Universiteit Leiden
The Netherlands

Screening in low resource settings, towards a world without cervical cancer

Vet, J.N.

Citation
Vet, J. N. (2023, November 15). *Screening in low resource settings, towards a world without cervical cancer*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3656997

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/3656997

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 8

Dutch summary, Nederlandse samenvatting

Dutch summary, Nederlandse samenvatting

Baarmoederhalskanker

Met 604.000 nieuwe gevallen van kanker per jaar, is baarmoederhalskanker is de derde meest voorkomende kanker en de vierde meest voorkomende oorzaak van sterfte onder vrouwen wereldwijd. De meeste gevallen van baarmoederhalskanker worden gediagnosticeerd in een verder gevorderd stadium van ziekte wat de overlevingskansen verslechterd. In 2020 zijn wereldwijd 342.000 vrouwen aan baarmoederhalskanker overleden.

Het voorkomen van baarmoederhalskanker neemt toe vanaf een leeftijd van 35-40 jaar en bereikt het maximum op een leeftijd van 50-60 jaar. Dat betekent dat baarmoederhalskanker vrouwen meestal treft in hun fertiele levensfase wanneer ze een centrale rol hun gezin met vaak jonge kinderen hebben. Naast de impact die baarmoederhalskanker heeft op de individuele gezinnen, heeft het ook impact op de maatschappij, daar bijvoorbeeld wereldwijd 75% van de voedselproductie tot stand komt door het werk van vrouwen.

De incidentie van baarmoederhalskanker is in lage- en middeninkomenslanden het hoogst, ongeveer 90% van alle nieuwe baarmoederhalskanker gevallen ontstaat daar. Baarmoederhalskanker is hier na borstkanker de meest voorkomende kanker bij vrouwen. De hoogste incidentie is in West-, Oost- en Zuid-Afrika, Zuid-Centraal Azië en Zuid-Amerika. De reden dat de incidentie daar zo hoog is, is omdat het moeilijk is gebleken om goedlopende landelijke screenings programma's op te zetten. Vaak is de infrastructuur van de gezondheidszorg niet toereikend en zijn er niet genoeg financiële middelen, human resources en medische faciliteiten.

Ontstaan van baarmoederhalskanker

Premaligne afwijkingen aan de baarmoederhals en baarmoederhalskanker worden veroorzaakt door het persisteren van een hoog risico type humaan papillomavirus (HPV). Het HPV is onder mannen en vrouwen een veelvoorkomend sexueel overdraagbaar virus, het risico voor een vrouw om een keer in haar leven geïnfecteerd te raken met het virus is 85%. De infectie komt het meest voor in de eerste 10 jaar van sexuele activiteit waarbij de hoogste prevalentie wordt gezien onder de 25 jaar. De meeste infecties met het HPV-virus zijn van voorbijgaande aard, zijn asymptomatisch, veroorzaken geen afwijkingen en worden door het lichaam in 1-2 jaar geklaard.

De HPV types worden onderverdeeld in laag-risico, niet oncogene typen die goedaardige genitale afwijkingen veroorzaken (condylomata accuminata) en hoog-

risico, oncogene typen die premaligne en maligne afwijkingen kunnen veroorzaken. Wanneer een infectie met hoog-risico HPV persisteert kan deze in 5-10 jaar premaligne afwijkingen veroorzaken door veranderingen aan het epitheel van de baarmoedermond. Over het algemeen duurt het ontstaan van baarmoederhalskanker 12-15 jaar vanaf het moment van infectie maar er zijn ook veronderstellingen dat klinisch relevante afwijkingen 2-3 jaar na een infectie kunnen ontstaan.

