

**VAN VACCINATIE
EN SCREENING
TOT ZELFAFNAME...**

NOG VEEL WERK OM

**BAARMOEDERHALS-
KANKER**

DE WERELD UIT TE HELPEN

Pauline de Wursterberger, op basis van een interview met prof. Marc Arbyn (Sciensano; UGent)

Marc Arbyn is dokter in de geneeskunde, hoofd van de Eenheid Epidemiologie van het Kankercentrum (Sciensano) en professor aan de Universiteit van Gent. Hij is actief in de preventie en behandeling van kankers veroorzaakt door HPV. Nadat hij tien jaar voor Artsen Zonder Grenzen in Afrika werkte, keerde Marc Arbyn terug naar Europa om zich toe te leggen op wetenschappelijk onderzoek. Zijn voornaamste werkterreinen zijn systematische reviews, Cochrane-reviews en meta-analyses in het domein van het HPV-vaccin en de screening, alsook de diagnose en de behandeling van baarmoederhalskanker. Marc Arbyn heeft eveneens belangstelling voor de evolutie en de ruimtelijke analyse van de incidentie en mortaliteit van kanker.

Tijdens dit gesprek beantwoordt hij al onze vragen over de weg die in België nog moet worden afgelegd om baarmoederhalskanker en het virus dat de ziekte veroorzaakt (humaan papillomavirus of HPV) beter te bestrijden. Van een betere vaccinatie en een andere screeningstechniek tot de invoering van zelfafname... Allemaal pistes die de onderzoeker op tafel legt.



Marc Arbyn

Figuur 1:

Gevallen of overlijdens/100.000 vrouwen-jaren.

Arbyn M, Weiderpass E, et al. The Lancet Global Health 2020;8(2):e191-e203.

Zal baarmoederhalskanker verdwijnen in België en de rest van de wereld?

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft opgeroepen om baarmoederhalskanker volledig uit te schakelen. Om te zakken naar het kritische niveau van minder dan vier gevallen per 100.000 vrouwen per jaar, moeten we drie doelstellingen halen: ten minste 90% van de meisjes vaccineren voor de leeftijd van 15 jaar, 70% van de vrouwen screenen met een hoge-precisietest en 90% van de vrouwen met een positieve test (precancereuze letsels) of met kanker behandelen.

In België is er nog veel werk aan de winkel. Alleen al wat het screeningspercentage betreft, zitten we zowel in het noorden als in het zuiden van ons land nog ver van de door de WHO aanbevolen doelstelling van 70%.

In Europa zijn de incidentie en de mortaliteit het hoogst in de Oost-Europese landen. De zwaarst getroffen landen in de rest van de wereld zijn de landen van Afrika ten zuiden van de Sahara, Centraal-Amerika, de Caraïben, Zuidoost-Azië en verschillende eilandengroepen in Oceanië (1). De laagste incidentie en mortaliteit zien we daarentegen in het Middellandse Zeegebied, Noord-Afrika en West-Azië omdat daar ook minder HPV's zijn. Als we kijken naar de prevalentie van het virus in Europa, Noord-Amerika, Australië en Nieuw-Zeeland, is het duidelijk dat de incidentie- en mortaliteitspercentages zonder screening nog een stuk hoger zouden liggen.

Waar zit België op de Europese schaal?

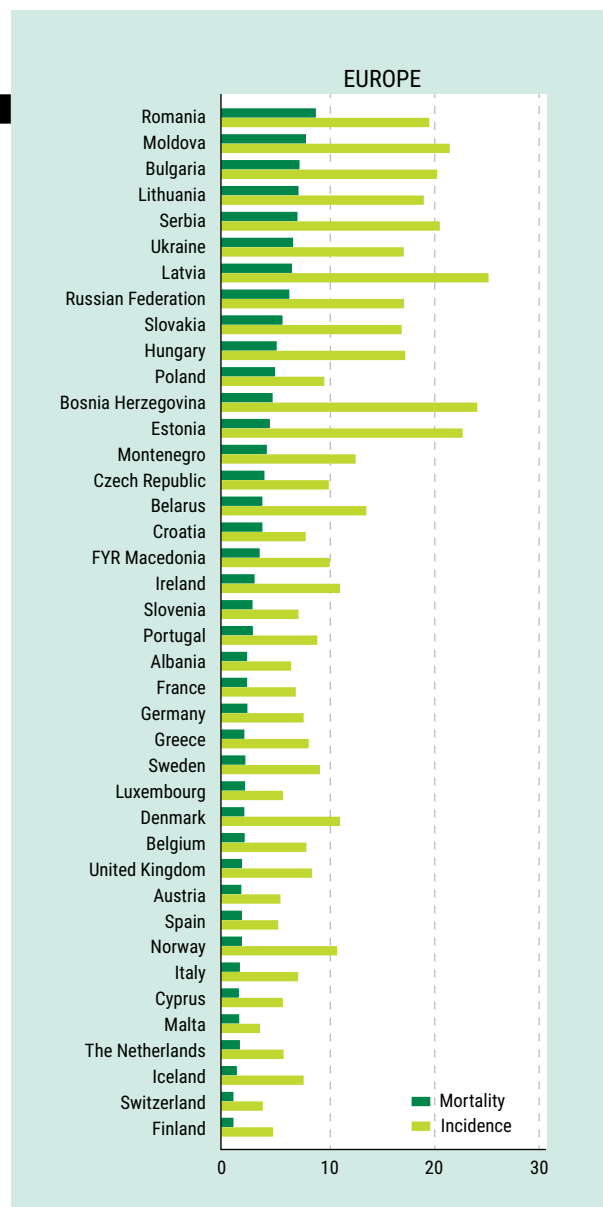
Als we nagaan waar ons land staat ten opzichte van de andere Europese landen, dan zien we dat België tussen Denemarken en Engeland ligt, in het laatste derde deel op het vlak van incidentie en mortaliteit (Figuur 1).

