

# Cervixcytologie

Landelijke richtlijn, Versie: 1.0

Laatst gewijzigd : 01-11-2016

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: NVVP

# Inhoudsopgave

<b>Algemeen</b> .....	<b>1</b>
Procesbeschrijving.....	2
Epidemiologie.....	3
<b>Aanvraag, uitvoering en verwerking</b> .....	<b>4</b>
Indicaties voor cervixcytologisch onderzoek.....	4
Geldigheidsduur van het BVO advies.....	5
Vereiste klinische gegevens.....	6
Methode afname materiaal.....	8
Logistiek van het materiaal.....	9
Eerste opvang en verwerking laboratorium.....	9
<b>Diagnostiek</b> .....	<b>11</b>
Keuze voor test/test traject.....	11
Type cytologische test.....	11
Primaire beoordeling van cervixcytologie.....	12
Codering van de uitslag.....	13
Beoordeelbaarheid.....	14
Beoordeling bij atrofie.....	15
Multiple screen protocol.....	15
Computer Ondersteunend Screenen (COS).....	16
hrHPV-test.....	16
Type hrHPV-test/Keuze hrHPV-test.....	16
Beoordeling resultaat van hrHPV-test.....	17
Uitslag hrHPV-test en beoordeling cervixcytologie.....	17
Verslaglegging.....	18
Rapportage.....	19
Wijziging in het verslag en versiebeheer.....	19
<b>Follow-up</b> .....	<b>21</b>
Follow-up na behandeling aan de cervix.....	21
Self sampling bij follow-up van behandelde cervicale laesies.....	21
Controle van de uitvoering van het advies.....	22
<b>Organisatie van zorg</b> .....	<b>23</b>
Eisen aan de methodologie en setting.....	23
Volumenormen.....	24
Indicaties voor revisie.....	25
Bewaarcondities.....	25
<b>Flowchart</b> .....	<b>27</b>
Flowchart cytologisch onderzoek bij klachten.....	27
Flowchart bevolkingsonderzoek.....	27
Flowchart Follow-up onbehandelde CIN.....	27
Flowchart Follow-up na behandeling CIN 2 of 3.....	27
<b>Oncoguide</b> .....	<b>29</b>
<b>Referenties</b> .....	<b>30</b>
<b>Bijlagen</b> .....	<b>33</b>
.....	<b>47</b>

# Algemeen

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Voor u ligt de geheel gereviseerde richtlijn cervixcytologie voor onderzoek naar afwijkingen aan de baarmoederhals en enkele gerelateerde afwijkingen.

Deze richtlijn vervangt de [praktijkrichtlijn voor kwaliteitsborging van cytopathologisch onderzoek van de baarmoederhals van de NVVP versie 3.2, 2012](#).

De richtlijn omvat aanbevelingen voor de cervixcytologie van uitstrijkjes, zijnde indicatief afgenomen bij klachten of in het kader van het bevolkingsonderzoek (BVO) alsmede aanbevelingen voor de follow-up na behandeling. Voor de uitvoering van het BVO is het [Uitvoeringskader](#) leidend. Daarin staat aangegeven welke delen van de richtlijn door het RIVM voor het BVO van toepassing zijn verklaard. Bij het proces van indicatieve uitstrijkjes worden verbanden gelegd met de NHG [Standaard Preventie en vroegdiagnostiek van Cervixcarcinoom](#) en [Standaard Vaginaal Bloedverlies](#).

Bij follow-up wordt een dwarsverband gelegd met de richtlijn betreffende de richtlijn cervicale [intra-epitheliale neoplasie \(CIN\), AIS en VAIN](#) van de NVOG.

Bij het schrijven van de modules hebben wij rekening gehouden met de bestaande Nederlandse situatie van een geolied lopend bevolkingsonderzoek, waar dunnelaagcytologie, met of zonder computer ondersteunend screenen (COS) en eventuele human papillomavirus (HPV)-trriage gemeen goed is. Op dit samenspel is deze laatste versie van de praktijkrichtlijn voor het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker geschreven.

Denk hierbij aan het multiple screen protocol, de carcinoom audit, HPV tabel, follow-up tabellen en de Questback vragenlijst, de spiegelinformatie aan de huisarts en de jaarlijkse scholingsactiviteiten. Alle bedoeld om het bevolkingsonderzoek in 50 laboratoria in Nederland te kunnen borgen en de kwaliteit evalueerbaar en stuurbaar te maken, met hulp van de Screeningsorganisaties en de daar aan verbonden RCP-en. Voor Nederland betreft dit ongeveer 600.000 cytologische onderzoeken in het kader van het bevolkingsonderzoek en een kleine 200.000 op indicatie.

Dit alles heeft de afgelopen jaren zijn waarde bewezen en het Nederlandse bevolkingsonderzoek gemaakt tot wat het is. Deze situatie laten we achter ons. Er is door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) mede op advies van de Gezondheidsraad, en onder regie van het RIVM voor een nieuwe opzet van dit bevolkingsonderzoek gekozen: met de high risk human papillomavirus (hrHPV)-test als primaire screeningstest en (dunnelaag) cytologie als triagetest, direct of na 6 maanden. Het nieuwe bevolkingsonderzoek zal in 5 laboratoria plaats vinden, door de Screeningsorganisaties gecontracteerd. Hier zullen gedurende de eerste vijf jaar na invoering ongeveer 500.000 HPV analyses en 50.000 cytologische beoordelingen plaats vinden. De overige 45 laboratoria die voor ziekenhuizen en huisartsen de indicatieve onderzoeken verrichten zullen ongeveer 100.000 (indicatieve) onderzoeken uitvoeren maar hieronder zullen zich ook uitstrijkjes bevinden met een screenkarakter (opportunistische onderzoeken).

