

Baarmoederhalsscreening nieuwe stijl: is het nodig?

INLEIDING

De opzet van het Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker is sinds 1 januari 2017 veranderd. Dit naar aanleiding van een advies uit 2011, waarin de Gezondheidsraad vaststelde dat de opsporing van baarmoederhalskanker beter kan.^{1,2}

Ging het dan niet goed met het bevolkingsonderzoek oude stijl? Zeker wel. In Nederland is baarmoederhalskanker mede dankzij het bevolkingsonderzoek een zeldzame ziekte geworden. Per jaar wordt in Nederland de ziekte bij ongeveer 700 vrouwen geconstateerd en overlijden er 200-250 vrouwen aan.³ Zonder het bevolkingsonderzoek-oude-stijl zouden jaarlijks tweemaal zoveel vrouwen aan baarmoederhalskanker overlijden; toch waren er redenen om het te vernieuwen.⁴ Nog steeds krijgen jaarlijks 700 vrouwen baarmoederhalskanker terwijl de helft van hen trouw heeft deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek.^{1,5} Dit aantal is moeilijk nog verder omlaag te krijgen met alleen cytologische screening. Vooral de meer naar binnen gelegen adenocarcinomen worden onvoldoende opgespoord en ook niet alle plaveiselcelcarcinomen worden ontdekt.

Sinds enkele jaren weten we dat baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door een langdurig aanwezige actieve infectie met hoog-risico humaan papillomavirus (hrHPV). Er is een goede hrHPV-test beschikbaar, die uitgevoerd kan worden op het materiaal van het uitstrijkje en op het materiaal dat via een zelfafnameset is verkregen.^{1,6}

Het combineren van de hrHPV-test, als eerste stap, met cytologische beoordeling als tweede stap, kan ervoor zorgen dat er uiteindelijk meer vrouwen met (risico op) baarmoeder-

halskanker worden opgespoord. Het is echter een gegeven dat ruim de helft van alle vrouwen in Nederland bij wie baarmoederhalskanker wordt ontdekt niet – of zeer onregelmatig – heeft meegedaan aan het bevolkingsonderzoek.

De belangrijkste elementen van het nieuwe bevolkingsonderzoek zijn de hrHPV-test en een hrHPV-zelfafnameset. In dit stuk gaan we in op de mate waarin het nieuwe bevolkingsonderzoek daadwerkelijk verbetering brengt, en ook op de kritische kanttekeningen die huisartsen erbij geplaatst hebben. Kunnen deze twee nieuwe tools het bevolkingsonderzoek daadwerkelijk verbeteren en zo ja, hoe? In [kader 1] staan de voor- en nadelen van de nieuwe aanpak bij elkaar.

DE HRHPV-TEST ALS EERSTE STAP IN EEN GETRAPTE SCREENING

De cytologische screening voor cervicale intra-epitheliale neoplasie stadium 3 (CIN 3+), een voorstadium van plaveiselcelcarcinoom, heeft een sensitiviteit van 64,6% (95%-BI 43,3 tot 73,1).^{1,7} Dat wil zeggen dat van elke 100 vrouwen met CIN 3+ er maximaal 65 opgespoord worden. Voor de voorstadia van adenocarcinomen is cytologie nog minder sensitief.

Sinds enkele jaren weten we dat baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door een langdurig aanwezige actieve infectie met hrHPV, en er is een zeer gevoelige test beschikbaar. De hrHPV-test is een PCR-test waarmee het DNA van 12 HPV-

De kern

- Het Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker heeft in 2017 een nieuwe opzet gekregen, met een getrapte screening: een hrHPV-test, gevolgd door cytologie bij een positieve uitslag en colposcopie bij een positieve hrHPV-test in combinatie met Pap. 2 of hoger.
- Een negatieve hrHPV-test geeft een langdurig lage kans op baarmoederhalskanker; daardoor hoeven hrHPV-negatieve vrouwen geen uitstrijkje meer te laten maken bij 45 en 55 jaar.
- Voor de hrHPV-test wordt ook een zelfafnameset aangeboden; deze zal de opkomst naar verwachting ongeveer 6% doen stijgen.
- Naar verwachting zullen door het vernieuwde bevolkingsonderzoek jaarlijks 108 vrouwen minder baarmoederhalskanker krijgen en 30 vrouwen minder overlijden aan baarmoederhalskanker
- Wel zal het aantal verwijzingen naar de gynaecoloog voor colposcopie ruim verdubbelen tot 17.000 per jaar.

