

# VU Research Portal

## HPV-based cervical screening

Polman, N.J.

2019

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

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

Polman, N. J. (2019). *HPV-based cervical screening: Challenges and future perspectives*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **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)

## Nederlandse samenvatting

Met meer dan 500.000 nieuwe gevallen per jaar is baarmoederhalskanker de vierde meest voorkomende vorm van kanker onder vrouwen wereldwijd. In veel Westerse landen heeft de invoering van georganiseerde screeningsprogramma's geleid tot eerdere diagnose en betere behandeling van (voorstadia van) baarmoederhalskanker. Voorheen werd screening naar baarmoederhalskanker uitgevoerd door middel van een cytomorfolologische evaluatie van cellen van de transformatiezone van de baarmoederhals (het uitstrijkje of de Pap-test). Deze op cytologie gebaseerde bevolkingsonderzoeken hebben geleid tot een aanzienlijke afname van de incidentie en mortaliteit van baarmoederhalskanker. De afgelopen jaren lijkt deze daling echter af te vlakken. Als primaire screeningstest heeft cytologie twee belangrijke beperkingen: 1) de beperkte gevoeligheid (50-65%) voor detectie van voorstadia van baarmoederhalskanker (cervicale intra-epitheliale neoplasie [CIN]); en 2) de beperkte deelname van vrouwen aan het bevolkingsonderzoek ( $\pm 65\%$ ). Om de daling in de incidentie en mortaliteit van baarmoederhalskanker voort te zetten was verbetering van het bevolkingsonderzoek noodzakelijk.

Meerdere studies hebben aangetoond dat het testen op aanwezigheid van het humaan papillomavirus (HPV) een betere bescherming biedt tegen (voorstadia van) baarmoederhalskanker dan cytologie. Op basis van deze studies heeft de Nederlandse Gezondheidsraad het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport geadviseerd het bevolkingsonderzoek te veranderen en primair te testen op aanwezigheid van het HPV virus. In 2017 is in Nederland een nieuw op HPV gebaseerd onderzoek van start gegaan.

In het eerste deel van dit proefschrift wordt onderzoek beschreven dat is gericht op het verbeteren van het vernieuwde bevolkingsonderzoek. Een van de grootste uitdagingen is het identificeren van de meest geschikte methode voor triage van HPV-positieve vrouwen. Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op toekomstige verbetering van het bevolkingsonderzoek door het gebruik van HPV zelfafname tests.

**Hoofdstuk 1** is een algemene inleiding over baarmoederhalskanker en voorstadia daarvan, HPV en de door HPV gemedieerde carcinogenese. Tevens wordt er ingegaan op de preventie van baarmoederhalskanker en de recente overgang van cytologie naar de HPV-test binnen het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker in Nederland.

## **Deel 1: Uitdagingen binnen het op HPV gebaseerde bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker**

Onder de diverse HPV-testen die beschikbaar zijn is een groot verschil in klinische betrouwbaarheid. Daarom heeft een internationaal team van experts criteria voor validatie van HPV-testen opgesteld. Een uitdaging binnen het vernieuwde bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker is het handhaven van deze criteria voor validatie van nieuwe HPV-testen.

In **hoofdstuk 2** hebben we de klinische betrouwbaarheid van de HPV-Risk assay voor detectie van hooggradige CIN (CIN graad 2 en 3) geëvalueerd en vergeleken met de klinische betrouwbaarheid van een klinisch gevalideerde vergelijkingstest (de Hybrid Capture 2 [HC2]). De resultaten laten zien dat de HPV-Risk assay non-inferieur is aan de HC2-test met betrekking tot de gevoeligheid voor detectie van CIN graad 3 of ernstiger (CIN3+) en CIN graad 2 of ernstiger (CIN2+). Bovendien had de HPV-Risk assay een hogere specificiteit voor CIN3+ en CIN2+ dan de HC2-test. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de HPV-Risk assay volgens internationale validatie criteria als klinisch gevalideerd kan worden beschouwd en dus voor screeningsdoeleinden gebruikt kan worden.