Deze verschuiving in aantallen en de wijze van onderzoek maakt duidelijk dat een compleet andere benadering van de cervixcytologie noodzakelijk is. In het oude bevolkingsonderzoek was een van de taken om de kwaliteit van de beoordeling zo te borgen dat fout-negatieve en, in mindere mate, fout-positieve uitslagen tot een minimum beperkt konden worden. Hiervan waren het multiple screen protocol en de evaluatie van de follow-up de resultaten.

In het nieuwe BVO BMHK is door de risicoselectie middels een positieve HPV test, de kans op fout negatieve uitslagen (van de cytologie) vermindert met 60-80%. Het uitlezen van een hrHPV testresultaat heeft vrijwel geen subjectieve (beoordelingselement) factor. Op grond hiervan is het weinig zinvol een testresultaat opnieuw af te lezen (analogie van een multipel protocol). Uiteraard zijn er kwaliteitsborgingvoorschriften bij het uitvoeren van de hrHPV test en is in voorkomende gevallen een herhaling van de testprocedure van toepassing. Dit valt verder onder de reguliere testcertificatie van het uitvoerend laboratorium. De aard van cytologische beoordeling zal in geval van triage beïnvloed worden door de kennis van hrHPV status. Het valt te verwachten dat het percentage positieve cytologie iets zal toenemen. Het is aan de andere kant een belangrijke kwaliteitsparameter dat de cytologietriërende laboratoria uniforme criteria toepassen. De uitslagprofielen zullen, zeker in het begin, goed gemonitord moeten worden.

Tenslotte blijft de noodzaak bestaan voor *elk* diagnostisch (pathologie) laboratorium, een carcinoom audit uit te voeren bij een vrouw die opgeroepen is voor het BVO en waarbij baarmoederhalskanker wordt vastgesteld. Het is wel de verwachting dat dit een minder groot aantal zal worden, maar zeker in de beginfase (na de conversie) is het niet uitgesloten dat er zich nog een klein inhaaleffect voordoet (stijging van het aantal gevallen).

De commissie heeft zich gebogen over de verschillende vraagstellingen en aspecten van het nieuwe BVO en is als er door literatuursearch geen evidence kon worden verkregen, op constructieve wijze tot consensus gekomen. Indien mogelijk zijn de keuzes in de nu voorliggende richtlijn, zoveel mogelijk op basis van evidence, genomen

dr. J.C. van der Linden, voorzitter

dr. J. Bulten

prof. dr. F.J. van Kemenade

mw. drs. J. van der Horst

## Procesbeschrijving

### Literatuurbespreking:

#### Aanleiding

In 1996 werd de eerste 'consensus based' praktijkrichtlijn gepubliceerd voor de uitvoering van cervixcytologie in Nederland. Sinds die tijd is de richtlijn diverse malen geüpdatet om te blijven voldoen aan de actuele stand van zaken. De commissie cytologie van de [Nederlandse Vereniging Voor Pathologie](#) (NVVP) heeft het initiatief genomen voor het ontwikkelen en onderhouden van deze richtlijn. Bij deze revisie, die geschreven is met het oog op het nieuwe bevolkingsonderzoek dat eind 2016 / begin 2017 van start zal gaan, is zoveel mogelijk gebruikt gemaakt van de methodiek van 'evidence based' richtlijnontwikkeling. Door middel van een enquête onder betrokken medisch specialisten en zorgverleners betrokken bij dit onderwerp, is een inventarisatie gemaakt van de belangrijkste knelpunten in de dagelijkse praktijk.

#### Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is voor het uitvoeren van cervixcytologisch onderzoek buiten het bevolkingsonderzoek en besteed aandacht aan de beoordeling en kwaliteitscriteria voor de uitvoering van het cervixcytologisch- en moleculair biologisch onderzoek (HPV-test). De richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek, de behandeling en de follow-up van patiënten met voorstadia van cervixcarcinoom. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen ter bevordering van de implementatie van deze richtlijn.

Specifieke doelen van deze richtlijn voor cervixcytologie zijn:

- Streven naar uniformiteit in uitvoering, beoordeling en verslaglegging
- Randvoorwaarden voor laboratoria en testen benoemen
- Multidisciplinariteit
- Relatie met andere richtlijnen; sporen met andere richtlijnen
- Relatie met bevolkingsonderzoek.

#### Doelpopulatie

De doelpopulatie van deze richtlijn zijn vrouwen waarbij een uitstrijkje wordt gemaakt, zijnde indicatief afgenomen bij klachten, of in het kader van het bevolkingsonderzoek (BVO) afgenomen.

#### Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten waarbij cervixcytologie wordt uitgevoerd, zoals pathologen, moleculair biologen in de pathologie, moleculair medisch microbiologen, arts-microbiologen, gynaecologen, huisartsen, cytologisch en moleculaire analisten, doktersassistenten en patiëntenorganisaties.

### Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen. Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de diverse betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding al dan niet in academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en zijn gemandateerd door hun vereniging voor hun inbreng.

### Inbreng patiëntenperspectief

Bij de start van de ontwikkeling van deze richtlijn is overleg geweest met de Leven met Kanker Beweging (Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties) en Stichting Olijf ten aanzien van de inbreng patiëntenperspectief. Stichting Olijf heeft beargumenteerd besloten niet deel te nemen in de werkgroep, maar konden wel benaderd worden om input te leveren tijdens het traject. De Leven met Kanker Beweging (Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties)(en Stichting Olijf) en Patiëntenfederatie NPCF zijn geconsulteerd in de externe commentaarronde. De Patiëntenfederatie NPCF heeft de richtlijn uitgezet bij de Patiëntenorganisatie Gynaecologie Nederland (PGN). Het commentaar van de Leven met Kanker Beweging en PGN (via NPCF) en de wijze waarop hiermee is omgegaan is opgenomen in de bijlage (zie [bijlage 9](#) en zie [bijlage 16](#)).

### Werkwijze werkgroep

Werkend vanuit de eerder opgestelde basis en met het oog op het vernieuwde bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker, is door de NVVP het initiatief genomen deze richtlijn te actualiseren. Gezien de omvang van het werk en het gemeenschappelijk belang van meerdere disciplines is in samenspraak met Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) een werkgroep samengesteld (zie [bijlage 7](#)) uit verschillende disciplines die betrokken zijn bij de uitvoering van cervixcytologie. De gemandateerde werkgroepleden werden verdeeld in subgroepen voor het beantwoorden van de uitgangsvragen, waarbij gezorgd is dat de relevante disciplines vertegenwoordigd waren. Daarnaast zorgde een redactieteam, bestaande uit de voorzitter, de procesbegeleider, de betrokken AIOS en de secretaresse van IKNL voor de coördinatie en onderlinge afstemming van de subgroepen. De subgroepen hebben gedurende een periode van ruim een jaar gewerkt aan een concept richtlijntekst die betrekking heeft op dit traject. De werkwijze van de werkgroep bestond uit een knelpuntenanalyse (zie [bijlage 12](#)), waarvoor een enquête werd gehouden. De resultaten zijn besproken en de hoogst geprioriteerde uitkomsten zijn omgezet in uitgangsvragen (zie [bijlage 2](#)). Met behulp van de zogenaamde Patiënt Intervention Comparison Outcome (PICO)-methode zijn er door de werkgroep en een methodoloog van IKNL onafhankelijke literatuursearches (zie [bijlage 3](#)) gedaan. De gevonden literatuur werd inhoudelijk, methodologisch en statistisch beoordeeld om tot een zo goed mogelijke afweging te komen voor de beantwoording van de uitgangsvragen. De werkgroepleden schreven afzonderlijk, of in de subgroepen, teksten die tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. De voltallige werkgroep is acht keer bijeen geweest om de resultaten van de subgroepen in onderling verband te bespreken. De teksten van de subgroepen zijn door het redactieteam samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document. Begin 2016 heeft een landelijke commentaarronde plaatsgevonden waarbij alle leden van alle relevante wetenschappelijke verenigingen en patiëntenvereniging werden uitgenodigd, persoonlijk, of via een aankondiging in een vaktijdschrift. De commentaren van deze enquête zijn verwerkt in de definitieve richtlijn.

## Epidemiologie

### **Literatuurbespreking:**

Voor [epidemiologie](#) en [pathologie](#) zie richtlijn cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN).

# Aanvraag, uitvoering en verwerking

## Literatuurbespreking:

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de submoduletitels.

## Indicaties voor cervixcytologisch onderzoek

### Uitgangsvraag

Wat zijn de indicaties voor cervixcytologisch onderzoek buiten het bevolkingsonderzoek?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat vrouwen in de leeftijd van 30 tot 60 jaar gebruik dienen te maken van het bevolkingsonderzoek.

De werkgroep is van mening dat bij klachten, en specifieke afwijkingen het gerechtvaardigd is om van het BVO af te wijken en primair cytologisch onderzoek eventueel op indicatie gevolgd door een hrHPV bepaling uit te voeren.

De werkgroep is van mening dat (conform de richtlijn [CIN, AIS en VAIN](#)) in het traject na behandeling van CIN co-testing dient te worden uitgevoerd.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

In Nederland functioneert al meer dan 25 jaar een bevolkingsonderzoek (BVO) naar de opsporing van baarmoederhalskanker. Vanaf eind 2016/begin 2017 is het bevolkingsonderzoek gebaseerd op primaire screening op hrHPV, gevolgd door cytologisch onderzoek bij een positieve test. Het bevolkingsonderzoek wordt uitgevoerd onder een WBO-vergunning (de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO)). Vrouwen in de leeftijd van 30 tot 60 jaar krijgen een uitnodiging om aan dit bevolkingsonderzoek deel te nemen, met als doel baarmoederhalskanker in een vroeg (voorloper) stadium op te sporen en te behandelen.

