

# VU Research Portal

## **Towards a more objective way of cervical cancer screening:**

Dijkstra, M.G.

2014

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Dijkstra, M. G. (2014). *Towards a more objective way of cervical cancer screening: cervical cancer screening 2.0.*

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## SAMENVATTING

Met meer dan een half miljoen nieuwe gevallen per jaar wereldwijd is baarmoederhalskanker een belangrijk gezondheidsprobleem. Het is na borst- en darmkanker de meest voorkomende vorm van kanker onder vrouwen wereldwijd, met de hoogste incidentie in ontwikkelingslanden. Verbeteringen in de preventie van deze ziekte is dan ook een continu proces. Omdat baarmoederhalskanker via verschillende premaligne stadia ontstaat, kan het in een vroeg stadium worden opgespoord en worden behandeld voordat deze invasief worden. Het proces van het ontwikkelen van een premaligne stadium tot aan baarmoederhalskanker verloopt heel langzaam en kan wel meer dan vijftien jaar duren. De mogelijkheid van vroegdetectie is de basis van het (gestructureerd) bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. In landen met een dergelijk bevolkingsonderzoek is de incidentie van en de sterfte aan deze vorm van kanker aanzienlijk gedaald.

Baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door een voortdurende (persisterende) infectie met een kankerverwekkende, zogenaamd hoog-risico type van het Humaan Papillomavirus (hrHPV). Dit causaal verband is onomstotelijk bewezen, en sterk wetenschappelijk bewijs ondersteunt nu het gebruik van het HPV testen in de primaire preventie van baarmoederhalskanker. In dit proefschrift wordt recent werk gepresenteerd waarin de rol en de plaats van HPV testen binnen een nieuwe en meer objectieve manier van baarmoederhalskanker preventie, wordt geëvalueerd.

### Deel een: verhogen van de dekking van screenen

**Hoofdstuk 1** bevat een algemene introductie over baarmoederhalskanker, Humaan papillomavirus infecties, de ontstaanswijze van baarmoederhalskanker, de verschillende methoden die gebruikt kunnen worden om baarmoederhalskanker te voorkomen, en manieren om het screenen op baarmoederhalskanker te verbeteren.

In **hoofdstuk 2**, hebben we geëvalueerd of een thuistest door middel van een borsteltje om cellen van de baarmoedermond/vagina te verzamelen, gevolgd door een HPV test (GP5+/6+-PCR-EIA) op dit materiaal, even betrouwbaar is voor het opsporen van hoogwaardige laesies (CIN2+), als een HPV test op een uitstrijkje afgenomen door een arts. In de komende jaren zal de thuistest steeds belangrijker worden aangezien uit onderzoek is gebleken dat het aanbieden van de thuistest aan niet-deelnemers van het bevolkingsonderzoek, een goede manier is om hen alsnog te laten deelnemen. Het bereiken van deze groep vrouwen is zeer belangrijk, omdat 55% van de gevallen van baarmoederhalskanker gediagnosticeerd wordt onder niet-deelnemers. Daarnaast biedt de thuistest mogelijkheden om baarmoederhalskankerpreventie toegankelijk te maken voor vrouwen in ontwikkelingslanden. In deze poliklinische patiëntenpopulatie, waren

de HPV-test resultaten van de thuis testen en de reguliere uitstrijkjes vergelijkbaar. De klinische gevoeligheid voor het opsporen van CIN2+, van de HPV test op het thuis testmateriaal was vergelijkbaar met die van de HPV test op het uitstrijkje afgenomen door de arts. We concluderen daarom dat deze thuis testmethode geschikt is om als onderdeel van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker te implementeren.

Zoals eerder vermeld, kan de dekkinggraad van screenen op baarmoederhalskanker worden vergroot door het aanbieden van de HPV thuis test aan niet-deelnemers. Echter, de effectiviteit van de thuis testmethoden wordt beïnvloed door de mate van acceptatie door gebruikers, het monstervolume, DNA opbrengst en de keuze van de HPV test. In **hoofdstuk 3**, bestudeerden we het effect van het vervangen van een eerste generatie thuis test, welke een spoeling van de baarmoedermond uitvoerde om cellen van de baarmoedermond en vagina te verzamelen, door een ergonomisch verbeterde tweede generatie versie van deze thuis test, op de wel/niet deelname aan het thuis test onderzoek. Daarnaast vergeleken we de klinische gevoeligheid van beide modellen. Het deelname percentage bleek in deze studie niet te veranderen na het vervangen van een eerste generatie thuis test door een tweede generatie model. Dus de bereidheid tot deelname aan het bevolkingsonderzoek van niet-deelnemer, wordt waarschijnlijk niet alleen bepaald wordt door het soort thuis test. Daarnaast werd een vergelijkbare klinische gevoeligheid gerapporteerd.

### Deel twee: triage strategieën voor hrHPV-positieve vrouwen

Verschillende studies hebben aangetoond dat primair hrHPV screening voor het opsporen van CIN2/3 en baarmoederhalskanker gevoeliger is dan screening middels cytologie, echter de specificiteit is lager. De meeste hrHPV infecties verdwijnen spontaan en slechts een minderheid van de hrHPV-positieve vrouwen ontwikkelen een klinisch relevante afwijking. Daarom vereist primair screenen met hrHPV in het bevolkingsonderzoek een efficiënte follow-up van hrHPV-positieve vrouwen om onnodig colposcopie onderzoek en behandeling van patiënten te voorkomen. Kortom, de triage van hrHPV positieve vrouwen blijft een klinisch dilemma.