De meeste HPV infecties worden spontaan geklaard. Slechts een klein deel van de HPV infecties kan niet worden geklaard en blijft dus aanwezig, waardoor op de lange termijn hooggradige CIN laesies kunnen ontstaan. Aanvullende testen, zogenoemde triage testen, zijn nodig om onder HPV-positieve vrouwen onderscheid te maken tussen vrouwen met slechts een voorbijgaande HPV infectie, welke geen nadere diagnostiek behoeven, en vrouwen met een klinisch relevant voorstadium van baarmoederhalskanker, welke naar de gynaecoloog verwezen moeten worden voor verder onderzoek. Binnen het vernieuwde bevolkingsonderzoek in Nederland worden HPV-positieve vrouwen getriaged middels cytologie. Cytologie is echter een subjectieve test met een beperkte sensitiviteit. Een uitdaging binnen het op HPV gebaseerde bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker is het identificeren en ontwikkelen van een meer geschikte strategie voor triage van HPV-positieve vrouwen.

De p16/Ki-67 dubbelkleuring is een nieuwe methode die een cytologische beoordeling mogelijk objectiever kan maken, waardoor triage van HPV-positieve vrouwen verbeterd kan worden. In **hoofdstuk 3** hebben we de cross-sectionele en longitudinale nauwkeurigheid van de p16/Ki-67 dubbelkleuring geëvalueerd in een cohort van HPV-positieve vrouwen met normale cytologie die deelnamen aan het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. De resultaten laten zien dat de p16/

Ki-67 dubbelkleuring meer dan 70% van de onderliggende CIN3+ laesies detecteert. Het 5-jaars cumulatieve CIN3+ risico voor vrouwen met een negatieve p16/Ki-67 dubbelkleuring is 3,3%, wat duidelijk lager is dan het 6,9% CIN3+ risico voor HPV-positieve vrouwen met normale cytologie en het 4,5% CIN3+ risico voor HPV-positieve vrouwen met normale cytologie en normale herhaalcytologie. De p16/Ki-67 dubbelkleuring is daarom een geschikte methode voor triage van HPV-positieve vrouwen met normale cytologie.

Een andere toepassing van de p16/Ki-67 dubbelkleuring is het controleren van behandelde vrouwen op nieuwe CIN laesies (rCIN; *recurrent CIN*). Vrouwen die behandeld zijn voor een hooggradige CIN laesie hebben een verhoogd risico op rCIN graad 2 of ernstiger (rCIN2+). In **hoofdstuk 4** hebben we de nauwkeurigheid van de p16/Ki-67 dubbelkleuring geëvalueerd onder 323 vrouwen die waren behandeld voor een hooggradige CIN laesie. Deze nauwkeurigheid hebben we vergeleken met de nauwkeurigheid van het controleren van behandelde vrouwen met behulp van cytologie en/of het testen op HPV. De resultaten tonen aan dat de sensitiviteit van de p16/Ki-67 dubbelkleuring voor rCIN2+ niet significant lager was dan die van cytologie (69,2% vs. 82,1%; relatieve sensitiviteit: 0,84; 95% CI: 0,71-1,01), maar wel significant lager was dan de sensitiviteit van het testen op HPV (69,2% vs. 84,6%; relatieve sensitiviteit: 0,82; 95% CI: 0,68-0,99). De specificiteit van de p16/Ki-67 dubbelkleuring voor rCIN2+ was significant hoger in vergelijking met zowel cytologie (90,4% vs. 70,8%; relatieve specificiteit: 1,28; 95% CI: 1,19-1,37) als het testen op HPV (90,4% vs. 76,2%; relatieve specificiteit: 1,19; 95% CI: 1,12-1,26). Wanneer een combinatie van testen (zogenaamde co-testen) werd gebruikt, liet de gecombineerde p16/Ki-67/HPV-test een rCIN2+ sensitiviteit zien die vergelijkbaar was met de gecombineerde cytologie/HPV-test (87,2% vs. 89,7%; relatieve sensitiviteit: 0,97; 95% CI: 0,92-1,03), echter met een significant hogere specificiteit (74,2% vs. 58,1%; relatieve specificiteit 1,28; 95% CI: 1,19-1,38). Concluderend, in combinatie met de HPV-test is p16/Ki-67 dubbelgekleurde cytologie een interessante benadering voor het controleren van vrouwen die behandeld zijn voor hooggradige CIN.