Samenvatting

Beijaert RPH, van Haaren KMA. Baarmoederhalsscreening nieuwe stijl: is het nodig? *Huisarts Wet* 2017;60(2):87-9.

De opzet van het Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker is met ingang van 2017 veranderd. De laatste jaren is onomstotelijk komen vast te staan dat een langdurige infectie met hoog-risico humaan papillomavirus (hrHPV) baarmoederhalskanker veroorzaakt. Daarom wordt in het nieuwe bevolkingsonderzoek altijd eerst een hrHPV-test verricht op het uitstrijkje.

Is de hrHPV-test positief, dan wordt het uitstrijkje ook cytologisch beoordeeld. Vrouwen met afwijkende cellen (vanaf Pap. 2) worden naar de gynaecoloog verwezen voor colposcopie. Dit betekent dat vanaf 2017 het aantal verwijzingen voor colposcopie ruim zal verdubbelen tot ongeveer 17.000 per jaar. Daar staat tegenover dat met de combinatie van hoge sensitiviteit (hrHPV-test) en hoge specificiteit (cytologie) aanzienlijk meer vrouwen met cervicale intra-epitheliale neoplasie, adenocarcinoma in situ en baarmoederhalskanker opgespoord kunnen worden. De verwachte winst is dat jaarlijks 108 vrouwen minder baarmoederhalskanker zullen krijgen en er 30 vrouwen minder zullen overlijden aan baarmoederhalskanker.

NHG, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht: R.P.H. Beijaert, huisarts in Maarssen, wetenschappelijk medewerker, redacteur/auteur Thuisarts.nl (tevens lid van de werkgroep Communicatie en deskundigheidsbevordering, Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker RIVM); K.M.A. van Haaren, huisarts in Terheijden, wetenschappelijk medewerker (tevens lid van de programma commissie Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker RIVM) • Correspondentie: r.beijaert@nhg.org • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Kader 1 Voor- en nadelen van het nieuwe Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker

Bij het ontwerpen van het vernieuwde bevolkingsonderzoek zijn door de beroepsgroep kritische vragen gesteld. Het RIVM heeft de voors en tegens afgewogen en voert nu de volgende argumenten aan. De hrHPV-test is een betere test als eerste stap om de risicogroep op te sporen, want er is onmiskenbaar een causaal verband tussen chronische hrHPV-infectie en baarmoederhalskanker. Door de hrHPV-test kan bovendien de oproepfrequentie voor vrouwen van 40 en 50 jaar verlaagd worden tot eens in de 10 jaar als ze hrHPV-negatief zijn. Door een hrHPV-zelfafnameset aan te bieden wordt het mogelijk de groep niet-deelnemers, die meer dan de helft van de vrouwen met baarmoederhalskanker vertegenwoordigt, geleidelijk beter in beeld te krijgen. Wel zullen vrouwen met een relatief laag risico op baarmoederhalskanker veel meer dan voorheen naar het ziekenhuis gaan voor een colposcopie, maar daardoor zal baarmoederhalskanker, of voorstadia daarvan, bij meer vrouwen op tijd behandeld kunnen worden. Dit geldt voor plaveiselcelcarcinomen, maar meer nog voor adenocarcinomen die verantwoordelijk zijn voor een op de vijf gevallen van baarmoederhalskanker in Nederland. Met de hrHPV-test en de zelfafnameset zal de nieuwe opzet baarmoederhalskanker kunnen voorkomen bij respectievelijk $75 + 33 = 108$ vrouwen per jaar en de sterfte aan baarmoederhalskanker reduceren met respectievelijk $18 + 12 = 30$ vrouwen per jaar.

Voordelen:

- per jaar zullen er 108 vrouwen minder baarmoederhalskanker krijgen;
- per jaar zullen er 30 vrouwen minder aan baarmoederhalskanker overlijden;
- vrouwen van 40 en 50 jaar die negatief testen op hrHPV krijgen pas na 10 jaar weer een oproep;
- de zelfafnameset vergroot het bereik van het bevolkingsonderzoek en leidt tot 6% meer deelname;
- van de vrouwen die met de zelfafnameset positief testen op hrHPV gaat 90% voor cytologie naar de huisarts.