Indien er klachten of andere afwijkingen zijn is het nieuwe BVO niet geschikt en zal er een volledig gynaecologisch onderzoek moeten worden verricht met het nemen van een uitstrijkje dat cytologisch zal worden beoordeeld eventueel gevolgd door een high-risk human papillomavirus (hrHPV)-test.

Er zijn een aantal indicaties die cervixcytologisch onderzoek buiten het BVO rechtvaardigen. Deze staan beschreven in de [Standaard Preventie en vroegdiagnostiek van Cervixcarcinoom](#) en [Standaard Vaginaal Bloedverlies](#) van het NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) en in de richtlijn voor [CIN, AIS en VAIN](#). Wanneer een vrouw voor een bevolkingsonderzoek uitstrijkje bij de huisarts komt, kan tijdens de anamnese duidelijk worden dat de vrouw klachten heeft. Ook tijdens het afnemen van het uitstrijkje kan blijken dat er sprake is van afwijkingen. De huisarts besluit (in overleg met de vrouw) of indicatief onderzoek nodig is. Indien de huisarts bij klachten besluit toch een bevolkingsonderzoek uitstrijkje te maken, geldt het volgende:

- Bij een positieve hrHPV-uitslag en cytologische afwijkingen wordt de vrouw op de gebruikelijke wijze doorverwezen naar de gynaecoloog.
- Bij een positieve hrHPV-uitslag zonder cytologische afwijkingen overweegt de huisarts of de vrouw in de follow-up van het bevolkingsonderzoek kan blijven (cytologie na 6 maanden) of dat er bij persisteren van de klachten een indicatief uitstrijkje dient te worden afgenomen. In het laatste geval adviseert de huisarts de vrouw om zich voor deze komende ronde van het BVO af te melden bij de screeningsorganisatie, zodat zij geen uitnodiging/herinnering voor het vervolgonderzoek (na 6 maanden) ontvangt.
- De hrHPV-uitslag is negatief. De huisarts neemt bij persisteren van de klachten een indicatief uitstrijkje.

### Samenvatting literatuur

Er zijn met behulp van een systematisch literatuuronderzoek geen studies gevonden betreffende indicaties

voor cervixcytologisch onderzoek buiten het bevolkingsonderzoek.

### Overwegingen:

Professioneel perspectief: Het BVO naar baarmoederhalskanker in Nederland staat op een hoog niveau en biedt vrouwen bij deelname adequate protocollaire behandeling en bescherming op baarmoederhalskanker. Cytologisch onderzoek van de cervix buiten dit BVO moet terughoudend worden toegepast. Strikte hantering van de indicaties is hiervoor een vereiste. Zie ook de [Standaard Preventie en vroegdiagnostiek van Cervixcarcinoom](#) en [Standaard Vaginaal Bloedverlies](#) van het NHG.

Professioneel perspectief: In de richtlijn [CIN, AIS en VAIN](#) staan een aantal klachten en afwijkingen waarbij cervixcytologisch onderzoek is geïndiceerd. Dit zijn:

- abnormale fluor zonder duidelijke oorzaak;
- contactbloedingen;
- intermenstrueel bloedverlies;
- postmenopauzaal bloedverlies;
- afwijkingen van de cervix bij lichamelijk onderzoek.

Professioneel perspectief: aan klachten kunnen meerdere oorzaken ten grondslag liggen. Dit zijn onder andere cervicale afwijkingen, maar ook infecties of endometrium pathologie. Om bij klachten tot een optimale diagnostiek te komen is gekozen voor primair cytologisch onderzoek, eventueel op indicatie gevolgd door een hrHPV bepaling. In het post treatment traject is conform de richtlijn [CIN, AIS en VAIN](#) gekozen voor co-testing, dus gelijktijdig hrHPV bepaling als ook cytologisch onderzoek. Zie module [keuze voor test/testtraject](#).

Professioneel perspectief: Een speciale groep vormen jonge vrouwen onder de 30 jaar die voor onderzoek komen omdat ze gynaecologische of andere klachten hebben. De hoge prevalentie van hrHPV en daardoor vaak passagère cervicale afwijkingen, maakt terughoudendheid in de behandeling bij deze leeftijdscategorie noodzakelijk [Nadim 2013 <sup>38</sup>, Vale 2013 <sup>61</sup>]. Ook is de kans op progressie van laaggradige laesies bij vrouwen onder de 30 jaar aanmerkelijk lager dan bij oudere vrouwen [Quint 2013 <sup>43</sup>]. Echter, bij klachten dient men in deze leeftijdsgroep dezelfde indicaties voor aanvullende diagnostiek te hanteren.

## Geldigheidsduur van het BVO advies

### Uitgangsvraag

Hoe lang blijft het gegeven advies, naar aanleiding van cervixcytologisch onderzoek of de negatieve human papillomavirus (hrHPV)-test in het kader van het bevolkingsonderzoek gelden, bij het opnieuw consulteren van huisarts of gynaecoloog?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de screeningsinterval (5 of 10 jaar) zoals gegeven door het bevolkingsonderzoek gehandhaafd kan worden als 'houdbaarheid' van het advies, indien aan alle criteria voor deelname zijn voldaan.

