

HPV-detectie doeltreffender dan conventionele cytologie voor cervixkankerscreening?

Duiding: V. Verhoeven, Vakgroep eerstelijns- en interdisciplinaire zorg, Universiteit Antwerpen; M. Baay, Vakgroep Oncologie en Bloedziekten, Universiteit Antwerpen

Referentie: 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.

Klinische vraag

Wat is het effect van HPV-detectie in vergelijking met conventionele cytologie om precancereuze letsels en cervixkanker op te sporen bij vrouwen die deelnemen aan een georganiseerd programma voor cervixkankerscreening?

Achtergrond

Humaan papillomavirus (HPV)-DNA-detectie is gevoeliger¹ maar minder specifiek² dan cytologie voor het opsporen van voorstadia van baarmoederhalskanker. Implementatie van HPV-detectie in een screeningsprogramma voor cervixkanker leidde tot een vluggere opsporing van precancereuze letsels^{3,4}. Of daarmee het aantal invasieve baarmoederhalskankers kan worden gereduceerd, is nog niet aangetoond.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 94 370 vrouwen tussen 25 en 60 jaar oud (mediane leeftijd 41 jaar) die routinematig waren uitgenodigd voor deelname aan een driejaarlijks systematisch screeningsprogramma voor cervixkanker in Italië; de helft was reeds gescreend in de voorbije vier jaar
- rekrutering van twee cohorten tussen maart 2002 en december 2004
- exclusiecriteria: zwangerschap, hysterectomie, behandeld voor cervical intra-epithelial neoplasia (CIN) in de afgelopen vijf jaar.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter studie (negen centra)
- eerste screeningsronde met conventionele cytologie of HPV-test:
 - ~ conventionele cytologiegroep (n=47 001)
 - cohort 1: conventioneel uitstrijkje; behandeling volgens specifiek standaardprotocol naargelang centrum
 - cohort 2: idem
 - ~ HPV-groep (n=47 369)
 - cohort 1: dunnelaag uitstrijkje + HPV-test
 - vrouwen tussen 35 en 60 jaar: verwijzing voor colposcopie indien atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) aanwezig of ernstiger letsel en/of een positieve HPV-test
 - vrouwen tussen 25 en 34 jaar: verwijzing voor colposcopie indien ASCUS of ernstiger letsel; bij positieve HPV-test met normale cytologie: nieuwe HPV-test en cytologie na één jaar met verwijzing voor colposcopie indien HPV-test opnieuw positief of indien ASCUS
 - cohort 2: alleen HPV-test; alle HPV-positieve vrouwen werden verwezen voor colposcopie
- tweede screeningsronde met conventionele cytologie voor alle geïncludeerde vrouwen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal vrouwen met pre-invasieve (CIN 2 en CIN 3) en invasieve letsels tijdens beide screeningsrondes
- pooling van beide cohorten indien geen significante heterogeniteit
- analyse volgens intention to screen.

Resultaten

- 72% van de vrouwen in de HPV-groep en 73% van de vrouwen in de conventionele groep werden in de tweede screeningsronde opgevolgd
- invasieve kankers: 18 in de conventionele cytologiegroep versus 7 in de HPV-groep (p=0,028); 9 versus 7 tijdens de eerste ronde (p=0,62); 9 versus 0 tijdens de tweede ronde (p=0,004)
- gepoolde relatieve detectie van CIN 2+3-letsels in de HPV- versus conventionele cytologiegroep bij de vrouwen van 35-60 jaar: 2,03 (95% BI van 1,60 tot 2,57) tijdens de eerste ronde en 0,51 (95% BI van 0,28 tot 0,93) tijdens de tweede ronde
- gepoolde relatieve detectie van CIN-letsels in de HPV- versus conventionele cytologiegroep bij de vrouwen van 25 tot 34 jaar: 4,09 (95% BI van 2,24 tot 7,48) tijdens de eerste ronde en 0,64 (95% BI van 0,23 tot 1,27) tijdens de tweede ronde
- gepoolde relatieve detectie van CIN 3-letsels in de HPV- versus conventionele cytologiegroep bij vrouwen van 25 tot 34 jaar: 0,93 (95% BI van 0,52 tot 1,64) tijdens de eerste ronde en 1,34 (95% BI van 0,46 tot 3,84) tijdens de tweede ronde voor cohort 1; 3,91 (95% BI van 2,02 tot 7,57) tijdens de eerste ronde en 0,20 (95% BI van 0,04 tot 0,93) tijdens de tweede ronde voor cohort 2.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat HPV-screening effectiever is dan conventionele cytologie voor de preventie van invasieve cervixkanker door het vlugger ontdekken van hooggradige letsels en het verlengen van de 'laagrisico' periode. Bij jonge vrouwen leidt HPV-screening weliswaar tot een overdiagnose van regressieerbare CIN 2-letsels.