Nadelen:

- per jaar moeten er globaal 9000 vrouwen extra naar de gynaecoloog voor een colposcopie;
- voorheen verstuurden veel huisartsen zelf de uitnodigingen, voortaan worden alle vrouwen uitgenodigd door de screeningsorganisatie; deze minder persoonlijke aanpak zou de opkomst kunnen verkleinen.

varianten wordt onderzocht, waaronder de varianten HPV 16 en HPV 18, die samen 70% van de baarmoederhalskankers veroorzaken. Daardoor komen zowel plaveiselcelcarcinomen als adenocarcinomen beter in beeld. De test heeft een sensitiviteit van 91,9% (95%-BI 61,0 tot 96,7) en kan worden uitgevoerd op het materiaal van het uitstrijkje.^{1,7}

De hrHPV-test is geschikt als eerste stap in het screenings-traject van het bevolkingsonderzoek, omdat vrijwel alle vrouwen met mogelijke voorstadia van een plaveiselcel- of adenocarcinoom hrHPV-positief zijn en omdat bij vrijwel alle vrouwen ouder dan 30 jaar CIN 3 of baarmoederhalskanker kan worden uitgesloten bij een negatieve hrHPV-test.⁸⁻¹⁰

HRHPV-NEGATIEF: LANGDURIG LAGE KANS OP BAARMOEDERHALSKANKER

Een negatieve uitslag van de hrHPV-test is voor de lange termijn 'geruststellender' dan een negatieve uitslag op de klassieke cytologische test.⁸⁻¹⁰ De Pap.-bepaling is daardoor bij

Tabel Sensitiviteit en specificiteit van de hrHPV-test en cytologie bij screening op baarmoederhalskanker¹³

	Test	CIN 3+	CIN 2+
Sensitiviteit*	hrHPV	91,9% (61,0-96,7)	82,0% (62,9-89,6)
	cytologie	64,6% (43,3-73,1)	50,5% (38,4-58,0)
Specificiteit†	hrHPV	95,6% (95,3-95,8)	96,0% (95,7-96,3)
	cytologie	98,7% (98,5-98,8)	98,9% (98,7-99,0)

Cijfers zijn percentages met 95%-betrouwbaarheidsinterval.

hrHPV = hoog-risico humaan papillomavirus; CIN = cervicale intra-epitheliale neoplasie; CIN 2+ = plaveielepitheelcellen met matige afwijkingen in vorm en opbouw; CIN 3+ = plaveielepitheelcellen met ernstige afwijkingen in vorm en opbouw.

* De kans op een positieve testuitslag bij mensen die de ziekte inderdaad hebben.

† De kans op een negatieve testuitslag bij mensen die de ziekte inderdaad niet hebben.

een hrHPV-negatieve vrouw niet meer nodig. Na besmetting met hrHPV duurt het meestal vijftien jaar of langer voordat baarmoederhalskanker zich eventueel ontwikkelt. Het is dus veilig om vrouwen van 40 en 50 jaar met een negatieve hrHPV-uitslag niet al na vijf, maar pas na tien jaar opnieuw uit te nodigen voor een uitstrijkje.^{1,9,10}

Uit Nederlands onderzoek blijkt dat onder hrHPV-negatieve vrouwen de cumulatieve incidentie van baarmoederhalskanker na vijftien jaar 0,09% is en die van CIN 3+ 0,58%.¹⁰ Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM heeft ervoor gekozen hrHPV-negatieve vrouwen van 30 jaar niet pas na tien jaar opnieuw uit te nodigen, maar toch al na vijf jaar, omdat baarmoederhalskanker vaker voorkomt in jongere leeftijdsgroepen en omdat deze vrouwen nog maar een beperkte screeningsgeschiedenis hebben.