Welk voorbeeld moeten we volgen?

Australië! Dat land startte al heel vroeg met vaccineren en heeft een uitstekende vaccinatiegraad bereikt. Ook het screeningsprogramma werkt heel goed en de kwaliteit ervan wordt prima opgevolgd. Australië is ook pionier in dit domein want het land had de middelen om ook jongens op te nemen in zijn vaccinatieprogramma. Andere goede leerlingen? Die vinden we dichterbij ons, zoals Nederland en de Scandinavische landen.

Welke mogelijkheden zijn er volgens u om de strijd tegen deze vorm van kanker vooruit te helpen?

Als we de evolutie van de cijfers van de laatste decennia in Europa in detail bekijken, kunnen we twee dingen besluiten. We zien een aanzienlijke daling van de incidentie in landen zoals Finland of Denemarken, waar in de jaren 1970 een doeltreffende screening werd ingevoerd. In het



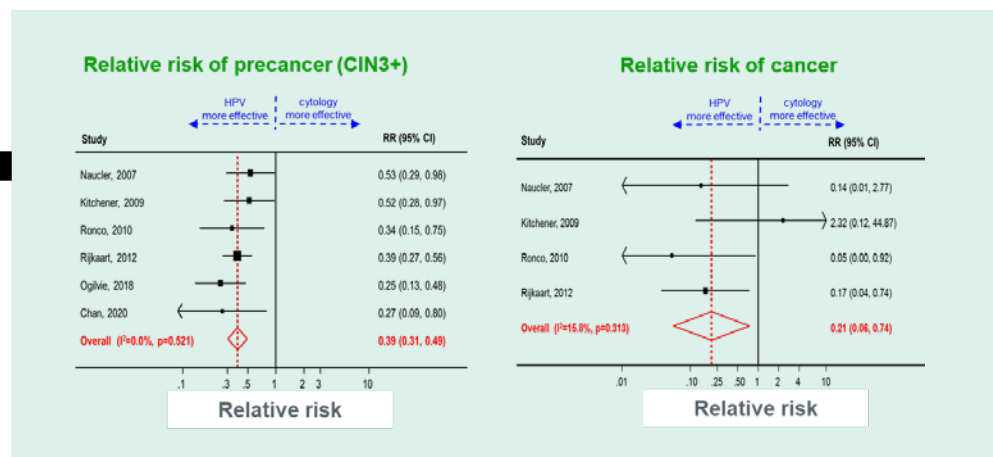
begin van de jaren 2000 is die daling echter stilgevallen en zijn de cijfers opnieuw lichtjes gaan stijgen in de meeste landen met een goede screening. De oorzaken hiervan zijn heel duidelijk: de blootstelling aan het HPV is groter, het aantal deelnemers aan het screeningsprogramma neemt af en ook de cytologische screening is gedaald naar een plateau. We zien dus drie grote pijlers: betere vaccinatieprogramma's, de cytologische screening vervangen door de HPV-test en de invoering van zelfafname.

Laten we die drie punten even apart overlopen. Beter vaccineren, hoe gebeurt dat?

