

<http://hdl.handle.net/1765/134505>

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam



DEEL 1: ALGEMENE INLEIDING

Humaan papillomavirus (HPV) infectie is een veel voorkomende aandoening, die seksueel overdraagbaar is. De meeste seksueel actieve mensen lopen op enig moment in hun leven waarschijnlijk een HPV-infectie op. Er zijn meer dan 200 HPV-typen die mensen infecteren waarvan twaalf typen (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) geclassificeerd zijn als kankerverwekkend voor de mens. Deze typen worden hoog-risico HPV (hrHPV) genoemd. Een aanhoudende hrHPV-infectie kan veranderingen in de plaveisel- en/of glandulaire cellen van de baarmoederhals veroorzaken. Deze veranderingen kunnen leiden tot cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN), dit zijn premaligne laesies van de baarmoederhals, of tot invasieve baarmoederhalskanker. HPV 16 en 18 zijn verantwoordelijk voor de meeste vormen van baarmoederhalskanker, ongeveer 70%.

Preventiestrategieën voor baarmoederhalskanker zijn gericht op het verminderen van de incidentie van en de mortaliteit door de ziekte. Dit proefschrift richt zich op screening op baarmoederhalskanker in Nederland. In Nederland wordt al meer dan 30 jaar georganiseerde baarmoederhalskankerscreening uitgevoerd. Tot 2017 werd screening op basis van cytologie uitgevoerd. Het is aangetoond dat primaire hrHPV-gebaseerde screening een betere langdurige bescherming biedt tegen hooggradige CIN-laesies en kosteneffectiever is dan screening op basis van cytologie. Daarom heeft primaire hrHPV-screening in januari 2017 de cytologie-gebaseerde screening vervangen in het Nederlandse bevolkingsonderzoek. De overgang naar primaire hrHPV-gebaseerde screening op baarmoederhalskanker bracht de volgende veranderingen met zich mee:

- Gebruik van hrHPV-testen als primaire screeningstest;
- De introductie van de zelfafnameset als mogelijke screeningsmodaliteit;
- Cytologietriage na hrHPV-positieve screening;
- Veranderingen in het triage- en verwijzingsalgoritme;
- Reductie van het aantal screeningsrondes door een verlengd screeningsinterval van 10 jaar aan te bieden aan vrouwen van 40 en 50 jaar die hrHPV-negatief zijn;
- Reductie in het aantal screeningslaboratoria van circa 40 labs tot vijf labs;
- Standaardisatie uitnodigingsbeleid en procedures.

De studies beschreven in dit proefschrift hadden tot doel het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker als geheel te evalueren (**deel 2**), evenals elke fase van het screeningsproces: opkomst (**deel 3**), test en verwijzing (**deel 4**) en diagnose en behandeling (**deel 5**).

DEEL 2: ALGEHEEL SCREENINGPROCES

Na de implementatie van het primaire hrHPV-programma was het van cruciaal belang om te begrijpen of het programma presteerde zoals verwacht en hoe het nieuwe screeningsprogramma presteerde in vergelijking met het oude op cytologie gebaseerde screeningsprogramma. In **Hoofdstuk 2.1** ontdekten we dat het hrHPV-gebaseerde screeningsprogramma resulteerde in hogere screentest-positiviteit (9% vs. 5%) en hogere directe verwijzingspercentages (3% vs. 1%) in vergelijking met het oude op cytologie gebaseerde programma. De CIN2+ detectie nam ook toe in het op hrHPV gebaseerde programma, van 11 naar 14 per 1.000 gescreende vrouwen. Er was echter ook een toename van onnodige verwijzingen; dit verschil was vooral een toename van het aantal verwijzingen van vrouwen met laaggradige cytologische afwijkingen. In het hrHPV-programma was het hrHPV-positiviteitspercentage hoger voor uitstrijkjes (9,2%) dan voor de zelfafnameset (7,6%). De deelname aan het hrHPV-programma was significant lager dan aan het cytologie-programma, ondanks de beschikbaarheid van de zelfafnameset. In **Hoofdstuk 2.2** ontdekten we dat de kosteneffectiviteit van het hrHPV-gebaseerde screeningprogramma nog steeds beter is dan het op cytologie gebaseerde programma, zelfs als we rekening houden met de lager dan verwachte deelnamegraad die we in **Hoofdstuk 2.1** vonden. Onze resultaten toonden aan dat op hrHPV gebaseerde screening naar schatting de sterfte aan baarmoederhalskanker (-4%) en incidentie (-1%) verlaagt in vergelijking met het oude programma. Ondanks een toename van onnodige verwijzingen (+ 172%), leidde screening op basis van hrHPV nog steeds tot meer QALY's (+ 13%). Het op hrHPV gebaseerde programma was kosteneffectiever dan het op cytologie gebaseerde programma en kostte 46% minder per gewonnen QALY.

