

HPV-opsporing implementeren in screeningsprogramma's voor cervixkanker?

- Klinische vraag** Wat is de meerwaarde van humaan papillomavirus (HPV)-DNA-detectie in een georganiseerd screeningsprogramma voor cervixkanker?

Duiding

M. Baay
V. Verhoeven

Bespreking van

Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370:1764-72.

Achtergrond

In België staat cervixkanker op de achtste plaats van nieuw ontdekte kankers. Jaarlijks sterven in België iets meer dan honderd vrouwen aan de gevolgen van cervixkanker. Georganiseerde screening door middel van cytologie heeft de incidentie van cervixkanker aanzienlijk doen dalen. De gevoeligheid van cytologie voor hooggradige letsels is echter matig maar wordt gecompenseerd door regelmatige screening. Detectie van HPV-DNA voor hoogrisicoserotypen is gevoeliger dan cytologie maar gaat ten koste van een lagere specificiteit¹. Of HPV-detectie het effect van georganiseerde screening verbetert, is echter onduidelijk.

Bestudeerde populatie

- 17 155 vrouwen (29 tot 56 jaar); mediane leeftijd 41 jaar (29-56); wonend in een semi-urbane regio bij Amsterdam
- om de vijf jaar uitgenodigd voor een uitstrijkje binnen het Nederlandse screeningsprogramma
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van hooggradige letsels, abnormale cytologie in de voorbije twee jaar, hysterectomie.

Onderzoeksopzet

- prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- alle vrouwen ondergingen een klassiek uitstrijkje en een HPV-test bij aanvang van de studie en na vijf jaar follow-up
- randomisatie in een interventiegroep (n=8 575), die advies kreeg op basis van de uitslag van de cytologie én de HPV-test en een controlegroep (n=8 580), die advies kreeg alleen op basis van de uitslag van de cytologie (zie tabel)

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het aantal histologisch bewezen hooggradige (CIN3+) letsels
- analyse volgens **intention to treat**.

Resultaten

- mediane follow-up: 7,2 (6,5-8,5) jaar
- totaal aantal gedetecteerde hooggradige letsels: vergelijkbaar in beide groepen (p = 0,89)
- bij aanvang werden in de interventiegroep 70% (95% BI 15 tot 151; p = 0,007) meer hooggradige letsels aangetroffen dan in de controlegroep, terwijl na vijf jaar in de interventiegroep 55% (95% BI 28 tot 72; p = 0,001) minder hooggradige letsels werden aangetroffen dan in de controlegroep
- het gecumuleerde risico om over vijf jaar een hooggradig letsel op te lopen was 0,1% voor HPV-negatieve vrouwen met normale cytologie tegenover 0,8% voor vrouwen met alleen normale cytologie (= niet getest op HPV)
- na 5 jaar werden 2 gevallen van invasief cervixcarcinoom in de interventiegroep versus 7 in de controlegroep.

Besluit van de auteurs

De implementatie van HPV-opsporing in cervixkankerscreening leidt tot een vroegere detectie van hooggradige letsels. Deze vroegere detectie zou kunnen toelaten om het screeningsinterval te verlengen.

Financiering: Zorgonderzoek Nederland (ZON), dat geen enkele rol speelde in de verschillende stadia van de studie.

Belangenvermenging: twee auteurs hebben op diverse manieren samengewerkt met farmaceutische firma's.

Tabel: Opvolgstrategie volgens de resultaten van de uitgevoerde onderzoeken: alleen cytologie of cytologie + HPV.

Resultaten bij aanvang		Herhalingstest *			Colposcopie indien
Cytologie	HPV-test	6 m.	18 m.	5 j.	
Normaal	niet getest			+	
	positief getest	+	+		herhalingstest ≥ CIN II / HPV+ na 18 maanden
	negatief getest			+	
Lichte dysplasie CIN I (ASCUS; LSIL)	niet getest	+	+		herhalingstest ≥ CIN I
	positief getest	+	+		herhalingstest ≥ CIN I en HPV+ / herhalingstest ≥ CIN II / HPV+ na 18 maanden
	negatief getest	+	+		
Matige dysplasie CIN II of III (HSIL)	niet getest				onmiddellijk
	positief getest				onmiddellijk
	negatief getest				onmiddellijk

* zowel cytologie als HPV-test

1. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1579-88.
2. Jacobs MV, Snijders PJ, Voorhorst FJ, et al. Reliable high risk HPV DNA testing by polymerase chain reaction: an intermethod and intramethod comparison. *J Clin Pathol* 1999;52:498-503.

3. Smeets F, De Deken L, Baeten R, Fovaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Cervixkankerscreening. *Huisarts Nu* 2002;31:275-95.
4. Safaeian M, Solomon D, Wacholder S, et al. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol* 2007;109:1325-31.

Methodologische beschouwingen

De studieopzet is zeer gedetailleerd beschreven, wat de transparantie van deze studie ten goede komt. Men vertrok van een bestaand screeningsprogramma in Nederland aangepast op basis van de HPV-uitslag in de interventiegroep. Het screeningsinterval van vijf jaar komt niet overeen met het driejaarlijkse interval dat in België aanbevolen wordt. Men gebruikte een gevalideerde en wereldwijd verspreide methode voor HPV-detectie². In de controlegroep waren de artsen blind voor de HPV-uitslag, waardoor hun advies in geen enkel opzicht beïnvloed kon worden door de resultaten van de HPV-screening. In deze publicatie gaat het echter om preliminaire resultaten (17 155 van de in totaal 44 938 geïncludeerde vrouwen), waardoor de power onvoldoende is.

