

Na behandelde CIN2-3

Uitgangsvraag

Wat is de beste follow-up in termen van recidief/kwaliteit van leven bij patiënten na behandeling voor CIN2-3?

Aanbevelingen

De gynaecoloog dient de patiënte duidelijk te informeren over het te volgen follow-up schema. Zie flowchart Follow-up ([bijlage 6](#)).

Er wordt geadviseerd om na behandeling voor CIN2-3, follow-up na 6 en 24 maanden met een co-test (hrHPV en cytologie) te verrichten. Indien dubbel negatief bij beide controles volgt terugverwijzing naar het bevolkingsonderzoek.

De werkgroep is van mening dat het tweede follow-up uitstrijkje na 24 maanden bij voorkeur bij de huisarts plaatsvindt.

Indien een follow-up uitstrijkje HPV positief en/of cytologisch afwijkend is dient de patiënte nader onderzocht te worden. Zie flowchart Follow-up ([bijlage 6](#)).

Literatuurbespreking:

In Nederland worden jaarlijks circa 5000 vrouwen behandeld voor een hooggradig voorstadium (CIN2-3, HSIL) van cervixcarcinoom [[Prismant](#)]. Aangezien circa 10% van deze vrouwen ondanks behandeling een residu of recidief ontwikkelt [[Arbyn, 2006](#)], worden deze vrouwen op dit moment gemonitord door cervixcytologie op 6, 12 en 24 maanden na behandeling. Indien alle drie de strijken geen afwijkingen tonen, wordt de vrouw terugverwezen naar het bevolkingsonderzoek [[NVOG](#)]. Het huidige systeem heeft een beperkte sensitiviteit, waarbij de kracht van het systeem ligt in de drie opeenvolgende cytologische testen. Dit wordt echter beperkt door de relatief lage compliance.

Van de vrouwen behandeld voor CIN2-3 in Nederland (maar ook in Denemarken en Engeland) completeert slechts de helft het gehele follow-up schema na behandeling [[Bais, 2009³¹³](#), [Eijsink, 2009³¹⁷](#), [Zielinski, 2003³³³](#)].

Uit een recente meta-analyse blijkt dat de hrHPV-test sensitiever is dan cytologisch onderzoek voor follow-up na behandeling (respectievelijk 92% (95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) 87-96 versus 79% 72-85) met een relatieve sensitiviteit van 1,15 (1,06-1,25) [[Kocken, 2012³²²](#)]. Deze bevindingen zijn bevestigd in een tweede meta-analyse [[Arbyn, 2012³¹¹](#)].

Voor vrouwen met een normaal cytologisch onderzoek in het bevolkingsonderzoek is het 5-jaars risico op het ontwikkelen van een premaligne cervixlaesie (CIN3+) 0,5-0,8% [[Bulkmans, 2004³¹⁴](#)]. Om behandelde vrouwen terug te verwijzen naar het bevolkingsonderzoek zou deze waarde aangehouden kunnen worden. Een Nederlandse studie heeft de 5-jaars risico's op het ontstaan van een recidief afwijking voor behandelde vrouwen onderzocht [[Kocken, 2011³²¹](#)]. Het risico op CIN2+ na drie normale cytologische uitslagen bedroeg 2,9% (95%BI 1,2-7,1) en voor CIN3+ 0,7% (0,0-3,9). Het risico op CIN2+ na een co-test met zowel hrHPV als cytologie 6 maanden na behandeling was 3,0% (95%BI 1,5-6,1). Een andere studie gaf aan dat het risico op cervixcarcinoom voor behandelde vrouwen met drie normale cytologische onderzoeken in de follow-up 4,2x hoger was dan voor niet-behandelde vrouwen met een normaal cytologisch onderzoek in het bevolkingsonderzoek [[Rebolj, 2012³²⁸](#)]. Bij verdere analyse van deze data blijkt dit te berusten op een hoog aantal gemiste recidieven in de eerste twee jaar na behandeling. Deze studies bevestigen het feit dat de meeste recidieven optreden binnen twee jaar na behandeling [[Melnikow, 2009³²⁴](#), [Paraskevaidis, 2004³²⁶](#), [Persad, 2001³²⁷](#)] en dat het risico op het ontwikkelen van een recidief voor deze vrouwen verhoogd is over een periode van minimaal 10 jaar [[Kalliala, 2005³¹⁹](#), [Soutter, 1997³²⁹](#), [Soutter, 2006³³⁰](#)].