Vlaanderen heeft een zeer goede vaccinatiegraad. Meer dan 85% van de meisjes en jongens werd gevaccineerd tijdens hun eerste jaar in het secundair onderwijs. Wallonië en Brussel zijn nog ver verwijderd van de vaccinatiegraad van 90% tegen de leeftijd van 15 jaar die de WHO aanbeveelt. Een mogelijke oplossing? De impact van de

Figuur 2:

Samenvatting van de grote gerandomiseerde onderzoeken waarin de virologische screening wordt vergeleken met de cytologische screening.



vaccinatiecampagnes in scholen verhogen. Want daar gebeurt het. We zouden bijvoorbeeld een tweede vaccinatiecampagne op school kunnen organiseren, op een iets latere leeftijd. Zo geven we de jongeren die de eerste vaccinatiecampagne op 13-14 jaar zouden hebben gemist gedurende een paar jaar de kans om zich alsnog te laten vaccineren rond hun zestiende. Daarnaast zouden we het discours van de vaccinatietegenstanders moeten stoppen.

Waarom het type screening veranderen?

In januari 2015 publiceerde het KCE (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg) een rapport over de opsporingstechniek van baarmoederhalskanker (2). In het rapport wordt aangeraden om het cytologische uitstrijkje (Pap-test) te vervangen door de HPV-test die doeltreffender is en het DNA van het virus opspoort. Zeven jaar later is het uitstrijkje in België echter nog steeds de geldende norm. Ook de WHO is voorstander van het gebruik van een gevalideerde HPV-test. Het is ons team dat het validatiesysteem van de testen invoerde. Dat systeem wordt vandaag wereldwijd gebruikt.

Wat is het verschil tussen een HPV-test en een cytologisch uitstrijkje?

De Pap-test is een cytologisch uitstrijkje dat momenteel door een huisarts of gynaecoloog wordt genomen. Dat staal wordt naar het cytologische laboratorium gestuurd. De cytoloog moet het glaasje met de cellen analyseren onder de microscoop en gaat op zoek naar aangetaste cellen. De HPV-test daarentegen is een moleculaire test.

Waarom zou de HPV-test doeltreffender zijn?

Het resultaat van het cytologische uitstrijkje wordt verkregen met het menselijke oog en hangt af van de vaardigheden en inspanning van de cytoloog. Op een glaasje met honderdduizenden cellen moet hij soms maar een paar abnormale cellen onderscheiden. Een diagnose die afhankelijk is van menselijke zintuigen kan niet perfect zijn. De HPV-test is een geautomatiseerde test. De machine geeft het antwoord. Deze test is dus meer gestandaardiseerd en betrouwbaarder.

In onze meta-analyse die in 2012 werd gepubliceerd en in 2021 werd bijgewerkt, konden we de doeltreffendheid van de HPV-test aantonen (Figuur 2) (3). De studie is een samenvatting van de grote gerandomiseerde onderzoeken waarin de virologische screening wordt vergeleken met de cytologische screening. We berekenden het relatieve risico om een voorstadium van kanker (linkse grafiek) of kanker (rechtse grafiek) te ontwikkelen bij vrouwen met een negatieve HPV-test, vergeleken met vrouwen met een negatieve cytologie. Als de twee tests dezelfde performantie hadden, bedroeg het relatieve risico 1. Alle studies kregen echter systematisch een relatief risico onder 1, wat erop wijst dat de screening met een HPV-test doeltreffend is. Samengevat? Een negatieve HPV-test betekent dat het risico om een voorstadium van baarmoederhalskanker of baarmoederhalskanker te ontwikkelen significant lager is dan bij een negatieve Pap-test.

Heeft de HPV-test nog andere voordelen?

Ja, de HPV-test kan worden uitgevoerd op stalen die vrouwen zelf afnemen. Vrouwen kunnen dus stalen opsturen die ze thuis zelf hebben afgenomen. Een ander voordeel is de tijd tussen de screenings. Een cytologische test moet om de drie tot vijf jaar worden herhaald. Bij een HPV-test is dat vijf jaar of langer.

Wat is zelfafname precies en hoe kan het de screening verbeteren?

Een HPV-test kan worden uitgevoerd op een vaginaal staal dat door de vrouw zelf wordt afgenomen. We kunnen een HPV-test zelfs uitvoeren op een urinestaal. In sommige Europese landen is er al een aanbod van zelfafnamekits (Denemarken, Finland, Frankrijk, Nederland en Zweden). De doeltreffendheid van de HPV-tests op een zelf afgenomen staal werd aangetoond in een van onze studies (VALHUDES): we zien zeer weinig verschil op het vlak van sensitiviteit en specificiteit tussen een zelf afgenomen staal en een staal dat door een arts wordt afgenomen (Tabel 1). In vergelijking met een door een arts afgenomen staal draagt de relatieve sensitiviteit van de HPV-test via PCR-test op een zelf afgenomen staal immers 0,99 met een betrouwbaarheidsinterval van 1. In theorie is een cytologisch

Tabel 1:

De nauwkeurigheid van de test om HPV op te sporen via zelf afgenomen stalen met behulp van een gevalideerde PCR-test is vergelijkbaar met die van stalen die worden afgenomen door een clinicus: de sensitiviteit en specificiteit liggen zeer dicht bij 1.