In **hoofdstuk 5** evalueren we een herhaling van de HPV-test als mogelijkheid voor triage van HPV-positieve vrouwen. We hebben het 5-jaars risico op een HPV infectie en het 5-jaars risico op CIN3+ geëvalueerd onder HPV-positieve vrouwen met normale cytologie en een negatieve herhaal HPV-test in het POBASCAM-cohort. Voor baseline HPV-positieve vrouwen met normale cytologie, en een negatieve herhaal HPV-test na 6-18 maanden, was het risico op een HPV (her)infectie bij de volgende ronde van het bevolkingsonderzoek 20,4%, vergeleken met een risico van 3,2% voor baseline HPV-negatieve vrouwen met normale cytologie. CIN3+ risico's waren ook

significant hoger voor baseline HPV-positieve vrouwen met een negatieve herhaal HPV-test in vergelijking met baseline HPV-negatieve vrouwen (2,0% vs. 0,2%). Deze resultaten wijzen erop dat HPV-positieve vrouwen, zelfs wanneer de herhaal HPV-test negatief is, nog steeds een verhoogd risico op CIN3+ hebben. Om deze reden moeten screeningsintervallen in op HPV gebaseerde bevolkingsonderzoek afzonderlijk worden vastgesteld voor HPV-positieve en HPV-negatieve vrouwen.

De nauwkeurigheid van de huidige triage strategieën is tot nu toe alleen geëvalueerd in onderzoek met resultaten van één op HPV gebaseerde screeningsronde. De prognostische nauwkeurigheid van deze strategieën kan veranderen wanneer vrouwen worden uitgenodigd voor een tweede op HPV gebaseerde screeningsronde, aangezien er tijdens deze tweede op HPV gebaseerde screeningsronde naar verwachting meer voorbijgaande dan persisterende HPV infecties zullen zijn. Om deze reden hebben we in **hoofdstuk 6** een post-hoc analyse uitgevoerd binnen het POBASCAM-cohort, om geschikte strategieën voor triage van HPV-positieve vrouwen in de tweede op HPV gebaseerde screeningsronde te identificeren. De analyse laat zien dat het HPV-resultaat van de vorige screeningsronde een nuttige marker is voor risicostratificatie van HPV-positieve vrouwen in de tweede op HPV gebaseerde screeningsronde. Wanneer het HPV-resultaat van de vorige screeningsronde wordt gecombineerd met cytologie, vervalt de noodzaak om na 6-18 maanden herhaalcytologie uit te voeren. De combinatie van cytologie met HPV16/18-genotypering had de hoogste negatief voorspellende waarde (NPV; *negative predictive value*), en zou daarom vanuit veiligheidsoogpunt de voorkeur kunnen hebben. Echter, de strategie die cytologie combineert met het HPV-resultaat van de vorige screeningsronde leidde tot een lager aantal verwijzingen naar de gynaecoloog en zal daardoor naar verwachting resulteren in minder onnodige behandelingen. De uiteindelijke keuze voor een triage strategie is afhankelijk van factoren zoals ziektelast, voorkeuren en beschikbare middelen in een land.

In het vernieuwde op HPV gebaseerde bevolkingsonderzoek worden de screeningsintervallen verlengd van 5 naar 10 jaar voor screen-negatieve vrouwen van 40 jaar en ouder. Dit betekent dat vrouwen van 40 jaar en ouder die HPV-negatief zijn, pas na 10 jaar opnieuw worden uitgenodigd om deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek. Voor HPV-negatieve vrouwen onder de 40 jaar blijven de screeningsintervallen van 5 jaar bestaan. Idealiter kan een triage strategie het langetermijnrisico van vrouwen voorspellen, waardoor verlenging van screeningsintervallen ook mogelijk wordt voor HPV-positieve vrouwen met een negatieve triage test.

In hoofdstuk 7 hebben we de lange termijn (5-jaar) CIN3+ risico's van vrouwen met verschillende combinaties van HPV en cytologie testresultaten geëvalueerd. Daarnaast is speciale aandacht besteed aan de risico's van HPV-positieve vrouwen met een negatieve triage test. De hoogste 5-jaar CIN3+ risico's werden gevonden voor HPV-positieve vrouwen met *borderline* of *mild dyskaryosis* (BMD) cytologie (22,2%), terwijl HPV-positieve vrouwen met normale cytologie een lager risico hadden (7,9%). Voor HPV-negatieve vrouwen werden zeer lage 5-jaar CIN3+ risico's gevonden (0,09%). HPV-positieve vrouwen met normale cytologie en een negatieve triage test (HPV16/18-genotypering of herhaalcytologie na 12 maanden) hadden een niet-verwaarloosbaar 5-jaar CIN3+ risico. Daarom lijkt verlenging van het screeningsinterval naar meer dan 5 jaar enkel mogelijk voor HPV-negatieve vrouwen.

