



Bijkomende argumenten om het interval voor cervixkankerscreening te verlengen in geval van een negatieve HPV-test geassocieerd aan een negatieve cytologie

Referentie

Castle PE, Kinney WK, Xue X, et al. Effect of several negative rounds of human papillomavirus and cytology co-testing on safety against cervical cancer: an observational cohort study. *Ann Intern Med* 2018;168:20-9. DOI: 10.7326/M17-1609

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet en Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Voor cervixkankerscreening, of het nu gaat om een georganiseerde of een opportunistische screening, beveelt het KCE het volgende algoritme (1) met een opsporingsstrategie in twee stappen aan: de HPV (papillomavirus)-test als primair onderzoek en 2 Pap-testen (uitstrijkje volgens Papanicolaou) in geval van ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) of een hogere graad. De HPV-test is inderdaad gevoeliger dan de Pap-test om precancereuze letstels type CIN2 en CIN3 (Cervical Intraepithelial Neoplasia)-letstels op te sporen. Haar specificiteit daarentegen is kleiner. Het beschermend effect van de HPV-test op de incidentie van invasieve kankers is duidelijk superieur aan dat van de Pap-test. Dat blijkt uit de resultaten van gerandomiseerde klinische studies (2). Het screeningsinterval kan verlengd worden tot 5 jaar of meer met de HPV-test. Het KCE herinnert ons er niettemin aan dat het voordeel van de HPV-test op de Pap-test niet is aangetoond bij vrouwen jonger dan 30 jaar. Minerva (3) kwam in 2017 tot het besluit dat in het kader van cervixkankerscreening de triage met de HPV-test al dan niet gecombineerd met cytologie, toelaat om het screeningsinterval te verlengen met meer dan 5 jaar bij patiënten ≥ 40 jaar met een negatieve HPV-test. Na een HPV-omslag kan een volgende screening niet langer dan 5 jaar uitgesteld worden (4). Nochtans ontbreken er studies die gedurende een lange termijn herhaalde opsporing volgens een meerjarig interval evalueren om de veiligheid van deze strategie te verzekeren.

Een observationele cohortstudie in de Verenigde Staten gepubliceerd in 2018 onderzocht het risico op cervixkanker in de dagelijkse praktijk met een gecombineerde opsporing HPV cytologie met negatief resultaat (HPV-/Cyto-), het zogezegde co-testen, om de 3 jaar uitgevoerd (5). De gegevens komen van de KPNC (Kaiser Permanente Northern California) cohort waarbij men dit beleid sinds 2003 uitvoert. Van de 1 156 387 vrouwen tussen 30 en 64 jaar gescreend tot 2015, waren er 990 013 geschikt voor de analyse van de eerste co-test, 543 986 voor de tweede, 245 974 voor de derde, en 79 946 voor de vierde, waarbij alle co-testen werden uitgevoerd na een negatieve voorafgaande triagetest. De auteurs onderzochten het risico op de ontwikkeling van een CIN3 of een neoplastisch letsel van de cervix in situ of invasief (zogezegd letsel \geq CIN3).

- Het risico op de ontwikkeling van een invasieve kanker 5 jaar na de eerste negatieve HPV-test verminderde van 0,0092% (95% BI van 0,0071 tot 0,0118) na de eerste negatieve HPV-test naar 0,0038% (95% BI van 0,0022 tot 0,0066) na de tweede en naar 0,0015% (95% BI van 0,0004 tot 0,0062) na de derde. In geval van een negatieve co-test daalt het van 0,0064% (95% BI van 0,0047 tot 0,0086) na de eerste HPV-/cyto- naar 0,0030% (95% BI van 0,0016 tot 0,0056) na de tweede en naar 0,0015% (95% BI van 0,0004 tot 0,0060) na de derde. De daling is statistisch significant tussen de eerste en de tweede opvolgscreening. De resultaten liggen in dezelfde grootte-orde voor het risico na 3 jaar. Geen enkele intervalkanker werd vastgesteld na de tweede negatieve co-test.
- Het risico op de ontwikkeling na 5 jaar van een \geq CIN3-letsel ingeval van een negatieve HPV-test is in percentage respectievelijk 0,114 (95% BI van 0,106 tot 0,122), 0,061 (95% BI van 0,053 tot 0,070) en 0,041 (95% BI van 0,029 tot 0,056). In geval van een negatieve co-test zijn de risico's respectievelijk 0,098% (95% BI van 0,090 tot 0,105), 0,052% (95% BI van 0,045 tot 0,061) en 0,035% (95% BI van 0,024 tot 0,050). De risicoreductie is significant na elke opvolgscreening.