HRHPV-POSITIEF: ALTIJD CYTOLOGIE

Nadeel van de hrHPV-test is dat de specificiteit relatief laag is: 95,6% (95%-BI 95,3 tot 95,8).^{1,7} Bij positief geteste vrouwen is het hrHPV-virus aanwezig, maar slechts een heel klein deel van hen (< 1%) loopt het risico op baarmoederhalskanker. Daarom wordt bij een positieve hrHPV-uitslag altijd alsnog de klassieke cytologische bepaling uitgevoerd op materiaal uit hetzelfde uitstrijkje. Door deze getrapte screening wordt de hoge sensitiviteit van de hrHPV-test gecombineerd met de hoge specificiteit van de cytologische beoordeling: 98,7% (95%-BI 98,5 tot 98,8) [tabel].^{1-3,7}

Als er bij het cytologisch onderzoek geen afwijkende cellen zijn gevonden (Pap. 1), wordt na zes maanden nogmaals een uitstrijkje afgenomen. Zijn er ook dan geen afwijkende cellen te zien, dan wordt deze groep hrHPV-positieve vrouwen altijd na vijf jaar opnieuw uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek.

Worden er na een positieve hrHPV-uitslag afwijkende cellen gevonden bij het cytologisch onderzoek (Pap. 2 of hoger), dan wordt de vrouw naar de gynaecoloog verwezen voor een colposcopie. In het bevolkingsonderzoek-oude-stijl gebeurde dit bij Pap. 3a of hoger. Weliswaar worden ook in de nieuwe opzet zo min mogelijk vrouwen onnodig verwezen (ook hrHPV-negatieve vrouwen kunnen afwijkende cellen hebben), maar

in het nieuwe bevolkingsonderzoek zullen toch naar verwachting jaarlijks 9000 vrouwen extra naar de gynaecoloog worden verwezen: 17.000 in plaats van 7700.¹¹ Daar staat tegenover dat 75 van hen geen baarmoederhalskanker zullen krijgen en 18 niet zullen overlijden.

PATIËNTEN EN THUISARTS.NL

De veranderingen in het Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker moeten zorgvuldig worden uitgelegd aan de doelgroep. Als onderlegger voor het gesprek tussen de huisarts of praktijkassistente en deelnemers aan het bevolkingsonderzoek staan er op Thuisarts.nl sinds 1 januari 2017 teksten over screening, onderzoek, de hrHPV-test, de zelfafnameset (zie [kader 2]) en eventueel vervolgonderzoek bij de gynaecoloog. ■

LITERATUUR

- 1 Van der Noordaa J, Ansink AC, De Beaufort ID, Bindels PJE, Van Dissel JT, Kenter GG, et al. Screening op baarmoederhalskanker. Publicatienr. 2011/07. Den Haag: Gezondheidsraad; 2011.
- 2 Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Standpunt screening op baarmoederhalskanker. Den Haag: Ministerie van VWS, 2011.
- 3 Van der Veen N, Carpay MEM, Van Delden JA, Brouwer E, Grievink L, Hoebee B, et al. Uitvoeringstoets wijzigingen bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker 2013. Rapport 225121002. Bilthoven: RIVM, 2013.
- 4 Van Haaren KMA. NHG-Praktijkhandleiding Baarmoederhalskanker: Bevolkingsonderzoek en diagnostiek. Utrecht: NHG, 2016.
- 5 Bos AB, Rebolj M, Habbema JD, Van Ballegooijen M. Nonattendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer* 2006;119:2372-5.
- 6 Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-101.
- 7 Bekkers RLM, Becker JH, Bulten H, Giesen A, Van Hamont D, Ter Harmsel WA, et al. Richtlijn CIN, AIS en VAIN [internet]. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland; 2015. www.oncoline.nl, geraadpleegd november 2016.
- 8 Dijkstra MG, Verhoef VMJ. Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker 2.0. *NTOG* 2016;129:174-7.
- 9 Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Naclér P, Arnheim-Dahlström L, et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ* 2014;348:g130.
- 10 Dijkstra MG, Van Zummeren M, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, Helmerhorst TJ, Snijders PJ, 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.
- 11 Naber SK, Matthijsse SM, Jansen EEL, De Kok IMCM, De Koning HJ, Van Ballegooijen M. Effecten en kosten van het vernieuwde bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland naar aanleiding van recente ontwikkelingen. Rotterdam: Erasmus MC, 2016.
- 12 Waller J, Bartoszek M, Marlow L, Wardle J. Barriers to cervical cancer screening attendance in England: a population-based survey. *J Med Screen* 2009;16:199-204.
- 13 Bosgraaf RP, Ketelaars PJ, Verhoef VM, Massuger LF, Meijer CJ, Melchers WJ, et al. Reasons for non-attendance to cervical screening and preferences for HPV self-sampling in Dutch women. *Prev Med* 2014;64:108-13.
- 14 Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, et al. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2013;132:2223-36.