In **hoofdstuk 4** presenteren we de resultaten van een POBASCAM (bevolkingsonderzoek Study Amsterdam) sub studie. Hierin werden tien triage strategieën geëvalueerd waarbij gekeken werd naar het opsporen van CIN3+ binnen vier jaar follow-up, met als doel haalbare triage strategieën te presenteren die gebruikt zouden kunnen worden binnen het bevolkingsonderzoek ter preventie van baarmoederhalskanker. De drie strategieën, die de beste balans toonden tussen de veiligheid van een strategie (negatief voorspellende waarde, NPV), en de mate van belasting op patiënten en het zorgsysteem (positief voorspellende waarde, PPV en aantal doorverwijzing voor colposcopie), waren: 1. cytologie in combinatie met HPV16/18 genotypering zonder follow-up test, 2. cytologie gevolgd door een tweede cytologie test na 6 maanden, 3. cytologie in combinatie met HPV16/18 genotypering gevolgd door een tweede cytologie test na 6 maanden.

De uiteindelijke keuze voor een triage strategie zal waarschijnlijk voornamelijk afhangen van de waarde die men hecht aan de veiligheid van een triage strategie in relatie tot de beschikbare middelen, tevens speelt de kwaliteit van de cytologie in een bepaald land een rol.

In **hoofdstuk 5**, analyseerden we binnen de POBASCAM studie de cumulatieve incidentie van histologisch bevestigde CIN3 en baarmoederhalskanker gedurende vijftien jaar follow-up, na primaire screening middels hrHPV testen voor vrouwen van 30 jaar en ouder. Het doel van de studie was om de mate van bescherming tegen het ontwikkelen van CIN3+ te evalueren, door te screenen middels hrHPV testen, in vergelijking met die van cytologie screening. Tevens werd onderzocht of een verlenging van het screening-interval (langer dan 5 jaar) voor hrHPV negatieve vrouwen te rechtvaardigen is.

Onze resultaten bevestigen dat hrHPV negatieven een zeer laag lange termijn CIN3+ risico hebben ( 12-jaars risico: 0.011 ( 95% CI : 0,0068-0,015 )), en dus , dat een verlenging van het screening-interval gerechtvaardigd lijkt . Verder, blijkt uit de data dat het screening-interval zelfs naar 10 jaar verlengd kan worden voor hrHPV screen-negatieve vrouwen van 40 jaar en ouder. Belangrijker nog, we hebben laten zien dat, ongeacht welke strategie werd gebruikt , op de lange termijn het CIN3+ risico voor hrHPV positieve, triage negatieve vrouwen te hoog was om een verlenging van de screening- interval te rechtvaardigen , deze vrouwen moeten dus opnieuw worden gescreend binnen 5 jaar.

### **Deel drie: nauwkeurige diagnose van screen-positieve vrouwen**

Nauwkeurige histomorfologische gradering van cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) (premaligne afwijkingen) is belangrijk voor de behandeling van patiënten, omdat deze verschillend is voor CIN1 en CIN2/3. Het is echter gebleken dat de gradering van CIN subjectief is en dat er forse discrepanties kunnen bestaan tussen pathologen onderling. Dit kan leiden tot onnodige behandeling van patiënten of onterecht niet-behandelen. In **Hoofdstuk 6** onderzochten we het effect van additionele interpretatie van p16INK4a immunokleuring op biopsie materiaal voor het verkrijgen van een meer reproduceerbare diagnose van CIN2/3 lesies. Uit deze studie blijkt dat de nauwkeurigheid van de beoordeling van premaligne afwijkingen van de baarmoederhals aanzienlijk verbeterd door het gebruik van zowel H&E- als p16INK4a immunokleuringen op biopsie monsters, De resultaten laten zelfs zien dat, wanneer een patholoog een aanvullende p16INK4a immunokleuring gebruikt, de nauwkeurigheid van zijn diagnose vergelijkbaar is met die van een consensus diagnose van een deskundig pathologie panel. Daarom pleiten wij voor het gecombineerde gebruik van H & E- en p16INK4a-gekleurde coupes in routine histopathologie, ter verbetering de nauwkeurigheid van de diagnose, tegen aanvaardbare kosten bij gebruik in grote populaties.

**Deel vier: het is tijd voor implementatie**

Ten slotte, presenteerden we in de algemene discussie in **hoofdstuk 7** een review waarin we beschreven wat de argumenten voor, en de mogelijke nadelen van het implementeren van primair screenen op baarmoederhalskanker middels hrHPV testen zijn. Daarnaast hebben we in het tweede deel van dit hoofdstuk de belangrijkste boodschappen van dit proefschrift samengevat en werden mogelijke toekomstige ontwikkelingen besproken. We concludeerden dat cytologie als primaire screeningstest vervangen dient te worden door de HPV test, dat een verlenging van het screening-interval voor hrHPV negatieven naar 10 jaar te rechtvaardigen is, en dat triage van hrHPV positieve vrouwen noodzakelijk is om onnodige verwijzing naar de gynaecoloog te voorkomen. Tevens werd duidelijk dat screen-positieve vrouwen elke 5 jaar opnieuw gescreend dienen te worden omdat het lange termijn-risico op afwijkingen voor hen te hoog is om het interval te verlengen, zelfs na een negatieve triage test. In de toekomst kan de triage van hrHPV positieve vrouwen mogelijk verbeterd worden door nieuwe objectieve biomarkers.