



Welke impact heeft de HPV-zelftest op de detectie van precancereuze letsels van de baarmoederhals en op de deelname van onderscreende vrouwen?

Referentie

Arbyn M, Smith SB, Temin S, et al; Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self-samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823. DOI: 10.1136/bmj.k4823

Duiding

Justine Diehl, docteur en médecine interne en dernière année de Santé Publique, rattachée au CHU de Caen

Het oorzakelijke verband tussen het papillomavirus (HPV) en het optreden van baarmoederhalskanker is algemeen aanvaard (1). De HPV-test, bestaande uit het detecteren van het virus-DNA op een staal genomen ter hoogte van de cervix, is opgenomen in het screeningsalgoritme voor cervixkanker. Gezien de lage participatie van vrouwen in België (de totale dekking is ongeveer 60%) is het zoeken naar hefboomen om de deelname aan screening te bevorderen van essentieel belang (2). De meeste vormen van kanker komen voor bij vrouwen die nooit gescreend zijn of die niet deelnemen aan routinematige screening (3,4).

Om die reden publiceerde Minerva in 2015 een duiding van een observationeel onderzoek met 3 cohorten, waaruit bleek dat zelfafname voor de detectie van een HPV-infectie ter hoogte van de cervix gecombineerd met een intensieve educatie het deelnamepercentage aan screening verhoogde (5,6). De deelname bleek niettemin vooral toegenomen in de groep vrouwen die al regelmatig cervixuitstrijkjes liet nemen; de vrouwen uitgesloten van screening werden dus onvoldoende bereikt. De studie vertoonde bovendien significante methodologische tekortkomingen, waardoor er geen reden was om de toen geldende aanbevelingen in twijfel te trekken.

Tegenwoordig wordt aangenomen dat de responsgraad voor HPV-tests hoger ligt wanneer zelfafnamesets naar patiënten worden gestuurd, in plaats van de patiënten uit te nodigen via een standaardbrief of herinnering (7,8). Ook weten we dat wanneer de signaalamplificatietechniek (in plaats van een PCR) wordt gebruikt om hoogrisico-HPV-DNA (hrHPV-DNA) te detecteren op zelf afgenomen stalen, de test minder gevoelig en minder specifiek is dan op stalen die door een arts zijn afgenomen (9). Ter herinnering: de signaalamplificatietechniek is gebaseerd op de hybridisatie, in een vloeibaar medium, van de HPV-sequenties met behulp van DNA-probes. De hybriden komen vervolgens tot uiting door de antihybrideantilichamen en de alkalische fosfatase, wat men signaalversterking noemt. De reactie wordt vervolgens gedetecteerd via chemiluminescentie. De op PCR gebaseerde tests bestaan uit gerichte replicatie van HPV-DNA in vitro, met behulp van oligonucleotide primers. De 'proliferatie' van het aldus verkregen DNA wordt meestal ook gedetecteerd door chemiluminescentie (10).

De meerwaarde van deze nieuwe **meta-analyse** van Marc Arbyn (van het Belgisch Kanker Instituut) ligt in het feit dat ze onze kennis op dit gebied bijspijkt (11). Het doel ervan was na te gaan wat de intrinsieke performantie is van de tests voor de detectie van hoogrisico-HPV op zelf afgenomen stalen en wat de doeltreffendheid is van strategieën gebaseerd op zelfafname om de groep onderscreende vrouwen te bereiken.

Deze update van de meta-analyse omvat 56 diagnostische evaluatiestudies en 25 RCT's. De RCT's vergelijken een interventie – uitnodiging per post naar alle vrouwen, uitnodiging voor aanvraag van een zelfafnameset, campagnes gericht naar de algemene bevolking of campagne aan huis – met een controlegroep waarin vrouwen worden uitgenodigd of herinnerd om zich te laten screenen via staalafname door een arts.

De resultaten tonen aan dat de op PCR gebaseerde HPV-tests even gevoelig zijn op stalen bekomen via zelfafname als op stalen afgenomen door een arts in het detecteren van CIN 2- of CIN 3-letsels: gepoolde **relatieve sensibeleit** (pooled relative sensitivity) van 0,99 met 95% BI van 0,97 tot 1,02. Anderzijds blijkt uit de resultaten van de signaalamplificatietechniek dat de gevoeligheid van de zelf afgenomen stalen minder groot is dan van de stalen afgenomen door artsen: gepoolde ratio van 0,85 met 95% BI van 0,80 tot 0,89. De specificiteit van de tests om een CIN 2-letsel uit te sluiten, is in ieder geval lager bij zelfafname: 2% minder (PCR) of 4% minder (signaalversterking) specifiek dan op stalen afgenomen door artsen.