Bespreking van de resultaten

De primaire uitkomstmaat is de aanwezigheid van een histologisch bewezen CIN3+ letsel. In verhouding tot de tijd die vaak nodig is voor de ontwikkeling van dergelijke letsels, is de follow-up van deze studie kort. Het feit dat na de tweede screeningsronde (vijf jaar) het totale aantal CIN3+ letsels in beide armen ongeveer even groot en het aantal invasieve carcinomen in beide onderzoeksgroepen significant niet verschillend was, kan te wijten zijn aan dit tekort van power. Toch werd duidelijk aangetoond dat men met de combinatie normale cytologie + positieve HPV-test in vergelijking met normale cytologie alleen, hooggradige letsels vroeger kan opsporen. Daarnaast heeft de normale cytologie en HPV-negatieve groep een zodanig laag risico van snelle ontwikkeling van hooggradige letsels dat de auteurs voorstellen om het screeningsinterval nog te verlengen (reeds vijf jaar in Nederland).

Andere studies

Naast deze studie zijn er nog een aantal grote (> 100 000 deelnemers), gerandomiseerde studies lopende in Canada, Engeland, Finland, Italië en Zweden. Ook de resultaten van deze studies zullen toelaten om de plaats van HPV-detectie binnen het domein van cervixkankerscreening te bepalen. In de aanbeveling van Domus Medica worden HPV-testen slechts aanbevolen voor secundaire screening³. In het geval van ASCUS kan de HPV-test bepalen wanneer een nieuw uitstrijkje gepland moet worden. Een herziening van de aan-

beveling wordt binnenkort verwacht. Volgens recente literatuurgegevens⁴ zou bij ASCUS én negatieve HPV-test, een nieuw uitstrijkje pas nodig zijn na één jaar, terwijl men bij ASCUS én positieve HPV-test binnen de drie maanden een colposcopie plus biopsie zou moeten uitvoeren⁵.

Voor de praktijk

Deze studie is een duidelijke aanzet tot de introductie van HPV-detectie in primaire cervixkankerscreening bij vrouwen ouder dan 30 jaar. In de Verenigde Staten is het sinds 2003 toegestaan om, in combinatie met cytologie, driejaarlijks te testen op HPV bij vrouwen van 30 jaar en ouder. Extrapolatie naar een screeningsprogramma dat start vanaf 25 jaar (zoals in België), is echter veel moeilijker. De leeftijdsgrens van 30 jaar wordt gehanteerd omdat jonge vrouwen vaker HPV-infecties hebben, al dan niet in combinatie met laaggradige letsels, die spontaan verdwijnen³. Maar ook bij vrouwen boven de 30 jaar komen HPV-infecties voor die nooit tot letsels zullen leiden. Gezien de grote psychologische impact van een positieve HPV-uitslag⁶, moet de exacte plaatsbepaling van de HPV-test binnen cervixkankerscreening verder onderzocht worden.

Naast het belang van een gevoelige en een specifieke test hebben gezondheidseconomische analyses aangetoond dat de invoering van HPV-detectie slechts rendabel is als een voldoende hoge dekkingsgraad wordt bereikt^{7,8}. Zonder centrale registratie van cytologie-uitslagen en de invoering van een call-recall mechanisme lijkt het dus niet zinvol om HPV-detectie systematisch in te voeren. Op het vlak van maatschappelijke gezondheid zal men waarschijnlijk meer baat hebben bij het bereiken van de groep van 40% non-participanten dan het uitvoeren van een extra test op de groep die zich wel (en eerder te vaak) laat screenen. De recente beslissing om in België maar één uitstrijkje per drie jaar terug te betalen is daartoe een eerste stap, maar is niet afdoende.

Ten slotte blijkt dat ook in België de kennis over HPV als seksueel overdraagbaar virus en risicofactor voor baarmoederhalskanker amper bekend is bij het grote publiek⁹. Goede communicatie en educatie rond HPV zijn dus van groot belang wanneer naast het gewone uitstrijkje ook een HPV-test wordt uitgevoerd.

● Besluit Minerva

Deze studie bij vrouwen ouder dan dertig jaar besluit dat door implementatie van HPV-detectie in een screeningsprogramma voor cervixkanker, het screeningsinterval (reeds vijf jaar in Nederland) verlengd kan worden wanneer de cytologie normaal en de HPV-test negatief zijn. Het gaat hier echter om preliminaire resultaten. In België is het screeningsinterval vastgelegd op drie jaar en wordt enkel een HPV-test uitgevoerd in geval van ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance)-letsels. Zolang er geen studies zijn die het belang van systematische HPV-screening hebben aangetoond, blijft de Belgische aanbeveling geldig.



5. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:280-93.
6. McCaffery K, Waller J, Nazroo J, Wardle J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. *Sex Transm Infect* 2006;82:169-74.

7. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:888-95.
8. Crott R. Kosten-batenanalyse van HPV-detectie in cervixkankerscreening. *Minerva* 2004;3(4):57-59.
9. Baay MF, Verhoeven V, Avonts D, Vermorken JB. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sexual Health* 2004;1:145-9.