Financiering van de studie: de Europese Unie, het Ministerie van Volksgezondheid in Italië en verschillende regionale agentschappen in Italië.

Belangenconflicten van de auteurs: verschillende auteurs zijn 'occasionele adviseurs' van firma's die HPV-testen of HPV-vaccins produceren.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is zeer complex. In twee cohorten wordt de studiepopulatie gerandomiseerd over een interventie- en een controlegroep. Hoe de steekproefgrootte is berekend, wordt niet vermeld. De **studie-uitval** is wel laag in beide groepen. Na het testen van statistische **heterogeniteit** worden de resultaten van beide cohorten bij elkaar opgeteld. Door de studie te enten op het bestaande screeningsprogramma van de deelnemende centra, is ze extrapolatiebaar naar de praktijk. Hieraan zijn echter ook enkele nadelen verbonden. Zo verschillen de deelnemende centra in behandelingsprotocol na positieve cytologie. Ook kreeg de conventionele groep een klassiek uitstrijkje, terwijl in de HPV-groep de dunnelaagtechniek (LBC liquid based cytology) werd gebruikt - wellicht omdat LBC toelaat om HPV-detectie tegelijkertijd te doen. Dat zorgt voor een bijkomend verschil (en bron van variatie)⁵ tussen beide groepen.

Resultaten in perspectief

HPV-detectie kan op verschillende manieren geïmplementeerd worden in bestaande screeningsprogramma's: als triagetest bij het vinden van cytologische afwijkingen of als primaire screeningstest ter vervanging van of in combinatie met cytologie. Dit is de eerste studie in een geïndustrialiseerd land met lage prevalentie van cervixkanker waarin wordt aangetoond dat het implementeren van de HPV-test in een bestaand screeningsprogramma effectiever is dan conventionele cytologie om cervixkanker te voorkomen. Het totale aantal gevonden cervixkankers was significant kleiner in de HPV-groep versus de conventionele screeningsgroep. Bovendien werd tijdens de tweede screeningsronde geen enkel geval van cervixkanker gevonden in de HPV-groep versus negen in de conventionele groep. Dat wijst erop dat met de HPV-test het screeningsinterval zonder risico verlengd kan worden, een bevestiging van eerder onderzoek^{3,4}. De auteurs brengen dit resultaat in verband met het feit dat tijdens de eerste screeningsronde significant meer CIN 2- en CIN 3-letsels met de HPV-test zijn gedecteerd. Bij vrouwen >35 jaar was er bovendien geen significant verschil voor dit resultaat tussen beide cohorten. Volgens deze studie zou de HPV-test in deze leeftijdscategorie dus als enige screeningstest gebruikt kunnen worden. Voor deze hogere gevoeligheid van de HPV-test wordt wel een prijs betaald: er werden in totaal bijna 3000 colposcopieën méér uitgevoerd in de HPV-groep. Voornamelijk in de jongere groep tot 34 jaar werden vier keer meer CIN 2-letsels gedecteerd in de eerste screeningsronde zonder dat dit resulteerde in een significante reductie van het aantal CIN 2-letsels in de tweede ronde. Hieruit kunnen we dus besluiten dat er waarschijnlijk veel CIN 2-letsels zijn gevonden en behandeld die ook spontaan zouden geregresseerd zijn. De 'conventionele' arm in deze studie is overigens niet helemaal vergelijkbaar met de situatie in België: in de studie wordt veel sneller voor colposcopie verwezen dan bij ons wordt aanbevolen (met name bij ASCUS- en LSIL-letsels wordt in Vlaamse aanbevelingen een afwachtende houding aangenomen). Indien we onze aanbeveling zouden aanpassen aan deze studie, zou het aantal colposcopieën zelfs in wat men als conventionele screening voorstelt oplopen.

