



Op welke leeftijd stoppen met cervixkankerscreening?

Referentie

Malagón T, Kulasingam S, Mayrand MH, et al. Age at last screening and remaining lifetime risk of cervical cancer in older, unvaccinated, HPV-negative women: a modelling study. *Lancet Oncol* 2018;19:1569-1578. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30536-9. Correction in *Lancet Oncol* 2019;20:e10. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30924-0

Duiding

Louise Joly, médecin généraliste, département de Médecine Générale, ULiège

In Minerva hebben we al vaak aandacht besteed aan het ideale screeningsinterval voor opsporing van cervixkanker bij HPV-negatieve patiënten ouder dan 40 jaar. We concludeerden dat bij deze patiëntes een interval van 5 jaar of meer kan worden voorgesteld (1,2). De vraag blijft echter op welke leeftijd screening kan worden stopgezet. De gegevens die de leeftijd waarop screening kan worden gestopt onderbouwen, zijn momenteel nog steeds van slechte kwaliteit (3).

Een nieuwe studie, gebaseerd op een Markov-model, probeert deze vraag te beantwoorden (3). Een Markov-model (of Markov-keten) wordt gebruikt om de waarschijnlijkheid van het optreden van een willekeurige gebeurtenis te beschrijven. Hiervoor steunt men op waarnemingen die op een bepaald moment zijn uitgevoerd. Deze waarnemingen maken het mogelijk om het optreden van een gebeurtenis op te splitsen in een keten van opeenvolgende factoren, 'staten' genoemd, en om de waarschijnlijkheid van de overgang van de ene staat naar de andere te berekenen (4). Daarmee kan men de waarschijnlijkheid dat de gebeurtenis zich in de toekomst zal voordoen beoordelen in functie van de verschillende factoren die op die manier in de keten beschreven worden (4,5). In deze studie wilden de auteurs het resterende risico op het ontwikkelen van cervixkanker bepalen bij oudere, niet-gevaccineerde, HPV-negatieve patiëntes 5 en 10 jaar na het stopzetten van de screening, en dit ongeacht de gebruikte screeningstechniek en ongeacht de leeftijd waarop de screening werd stopgezet.

Om een leeftijdsgestructureerde populatie in het model te simuleren, werd elk jaar een nieuw cohort van 236 564 vrouwen (die in 2012 1/5de van de Canadese bevolking in de leeftijdscategorie van 20-24 jaar vertegenwoordigden!) parallel in het model opgenomen. Opeenvolgende cohorten zijn op de leeftijd van 10 jaar in het model opgenomen, wat leidde tot een leeftijdsgestructureerde populatie van vrouwen van 10 tot 100 jaar. Patiëntes met hysterectomie in de voorgeschiedenis werden uitgesloten. Het model werd gekalibreerd voor besmetting met het humaan papillomavirus (HPV) en voor kankerincidentie met behulp van gegevens van Statistics Canada. Deze instantie groepeerde de gegevens van 13 individuele provinciale registers. Voor de progressie van cervicale intra-epitheliale neoplasie gebruikte men een driestappenmodel om verschillen in beleid- en behandelbeslissingen in functie van de ernst van het letsel te includeren. De infecties werden ingedeeld in vier HPV-groepen met hoog risico. Tot slot werd het risico van cervixkanker geschat over 5 jaar, 10 jaar, en de resterende levensduur bij oudere niet-gevaccineerde vrouwen die op verschillende leeftijden waren gestopt met screening en verschillende screeningtests hadden ondergaan.

De auteurs onthullen enkele interessante aandachtspunten voor de clinicus:

- Bij vrouwen van 80-84 jaar die nog een baarmoederhals hadden, werd de incidentie van cervixkanker met maar liefst 71% onderschat.
- Het levenslange risico op het ontwikkelen van cervixkanker bij afwezigheid van HPV-vaccinatie en -screening bedraagt 1/45 (met 95% BI van 1/32 tot 1/64).
- In het geval van een goed gevolgde screening tussen de leeftijd van 25 en 69 jaar met een therapietrouw van 100% voor uitvoering van cytologie om de 3 jaar bij niet-gevaccineerde patiëntes, daalt dit risico tot 1/532 (met 95% BI van 1/375 tot 1/820), wat het belang van preventie onderlijnt.
- Detectie van oncogene HPV, met of zonder cytologisch onderzoek, vermindert het risico van cervixkanker drastisch. Zo is voor een 70-jarige niet-gevaccineerde patiënte met een onzekere opvolging met behulp van baarmoederhalsuitstrijkjes het risico op het ontwikkelen van cervixkanker 1/588 (met een 95% BI van 1/451 tot 1/873). Als dezelfde patiënte een negatief cytologisch resultaat heeft, daalt haar risico tot 1/1206 (95% BI van 1/942 tot 1/1748). Wanneer ze een negatieve test heeft voor 14 stammen van oncogene HPV, daalt