Een Cochrane review, gebaseerd op slechts twee RCT's, vond op korte termijn (2 jaar) geen significante afname in het aantal recidieven tussen vrouwen enkel getest met cytologie of met cytologie en hrHPV [[Van der Heijden, 2013³³²](#)].

In de Verenigde staten is het huidige advies het co-testen (hrHPV en cytologie) op 12 en 24 maanden na behandeling te doen [[Massad, 2013³²³](#)].

In België volgt na behandeling een co-test na 6 maanden gevolgd door cytologie 12 maanden later [2014]. In Denemarken en Engeland wordt uitsluitend een co-test 6 maanden na behandeling uitgevoerd. Bij een

hrHPV-positieve uitslag en/of een cytologie resultaat van >BMD (i.c. \geq Pap 3a2) volgt kolposcopie [NHS].

Zoals eerder genoemd is het 5-jaars risico op het ontwikkelen van een recidief CIN2-3 na een negatieve co-test na 6 maanden vergelijkbaar met het risico na het huidige beleid van drie cytologische onderzoeken (CIN2+ 3,0% (95%BI 1,4-6,1) versus 2,9% (1,2-7,0) en CIN3+ 1,1% (0,3-3,4) versus 0,7% (0,1-3,9) [Kocken, 2011³²¹]. Echter, het risico voor behandelde vrouwen met een negatieve co-test op zowel 6 als 24 maanden na behandeling bedraagt voor CIN2+ 1,0% (95%BI 0,2-4,6%) en voor CIN3+ 0,0% (0,0-3,0%). In een Amerikaanse studie was het 5-jaars CIN2+ risico in een onderzoek uitgevoerd onder 3273 behandelde vrouwen na twee negatieve co-testen met 1,5% vergelijkbaar [Katki, 2013³²⁰].

In een kosteneffectiviteitsanalyse [Coupe, 2007³¹⁶], bleek co-testing op 6 en 24 maanden na behandeling iets duurder dan het huidige algoritme (€478 versus €472), echter met een hogere detectie van het aantal gediagnostiseerde gevallen van CIN2+ (% gemiste CIN2+ ten opzichte van het totaal aantal behandelde vrouwen 0,17% versus 0,69%).

Het geadviseerde protocol is als volgt: Zie flowchart Follow-up (bijlage 6). Alle vrouwen behandeld voor een hooggradige premaligne cervixafwijking worden 6 maanden na behandeling getest met zowel cytologie als hrHPV. Vrouwen bij wie beide onderzoeken negatief zijn, worden hertest op 24 maanden na hun initiële behandeling. Vrouwen bij wie minimaal één van de testen afwijkend is (i.c. hrHPV-positief of cytologie >Pap1), worden eerder onderzocht.

Dit is gebaseerd op een studie waaruit bleek dat het 5-jaars risico op een CIN2+ afwijking bij hrHPV-positieve vrouwen met een Pap1 27,5% (95%BI 15.2-44.4) bedroeg [Kocken, 2011³²¹].

Tijdens de overgangsfase van 5 jaar voor het invoeren van het nieuwe screeningsalgoritme (zie [module Screeningsbeleid vanaf 2016](#)) kan overwogen worden om op 24 maanden enkel met cytologie te testen.

