

H P V - D E T E C T I E O P Z E L F A F G E N O M E N V A G I N A A L
M A T E R I A A L : A L T E R N A T I E F V O O R H E T U I T S T R I J K J E ?

Vergelijking van HPV-prevalentie in vagina en cervix

M. BAAY, V. VERHOEVEN, K. WOUTERS

Het causaal verband tussen persisterende HPV-infecties en het ontstaan van baarmoederhalskanker is intussen bewezen. Screenen is belangrijk, maar het rendement wordt sterk beperkt door de lage sensitiviteit van het klassieke uitstrijkje en de gebrekkige participatie van vrouwen. Er is bijgevolg nood aan een meer sensitieve en voor vrouwen minder belastende test. Deze studie vergeleek de HPV-prevalentie in vagina en cervix na afname door de arts en diende als voorloper van een onderzoek naar de geschiktheid van zelfafgenomen van vaginaal materiaal voor HPV-detectie.

I n l e i d i n g

Er zijn vele redenen om naar baarmoederhalskanker te screenen: (1) het is op wereldvlak een veelvoorkomende kanker, (2) de preklinische fase kent een hoge prevalentie, (3) baarmoederhalskanker is geassocieerd met een ernstige morbiditeit en mortaliteit, (4) de preklinische fase is lang detecteerbaar, (5) detectie in de preklinische fase garandeert een betere behandeling en (6) er bestaat een effectieve screeningstest. Vroegdiagnostiek gebeurt momenteel door het microscopisch opsporen van morfologisch afwijkende cellen in een uitstrijkje van baarmoederhalsepitheel (het klassieke uitstrijkje of het uitstrijkje met de dunnelaagtechniek). Het rendement van screening wordt echter sterk beperkt door de lage sensitiviteit van de cytologie (ongeveer 60%). Vele uitstrijkjes zijn dus fout-negatief. Bovendien is de gebrekkige participatie een probleem: er worden te weinig vrouwen gescreend (en wie gescreend wordt, wordt dat bovendien te vaak), terwijl cervixtumoren in meerderheid worden gedetecteerd bij vrouwen die niet of niet afdoend waren gescreend¹. Screening kan efficiënter, mits een meer sensitieve diagnostische test die tegelijkertijd minder belastend is voor de patiënt.

De causale rol van hoogrisicotypen van humaan papillomavirus (HPV) bij het ontstaan van baarmoederhalskanker is in ruime mate aangetoond. Uit een internationale studie van meer dan 1 000 cervixcarcinomen uit 22 landen verspreid over heel de wereld, bleek dat in 93% van alle tumoren HPV-DNA aanwezig was². Recent opvolgonderzoek van HPV-negatieve carcinomen uit voornoemde studie toon-

de aan dat dankzij optimalisatie van de methodiek zelfs 99,7% van alle carcinomen HPV-DNA bevat³.

De meerderheid van HPV-infecties geneest spontaan en gaat gepaard met regressie van eventueel ontstane laesies. Welke factoren de genezing van HPV-infectie beïnvloeden, is nog onvoldoende bekend. Wel weet men dat de persisterende aanwezigheid van HPV een belangrijke voorspeller is voor de progressie van epitheliale afwijkingen tot carcinoom⁴. Baarmoederhalskanker kan met recht worden gezien als een laattijdige en zeldzame complicatie van een persisterende HPV-infectie.

Onlangs werd gesuggereerd dat voor HPV-detectie ook zelfafgenomen vaginaal materiaal kan worden gebruikt. Uit verschillende onderzoeken bleek (bij beperkte groepen vrouwen) een goede correlatie te bestaan tussen een door de patiënte zelfafgenomen vaginaal staal en een door de arts afgenomen cervicaal staal voor HPV-detectie⁵⁻⁹. Eerder onderzoek in verband met Chlamydia screening bracht aan het licht dat de drempel voor het zelf afnemen van vaginaal materiaal in de huisartsenpraktijk laag is, en dat vrouwen deze procedure verkiezen boven een afname door de arts¹⁰.

De combinatie van een weinig invasieve afname en een zeer sensitieve test opent nieuwe perspectieven voor baarmoederhalskankerscreening, zowel in de geïndustrialiseerde wereld als in de ontwikkelingslanden.

Deze studie vergeleek de HPV-prevalentie in vagina en cervix na afname door de arts en diende als voorloper van een veldstudie met daadwerkelijke zelfafname.

M e t h o d e

Deelnemers aan de studie werden gerekruteerd via huisartsenpraktijken in de stad Antwerpen (n=96) en het Gezondshuis Antwerpse Prostitutie (n=63). Het studieprotocol werd goedgekeurd door de medisch-ethische commissie van de Universiteit Antwerpen. De arts nam eerst een vaginaal staal met een veger in kunststof en daarna, na insertie van een speculum, een cervicaal staal met een Cervex-Brush®. Na DNA-isolatie werd de GP5+/6+ PCR uitgevoerd voor HPV-DNA-detectie. PCR-producten wer-

den gedetecteerd met een 'high-risk HPV probe cocktail' in een 'enzyme immuno assay format'. Ten slotte werden HPV-positieve stalen getypeerd (uitsplitsing naar HPV-typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 en 68).