De werkgroep is van mening dat indien een vrouw zich presenteert met indicaties (klachten), een cervixcytologisch onderzoek dient te worden verricht. Een (recente) deelname aan het bevolkingsonderzoek is geen reden om hiervan af te zien.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

In het bevolkingsonderzoek (BVO) naar baarmoederhalskanker oude stijl werden vrouwen in de leeftijd van 30 tot 60 jaar elke 5 jaar uitgenodigd voor screening. In het nieuwe BVO is de cyclus eveneens 5 jaar met als uitzondering dat bij vrouwen tussen de 40 en 50 jaar de cyclus, bij een negatieve human papillomavirus (HPV)-uitslag 10 jaar kan bedragen. Vrouwen tussen de 30 en 60 jaar oud worden uitgenodigd voor screening. Bij een positieve hrHPV uitslag op 60-jarige leeftijd, volgt nog een uitnodiging op 65<sup>e</sup> jarige leeftijd.

Uit analyse van data uit het 'oude' BVO (de zogenaamde carcinoom audit) blijkt dat ongeveer 50% van de carcinoomgevallen ontdekt worden door het BVO. De overige gevallen, bijna 50%, worden buiten het BVO ontdekt voornamelijk bij vrouwen die niet eerder hebben deelgenomen aan het BVO. Ook toont analyse van de data aan, dat cytologische afwijkingen incidenteel niet voldoende werden onderkend; bij revisie van eerder als negatief afgegeven cytologisch onderzoek bleken er dan toch afwijkingen aanwezig. Daarnaast kunnen in het geval van onderzoek bij klachten ook andere afwijkingen worden gevonden, zoals endometriumcarcinoom bij post menopauzaal bloedverlies.

### Samenvatting literatuur

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door de methodologen. Het literatuuronderzoek is uitgevoerd door de werkgroep zelf.

### **Overwegingen:**

Professioneel perspectief: uit de literatuur blijkt dat het ontwikkelen van cervix carcinoom meer dan 10 jaar in beslag neemt [Bosch 2002 <sup>15</sup>]. Daarom is de screeningstermijn van 5 jaar, indien aan alle voorwaarden van het bevolkingsonderzoek (BVO) wordt voldaan, veilig. Bij vrouwen ouder dan 40 jaar is na een negatieve hrHPV-test 10 jaar zelfs een veilige screeninginterval. Echter bij klachten ontstaat een andere situatie met andere vooraf-kans op afwijkingen en kan men niet terugvallen op het feit dat er eerder in het BVO een negatieve uitslag is geweest. Daarom is het van belang om, zoals ook in andere modules is aangegeven, bij klachten altijd een cytologisch onderzoek eventueel (aangevuld met een hrHPV bepaling) te verrichten.

Anders gezegd; een negatieve uitslag (dus hrHPV-negatief) van het BVO baarmoederhalskanker nieuwe stijl rechtvaardigt voor de algemene populatie een screenings interval van 5 tot 10 jaar. Voor de individuele vrouw met klachten, moet een volledig gynaecologisch onderzoek met cytologisch onderzoek verricht worden. Een (recente) deelname aan het BVO is geen reden om hiervan af te zien.

## Vereiste klinische gegevens

### **Uitgangsvraag**

Welke klinische gegevens zijn vereist bij een aanvraag tot cervixcytologisch onderzoek?

### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat voor de aanvraag tot cervixcytologisch onderzoek een standaard aanvraagformulier gebruikt dient te worden, waarbij de gegevens die hierop vermeld worden grotendeels overeenkomen met het laboratoriumformulier voor het bevolkingsonderzoek (zie [bijlage 13](#)).

### **Literatuurbespreking:**

#### Inleiding

In het landelijke bevolkingsonderzoek (BVO) wordt gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd laboratoriumformulier. Ook voor de onderzoeken op indicatie is er een aanvraagformulier beschikbaar. Aangezien er bij onderzoek op indicatie een aanleiding is voor het onderzoek, ziet dit formulier er ook iets anders uit en zijn er NAW-gegevens toegevoegd, vergeleken met het BVO formulier (zie [bijlage 13](#)).

### Samenvatting literatuur

Er is systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. Hieruit kwamen geen relevante studies naar voren.

### **Overwegingen:**

Professioneel perspectief: Om de uniformiteit en daarmee de vergelijkbaarheid van data te waarborgen, wordt aangeraden om voor het cervixcytologisch onderzoek op indicatie zo veel mogelijk de relevante gegevens en terminologie over te nemen van het bevolkingsonderzoek (BVO). Daarnaast zijn er nog NAW-gegevens die in het geval van indicatieve onderzoeken ook van belang zijn.