Het aantal sexuele partners en de leeftijd van sexueel actief worden, worden geassocieerd met een verhoogd risico op het in aanraking komen met een HPV-infectie. Roken veroorzaakt door de stof cotinine een verminderde afweer op cervicaal niveau, waardoor een HPV-infectie makkelijker persisteert.
Andere factoren die het risico op persisteren van de HPV-infectie verhogen zijn het langer dan 5 jaar gebruiken van orale anticonceptiva, hoge pariteit (veel kinderen hebben gekregen) en het eerder hebben doorgemaakt van een sexueel overdraagbare aandoening (SOA). Vrouwen die geïnfecteerd zijn met het humaan immunodeficiëntie virus (HIV) en vrouwen die immunosuppressiva gebruiken hebben een hogere kans op het persisteren van HPV-infectie en het verder ontwikkelen van premaligne en maligne afwijkingen.

Er zijn meer dan 100 verschillende soorten HPV typen geïdentificeerd waarvan er ongeveer 40 het genitaal kunnen infecteren. Het voorkomen van het HPV, de soorten HPV en de distributie van die soorten verschilt substantieel tussen populaties. De meeste baarmoederhalskanker worden veroorzaakt door 15 typen hoog risico HPV, waarvan wereldwijd HPV 16 en HPV 18 het meest voorkomend zijn en respectievelijk 54.6% en 15.8% van alle baarmoederhalskanker veroorzaken.

Dit proefschrift

In dit proefschrift zijn een aantal aspecten van HPV en screening naar baarmoederhalskanker in Indonesië onderzocht, een laag inkomensland met een hoge incidentie van baarmoederhalskanker. Allereerst zijn er twee onderzoeken gedaan naar de meest voorkomende humaan papillomavirus typen in Indonesië, een in een ziekenhuis setting en een in een bevolkingsonderzoek setting **(hoofdstuk 2 en 3)**. Daarna wordt een manier van baarmoederhalskanker screening beschreven waarbij gebruik wordt gemaakt van een single visit approach: screening met azijnzuur (visual inspection with acetic acid) en indien nodig, in dezelfde sessie behandeling met cryotherapie **(hoofdstuk 4).** Vervolgens hebben we gekeken welke HPV typen persisteren na behandeling met cryotherapie **(hoofdstuk 5).** In het laatste hoofdstuk wordt een onderzoek beschreven dat baarmoederhalskanker screening met een opto-electronisch instrument vergelijkt met HPV testen en cytologie **(hoofdstuk 6)**.

In de discussie worden de resultaten van de verschillende onderzoeken en overwegingen voor de toekomst besproken.

HPV voorkomen

Uit onderzoek naar HPV typen in baarmoederhalskanker samples uit Indonesië was gebleken dat het percentage HPV 18 hoger lag dan wereldwijd werd beschreven. Om te zien of dit in de populatie ook het geval was werd in **hoofdstuk 2** een case-control study uitgevoerd op 74 patiënten met baarmoederhalskanker in het universiteitsziekenhuis in Jakarta, Java, Indonesië en 209 gezonde controles die werden gerecruteerd van de polikliniek gynaecologie van hetzelfde ziekenhuis. Op de samples van alle vrouwen werd een HPV typering gedaan met line probe assay (LiPA) en er werden vragenlijsten afgenomen om potentiële risicofactoren voor baarmoederhalskanker te achterhalen. HPV werd in 95.9% van de baarmoederhalskanker groep en in 25.4% van de controle groep gedetecteerd. In de controle groep was 13.4% geïnfecteerd met een hoog risico HPV type. HPV 16 werd bij 35% van de baarmoederhalskankergevallen en bij 1.9% van de controle groep gedetecteerd, voor HPV 18 was dat in 28% van de kankers en in 2.4% van de controle groep. Deze uitkomsten suggereren dat de potentie om kanker te veroorzaken voor HPV 16 en HPV 18 in Indonesië gelijk zijn. Op jonge leeftijd sexueel actief worden, verschillende sexuele partners en het hebben van veel kinderen bleken significante risicofactoren voor het krijgen van baarmoederhalskanker. We concludeerden dat de hoge prevalentie van HPV 18 in baarmoederhalskanker in Indonesië wordt veroorzaakt door de hoge prevalentie van HPV 18 in de Indonesische populatie.