R e s u l t a t e n

De volledige HPV-detectie kon worden uitgevoerd voor 145 van de 159 vrouwen. De HPV-prevalentie in deze studie was 22,8 %: 14,1 % in de huisartsenpopulatie (hetgeen binnen de verwachte frequentie ligt) en 35,0 % onder de bezoekers van het Gezondshuis Antwerpse Prostitutie. Er was een zeer goede correlatie tussen de HPV-prevalentie in cervix en vagina. De correlatie in de gehele populatie bedroeg 94,5 % ($\kappa = 0,83$, 95 % BI 0,77-0,89). De HPV-prevalentie was licht verhoogd in de cervix ten opzichte van de vagina (21,4 % versus 18,6%, $p = \text{NS}$). Slechts in één geval waren de aangetroffen HPV-typen in cervix en vagina volledig verschillend (tabel).

B e s p r e k i n g

Deze studie onderzocht vaginaal materiaal afgenomen door de arts en diende als voorloper voor de geplande veldstudie met zelfafname. Hoewel zelfafgenomen materiaal wordt aanvaard voor Chlamydia screening, moet verder worden onderzocht of het ook geschikt is voor HPV-detectie. Ondanks de goede correlatie van HPV-prevalentie in cervix en vagina in de gehele populatie, lag deze toch hoger in de huisartsenpopulatie met een lager risico voor HPV, dan in de populatie van het Gezondshuis Antwerpse Prostitutie. Dit is niet enkel het gevolg van het hoger aantal HPV-negatieve vrouwen (zowel cervix als vagina), vermits de correlatie ook hoger is bij HPV-positieve vrouwen alleen (83,3 % in de laagrisicogroep versus 71,4 % in de hoogrisicogroep). Als deze bevinding gereproduceerd kan worden in een studie met daadwerkelijke zelfafname, zou dit erop wijzen dat zelfafname meer geschikt is voor laagrisicopopulaties. Nochtans bestaat de doelgroep voor HPV voornamelijk uit vrouwen die niet deelnemen aan cervixkankerscreening uit angst voor het uitstrijkje. Deze groep telt de meeste gevallen van baarmoederhalskanker en vormt dus mogelijk een hoogrisicopopulatie, zeker wanneer vrouwen met een hoger risico een uitstrijkje uit de weg gaan. Het doorgaans transiënte karakter van een HPV-infectie houdt in dat bij een HPV-positief resultaat, de test na acht tot twaalf maanden moet worden herhaald. Is deze tweede test nog steeds HPV-positief, dan is er waarschijnlijk sprake van een persistente infectie. Verder onderzoek door huisarts of gynaecoloog dringt zich dan op.

Patiëntnummer	HPV in Va	HPV in Cx
cha004	52	52
cha017	31	31
cha020	31	31+51
cha027	33+58+66	66
cha032	16	16
cha050	58	58
cha051	0	16
cha052	33+58	33+58
cha057	0	31+35
cha063	0	18+45
cha064	16+33+35	33+35
cha067	58	58
cha071	0	18+66
cha076	33+35+58	35
cha078	45	45
cha085	16	16
cha087	45	45
cha088	18+56	18+52+56
cha092	33+35	33+35
cha093	31+35	0
cha108	33+35	33+35
cha112	16+35+59	16+35+59
cha114	18+59	18+59
cha118	16+18+52	16+18
cha122	18+31+35	31+35
cha124	51+56+58	56+58
cha126	0	58
cha127	35+45	0
cha128	35+51	33+35+51+59
cha135	45	33+35
cha152	0	31+39
cha154	56+66	56+66
cha157	16	16

Tabel 1: De meest voorkomende pathologieën volgens de huisarts (n=114).

B e s l u i t

De zeer goede correlatie tussen de HPV-prevalentie in cervix en vagina is een argument om het onderzoek uit te breiden naar een veldstudie, waarbij vrouwen zelf de afname van vaginaal materiaal verrichten.

De auteurs voerden dit onderzoek uit namens de SWAB-groep (Self-sampling Women in Antwerp, Belgium)

AUTEURS

M. Baay is werkzaam in het Laboratorium voor Kankeronderzoek en Klinische Oncologie aan universiteit van Antwerpen;

V. Verhoeven is als huisarts verbonden aan het Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de universiteit van Antwerpen;

K. Wouters is verbonden aan de dienst Epidemiologie en Sociale Geneeskunde van de universiteit van Antwerpen.

Dit kort verslag werd op 27 september 2003 in Brussel als poster voorgesteld op het Vierde Eerstelijnsymposium.

L i t e r a t u u r

- 1 Macgregor JE, Campbell MK, Mann EM, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *Br Med J* 1994;308(6941):1407-11.
- 2 Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802.
- 3 Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-9.
- 4 Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999;354(9172):20-5.
- 5 Hillemanns P, Kimmig R, Huttemann U, Dannecker C, Thaler CJ. Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet* 1999;354(9194):1970.
- 6 Wright TC, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000;283(1):81-6.
- 7 Dzuba IG, Diaz EY, Allen B, Leonard YF, et al. The acceptability of self-collected samples for HPV testing vs. the pap test as alternatives in cervical cancer screening. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11(3):265-74.
- 8 Harper DM, Noll WW, Belloni DR, Cole BF. Randomized clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods: Self-sampling versus clinician-directed-Biologic concordance and women's preferences. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(3):365-73.
- 9 Sellors JW, Lorincz AT, Mahony JB, Mielzynska I, et al. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *Can Med Assoc J* 2000;163(5):513-8.
- 10 Verhoeven V, Avonts D, Meheus A, Ieven M, Goossens H, Van Royen P. Performance of the recommendations of a British advisory group for screening for chlamydia in a sample of women in general practice. *J Med Screen* 2003;10(1):14-5.