Tijdens een kolposcopisch onderzoek dient biopsie van alle voor hooggradige CIN-verdachte gebieden verricht te worden. Indien deze gebieden niet aanwezig zijn, wordt het nemen van twee random (willekeurige)biopten geïndiceerd. Uit meerdere studies gebleken dat door het nemen van willekeurige biopten het aantal gedetecteerde hooggradige afwijkingen stijgt [Gage, 2006, Nam, 2010]. Vrouwen bij wie een hooggradige (CIN2+) afwijking wordt vastgesteld worden volgens de richtlijn behandeld. Aangezien het risico op het ontwikkelen van een CIN2+ afwijking voor vrouwen met een negatief co-test resultaat tussen 5 en 10 jaar na behandeling nog 2,5% bedraagt, is een (extra) test 5 jaar na het beëindigen van follow-up voor deze vrouwen geïndiceerd, indien het reguliere onderzoek binnen het bevolkingsonderzoek nog langer dan 5 jaar duurt [Kocken, 2011³²¹]. Dit geldt ook voor vrouwen die vanwege hun leeftijd buiten het bevolkingsonderzoek vallen. Uit een Zweeds onderzoek bleek dat voor CIN3 behandelde vrouwen op hoge leeftijd (70+), ondanks betere surveillance, een verhoogd risico hebben om cervix- en vaginacarcinoom te ontwikkelen dan niet-behandelde leeftijdsgenoten (incidentie 70 versus 10.2 per 100.000). Dit risico steeg meer naarmate de CIN3 afwijking op hogere leeftijd werd gediagnostiseerd (standaard incidentie ratio 30-39 jaar 2.03 (95%BI 1.83-2,24) en 60-69 jaar 10.58 (8.54-12.96) [Strander, 2014³³¹].

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat in het huidige follow-up schema van drie maal cytologie na behandeling voor CIN2-3, slechts de helft van de vrouwen het gehele schema completeert. [Bais, 2009³¹³, Eijsink, 2009³¹⁷, Zielinski, 2003³³³]

Er zijn aanwijzingen dat voor het opsporen van recidieven bij vrouwen behandeld voor CIN een hrHPV-test gevoeliger is dan een cytologisch onderzoek (relatieve sensitiviteit 1,15, 95%BICI 1,06-1,25). [Arbyn, 2012³¹¹, Kocken, 2012³²²]

Er zijn aanwijzingen dat twee maal testen met zowel hrHPV als cytologie resulteert in een laag 5-jaars risico op het ontwikkelen van een recidief voor vrouwen met een dubbel negatief test resultaat (CIN2+ 1,0% (95%BI 0,2-4,6%) en CIN3+ 0,0% (0,0-3,0%)). [Kocken, 2011³²¹]

Er zijn aanwijzingen dat behandelde vrouwen die zowel 6 als 24 maanden na behandeling een negatief co-test resultaat hebben, uiterlijk na 5 jaar opnieuw getest moeten worden, aangezien het risico om tussen 5 en 10 jaar na behandeling nog een CIN2+ afwijking te ontwikkelen met 2,5% aanzienlijk is. [Kocken, 2011³²⁰]

Overwegingen:

In andere Westerse landen is het testen op hrHPV (recent) geïncorporeerd in de follow-up van behandelde vrouwen welke nu bestaat uit minimaal 1x testen met zowel cytologie als hrHPV.

[[College of Oncology](#), Massad, 2013³²³, Van der Heijden, 2013³³²]

Er is sprake van een lage compliance van vrouwen met het huidige follow-up protocol.

Vrouwen behandeld na een leeftijd van 55 jaar dienen tenminste tot 10 jaar later gevolgd te worden.

Behandelde vrouwen die op grond van hun leeftijd buiten het bevolkingsonderzoek vallen, moeten na 5 jaar getest worden om een recidief uit te sluiten.

Er is geen bezwaar om de co-test 24 maanden na behandeling bij de huisarts uit te voeren.

Vanwege financiële consequenties is de tweede follow-up co-test bij de huisarts te prefereren.