study of carcinoma in situ and squamous dysplasia of the uterine cervix. *Am J Epidemiol* 1973; 98: 10-28.
- ⁸ Collette HJA. De betekenis van cytologisch onderzoek ter preventie van cervixcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1975; 119: 795-800.
- ⁹ Guzick DS. Efficacy of screening for cervical cancer: a review. *Am J Publ Health* 1978; 68: 125-34.
- ¹⁰ Terris M, Wilson F, Nelson JH. Comparative epidemiology of invasive carcinoma of the cervix, carcinoma in situ, and cervical dysplasia. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 253-7.
- ¹¹ Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 386-93.
- ¹² Stern E. Epidemiology of dysplasia. *Obstet Gynecol Surv* 1969; 24: 711.
- ¹³ Stern E, Neely PM. Dysplasia of the uterine cervix. Incidence of regression, recurrence, and cancer. *Cancer* 1964; 17: 508-12.
- ¹⁴ Clarke EA, Anderson TW. Implications of cervical dysplasia. *Lancet* 1980; i: 1420.
- ¹⁵ Briggs RM. Dysplasia and early neoplasia of the uterine cervix: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1979; 34: 70-99.
- ¹⁶ Barron BA, Richart RM. Statistical model of the natural history of cervical carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1970; 45: 1025-30.
- ¹⁷ Heinzl S, Szalmay G, Jochum H, Roemer V. Observations on the development of dysplasia. *Acta Cytol* 1982; 26: 453-6.

- ¹⁸ Nasiell K, Nasiell M, Vaclavinkova V. Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 609-14.
- ¹⁹ Macgregor JE, Teper S. Uterine cervical cytology and young women. *Lancet* 1978; i: 1029-31.
- ²⁰ Boyes DA. The value of a Pap smear program and suggestions for its implementation. *Cancer* 1981; 48: 613-21.
- ²¹ Peterson O. Spontaneous course of cervical precancerous conditions. *Amer J Obstet Gynecol* 1956; 72: 1063-71.
- ²² Eddy DM. Appropriateness of cervical cancer screening. *Gynecol Oncol* 1981; 12: S168-S 87.
- ²³ Koss LG, Stewart FW, Foote FW, et al. Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix. *Cancer* 1963; 16: 1160-1211.
- ²⁴ Gad C. The management and natural history of severe dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 554-66.
- ²⁵ Albert A. Estimated cervical cancer disease state incidence and transition rates. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 571-6.
- ²⁶ Richart RM, Barron BA. Screening strategies for cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1981; 47: 1176-81.
- ²⁷ Coppleson LW, Brown B. The prevention of carcinoma of the cervix. *Amer J Obstet Gynecol* 1976; 125: 153-9.
- ²⁸ Kinlen LJ, Spriggs AI. Women with positive cervical smears but without surgical intervention. A follow-up study. *Lancet* 1978; ii: 463-5.
- ²⁹ Habbema JDF, Lubbe JThN, Maas PJ van der, Oortmarssen GJ van. Het MISCAN-model: Een nieuwe methode voor evaluatie van bevolkingsonderzoek. Deel I. Bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker. Analyse van de British Columbia Cohort Study. Rotterdam: Instituut voor Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam, 1981.
- ³⁰ Boyes DA, Morrison B, Knox EG, Draper GJ, Miller AB. A cohort study of cervical cancer screening in British Columbia. *Clin Invest Med* 1982; 5: 1-29.
- ³¹ Hakama M, Penttinen J. Epidemiological evidence for two components of cervical cancer. *Brit J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 209-14.
- ³² Evaluatiecommissie inzake de vroege opsporing van cervixcarcinoom (EVAC). Rapport over de 2e ronde van het bevolkingsonderzoek in de proefregio's Nijmegen, Rotterdam en Utrecht. Leidschendam: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1984.
- ³³ Anonymous. Two components of cervical cancer? [Editorial]. *Lancet* 1981; i: 1089.
- ³⁴ Macgregor JE. Rapid onset cancer of the cervix. *Br Med J* 1982; 284: 441-2.
- ³⁵ Spriggs AI, Boddington MM. Protection by cervical smears. *Lancet* 1976; i: 143.
- ³⁶ Johannesson G, Geirsson G, Day N. The effect of mass screening in Iceland, 1965-74, on the incidence and mortality of cervical carcinoma. *Int J Cancer* 1978; 21: 418-25.
- ³⁷ Macgregor JE. Intervals between Pap tests: a compromise. *World Health Forum* 1981; 2: 533-40.