De acties waarbij vrouwen zelf een zelfafnameset moesten aanvragen, zijn statistisch niet doeltreffender dan een uitnodigingsbrief (bij intention-to-treat is de relatieve deelname 1,22 met 95% BI 0,93 tot 1,61). Het rechtstreeks

aanbieden van een zelfafnameset aan onderscreende vrouwen resulteert wel in een hoge participatiegraad van meer dan 75%. Men stelt, minstens in intention-to-treat, een relatieve deelname vast van ongeveer 2, ongeacht het soort actie: uitnodiging via post naar alle vrouwen (gepoolde **relatieve deelname** of pooled relative participation van 2,33 met 95% BI van 1,86 tot 2,91), campagnes gericht naar de algemene bevolking (relatieve deelname van 2,58 met 95% BI van 1,67 tot 3,99) of aan huis (relatieve deelname van 2,01 met 95% van 0,66 tot 6,15). Deze goede resultaten gaan helaas gepaard met een sterke **heterogeniteit** tussen de studies (I^2 -test >95%).

Besluit

Wanneer de PCR-techniek wordt toegepast, zijn de HPV-tests op zelf afgenomen stalen even gevoelig, maar iets minder specifiek, als op stalen afgenomen door artsen. Om de doorgaans onvoldoende gescreende vrouwen te bereiken, is de strategie om vrouwen zelfafnamesets aan te bieden meestal doeltreffender dan alleen een uitnodiging sturen. Maar zelfafnamesets zijn ook veel duurder (12), met zeer wisselende responspercentages naargelang verschillende parameters eigen aan de organisatie en de aard van deze acties. Voordat screeningsstrategieën via zelfafname op grotere schaal worden gepromoot, zijn pilootstudies nodig die de 'uptake' van de populatie en de extrapoleerbaarheid van dergelijke maatregelen onder de loep nemen.

Voor de praktijk

Wat de werkzaamheid van de HPV-test betreft, stelt deze nieuwe studie de aanbevelingen van de KCE-richtlijn ter zake (2015) niet in vraag (2). De studie geeft aan dat "de hrHPV-DNA-test de cytologische test (Pap-test) zou moeten vervangen als voorkeurscreeningstest voor de detectie van baarmoederhalskanker. Deze test biedt vanaf 30 jaar inderdaad een betere bescherming tegen deze kanker dan de cytologische test. Bij vrouwen jonger dan 30 jaar moet screening door middel van cytologie (Pap-test), gevolgd door triage via de hrHPV-test, zoals momenteel wordt aanbevolen in België, worden voortgezet."

Referenties

1. Stichting tegen kanker. Vaccinatie tegen HPV en baarmoederhalskanker. Url: <https://www.kanker.be/kankerpreventie/zich-laten-vaccineren/vaccinatie-tegen-hpv-en-baarmoederhalskanker>
2. Arbyn M, Haelens A, Desomer A, et al. Welke screening voor baarmoederhalskanker? – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2015. KCE Reports 238As. D/2015/10.273/14.
3. IARC. Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 10, IARC Press, 2005.
4. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice - Second edition. OMS, 2017.
5. Baay M, Verhoeven V. HPV-detectie doeltreffender dan conventionele cytologie voor cervixkankerscreening? *Minerva* 2011;10(2):21-2.
6. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-57. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70360-2
7. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, et al. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 2015;51:2375-85. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.006
8. Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Can J Public Health* 2013;104:e159-66.
9. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15:172-83. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70570-9
10. Riethmuller D, Ramanah R, Prétet JL, et al. HPV : actualités. Place du génotypage et des ARN messagers. Extrait des mises à jour en Gynécologie Médicale. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 33èmes journées nationales, Paris, 2009.
11. Arbyn M, Smith SB, Temin S, et al; Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self-samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823. DOI: 10.1136/bmj.k4823
12. Rossi GP, Marsili LM, Camilloni L, et al; Self-Sampling Study Working Group. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomised controlled trial (ISRCTN96071600). *Br J Cancer* 2011;104:248-54. DOI: 10.1038/sj.bjc.6606040