het risico tot 1/6 525 (95% BI van 1/3 167 tot 1/18 664). Wanneer ze tot slot een negatieve HPV-test heeft in combinatie met een normale cytologie, is het risico 1/9 550 (95% BI van 1/4 928 tot 1/2 3228).

- In het geval van een screeningsbeleid dat alleen op cytologie gebaseerd is, blijft bij een patiënte die op 70-jarige leeftijd alle follow-up stopt, het risico op cervixkanker voor de komende 5 jaar laag, maar neemt dit risico opnieuw toe vanaf de leeftijd van 75 jaar. Dit wordt volgens de auteurs verklaard door het feit dat zich in de tussentijd nieuwe precancereuze laesies kunnen ontwikkelen, die niet tijdig ontdekt zullen worden.
- Een patiënte die stopt met de screening op de leeftijd van 55 jaar na een negatieve HPV-test heeft een risico op het ontwikkelen van cervixkanker van ongeveer 1/1 940 (95% BI van 1/1 271 tot 1/3 381), wat lager is dan een patiënte die alleen stopt met de screening op de leeftijd van 70 jaar na een laatste negatieve cytologie.

Opgemerkt moet worden dat dit een wiskundige projectie is en geen rekening houdt met de kosten-batenverhouding van screeningsstrategieën. Het zou interessant zijn om een kosten-batenanalyse uit te voeren tussen enerzijds het gebruik van een HPV-test alleen met stopzetting van de follow-up op de leeftijd van 55 jaar en anderzijds cytologische screening uitgevoerd tot de leeftijd van 64 jaar, zoals momenteel wordt aanbevolen (met HPV-opsparing wanneer een letsel aanwezig is) of tot de leeftijd van 75 jaar, zoals wordt voorgesteld door de auteurs.

Een ander belangrijk aandachtspunt, los van de vraag over de leeftijdsgrens, blijft in België het probleem van de dekkingsgraad met screening. Er zijn populaties die sterk onderscreend en andere die overscreend worden (6).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In België wordt cervixkankerscreening op een opportunistische manier uitgevoerd en is deze vorm van screening terugbetaald van 25 tot 64 jaar (7). Het KCE adviseerde in 2015 om screening op basis van de detectie van oncogene HPV in plaats van cytologie naar voor te schuiven (6).

Besluit

Deze studie, die gebaseerd is op een wiskundig model zonder rekening te houden met kosten-batenverhoudingen, suggereert dat de leeftijd waarop cervixkankerscreening moet worden stopgezet, afhankelijk is van de gebruikte screeningsmethode. Als men alleen cytologie gebruikt, zou men de screening kunnen voortzetten tot de leeftijd van 75 jaar. Als men zich baseert op oncogene HPV-detectie, met of zonder cytologie, kan de screening worden gestopt op de leeftijd van 55 jaar wanneer het resultaat negatief is. De momenteel in België voorgestelde leeftijdsgrens van 64 jaar zou in het licht van deze bevindingen opnieuw onder de aandacht gebracht kunnen worden.

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. Malagón T, Kulasingam S, Mayrand MH, et al. Age at last screening and remaining lifetime risk of cervical cancer in older, unvaccinated, HPV-negative women: a modelling study. *Lancet Oncol* 2018;19:1569-78. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30536-9. Correction in *Lancet Oncol* 2019;20:e10. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30924-0
4. Hidden Markov Model. Description du modèle. (Website geraadpleegd op 26/09/2020). Available at: <http://igm.univ-mlv.fr/~dr/XPOSE2012/HiddenMarkovModel/description.html>
5. Modèle de Markov. Définition du glossaire. Url: <https://www.e-marketing.fr/>. (Website geraadpleegd op 26/09/2020). Available at: https://www.e-marketing.fr/Definitions-Glossaire/Modele-Markov-242456.htm#&utm_source=social_share&utm_medium=share_button&utm_campaign=share_button
6. 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.
7. Screenen op baarmoederhalskanker. *Domus Medica Gezondheidsgids*, 2019.