DEEL 3: OPKOMST

Kankerscreeningsprogramma's kunnen alleen effectief zijn als een groot deel van de mensen binnen de doelgroep een geïnformeerde keuze maakt om deel te nemen. Monitoring liet zien dat de deelname in het nieuwe hrHPV-programma lager was dan bij het oude op cytologie gebaseerde programma. Dit was onverwacht, zeker gezien de beschikbaarheid van zelfafnametests. In **Hoofdstuk 3.1** onderzochten we de afname van de deelname verder, in het bijzonder of de afname in deelname kan worden verklaard door persoonlijke kenmerken van vrouwen of door veranderingen in het uitnodigingsbeleid. We ontdekten dat de opkomstpercentages verschilden naargelang de persoonlijke kenmerken van vrouwen; vrouwen die werken (60,8% deelname), gehuwd zijn (62,9%), Nederlands zijn (61,2%), tot de hoogste inkomensgroep behoren (63,4%), woonachtig zijn in huishoudens met vier personen (65,3%) en vrouwen die waren uitgenodigd door

hun huisarts (69,8%) hadden de hoogste opkomstpercentages. Persoonlijke kenmerken verklaarden echter niet de daling van de opkomstcijfers. Door te corrigeren voor de organisatie die de uitnodiging heeft gestuurd (de huisarts of de screeningsorganisatie), werden de verschillen in opkomstpercentages bij sommige screeningsorganisaties verklaard, wat aangeeft dat het verwijderen van zelfuitnodigende huisartsen uit het programma enige impact heeft gehad op de opkomst.

DEEL 4: TEST EN VERWIJZING

In het nieuwe hrHPV-gebaseerde screeningsprogramma zijn alle cytologie testen die door cytologisch analist en pathologen worden onderzocht hrHPV-positief. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat wanneer de professional die het cytologie preparaat beoordeelt zich bewust is van de hrHPV-positiviteit, deze het preparaat eerder als niet-normaal aanduidt. Het was niet bekend of dit in de Nederlandse setting ook zou gebeuren. Onze studie, beschreven in **Hoofdstuk 4.1**, toonde aan dat de kennis van de hrHPV-status enige invloed heeft op de beoordeling van cytologie preparaten met laaggradige afwijkingen. HrHPV-positieve cytologie preparaten werden bij de tweede beoordeling (waarbij de HPV status bekend was) vaker opgevaarderd boven de verwijzingsdrempel dan hrHPV-negatieve cytologie preparaten. Als deze HPV-positieve vrouwen geen baarmoederhalsafwijkingen hebben, kunnen 'opgevaarderde beoordelingen' van testen verder bijdragen aan het toegenomen aantal onnodige verwijzingen in het nieuwe op hrHPV gebaseerde programma.