De volgende items dienen derhalve vermeld te worden op het aanvraagformulier:

Gegevens	Doel	Toelichting
Retouradres labformulier	Logistiek	NAW-gegevens van het betrokken laboratorium
Gegevens uitstrijkend arts	Identificatie en logistiek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AGB-code</li> </ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Naam/praktijk</li> <li>• Telefoonnummer</li> </ul> <p><i>Gegevens van de huisarts of gynaecoloog die het uitstrijkje heeft gemaakt. Aan deze arts zal de uitslag van het onderzoek worden doorgegeven.</i></p>
Gegevens vrouw	Identificatie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Naam</li> <li>• Geboortedatum</li> <li>• BSN</li> </ul>
Datum uitstrijk	Identificatie kwaliteitscontrole	<i>Nodig voor de toetsing van het logistieke proces. Voor bepaalde stappen in het proces is er een maximale duur vastgesteld. Met behulp van deze datum kan worden gecontroleerd of de normen worden gehaald.</i>
Klachten	Indicatie hoog-risico Indicatie mogelijke andere oorzaken naast cervicale afwijkingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klachten van abnormale fluor zonder duidelijke oorzaak</li> <li>• Intermenstrueel bloedverlies</li> <li>• Postmenopauzaal bloedverlies</li> <li>• Contactbloedingen</li> <li>• Geen</li> <li>• Anders, waarbij een omschrijving van deze klachten wordt gegeven</li> </ul> <p><i>In het geval van klachten is er een andere vooraf kans op afwijkingen. Deze verschilt per type klacht. Het type klacht zou mogelijk ook een indicatie kunnen zijn van de in de cytologie te verwachten afwijking.</i></p>
Menstruatie	Indicatie hoog-risico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normaal</li> <li>• Geen menstruatie</li> <li>• Menopauze (onregelmatige menstruatie)</li> <li>• Postmenopauze (&gt;1 jaar geen menstruatie)</li> </ul> <p><i>Als er in de postmenopauze (niet afwijkend) endometrium in het uitstrijkje wordt gevonden is er mogelijk een verhoogd risico op endometrium pathologie [Siebers 2006].</i></p>
Datum laatste menstruatie	Beoordeling	<i>Deze gegevens zijn nodig om endometrium in het preparaat te kunnen interpreteren. Tot 14 dagen na de menstruatie kan endometrium in het uitstrijkje worden gevonden. Dit heeft in deze gevallen geen consequenties.</i>
Anticonceptie	Beoordeling	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen</li> <li>• Pil (hormonale therapie)</li> <li>• IUD koper</li> <li>• IUD Mirena</li> <li>• Anders waarbij een omschrijving van de anticonceptie wordt gegeven</li> </ul> <p><i>Bij hormonale anticonceptie kunnen bepaalde veranderingen optreden aan het cervicale slijmvlies. Bij een IUD kunnen er ook bepaalde veranderingen zijn en ook kan er endometrium</i></p>

		<i>in het uitstrijkje aanwezig zijn. Voor de juiste beoordeling/interpretatie van deze veranderingen is kennis omtrent anticonceptie derhalve noodzakelijk.</i>
Gebruik hormonen (anders dan anticonceptie)	Beoordeling	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vanwege overgangsklachten</li> <li>• Vanwege borstkanker</li> <li>• Vanwege, waarbij omschrijving</li> <li>• Geen</li> </ul> <p><i>Bij hormoongebruik treden er veranderingen op in de uitrijping van het cervixslijmvlies. Deze veranderingen kunnen ook worden gezien in het uitstrijkje. Indien informatie omtrent hormoongebruik niet beschikbaar is, zouden deze veranderingen mogelijk verkeerd kunnen worden geïnterpreteerd, leidend tot een foutieve diagnose.</i></p>
Aspect Cervix	Indicatie hoog-risico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normaal</li> <li>• Abnormaal of verdachte portio (met toelichting)</li> <li>• Niet gezien</li> </ul> <p><i>Indien er afwijkingen aan de cervix worden gezien en er geen afwijkingen in het uitstrijkje aanwezig zijn, zou dit een reden kunnen zijn voor uitbreiding van het onderzoek.</i></p>
Opmerkingen	Beoordeling	Vrije tekst

AGB-code: algemeen gegevensbeheer-code

BSN: burger service nummer

IUD: intrauterine device (spiraaltje)

NAW: naam, adres, woonplaats

## Methode afname materiaal

### Uitgangsvraag

Wat is de methodiek die gehanteerd dient te worden bij het afnemen van materiaal voor cervixcytologisch onderzoek?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de in het bevolkingsonderzoek gekozen dunnelaagmethode en techniek bij voorkeur ook gebruikt wordt in het indicatieve traject. Dit maakt het gebruik van dunnelaagmethoden door de huisartsen en de gynaecologische praktijk uniformer, controleerbaarder en makkelijker te scholen.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

In de overgang naar het nieuwe bevolkingsonderzoek (BVO) en door veranderingen in de laboratoria wordt in Nederland de laatste 5 jaar al vrijwel uitsluitend gebruik gemaakt van de dunnelaagcytologie (DLC). Er zijn meerdere typen dunnelaagcytologie welke onderling verschillen in materialen zoals het potje en het medium. Afhankelijk van de gebruikte methode wordt het borsteltje mee gezonden naar het laboratorium. In het nieuwe BVO wordt gebruikgemaakt van één specifieke dunnelaagmethode zodat het high-risk human papillomavirus (hrHPV)-onderzoek gemakkelijk uitgevoerd kan worden en er, bij een positieve test, voldoende materiaal over is om cytologisch (dunnelaag) onderzoek te verrichten.

#### Samenvatting literatuur

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door de methodologen.

### Overwegingen:

Professioneel perspectief: Het maken van de uitstrijk geschiedt door of onder verantwoordelijkheid van de aanvrager en dient te geschieden volgens goedgekeurde richtlijnen van de diverse beroepsverenigingen en de gebruikershandleiding van de betreffende methode.

