



Cervixkankerscreening: kan het screeningsinterval met de HPV-test veilig uitgebreid worden tot meer dan 5 jaar?

Referentie

Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, et al. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus : 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ* 2016;355:i4924. DOI: 10.1136/bmj.i4924

Duiding

Louise Joly, assistante en Médecine Générale, Université de Liège

Het KCE-rapport over cervixkankerscreening stelt dat conventionele cytologie als opsporingsmethode maar matig gevoelig, weinig reproduceerbaar en weinig efficiënt is (1). The Lancet publiceerde in 2014 een meta-analyse van 4 studies (2), waaronder een Italiaanse studie die we in Minerva besproken hebben (3,4), en de Nederlandse POBASCAM-studie (5). Uit deze meta-analyse blijkt dat een HPV-test gevoeliger is dan conventionele cytologie voor de opsporing van precancereuze letsels (CIN2 en CIN3) en dat een negatieve test een hogere bescherming biedt tegen invasieve cervixkanker op langere termijn (2). Dat beschermende effect is echter niet aangetoond bij vrouwen jonger dan 30 jaar. Voor vrouwen van 30 jaar of ouder zou het gebruik van de HPV-test de huidige aanbevolen screeningsfrequentie met conventionele cytologie (momenteel vijfjaarlijks in Nederland en driejaarlijks in België) kunnen verlagen. Men zou een algoritme voor screening, georganiseerd of opportunistisch, kunnen gebruiken op basis van een triage in twee fasen, met de HPV-test als primaire test (1,2). Bij vrouwen jonger dan 30 jaar is de HPV-test niet aanbevolen. Vóór de leeftijd van 30 jaar zijn HPV-infecties immers vrij frequent en van voorbijgaande aard, waardoor het risico van overdiagnose bij deze leeftijdsgroep duidelijk toeneemt (1,2).

In Nederland is een prospectieve, gerandomiseerde studie uitgevoerd naar de veiligheid van een uitbreiding van het screeningsinterval naar 10 jaar (6). Op basis van de kosten-batenberekening in deze studie heeft men in Nederland beslist om vanaf 2017 de HPV-test als triage te gebruiken en bij HPV-negatieve vrouwen boven de 40 jaar het screeningsinterval effectief uit te breiden van 5 naar 10 jaar. De studie is een vervolg van de door de overheid gefinancierde POBASCAM-cohortstudie (5). De auteurs volgden gedurende 14 jaar 43 339 vrouwen uit de POBASCAM-studie met een HPV-negatieve test en/of negatieve cytologie op tussen januari 1999 en september 2002. De leeftijd van de vrouwen varieerde van 29 tot 61 jaar en de gemiddelde leeftijd bedroeg 42,8 jaar. In de interventiegroep werden vrouwen met een dubbele negatieve test (HPV en cytologie) doorverwezen voor vijfjaarlijkse screening met HPV en cytologie. Vrouwen met positieve cytologie kregen de conventionele zorg en vrouwen met positieve HPV-test en negatieve cytologie kregen een specifieke opvolging. In de controlegroep was alleen cytologie voorzien (en 1 HPV-test met geheimhouding van de resultaten): bij negatieve cytologie volgde men de vrouwen vijfjaarlijks op en bij positieve cytologie kregen de vrouwen de conventionele zorg. In beide groepen was de follow-up na 5 en na 10 jaar identiek en werden alle vrouwen opgevolgd volgens een vooraf vastgelegd protocol.

De **cumulatieve incidentie** na 14 jaar (3 screeningsronden met een interval van 5 jaar) van cervicale intraepitheliale neoplasieën (CIN3+) en van cervixkanker was de belangrijkste uitkomstmaat. Daarnaast berekenden de auteurs de cumulatieve incidentie van cervixkanker en CIN3+ bij HPV-negatieve vrouwen en dubbel negatieve vrouwen in de interventiegroep versus vrouwen met negatieve cytologie in de controlegroep. Ze gingen ook het effect na van de leeftijd (<40 versus \geq 40) op de incidentie van CIN3+ en cervixkanker bij HPV-negatieve vrouwen en dubbel negatieve vrouwen. Ten slotte berekenden ze de incidentie van cervixkanker en CIN3+ bij HPV-negatieve vrouwen versus HPV-positieve vrouwen en negatieve triage. Voor deze laatste uitkomstmaat gebruikten ze 4 verschillende triage-algoritmes (onmiddellijke cytologie, cytologie op maand 0 en maand 6, HPV-genotypering, cytologie op maand 0 en maand 6 + HPV-genotypering).