In **hoofdstuk 3** wordt onderzoek beschreven naar het leeftijdsspecifiek voorkomen van HPV in de Indonesische populatie en naar risicofactoren op het hebben van een HPV infectie. Er werden 2686 vrouwen uit Jakarta, Tasikmalaya en Bali geincludeerd in de leeftijd van 15-70 jaar. De prevalentie van HPV was 11.4%, leeftijds gestandaardiseerd naar de standaard wereld populatie was dat 11.6%. De meest voorkomende typen die werden gedetecteerd waren HPV 52, HPV 16, HPV 18 en HPV 39, respectievelijk 23.2, 18.0, 16.1 en 11.8% van de hoog risico typen. In 20.7% van de infecties werden verschillende typen geïdentificeerd. Er werden verschillende patronen herkend in het leeftijdsspecifiek voorkomen van HPV: In Jakarta en in Tasikmalaya was het in alle leeftijdscategorieën hoog, in Bali nam de prevalentie met het stijgen van de leeftijd af. Het aantal malen dat vrouwen waren getrouwd werd het meest geassocieerd met het detecteren van een HPV infectie (OR 1.81 95% CI 1.31-2.51). Opmerkelijk is dat in Indonesië in baarmoederhalskanker maar ook in de populatie HPV 18 evenveel voorkomt als HPV 16. Verder bleek dat HPV 52 het meest voorkomende type is de populatie, dit is een belangrijk gegeven om mee te

nemen wanneer een profylactisch HPV vaccin geïntroduceerd zou worden in Indonesië.

Screening en behandeling

Met het screening op voorlopers van baarmoederhalskanker, premaligne afwijkingen, en de behandeling daarvan wordt het aantal gevallen van kanker gereduceerd. De effectiviteit van screening wordt vertaald in het afnemen van het aantal nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker en het afnemen van de mortaliteit. Het grootste effect is gesorteerd door het opzetten van georganiseerde screeningsprogramma's; het systematisch oproepen van vrouwen voor screening en zo nodig behandeling met follow up.

De grootste afname van de incidentie van baarmoederhalskanker wordt bereikt als tenminste 80% van een populatie wordt bereikt.

De screening zelf is het meest effectief als wordt gescreend op het moment dat de prevalentie van de ziekte het hoogst is, in het geval van premaligne baarmoederhals afwijkingen is dat tussen de 30-49 jaar, gemiddeld ongeveer 10 jaar voordat er echt kanker ontstaat.

In Nederland worden alle vrouwen tussen de 30 en 60 jaar ieder 5 jaar opgeroepen voor een uitstrijk in het bevolkingsonderzoek, er wordt gescreend door middel van cytologie met daarbij HPV testen. Indien er afwijkingen zijn wordt er een colposcopie verricht waarbij biopten worden genomen en indien nodig volgt behandeling door middel van een lisexcisie (LLETZ). Follow up wordt cytologisch 6, 12 en 24 maanden na de ingreep verricht en indien alle drie de uitslagen goed zijn gaat verdere vervolging middels het bevolkinsonderzoek.

In lage- en middeninkomenslanden is het moeilijk gebleken georganiseerde cytologische screening op te zetten aangezien er vaak gebrek is aan financiële middelen, goede infrastructuur in de zorg, medische professionals en labarotoriumvoorzieningen met een goed kwaliteitscontrole systeem. Omdat de incidentie van baarmoederhalskanker juist hier hoog is, hebben we onderzoek gedaan naar een simpele, doeltreffende, kosteneffectieve en veilige methode van screening en behandeling van premaligne afwijkingen.