Tabel: Samenvatting van de resultaten van de screening na een negatieve co-test:

Letsel	Invasieve cervixkanker		≥CIN3	
	na 3 jaar	na 5 jaar	na 3 jaar	na 5 jaar
Risico voor 100 000 gescreende vrouwen				
1 ^{ste} opvolgingsscreening	8,1	6,4	70	98
3 ^{de} opvolgingsscreening	1,5	1,5	20	35

Het risico daalt op dezelfde manier in de verschillende leeftijdsgroepen (30-39 jaar vs 40-49 jaar vs ≥50 jaar) alhoewel jongere vrouwen 5 tot 6x meer risico lopen dan oudere vrouwen. Belangrijk om op te merken is dat de resultaten van deze observationele prospectieve studie in dezelfde richting gaan als de gerandomiseerde studie (4) die onlangs in Minerva werd besproken (3).

Besluit

Deze observationele cohortstudie uit de Verenigde Staten met een goede methodologische kwaliteit toont aan dat na 1 of meerdere negatieve co-testen (HPV-/cyto-) of een negatieve HPV-test, het screeningsinterval voor cervixkanker op een veilige manier verlengd kan worden tot 5 jaar (of meer).

Voor de praktijk

Vandaag weet men met zekerheid dat er een oorzaak en gevolg-verband bestaat tussen cervixkanker en de aanwezigheid van het papillomavirus (HPV), overgedragen door seksueel contact. In het kader van cervixkankerscreening heeft het KCE de volgende sleutelboodschappen (1): 1/ De HPV-test is gevoeliger dan de Pap-test om precancereuze letsels (CIN2 en CIN3) op te sporen. Anderzijds is de specificiteit kleiner. 2/ Het beschermende effect van de HPV-test voor de incidentie van invasieve kanker is volgens de resultaten van gerandomiseerde klinische studies duidelijk superieur aan dat van de Pap-test. Dit voordeel is echter niet aangetoond onder de leeftijd van 30 jaar. 3/ Het screeningsinterval kan verlengd worden tot 5 jaar of langer met de HPV-test. 4/ Het aanbevolen algoritme voor screening, of het nu gaat om georganiseerde of opportunistische screening, is een triage in 2 stappen met de HPV-test als primair onderzoek en 2 Pap-testen in geval van ASC-US of een hogere graad. Het KCE (1) herinnert er ons eveneens aan dat het zeer belangrijk is dat alle vrouwen tussen de 24 en 64 jaar, ook al zijn ze gevaccineerd tegen het virus, zich verder laten screenen. Het vaccin beschermt immers niet tegen alle types van het HPV-virus die kanker kunnen veroorzaken en men weet nog steeds niet met zekerheid hoe lang de bescherming blijft aanhouden. De resultaten van de hier besproken studie onderbouwen de aanbevelingen van het KCE om het screeningsinterval voor cervixkanker van 3 tot 5 jaar te verlengen wanneer de HPV-test aan de cytologie toegevoegd wordt.

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. Joly L. Cervixkankerscreening: kan het screeningsinterval met de HPV-test veilig uitgebreid worden tot meer dan 5 jaar? *Minerva bondig* 15/09/2017.
4. 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
5. Castle PE, Kinney WK, Xue X, et al. Effect of several negative rounds of human papillomavirus and cytology co-testing on safety against cervical cancer: an observational cohort study. *Ann Intern Med* 2018;168:20-9. DOI: 10.7326/M17-1609