Gezien het grote aantal onnodige verwijzingen van het nieuwe op hrHPV gebaseerde screeningsprogramma, is optimalisatie van het triage-algoritme nodig om mogelijke schade door onnodige verwijzingen te minimaliseren. In **Hoofdstuk 4.2** hebben we mogelijke opties gemodelleerd om te onderzoeken of HPV-genotypering of het verlengen van de tijd tot triage cytologie onnodige verwijzingen zou verminderen zonder de incidentie en mortaliteit van baarmoederhalskanker met meer dan 2% te verhogen. We ontdekten dat, met de momenteel beschikbare technologieën, is om HPV 16/18 genotypering te implementeren en het interval voor herhaalde tests te verlengen van zes naar twaalf maanden, de meest effectieve manier om onnodige verwijzingen te verminderen. Concreet vonden we een vermindering van onnodige verwijzingen met 45% door de voorwaarden voor verwijzing naar 'HPV16 + en ASC-US +' en 'HPV18 + / HPV andere hoogrisicotypes + en HSIL +' aan te passen, en tegelijkertijd ook het interval tussen de cytologie-negatieve primaire test en de herhalingstest van zes naar twaalf maanden te verlengen.

Atypische glandulaire cellen (AGC) zijn een zeldzame maar risicovolle cytologische afwijking. Er zijn aanwijzingen dat vrouwen met AGC een hoger risico lopen op

baarmoederhalskanker en andere gynaecologische kankers. In het oude op cytologie gebaseerde programma kregen sommige vrouwen met AGC-uitstrijkjes, afhankelijk van de ernst van de afwijking, het advies om de cytologie-test te herhalen in plaats van een directe verwijzing. Het risico op een kankerdiagnose bij deze groepen is niet eerder met Nederlandse gegevens onderzocht. Resultaten van onze studie in **Hoofdstuk 4.3** laat zien dat vrouwen met AGC op cervicale cytologie een hoger risico lopen op zowel baarmoederhalskanker als andere gynaecologische kankers in vergelijking met plaveiselcelafwijkingen van vergelijkbare ernst. In het op hrHPV gebaseerde screeningsprogramma worden vrouwen met AGC op cervicale cytologie na een positieve HPV-test direct doorverwezen naar gynaecologen. Echter, aangezien sommige kankers die door een AGC-cytologie worden aangetoond niet gerelateerd zijn aan HPV (bijv. endometrium carcinoom), zal het aantal vrouwen met een AGC uitslag dalen.

DEEL 5: DIAGNOSE EN BEHANDELING

Het is belangrijk dat de CIN-behandelrichtlijnen nageleefd worden, om de risico's van overbehandeling na cervicale screening te verminderen. In het verleden was er echter weinig bewijs voor het naleven van deze richtlijnen. Als er verschillen zijn tussen de richtlijnen en de huidige praktijk van de arts, zouden deze kunnen worden gebruikt om te identificeren waar verbeteringen mogelijk zijn. In **Hoofdstuk 5.1** onderzochten we CIN management en behandeling na verwijzing vanuit het Nederlandse bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker, en of deze trends overeenkwamen met de klinische richtlijnen. Ondanks aanbevelingen om niet te behandelen, vonden we dat CIN 1-laesies in iets meer dan 25% van de gevallen werden behandeld en dat ongeveer 15% van de CIN 3-laesies niet behandeld werd. Onze analyse suggereert dat er enige ruimte voor verbetering is bij het naleven van de praktijkrichtlijnen, wat belangrijk is om de nadelen van baarmoederhalskankerscreening te verlagen.

DEEL 6: ALGEMENE DISCUSSIE

Bij georganiseerde screeningprogramma's voor baarmoederhalskanker moet een zorgvuldige balans worden gevonden tussen voordelen en nadelen om de effectiviteit te maximaliseren. In **Hoofdstuk 6.1** hebben we beargumenteerd dat de schade van baarmoederhalskankerscreening regelmatig moet worden gekwantificeerd als onderdeel van monitoring en evaluatie van georganiseerde baarmoederhalskankerscreening. Het gebrek aan gegevens moeten worden aangepakt om een beter inzicht in de nadelen van screening te verkrijgen. In **Hoofdstuk 6.2** worden de resultaten van de Hoofdstuk-

ken 2.1 t/m 5.1 in een bredere context besproken. Op basis van de bevindingen van dit proefschrift trekken we acht conclusies en doen we acht aanbevelingen:

Conclusies

- De eerste resultaten van het nieuwe op hrHPV gebaseerde screeningsprogramma waren in overeenstemming met de verwachtingen op basis van modellen.
- Op hrHPV gebaseerde primaire screening resulteert in hogere CIN 2+ detectie in de eerste ronde van screening, ten koste van meer onnodige verwijzingen.
- Ondanks hoger dan verwachte hrHPV-positiviteitspercentages en lagere deelname, is het nieuwe op hrHPV gebaseerde screeningsprogramma kosteneffectiever dan de oude op cytologie gebaseerde screening in Nederland.
- De daling van de deelname aan het nieuwe hrHPV-programma wordt mede veroorzaakt door het verwijderen van zelfuitnodigende huisartsen uit het uitnodigingsbeleid.
- Het aantal onnodige verwijzingen zou kunnen worden verminderd door HPV16 / 18-genotypering in het triage-algoritme te implementeren en het interval naar triagecytologie te verlengen van zes naar twaalf maanden.
- Vrouwen met AGC op cervicale cytologie hebben een hoger risico op zowel cervicale als andere gynaecologische kankers dan vrouwen met plaveiselcelafwijkingen van vergelijkbare ernst.
- Kennis van de hrHPV-status van een cytologie preparaat kan leiden tot het vaker beoordelen van een test als niet-normaal, met name van NILM tot ASC-US.
- Na verwijzing vanuit het oude screeningsprogramma trad zowel over- als onderbehandeling op.

Aanbevelingen

- HPV-genotypering moet worden geïmplementeerd om onnodige verwijzingen te verminderen. Dit zou kunnen worden gedaan zonder nieuwe technologieën toe te voegen aan de huidige programma-infrastructuur.
- De mogelijkheid om het gebruik van huisartsenpraktijken die zelf uitnodigen op nieuw in het programma op te nemen, moet worden onderzocht.
- Er moet verder onderzoek worden gedaan om te begrijpen waarom vrouwen niet deelnemen aan het nieuwe op hrHPV gebaseerde screeningsprogramma. De bevindingen van deze onderzoeken moeten worden gebruikt om strategieën te ontwikkelen die gericht zijn op het vergroten van de deelname.
- Het implementeren van een dataverzamelingssysteem voor colposcopiegegevens moet worden overwogen. Deze informatie moet worden gekoppeld aan het monitoringssysteem van het nationale programma om volledige monitoring van de klinische zorg na doorverwijzing door screening te garanderen.

- Regelmatige monitoring van de schade van het screeningproces moet worden gedaan door datasets voor klinische problemen (onder- en overbehandeling, incidentele bevindingen, obstetrische complicaties) te integreren en een patiëntervaring-onderzoeksprogramma te implementeren om de incidentie van zelfgerapporteerde lichamelijke en psychische schade na screening te meten.
- De verschillen in hrHPV-positiviteit tussen de zelfafnameset en het uitstrijkje moeten worden onderzocht, en deze informatie moet worden gebruikt als input voor toekomstige wijzigingen in de implementatie van zelfafname in het programma.
- Wijzigingen in het huidige programma moeten één voor één worden doorgevoerd. Als meerdere aspecten van het programma tegelijk wijzigen dan wordt het een uitdaging om het programma te monitoren, omdat de oorzaak van eventuele veranderingen in de uitkomsten moeilijker te achterhalen is.
- Monitoring op korte termijn en diepgaande evaluatie moeten een prioriteit blijven, gezien het aantal belangrijke gebeurtenissen (tweede screeningsronde van het nieuwe programma, verlengde screeningsintervallen, deelname van gedeeltelijk gevaccineerde cohorten, opnieuw aanbesteden van tests) dat in de komende jaren zal plaatsvinden.