In **hoofdstuk 4** wordt het See and Treat single visit baarmoederhalskanker screeningsproject beschreven dat werd opgezet in low resource gebieden in Jakarta, Tasikmalaya op Java en op Bali, Indonesië. Het is een cross-sectionele studie waarbij de bruikbaarheid van het screenen met azijnzuur (visual inspection with acetic acid VIA), het nemen van histologie en het behandelen met cryotherapie werd geevalueerd. Daartoe werd een samenwerking aangegaan met de universiteitsziekenhuizen in de betreffende regio's en met bestaande

gezondheidszorginstellingen in Indonesië. Vrouwen in geselecteerde regio's met een beperkte toegang tot gezondheidszorg werden geïnformeerd over baarmoederhalskanker en de gevolgen daarvan. Zij werden uitgenodigd om mee te doen aan het baarmoederhals screeningsprogramma dat voor de gelegenheid werd opgezet in hun dorp. Ze werden gescreend op afwijkingen aan de baarmoedermond door middel van VIA. Indien de test positief was, werd een biopt genomen van de afwijking en werden zij in dezelfde sessie behandeld met cryotherapie (indien de afwijking daarvoor geschikt was). Na 6 maanden werd follow-up verricht met VIA en cytologie. Als vrouwen werden gediagnosticeerd met baarmoederhalskanker of als daar verdenking op was, werden ze doorverwezen naar de universiteitsziekenhuizen waarmee werd samengewerkt. In totaal werden de onderzoeksresultaten van 22.040 vrouwen geëvalueerd van wie 92.7% nog nooit eerder gescreend was. De screening met azijnzuur was in 4.4% van de gevallen positief, de positief voorspellende waarde van de VIA om een premaligne afwijking aan de baarmoedermond te detecteren was 58.7%, de bij benadering berekende specificiteit was 98.1%. Het opzetten van een screeningsprogramma met behulp van reeds bestaande gezondheidsinstellingen in Indonesië bleek zeer effectief in het bereiken van vrouwen die normaal gesproken blijven verstoken van gezondheidszorg. De manier van screenen en de behandeling bleek zeer bruikbaar en effectief in deze setting. We concludeerden dat deze manier van screening en behandeling een veelbelovende manier is om het aantal gevallen van baarmoederhalskanker in Indonesië terug te dringen.

Binnen de HPV typen zijn verschillende groepen te onderscheiden die op basis van biologische eigenschappen op elkaar lijken, dit worden clades genoemd.
Clade a9 (HPV type 16, 31, 33, 35, 52, 58) heeft meer affiniteit met plaveiselepitheel en wordt meer geassocieerd met plaveiselcelcarcinomen, clade a 7 (HPV type 18, 36, 45, 59, 68) heeft meer affiniteit met cilindrisch epitheel en wordt meer geassocieerd met adenocarcinomen.
Er zijn zorgen dat cryotherapie minder effectief zou zijn voor afwijkingen die uitgaan van het cilinderepitheel omdat deze dieper gelegen kunnen zijn. In **hoofdstuk 5** wordt het persisteren van HPV typen onderzocht na een behandeling met cryotherapie, met speciale interesse voor HPV typen die geassocieerd worden met cilinderepitheel afwijkingen.
Van 367 vrouwen die een behandeling met cryotherapie ondergingen was een sample voor HPV-bepaling beschikbaar van voor en van 6 maanden na de behandeling. De samples werden getest op de aanwezigheid en type HPV met PCR en INNO-line probe assay (LiPA). Het percentage waarbij 6 maanden na de cryotherapie geen HPV meer aanwezig was, was 80.3%. De kans dat een laag-risico HPV type persisteerde was significant groter vergeleken met een hoog-risico HPV type (relatief risico 3.3 95% CI interval 1.66-6.67). De HPV typen die het meest

frequent persisteerden na behandeling waren HPV 18, 51, 52. Er werd geen verschil gezien in het persisteren van hoog-risico HPV typen die meer geassocieerd zijn met cilindrisch epitheel in vergelijking met HPV typen die meer geassocieerd zijn met plaveiselepitheel (relatief risico 0.63, 95% CI 0.12-3.29). Concluderend lijkt het effectief HPV te eradiceren door middel van cryotherapie, inclusief de typen die meer geassocieerd zijn met cilinderepitheel cellen. Vrouwen die na cryotherapie een persisterende hoog-risico HPV infectie hebben, moeten onder controle blijven omdat zij een verhoogde kans hebben het opnieuw ontstaan van (pre-) maligne afwijkingen.