Kader 2 hrHPV-zelfafnameset om de opkomst te verhogen

Onderzocht is waarom vrouwen niet deelnamen aan het klassieke bevolkingsonderzoek. Voor de meeste ondervraagden was de reden van emotionele aard, maar toch bijna een derde (32,3%) gaf ook praktische en organisatorische redenen aan. De aangevoerde redenen waren:

- vergeten een afspraak te maken bij de huisartsenpraktijk;
- eerdere negatieve ervaring met vaginaal of speculumonderzoek;
- gevoel van onveiligheid;
- angst voor medische ingrepen en medisch onderzoek;
- gevoel van schaamte.

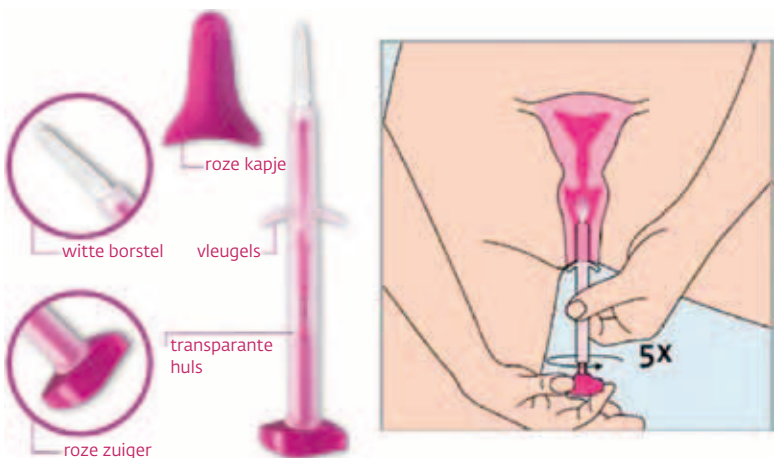
Het aanbieden van een zelfafnameset (zie [figuur]) als mogelijkheid om zelf thuis materiaal af te nemen heeft de bedoeling de drempel van het bevolkingsonderzoek te verlagen. Redenen om te kiezen voor een zelfafnameset zijn gemak, gebruiksvriendelijkheid, gebruik in de eigen veilige omgeving en zelf controle hebben over de situatie.

Onderzoek heeft uitgewezen dat de zelfafnameset de opkomst met ongeveer 6% zal vergroten. Is het opgestuurde materiaal hrHPV-negatief, dan is die stap in ieder geval gezet en is de vrouw, die anders wellicht niet had meegedaan, voor 5 of 10 jaar klaar. Anderzijds zullen vrouwen die met de zelfafnameset ontdekken dat ze hrHPV-positief zijn wel voor een uitstrijkje naar de huisarts moeten, want de zelfafnameset is niet geschikt voor het afnemen van cytologisch materiaal.

Uit Nederlands onderzoek blijkt dat 90% van de vrouwen die met de zelfafnameset ontdekken dat ze hrHPV-positief zijn, vervolgens wel een uitstrijkje laat maken. Een belangrijk aspect daarbij is dat de hrHPV-test met de zelfafnameset even betrouwbaar is als met een uitstrijkje in de huisartsenpraktijk. De verwachting is dat door de zelfafnameset jaarlijks 33 vrouwen minder baarmoederhalskanker zullen krijgen en 12 vrouwen minder zullen overlijden.

Op dit moment bevat de herinneringsbrief, die zestien weken na de eerste uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek verstuurd wordt, een aanvraagformulier voor de zelfafnameset. Op basis van verder onderzoek en ervaring zou men in de toekomst ook kunnen besluiten vrouwen al direct bij de eerste uitnodiging de keuze te geven tussen een uitstrijkje op de huisartsenpraktijk of een zelfafnameset.

Figuur De zelfafnameset



Het materiaal wordt uit de vagina en niet van de cervix afgenomen.