Ook andere studies toonden aan dat HPV-detectie gevoeliger is dan cytologie voor het aantonen van hooggradige letsels¹, maar gepaard gaat met een lagere specificiteit omdat ook transiënte afwijkingen sneller worden gedecteerd². Dat leidt tot overbodige colposcopieën en wellicht ook behandelingen wat een nadelige invloed kan hebben op toekomstige zwangerschappen⁶. Voor dit probleem worden verschillende oplossingen voorgesteld. Eerder onderzoek heeft al aangetoond dat HPV-detectie niet bij vrouwen

<30 zou mogen uitgevoerd worden juist vanwege het transiënte karakter van de HPV-infectie⁷. Hiermee zou al een deel van de overbodige colposcopieën worden vermeden. Cytologie zou gebruikt kunnen worden voor triage van HPV-positieven^{1,2}. De optimale strategie wanneer een vrouw HPV-positief is, maar er geen cytologische afwijkingen zijn, is momenteel nog onderwerp van debat. Een afwachtende houding met controle na 1 jaar lijkt plausibel^{2,8}. Er worden volop pogingen ondernomen om HPV-testing specifiek te maken, dat wil zeggen om te differentiëren tussen persisterende en transiënte infecties. Voor klinische beslissingen kan men rekening houden met het gevonden HPV-type (type 16 is bv. meer persistent dan vele andere); verder worden markers van persisterende HPV-infectie onderzocht⁹. Ten slotte valt te verwachten dat cytologie aan belang zal verliezen bij de vrouwen die nu gevaccineerd worden. Minder celafwijkingen zullen klinisch relevant zijn omdat ze minder vaak met HPV geassocieerd zullen zijn. In deze omstandigheden kan primaire HPV-screening mogelijk een uitkomst bieden¹. De kans lijkt dus groot dat primaire HPV-screening aan belang zal winnen in de toekomst, maar op dit moment wordt gezocht naar optimale screeningsprotocollen.

Besluit Minerva

Deze studie besluit dat primaire HPV-screening méér invasieve kankerletsels voorkomt dan conventionele cytologie. Het gaat echter om kleine absolute aantallen en deze gezondheidswinst gaat ten koste van een verdrievoudiging van het aantal colposcopieën.

Voor de praktijk

Momenteel is HPV-detectie enkel aanbevolen (en terugbetaald) voor triage van afwijkende uitstrijkjes (met name ASCUS), en voor follow-up in het kader van behandeling¹⁰. Deze studie toont aan dat primaire HPV-screening tot een vroegere detectie van cervixkanker leidt, maar dit ten koste van een belangrijke toename van het aantal colposcopieën. De lage participatiegraad (ongeveer 40%) is het grootste probleem van ons huidig screeningssysteem. Het bereiken van deze groep is de grootste uitdaging als we onze screening efficiënter willen maken.

Referenties

1. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008;26(suppl 10):K29-4.
2. Agorastos T, Sotiriadis A, Chatzigeorgiou K. Can HPV testing replace the pap smear? *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:51-6.
3. Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, et al. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer* 2005;92:1800-2.
4. Baay M, Verhoeven V. HPV-opsparing implementeren in screeningsprogramma's voor cervixkanker? *Minerva* 2008;7(6):92-3.
5. Smeets F. Screening van cervixkanker: dunnelaag, HPV of PAP? *Minerva* 2004;3(4):55-7.
6. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.
7. Crott R. Kosten-batenanalyse van HPV-detectie in cervixkankerscreening. *Minerva* 2004;3(4):57-9.
8. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1589-97.
9. Gravitt PE, Coutlée F, Iftner T, et al. New technologies in cervical cancer screening. *Vaccine*. 2008;26(suppl 10):K42-52.
10. Smeets F, De Deken L, Baeten R, Govaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Cervixkankerscreening. *Huisarts Nu* 2002;31:275-95.