In **hoofdstuk 6** hebben we gekeken naar screening met een opto-elektronisch apparaat, Truscreen, een ander alternatief voor cytologische screening. Truscreen heeft het voordeel dat het direct een uitslag geeft, dat het objectief is, dat het een kleine leercurve heeft en dat het geen verdere laboratoriumbepalingen behoeft. Dit apparaat gebruikt optische en elektrische technologie om uiteindelijk een uitslag te geven: afwijkend of niet afwijkend.
In een universitaire ziekenhuis setting werd gekeken naar de bruikbaarheid van het Truscreen apparaat en hebben we de resultaten vergeleken met de resultaten van HPV testen en liquid based cytologie. De resultaten van Truscreen lieten een vergelijkbare sensitiviteit zien als hoogkwalitatieve cytologie, en een sensitiviteit en specificiteit vergelijkbaar met HPV testen. De resultaten in deze ziekenhuis setting zijn veelbelovend, de volgende stap is het testen van de bruikbaarheid in bevolkingsonderzoeken in lage- en middeninkomenslanden. Als deze resultaten in die setting ook kunnen worden behaald, zou het een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan screening met een See- and Treat approach omdat de resultaten objectief en direct beschikbaar zijn.

Overwegingen voor de toekomst

Als er geen maatregelen worden genomen om landelijke baarmoederhalsscreeningsprojecten op te zetten in lage- en middeninkomenslanden, zullen de komende 50 jaar meer dan 44 miljoen vrouwen gediagnosticeerd worden met baarmoederhalskanker.

Om het elimineren van baarmoederhalskanker te bewerkstelligen en te versnellen, heeft in 2018 de World Health Organization (WHO) baarmoederhalskanker als een volksgezondheidsprobleem bestempeld. Het is de eerste keer in de geschiedenis dat een kankersoort als volksgezondheidsprobleem wordt bestempeld.
De actiepunten die zijn gesteld, gelden voor de hele wereld en acteren op 3 niveaus: 1. vaccinatie, 2. screening en 3. behandeling.
De strategie van de WHO om baarmoederhalskanker te elimineren zou in 2030 in ieder land moeten zijn geïmplementeerd en worden de 90-70-90 doelen genoemd.

Het eerste doel is dat 90% van alle meisjes volledig gevaccineerd moet zijn met een HPV-vaccin voordat ze 15 jaar oud zijn. Het tweede doel is dat 70% van alle vrouwen op 35 en 45-jarige leeftijd met een goede test gescreend moet zijn. Het derde doel is dat 90% van de geïdentificeerde premaligne afwijkingen behandeld moet zijn en 90% van de geidentificeerde baarmoederhalskanker gevallen het juiste behandeltraject krijgt.

Als deze doelen voor 2030 worden behaald, is het in lage- en middeninkomenslanden mogelijk om een derde van alle baarmoederkanker gevallen te voorkomen. Wanneer de strategie wereldwijd met succes geïmplementeerd zou worden, zijn er over 100 jaar, in het jaar 2130, meer dan 62 miljoen vrouwen gered van baarmoederhalskanker, wat de incidentie met 99% zou reduceren. Dat zou baarmoederhalskanker een zeldzame ziekte maken met een incidentie van ≤ 4 per 100.000 vrouwen.