Bij de derde screeningsronde (na 14 jaar follow-up) was de cumulatieve incidentie van CIN3+ en cervixkanker bij HPV-negatieve vrouwen in de interventiegroep gelijklopend met de cumulatieve incidentie van CIN3+ en cervixkanker bij de tweede screeningsronde (na 9 jaar follow-up) van vrouwen met negatieve cytologie in de controlegroep:

- cumulatieve incidentie van 0,56% voor CIN3+ bij HPV-negatieve vrouwen in de interventiegroep bij de derde screeningsronde versus 0,69% bij vrouwen met negatieve cytologie in de controlegroep bij de tweede screeningsronde (RR van 0,82 met 95% BI van 0,62 tot 1,09 en $p=0,17$)
- cumulatieve incidentie van 0,09% voor cervixkanker bij HPV-negatieve vrouwen in de interventiegroep bij de derde screeningsronde versus 0,09% bij vrouwen met negatieve cytologie in de controlegroep bij de tweede screeningsronde (RR van 0,97 met 95% BI van 0,41 tot 2,31 en $p=0,95$).

Het screeningsinterval verlengen tot 5 jaar of zelfs langer, lijkt dus veilig.

De incidentie van CIN3+ was 72,2% (95% BI van 61,6% tot 79,9% en $p<0,001$) lager bij HPV-negatieve vrouwen van 40 jaar of ouder dan bij jongere vrouwen. Er is geen significant verband vastgesteld tussen de incidentie van cervixkanker en leeftijd. De incidentie van CIN3+ was 10,4 maal (95% BI van 5,9 tot 18,4) hoger bij HPV-positieve vrouwen met negatieve cytologie, HPV 16/18 genotypering en/of herhaalde cytologie dan bij HPV-negatieve vrouwen. Over de incidentie van cervixkanker hadden de auteurs onvoldoende gegevens om betrouwbare besluiten te kunnen formuleren.

Het meest discriminerende opvolgingsalgoritme bij HPV-positieve vrouwen is hier de associatie van cytologie op maand 0 en 6 met HPV-genotypering bij de eerste screening. Dat onderbouwt het KCE-rapport en de aanpak in Nederland (1,5). Voor HPV-positieve vrouwen mag het screeningsinterval, ongeacht het gebruikte algoritme, niet langer zijn dan 5 jaar want de cumulatieve incidentie van CIN3+ is minstens vijf maal hoger dan bij HPV-negatieve vrouwen ($p<0,001$).

Besluit

Uit deze methodologisch goed uitgevoerde Nederlandse cohortstudie blijkt dat een triage met HPV-test, al dan niet gecombineerd met cytologie, bij HPV-negatieve vrouwen van 40 jaar of ouder toelaat om het screeningsinterval voor de opsporing van cervixkanker uit te breiden tot meer dan 5 jaar. Als de HPV-test positief wordt, mag het screeningsinterval niet langer zijn dan 5 jaar.

Voor de praktijk

Het KCE-rapport (2015) over cervixkankerscreening stelt dat een HPV-screening om de 5 jaar (met cytologie na 0 en 6 maanden bij ASCUS of elke hogere abnormaliteitsgraad) kosteneffectiever is dan cytologie om de 3 jaar (1). Deze methodologisch goed opgezette studie toont aan dat het verdedigbaar is om het screeningsinterval uit te breiden tot meer dan 5 jaar bij HPV-negatieve vrouwen vanaf 40 jaar. De auteurs van deze studie raden echter aan om de incidentie van cervixkanker bij deze populatie goed te bewaken als het screeningsinterval langer dan 10 jaar zou worden. Gegevens over de impact op dekkingsgraad, aantal colposcopieën en het effect van het vaccin op de HPV-test ontbreken alsnog.

Referenties

1. 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.
2. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7
3. Baay M, Verhoeven V. HPV-detectie doeltreffender dan conventionele cytologie voor cervixkankerscreening? *Minerva* 2011;10(2);21-2.
4. 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
5. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:78-88. DOI: 10.1016/S14702045(11)70296-0
6. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, et al. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus : 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ* 2016;355:i4924. DOI: 10.1136/bmj.i4924