



### Afwijkende uitstrijkjes (CIN2): opvolgen of meteen behandelen?

#### Referentie

Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KA, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499. DOI: 10.1136/bmj.k499

#### Duiding

Veronique Verhoeven, Vakgroep eerstelijns- en interdisciplinaire zorg, Universiteit Antwerpen

De meeste afwijkingen die in uitstrijkjes tijdens de screening voor baarmoederhalskanker worden gevonden, zijn gebonden aan transiënte HPV-infecties (1,2). Matige en ernstige dysplasie, respectievelijk CIN (cervicale intra-epitheliale neoplasie) 2 en 3 worden door de WHO samen geclassificeerd als HSIL (hooggradige squameuze intra-epitheliale laesie) (3). Deze letsels moeten na bevestiging met colposcopie en biopsie zonder onderscheid meteen verwezen worden voor verdere behandeling (4). Lokale excisie van het aangetaste deel van de baarmoederhals is effectief maar doet de kans op miskramen, preterm bevallingen en perinatale mortaliteit toenemen bij patiënten die na de behandeling nog zwanger willen worden (5). De incidentie van CIN 2 en 3 is nu net het hoogst bij jonge vrouwen tussen 25 en 29 jaar, namelijk 8,1 per 1 000 vrouwen per jaar (6). In tegenstelling tot CIN 3 is de natuurlijke, onbehandelde evolutie van CIN 2-afwijkingen minder duidelijk. Enkele prospectieve cohortstudies toonden aan dat 40 tot 60% van de CIN 2-letsels spontaan regresseren (7,8). Bevestiging van deze resultaten zou een afwachtende houding voor CIN 2-letsels kunnen rechtvaardigen.

In een recente systematische review (9) selecteerde men 36 studies met inclusie van 3 610 niet-zwangere vrouwen met een CIN 2-letsel die niet meteen behandeld maar wel gedurende een periode van 3 tot 60 maanden opgevolgd werden. De uitgebreide zoektocht in de literatuur, de data-extractie en het opsporen van **bias** (met een aangepaste versie van de Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias) gebeurde door 2 onafhankelijke onderzoekers. De helft van de studies had een hoog risico op bias, vooral als gevolg van **lost to follow-up** en onzekerheid over de histologische diagnose van CIN-letsels tijdens de follow-up. Wegens de hoge **statistische heterogeniteit** tussen de studies poolde men de resultaten van verschillende studies volgens het **random effects model**. De hoge heterogeniteit was een gevolg van verschillen in studiedesign (7 RCT's, 16 prospectieve en 13 retrospectieve cohortstudies), in- en exclusiecriteria en opvolgprotocollen. Verschillende **subgroep-** en **sensitiviteitsanalyses** werden uitgevoerd maar hadden geen invloed op de belangrijkste resultaten. Na 24 maanden was 50% (95% BI van 43% tot 57%) van de CIN 2-letsels geregresseerd (N=11 studies met  $I^2=77%$ ), 32% (95% BI van 23% tot 42%) onveranderd gebleven (N=8 studies met  $I^2=82%$ ) en 18% (95% BI van 11% tot 27%) progressief toegenomen (N=9 studies met  $I^2=90%$ ). In een subgroepanalyse met vrouwen jonger dan 30 jaar was de kans op regressie nog groter (60% met 95% BI van 57% tot 63%; N=4 studies met  $I^2=0%$ ) en de kans op progressie nog kleiner (11% met 95% BI van 5% tot 19%; N=3 studies met  $I^2=67%$ ). Belangrijk is bovendien dat men ook vaststelde dat progressie nauwelijks werd waargenomen (3 tot 5%) bij vrouwen die bij inclusienegatief waren voor hoogrisico-HPV/HPV16-18. Slechts 13 van de meer dan 3 000 geïncludeerde vrouwen (0,4%) ontwikkelden een laag-stadium-invasieve kanker en bij 2 vrouwen (0,06%) werd een meer gevorderde invasieve kanker vastgesteld. De kans hierop leek groter naarmate deelneemsters ouder waren of langer werden opgevolgd. Hierbij moet zeker vermeld worden dat naar schatting minder dan 10% van de geïncludeerde vrouwen in de prospectieve studies niet deelnam aan geplande afspraken tijdens de follow-up van 6 tot 24 maanden.

### Besluit

De auteurs van deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse besluiten dat de meeste CIN 2-letsels spontaan regresseren, vooral bij vrouwen die jonger zijn dan 30 jaar. Een actieve opvolging (in de plaats van onmiddellijke behandeling) kan dus gerechtvaardigd zijn bij vrouwen met een CIN 2-letsel, in het bijzonder als ze jong zijn en als ze hun follow-upafspraken niet missen.

## Voor de praktijk

De huidige richtlijnen bevelen aan om in geval van een afwijkend uitstrijkje met HSIL (hooggradige squameuze intra-epitheliale laesie) vrouwen door te verwijzen voor colposcopie en biopsie (4). Op basis van de resultaten van de hoger besproken systematische review en meta-analyse kan men vooral bij jonge vrouwen met zwangerschapswens een afwachtend beleid voorstellen na histologische bevestiging van een CIN 2-letsel. Deze beslissing moet in nauw overleg met de gynaecoloog en patholoog gebeuren. De voorkeur van de patiënte is uiteraard ook erg belangrijk. Sommige vrouwen zullen toch een onmiddellijke behandeling verkiezen. Hoelang er kan worden afgewacht, is nog niet duidelijk. In de toekomst zullen ook andere biomerkers misschien kunnen helpen om de progressie van CIN 2-letsels te voorspellen.

### Referenties

1. Joly L. Cervixkankerscreening: kan het screeningsinterval met de HPV-test veilig uitgebreid worden tot meer dan 5 jaar? *Minerva bondig* 15/09/2017.
2. 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
3. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
4. Smeets F, Verhoeven V, Baay M, et al. Cervixkankerscreening. *Domus Medica* 2011. *EBPracticenet* 1/04/2011.
5. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284. DOI: 10.1136/bmj.a1284
6. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:105-13. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.01.043
7. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Obstet Gynecol* 2009;113:18-25. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818f5008
8. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010;116:1373-80. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181fe777f
9. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KA, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499. DOI: 10.1136/bmj.k499