Ongeveer 70-84% van de baarmoederhalskanker gevallen kunnen worden voorkomen door het gebruik van de eerste generatie HPV-vaccines Cervarix en Gardasil, dit is ongeveer 90% wanneer het nieuwere vaccin Gardasil 9 wordt gebruikt. In 2017, hadden wereldwijd 107 landen (37%) HPV-vaccinaties voor meisjes opgenomen in hun landelijk vaccinatie programma en 11 landen (6) ook voor jongens. Maar in 2021, was maar 15% van alle meisjes in de wereld volledig gevaccineerd. Om de duurzaamheid van deze vaccinatieprogramma's te waarborgen is de toegang tot vaccinaties en de aanvoer van vaccinaties van grootste belang. De "Global Alliance for Vaccines and Immunizations" (GAVI), speelt een belangrijke rol in het opzetten van vaccinatieprogramma’s in lage- en middeninkomenslanden.

Wereldwijd, heeft 65% van de landen een baarmoederhalskanker screenings programma, 40% daarvan is bevolkingsonderzoek en in 18% wordt de beoogde 70% dekkingsgraad behaald. Het geschatte percentage van vrouwen dat wereldwijd ooit in haar leven is gescreend in de leeftijd van 30-49 jaar, is 36%. Dit betekent dat 2/3 van de vrouwen wereldwijd nog nooit gescreend is.
In lage- en middeninkomenslanden worden premaligne afwijkingen meestal met cryotherapie behandeld, al is thermal ablation een methode die aan terrein wint. Bij thermal ablation worden de afwijkende cellen behandeld door middel van verhitting met behulp van elektriciteit.
Naast een goede behandeling voor premaligne afwijkingen, moeten er ook goede mogelijkheden zijn om uitgebreidere premaligne afwijkingen en baarmoederhalskanker te behandelen. In de huidige situatie in de wereld, heeft 90% van de hoog inkomenslanden en 15% van de lage- en middeninkomenslanden

adequate mogelijkheden voor behandeling met chirurgie, radiotherapie en chemotherapie.

De aanbevelingen van de WHO wat betreft See en Treat strategieën in lage- en middeninkomenslanden was voorheen altijd screening met azijnzuur (visual inspection with acetic acid VIA) en behandeling met cryotherapie zoals we in Indonesië hebben gedaan. Ondertussen is aangetoond dat de impact op incidentie en mortaliteit nog hoger is als er gebruik wordt gemaakt van screening met HPV DNA testen waarna behandeling volgt. De aanbeveling van de WHO is daarop aangepast naar: "waar mogelijk screening met HPV DNA testen".

De WHO heeft 7 strategieën voor screening en behandeling uitgewerkt, zodat voor iedere lokale omstandigheid een passende strategie bestaat.
Als de middelen toereikend zijn, kan na een positieve HPV DNA screenings test een triage test worden ingezet. Zo kunnen de vrouwen die echt behandeling nodig hebben verder worden geïdentificeerd en zo kan het aantal overbehandelingen worden gereduceerd. Bij het ontbreken van een triage test, is het behandelen van alle vrouwen met een positieve HPV DNA test geïndiceerd. Wanneer de middelen niet toereikend zijn om met HPV DNA testen te screenen, dan luidt het advies van de WHO nog steeds om met VIA te screenen en de positieve gevallen te behandelen. Als de logistiek voor VIA screening met behandeling is geïmplementeerd, is dit eenvoudig om te zetten naar HPV DNA testen wanneer daar de mogelijkheden later wel voor zouden zijn.

Samenvattend geven pilotprojecten inzicht in de mogelijkheden en moeilijkheden bij het opzetten van screeningsprogramma's waarbij awareness, screening, behandeling, verwijzing en follow up systemen in kaart worden gebracht. Wanneer een pilotproject goed functioneert, is uitbereiding en implementatie naar nationaal niveau het uiteindelijke doel.

Betaalbare, goed georganiseerde bevolkingsonderzoeken met daaraan gekoppeld goede behandeling voor alle stadia van ziekte, zijn in combinatie met een hoge dekkingsgraad van HPV-vaccinatie uiteindelijk de sleutel voor een wereld zonder baarmoederhalskanker.