Professioneel perspectief: materiaal ten behoeve van cervixcytologisch onderzoek dient bij voorkeur te worden afgenomen buiten de menstruatiefase, aangezien het in het preparaat aanwezige bloed de beoordeling kan bemoeilijken. Zie ook de [Standaard Preventie en vroegdiagnostiek van Cervixcarcinoom](#) en [Standaard Vaginaal Bloedverlies](#) van het NHG.

Professioneel perspectief:

- De conventionele methode (uitstrijkje op glaasje) wordt afgeraden, zowel voor de onderzoeken op indicatie als voor de Test of Cure.
- Bij onderzoeken op indicatie kan er naast een cytologisch onderzoek indien nodig een hrHPV test worden gedaan.
- In de follow-up na [cervicale intra-epitheliale neoplasie \(CIN\)](#), is gekozen voor co-testing (cytologie en hrHPV-test). Zie verder de richtlijn [CIN, AIS en VAIN](#) en module [Type cytologische test](#).

Professioneel perspectief: In het nieuwe bevolkingsonderzoek (BVO) wordt in de vijf screeningslaboratoria gebruik gemaakt van een zogenaamde dunnelaagmethode (DLC). Voor Nederland betekent dit dat ruim 80% van de samples via dit traject zal lopen. De overige 20% van de onderzoeken zullen op indicatie en in het kader van follow-up na behandeling van CIN laesies worden afgenomen door de huisartsen en de gynaecologen. Deze onderzoeken komen terecht in de pathologielaboratoria die er in Nederland zijn.

Gezien de geringe omvang van dit laatste traject, verdient het aanbeveling om voor de dunnelaagmethode aan te sluiten bij het BVO. De instructies, methode van afname, het potje en het opvangmedium zijn dan uniform, hetgeen voor de aanvrager het meest praktisch lijkt. Dit maakt voorts de scholing uniform en de kwaliteitscontroles beter uitvoerbaar. Ook de bandbreedte van een aanvullende hrHPV test is dan betrouwbaarder te hanteren.

## Logistiek van het materiaal

### **Uitgangsvraag**

Hoe dient de logistiek geregeld te zijn tussen het moment van afname van cervixcytologisch materiaal en het moment van verwerking in het cytologisch laboratorium?

### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat het logistieke proces van afname van indicatieve cytologie tot binnenkomst bij het laboratorium dient te zijn geborgd volgens de geldende wet- en regelgeving en eisen van de fabrikant. De verantwoordelijkheden van de huisartsdienst, de vervoersdienst en het laboratorium dienen goed te zijn vastgelegd.

De werkgroep is van mening dat de logistiek zodanig ingericht moet zijn dat aan de doorlooptijd voldaan kan worden (binnen 10 werkdagen).

### **Literatuurbespreking:**

#### Inleiding

Al het cytologische materiaal dat op indicatie of in het kader van follow-up is afgenomen, komt of vanuit de ziekenhuizen (gynaecologen) of vanuit de huisartspraktijken naar het aan die betreffende instelling verbonden pathologielaboratorium. De laboratoria dienen, in overleg met de huisartspraktijken afspraken te maken betreffende logistiek van het vervoer van de praktijk naar de laboratoria. De huisartsen zijn in principe verantwoordelijk voor het materiaal totdat het aan de vervoerder is afgegeven. Het vervoer dient te voldoen aan de wettelijke eisen die aan vervoer van lichaamsmateriaal worden gesteld.

#### Samenvatting literatuur

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door de methodologen.

### **Overwegingen:**

Organisatorisch perspectief: Betreffende de logistieke organisatie zijn er twee mogelijkheden voor transport, namelijk:

1. een bodedienst, vaak in combinatie met andere diensten van het ziekenhuis of laboratorium;
2. per post.

Welke keuze ook gemaakt wordt, de procedures moeten in SOP's (Standard operating procedure) en volgens de geldende richtlijnen zijn vastgelegd. Het is van belang dat in deze 'keten' de verantwoordelijkheden benoemd zijn. De huisarts is verantwoordelijk voor de logistiek binnen de praktijk. Daarnaast is de afnemer (huisarts/gynaecoloog) verantwoordelijk voor het materiaal tot de overdracht aan het laboratorium, hieronder vallen ook correcte verpakking en adressering van het materiaal. Vaak zal het laboratorium de verantwoordelijke van de vervoersketen zijn (dat geldt ook bij uitbesteding van de vervoersdienst). Dan is het laboratorium eindverantwoordelijk voor dit deel van de keten. Na ontvangst in het laboratorium gaat de verantwoordelijkheid voor het materiaal over op het laboratorium. Bij het vervoer van het materiaal dient rekening te worden gehouden met de eventuele eisen van de fabrikant van de verwerkingsmethode (denk hierbij aan een dunnelaagmethode en de temperatuur of de tijdsduur tot verwerking). Deze keten van verantwoordelijkheden dient voor indicatieve onderzoeken in elk laboratorium te zijn vastgelegd. Hierbij dient de landelijke wet- en regelgeving te worden opgevolgd.