Arbyn M, Smith SB, et al. BMJ 2018;363:k4823.

Assay	Outcome	No of studies	Ratio (95% CI)	
			Sensitivity	Specificity
PCR	CIN2+	17	0.99 (0.97 to 1.02)	0.98 (0.97 to 0.99)*
	CIN3+	8	0.99 (0.96 to 1.02)	0.98 (0.97 to 0.99)*

onderzoek mogelijk bij een zelf afgenomen staal, maar de sensitiviteit en de specificiteit zijn ontoereikend.

Uit een meta-analyse uit 2018 blijkt dat het deelnamepercentage hoger ligt wanneer de herinneringsbrief voor de screening een zelfafnamekit bevat (5). Een recente kleine studie in België toonde bovendien aan dat dat deelnamepercentage nog verder toeneemt wanneer de zelfafnamekit tijdens een raadpleging wordt aangeboden door een huisarts (6). Dat zijn bemoedigende resultaten om de screening nog verder te verbeteren.

Bestaat er maar één HPV-test?

Nee, er bestaan enkele honderden HPV-tests maar slechts elf tests werden gevalideerd door ons validatiesysteem (4).

Zijn bepaalde landen al overgeschakeld op de screening via een HPV-test?

In 2015 – het jaar waarin het rapport van het KCE werd gepubliceerd – was België in Europa een van de pioniers op het vlak van het aanbieden van screenings via een HPV-test. Vandaag hebben veel Europese landen de HPV-test al ingevoerd als enige screeningstechniek of als ‘co-testing’, naast het cytologische uitstrijkje. Als we Europa en het Verenigd Koninkrijk meer in detail bekijken, dan zien we dat vijftien landen de overstap naar de HPV-test al hebben gemaakt en vier landen zijn overgeschakeld op co-testing. Acht landen werken aan een plan om de HPV-test in te voeren (waaronder België) en zes landen blijven bij de cytologische uitstrijkjes. Vandaag heeft België dus een achterstand in te halen!

Wat is er nodig voor een verandering?

Het onderwerp moet weer op tafel! De gesprekken waren enkele jaren geleden begonnen maar zijn stilgevallen door de politieke context en daarna door de gezondheids-crisis (covid-19). De verschillende actoren moeten opnieuw rond de tafel om de invoering te bespreken.

Welke rol kan de huisarts spelen?

Hij zou meisjes en jongens kunnen vertellen over de vaccinatiecampaagnes in scholen en vrouwen tussen 25 en 64 kunnen herinneren aan het belang van screening. Of misschien kan hij hen op een dag ook wel een zelfafnamekit overhandigen? Wie weet...

Samen met de Universiteit van Gent, alle departementen Algemene geneeskunde van de Vlaamse universiteiten, het Centrum voor Kankeropsporing (CvKO) en het Kankerregister werkt ons team aan de opstart van een studie om het Brusselse testproject van dokter Cornet (de verdeling van zelfafnamekits tijdens de raadplegingen) op grotere schaal te reproduceren. We kregen al een financiering van Kom op tegen Kanker en tientallen huisartsen zullen bij het project betrokken zijn.

Waarover gaan uw onderzoeken momenteel?

Ons team is momenteel actief op verschillende vlakken: de uitbreiding van de validatiesystemen van de HPV-tests voor zelfafnames, de uitwerking van methodes om de vaccinatie- en screeningsgraad te verhogen, de verbetering van systemen om gegevens te verzamelen om zo de impact van preventie op de incidentie en de mortaliteit van kanker door het HPV te beoordelen en tot slot de samenwerking met verschillende internationale instellingen om guidelines op te stellen die gebaseerd zijn op wetenschappelijke gegevens en zijn aangepast aan het risicoprofiel van de vrouwen. Op die manier dragen we ons steentje bij aan het initiatief van de WHO om de incidentie van baarmoederhalskanker te verlagen en de ziekte zo in de categorie van zeldzame aandoeningen te krijgen. ■

Meer weten?

Volg het werk van het Kankercentrum op Twitter of op de website www.e-cancer.be.

Referenties

1. Arbyn M, Weiderpass E, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health* 2020;8(2):e191-e203.
2. Rapport KCE-238: Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening, 2015.
3. Arbyn M, Ronco G, et al. Vaccine 2012, updated for IARC Handbook for cervical cancer screening: 2022;vol 18.
4. Arbyn M, Simon M, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1083-95.
5. Arbyn M, Smith SB, et al. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823.
6. Peeters E, Cornet K, et al. Efficacy of strategies to increase participation in cervical cancer screening: GPs offering self-sampling kits for HPV testing versus recommendations to have a pap smear taken - A randomised controlled trial. *Papillomavirus Res*. 2020;9:100194.