

CHAPTER 8

Samenvatting

Baarmoederhalskanker is na borst- en darmkanker de meest voorkomende vorm van kanker onder vrouwen wereldwijd, met de hoogste incidentie in ontwikkelingslanden. In landen met een bevolkingsonderzoek voor het opsporen van baarmoederhalskanker zijn de incidentie- en sterftcijfers van deze vorm van kanker afgenomen. Het huidige screeningsprogramma maakt gebruik van cytologisch onderzoek van de baarmoederhals met als doel om de voorstadia van baarmoederhalskanker op te sporen en tijdig te behandelen.

De ontdekking dat een infectie met het Humaan Papillomavirus (HPV) een voorwaarde is voor het ontstaan van baarmoederhalskanker heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe methoden voor de preventie van baarmoederhalskanker. Deze omvatten zowel nieuwe methoden van vroege opsporing van baarmoederhalskanker als van primaire preventie via vaccinatie tegen HPV. In dit proefschrift wordt recent werk gepresenteerd waarin de mogelijkheden en effecten worden onderzocht van het gebruik van HPV testen bij primaire screening en bij triage van licht afwijkende uitstrijkjes (BMD, Pap2/3a1).

Hoofdstuk 1 bevat een algemene introductie over baarmoederhalskanker, HPV infecties, de ontstaanswijze van baarmoederhalskanker en de verschillende methoden die gebruikt kunnen worden om baarmoederhalskanker te voorkomen.

In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht of het gebruikelijke follow-up advies voor vrouwen met een BMD uitstrijk kan worden vervangen door een risicoselectie te maken op basis van de hoog risico (hr)HPV test. In veel Europese landen, waaronder Nederland, worden vrouwen met een BMD uitstrijk in het screeningsprogramma opgeroepen voor herhaal uitstrijkjes. Alleen vrouwen met persistent afwijkende uitstrijkjes worden verwezen naar de gynaecoloog voor colposcopie. Omdat de meerderheid (>80%) van deze vrouwen geen hoogwaardige laesie (CIN2+) heeft is dit een behoorlijke belasting voor de vrouwen en voor de gezondheidszorg. Daarom hebben we het standaard follow-up advies voor BMD uitstrijkjes (herhaal uitstrijk na 6 en 18 maanden) zoals toegepast in een controle groep vergeleken met baseline hrHPV triage in een interventie groep. In de interventie groep werden vrouwen met een BMD uitstrijk en hrHPV-positieve test direct doorgestuurd voor colposcopie en vrouwen met een hrHPV-negatieve test kregen het standaard follow-up advies. In dit onderzoek werden bijna alle CIN3 en CIN2+ laesies gevonden in hrHPV-positieve vrouwen, terwijl vrouwen met een negatieve hrHPV-test een laag CIN3 en CIN2+ risico hadden. Vergeleken met herhaal uitstrijkjes kan baseline triage met hrHPV tests ingevoerd worden tegen lage kosten en resulteert het in een snellere diagnose en minder belasting voor de betreffende vrouwen. Daarom is het testen van vrouwen met een BMD uitstrijk op de aanwezigheid van hrHPV aan te bevelen. Wij adviseren vrouwen met een BMD en hrHPV-positieve test direct door te sturen voor colposcopie en vrouwen met een hrHPV-negatieve test terug te sturen naar het bevolkingsonderzoek.

CHAPTER 8

In **hoofdstuk 3** hebben we de belangrijkste resultaten van de VUSA-Screen studie (VU University Medical Center SAltro laboratory population-based cervical Screening) gepresenteerd. De drie-jaar follow-up resultaten werden gekoppeld aan de baseline hrHPV en cytologie uitslag voor het vinden van een optimale primaire screeningsmethode. Overeenkomstig met andere studies, toonde deze studie aan dat de hrHPV test een hogere sensitiviteit heeft dan cytologie maar een lagere specificiteit. Omdat het risico na alleen een negatieve hrHPV test nagenoeg gelijk was aan het risico na een gecombineerd (hrHPV en cytologie) negatief test resultaat, heeft testen met uitsluitend hrHPV de voorkeur. Vrouwen met een positieve hrHPV test hebben een verhoogd risico op CIN3+ (13.2%) en CIN2+ (21.9%). Om onnodige colposcopie doorverwijzingen te beperken moeten niet alle hrHPV-positieve vrouwen direct doorgestuurd worden maar moet er een risico stratificatie plaats vinden. Aangezien cytologie in Nederland een hoge specificiteit voor CIN3+ heeft is het een goed hulpmiddel voor risico stratificatie van hrHPV-positieve vrouwen. De vrouwen met hrHPV-positieve test en afwijkende cytologie dienen verwezen te worden voor colposcopie vanwege het sterk verhoogde risico op CIN3+ en CIN2+. Vrouwen met hrHPV-positieve test en normale cytologie hebben een welliswaar kleiner, maar niet te verwaarlozen risico op CIN3+ (5.2%) en CIN2+ (11.3%) en dienen daarom terug-geroepen te worden voor herhaal cytologie na 1 jaar. In deze studie was het CIN3+ en CIN2+ risico vergelijkbaar voor vrouwen die voor het eerst uitgenodigd werden voor het bevolkingsonderzoek (29-33 jaar) en voor oudere vrouwen (≥ 34 jaar). Het CIN3+ risico was zelfs hoger voor vrouwen met hrHPV-positieve test en normale cytologie die voor het eerst uitgenodigd werden (29-33 jaar) dan voor oudere vrouwen (≥ 34 jaar).