## Deel 2: Toekomstperspectieven van het op HPV gebaseerde bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker

HPV-testen kunnen worden uitgevoerd op met een zelfafnameset (ZAS) door vrouwen zelf verzameld cervicovaginaal materiaal. Dit maakt het mogelijk om de ZAS binnen het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker aan te bieden. Eerdere studies hebben aangetoond dat het aanbieden van de ZAS aan niet-deelnemers van het bevolkingsonderzoek ervoor zorgt dat de deelnamegraad aan het bevolkingsonderzoek stijgt. Naar aanleiding van deze studies is in meerdere landen, waaronder Nederland, de ZAS momenteel beschikbaar voor vrouwen die liever geen uitstrijkje laten maken en daarom niet deelnemen aan het bevolkingsonderzoek.

Ook vrouwen die wel deelnemen aan het bevolkingsonderzoek en daarvoor een uitstrijkje bij de huisarts laten maken, zouden een voorkeur kunnen hebben voor het gebruik van een ZAS. Daarnaast zou implementatie van de ZAS als primaire screeningsoptie de kosteneffectiviteit van het bevolkingsonderzoek kunnen verbeteren, omdat het aantal huisartsbezoeken aanzienlijk zou afnemen. Echter, voordat de ZAS kan worden aangeboden als primaire screeningsoptie moet de non-inferioriteit in vergelijking met een HPV-test op het bij de huisarts afgenomen uitstrijkje worden geëvalueerd.

In hoofdstuk 8 worden de resultaten van de IMPROVE studie gepresenteerd. De IMPROVE studie is een gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie gericht op het evalueren van de klinische nauwkeurigheid van de HPV-test op zelf verzamelde materiaal vergeleken met de HPV-test op het door de huisarts afgenomen uitstrijkje binnen het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. De HPV-prevalentie binnen het zelf verzamelde materiaal en de bij de huisarts afgenomen uitstrijkjes was vergelijkbaar (7,4% vs. 7,2%). De CIN2+ sensitiviteit en specificiteit verschilden

niet tussen het zelf verzamelde materiaal en de bij de huisarts afgenomen uitstrijkjes (relatieve sensitiviteit: 0,96; 95% CI: 0,90-1,03; relatieve specificiteit: 1,00; 95% CI: 0,99-1,01). Voor CIN3+ was de relatieve gevoeligheid 0,99 (95% CI: 0,91-1,08) en de relatieve specificiteit 1,00 (95% CI: 0,99-1,01). Hieruit kan geconcludeerd worden dat de HPV-test op zelf verzameld materiaal een vergelijkbare nauwkeurigheid heeft als de HPV-test op een bij de huisarts afgenomen uitstrijkje. Dit ondersteunt het gebruik van de ZAS als primaire screeningsoptie binnen het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.

Tot nu toe is weinig onderzoek gedaan naar de ervaringen en voorkeuren ten aanzien van het gebruik van de ZAS onder vrouwen uit het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. In **hoofdstuk 9** hebben we de ervaringen ten aanzien van het gebruik van de ZAS bij een subgroep van vrouwen die deelnamen aan de IMPROVE studie geëvalueerd. De resultaten tonen aan dat vrouwen uit een routine screeningspopulatie positief staan tegenover het gebruik van de ZAS. Zij hebben echter wel enige zorg met betrekking tot de nauwkeurigheid van de test. De meerderheid van de vrouwen gaf aan bij de volgende ronde van het bevolkingsonderzoek liever de ZAS te gebruiken dan een uitstrijkje te laten maken.

In **hoofdstuk 10** wordt afgesloten met een algemene discussie. In deze discussie wordt de rationale van het nieuwe op HPV gebaseerde bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker in Nederland doorgenomen. Daarnaast wordt bediscussieerd hoe de resultaten gepresenteerd in dit proefschrift kunnen bijdrage aan verdere verbetering van het op HPV gebaseerde bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.