- ³⁸ Hall EV van. De follow-up van vrouwen die behandeld zijn voor een carcinoma in situ van de cervix. *Huisarts en Wetenschap* 1978; 21: 173-5.
- ³⁹ Macgregor JE. Evaluation of mass screening programs for cervical cancer in N.E. Scotland. *Tumori* 1976; 26: 287-95.
- ⁴⁰ Hakama M, Räsänen-Virtanen U. Effect of a mass screening program on the risk of cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 512-7.
- ⁴¹ Christopherson WM, Lundin FE, Mendez WM, Parker JE. Cervical cancer control. A study of morbidity and mortality trends over a twenty-one-year period. *Cancer* 1976; 38: 1357-66.
- ⁴² Macgregor JE, Fraser ME, Mann EMF. Improved prognosis of cervical cancer due to comprehensive screening. *Lancet* 1971; i: 74-6.
- ⁴³ Dickinson L, Mussey ME, Soule EH, Kurland LT. Evaluation of the effectiveness of cytological screening for cervical cancer. *Mayo Clin Proc* 1972; 47: 534-44.
- ⁴⁴ Johannesson G, Geirsson G, Tulinius H. Trends in incidence in Iceland. In: Magnus K, ed. *Trends in cancer incidence; causes and practical implications*. Washington: Hemisphere, 1982.
- ⁴⁵ Timonen S, Nieminen U, Kauraniemi. Cervical screening. *Lancet* 1974; i: 401-2.
- ⁴⁶ Hakama M. Mass screening for cervical cancer in Finland. *UICC Techn Rep Series* 1978; 40: 93-107.
- ⁴⁷ Gardner JW, Lyon JL. Efficacy of cervical cytology screening in the control of cervical cancer. *Prev Med* 1977; 6: 487-99.
- ⁴⁸ Cramer DW. The role of cervical cytology in the declining morbidity and mortality of cervical cancer. *Cancer* 1974; 34: 2018-27.
- ⁴⁹ Boddington MM. Prevalence rates of cervical lesions in specially defined areas. *Tumori* 1976; 62: 319-25.
- ⁵⁰ Hakama M. Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries. In: Magnus K, ed. *Trends in cancer incidence; causes and consequences*. Washington: Hemisphere, 1982.
- ⁵¹ Lynge E. Regional trends in incidence of cervical cancer in Denmark in relation to local smear-taking activity. *Int J Epidemiol* 1983; 12: 405-13.
- ⁵² Hill GB. Mortality from malignant neoplasm of the uterus since 1950. *World Health Stat Rep* 1975; 28: 323-38.
- ⁵³ Christopherson WM, Parker JE, Mendez WM, Lundin FE. Cervix cancer death rates and mass cytologic screening. *Cancer* 1970; 26: 808-11.
- ⁵⁴ Miller AB, Lindsay J, Hill GB. Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. *Int J Cancer* 1976; 17: 602-12.
- ⁵⁵ Miller AB, Visentin, Howe GR. The effect of hysterectomies and screening on mortality from cancer of the uterus in Canada. *Int J Cancer* 1981; 27: 651-7.
- Op vrijdag 7 december 1984 organiseert de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek van het NHG in samenwerking met de Dr. G. J. van Hoytema Stichting in Enschede een cursus over wetenschappelijk onderzoek voor huisartsen, getiteld *Gezond verstand of natte vinger*. Het eerste deel van de cursus bestaat uit zes plenaire voordrachten van 25 minuten en een paneldiscussie; sprekers en panelleden zijn Dr. M. F. Kramer, Prof. dr. H. A. Valkenburg, Prof. Dr. F. J. A. Huygen, Dr. J. Th. M. van Eijk, Prof. dr. C. Boon en W. Meyboom. Na de lunch kunnen de cursisten kiezen uit een tweetal programma's:
- Het kritisch lezen van medische literatuur waarin onderzoeksgegevens worden besproken, met als doel het snel en gericht leren doorgronden van de boodschap en de waarde van het artikel.
 - Het doen van basale oefeningen op het gebied van onderzoek gericht op het vergroten van het inzicht in de eigenschappen van wetenschappelijk onderzoek in de huisartspraktijk.
- Dit deel van de cursus vindt plaats in groepjes van tien tot vijftien deelnemers.
- Inlichtingen en aanmelding: Secretariaat Van Hoytema Stichting, Postbus 89, 7500 AB Enschede; telefoon 053-892922.