De vijf-jaars follow-up resultaten over twee screeningsronden van de totale POBASCAM trial (POpulation BAsed SCreening study AMsterdam) zijn in **hoofdstuk 4** gepresenteerd. In deze gerandomiseerde trial kregen vrouwen ofwel een combinatie-test van hrHPV en cytologie (interventie groep), ofwel alleen de cytologische test (controle groep). In de eerste screeningsronde detecteerde de groep met de hrHPV test meer klinisch relevante CIN2+ laesies in vergelijking met screening met behulp van cytologie alleen. In de tweede ronde vijf jaar later werden in beide groepen een combinatie van hrHPV en cytologie uitgevoerd. De verbeterde detectie van CIN2+ laesies door hrHPV testen in de eerste ronde resulteerde in een verminderde detectie van CIN3+ en baarmoederhalskanker in de tweede ronde. Dit klinisch voordeel is grotendeels te danken aan een vroege detectie van hooggradige cervicale laesies die worden veroorzaakt door HPV16. Het screenen van vrouwen die voor het eerst worden uitgenodigd voor bevolkingsonderzoek (29-33 jaar) met behulp van de hrHPV test resulteerde niet in detectie van regressieve cervicale laesies. Deze veronderstelling is gebaseerd op de observatie dat over twee screeningsronden de CIN3+ en CIN2+ detectie niet verschilde tussen vrouwen 29-33 jaar en vrouwen 34 jaar en ouder. Kortom, deze resultaten ondersteunen de implementatie van de

CHAPTER 8

hrHPV test in het reguliere bevolkingsonderzoek voor vrouwen vanaf de leeftijd van 30 jaar.

Primair screenen met hrHPV in het bevolkingsonderzoek vereist een efficiënte follow-up van hrHPV-positieve vrouwen. Omdat de meeste hrHPV infecties spontaan verdwijnen en slechts een minderheid van de hrHPV-positieve vrouwen een klinisch relevante afwijking ontwikkelen. Een effectieve triage strategie die bepaalt welke hrHPV-positieve vrouwen moeten worden doorverwezen is van cruciaal belang om onnodige colposcopie onderzoek en behandeling te voorkomen. In **hoofdstuk 5** analyseren we triage strategieën voor hrHPV-positieve vrouwen op basis van de gegevens van de VUSA-Screen studie. Uit deze studie komt de volgende triage strategie naar voren: cytologische onderzoek bij aanvang gevolgd door herhaalde cytologie na 12 maanden. Dit is een haalbare triage strategie omdat hrHPV-positieve vrouwen met 2 maal een negatieve cytologie test een aanvaardbaar laag CIN3+ en CIN2+ risico hebben en het resulteert in een beperkte hoeveelheid colposcopie doorverwijzingen. Bovendien is deze strategie is eenvoudig uit te leggen aan de deelnemende vrouwen en artsen.

In **hoofdstuk 6** evalueerden we het effect van primair hrHPV screening gebruik makend van HC2 met verschillende afkapwaarden voor een positieve test in vergelijking met cytologie. We onderzochten het effect op sensitiviteit en specificiteit voor CIN3+ en op het aantal colposcopie doorverwijzingen. Het verhogen van de HC2 afkapwaarde resulteerde in een vergelijkbare of lager aantal colposcopie doorverwijzingen dan cytologie maar dit ging ten kosten van de sensitiviteit. Superieure prestaties in termen van zowel de sensitiviteit als het aantal colposcopie doorverwijzingen werden verkregen met de HC2 toegepast met de standaard afkapwaarde gecombineerd met cytologie triage op baseline en herhaal cytologie testen na 1 jaar zoals eerder omschreven in hoofdstuk 5.

Tenslotte beschrijft **hoofdstuk 7** een algemene discussie van de resultaten van dit proefschrift, en bespreekt mogelijke toekomstige ontwikkelingen, vooruitzichten en klinische gevolgen van hrHPV testen. Dit proefschrift toont nader bewijs dat het testen op hrHPV superieur is aan cytologie als primaire screeningstest naar baarmoederskanker voor vrouwen 30 jaar en ouder. Daarnaast hebben we haalbare triage strategieën gepresenteerd voor hrHPV-positieve vrouwen. In de toekomst kan de triage van hrHPV-positieve vrouwen mogelijk verbeterd worden door nieuwe objectieve biomarkers.