Organisatorisch perspectief: De doorlooptijden van het onderzoek worden voor een deel bepaald door de vervoertijd. De werkgroep is van mening dat de logistiek zodanig ingericht moet zijn dat aan de doorlooptijd voldaan kan worden (binnen 10 werkdagen).

## Eerste opvang en verwerking laboratorium

### **Uitgangsvraag**

Hoe dient het (indicatieve) cervixcytologisch materiaal te worden ontvangen en in eerste instantie te worden verwerkt in het cytologisch laboratorium?

### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat om bevolkingsonderzoek en indicatieve cytologie te kunnen uitvoeren, een erkend kwaliteitssysteem in het laboratorium aanwezig dient te zijn. Verder dient voor de verwerking, beoordeling en autorisatie van het onderzoek gekwalificeerd personeel in dienst te zijn.

### **Literatuurbespreking:**

#### Inleiding

De ongeveer vijftig laboratoria voor pathologie zijn gewend patiëntenmateriaal in grote hoeveelheden van diverse lokaties en afdelingen te ontvangen. De ontvangst van het materiaal wordt erkend als kritische processtap. Hier bestaat de kans op verwisseling van patiënt- en onderzoeksgegevens. Om die reden dient ontvangst en verwerking uiterst zorgvuldig te geschieden.

#### Samenvatting literatuur

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door de methodologen.

### **Overwegingen:**

Professioneel perspectief: De norm in de laboratoria betekent, dat voor ontvangst een separate (rustige) ruimte beschikbaar is, die niet vrij toegankelijk is. Het personeel is geschoold en herkent situaties die het risico op verwisselingen vergroot. Alle stappen in het proces moeten worden vastgelegd zodat traceerbaar is wie, wat, waar en wanneer heeft uitgevoerd. Daarnaast moeten de toestand van het monster en het tijdstip van ontvangst worden vastgelegd, zodanig dat zij ondubbelzinnig kunnen worden gekoppeld aan de resultaten van het onderzoek. Na ontvangst dient een uniek onderzoeksnummer aan het monster en aanvraagformulier te worden toegekend.

Professioneel perspectief: Voorafgaand aan de microscopische beoordeling van het preparaat dient het aanvraagformulier gekoppeld te worden aan de resultaten van eerder cytopathologisch- en histopathologisch onderzoek uit de landelijke databank van het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA). Een overzicht van de resultaten van alle voorafgaande onderzoeken in het kader van het bevolkingsonderzoek

## Richtlijn: Cervixcytologie (1.0)

baarmoederhalskanker, cytologische en/of histologische onderzoeken dient bij beoordeling ter beschikking te staan.

Na deze administratieve inschrijving, kan het daadwerkelijk onderzoek starten. Deze verwerking dient te geschieden volgens de aanwijzingen van de fabrikant van de verschillende gebruikte methodes (dunnelaagcytologie en/of high-risk human papillomavirus-test). De procedures dienen in een kwaliteitssysteem (zoals RvA/CCKL (Raad van Accreditatie/Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbeheersing van het Laboratoriumonderzoek op het gebied van de Gezondheidszorg) op basis van CCKL/ISO 15189 (nationale normen voor de 'Medische laboratoria - Bijzondere eisen voor kwaliteit en competentie') te zijn opgenomen. Alle stappen die uitgevoerd worden, moeten in plaats, tijd en persoon herleidbaar zijn.

Professioneel perspectief: Voor de verwerking, beoordeling en autorisatie van het onderzoek dient hiervoor voldoende gekwalificeerd personeel in dienst te zijn.

Professioneel perspectief: Het laboratorium moet zorg dragen voor een optimale kleurprocedure volgens de Papanicolaou (Pap)-techniek. Hiervan dient in het laboratorium een protocol aanwezig te zijn. Er dient gecontroleerd te worden of het preparaat gelijkmatig is gekleurd en of de kleuring optimale beoordeling mogelijk maakt. De te beoordelen celpopulatie dient volledig te zijn afgedekt met een dekglasje zonder luchtbelletjes. Voordat het preparaat gescreend wordt, vindt bij elk preparaat controle plaats of de gegevens op het preparaat overeenkomen met de gegevens die vermeld staan op het aanvraagformulier, om verwisselingen te voorkomen.

# Diagnostiek

## Literatuurbespreking:

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de submoduletitels.

## Keuze voor test/test traject

### Uitgangsvraag

Dient (bij vrouwen met een indicatie tot cervix cytologisch onderzoek) een cytologisch onderzoek én een hrHPV-test tegelijk uitgevoerd te worden ('co-testing') of dient eerst cytologisch onderzoek verricht te worden eventueel gevolgd door een hrHPV-test ('op indicatie')?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is om co-testing aan te bevelen.

De werkgroep beveelt aan om bij onderzoek op indicatie standaard een cytologische beoordeling uit te voeren. De aanvullende hrHPV test dient gericht in te worden gezet, bijvoorbeeld bij lastig te interpreteren cytologie beelden, bij differentiaal diagnostische dilemma's (bijvoorbeeld bij de vraagstelling of een endometriumandoening uitgesloten kan worden) of bij discrepanties tussen het cytologisch beeld en colposcopie of medische gegevens. Tenslotte wijst de commissie op de richtlijn CIN. In de richtlijn [CIN, AIS en VAIN](#) wordt in het natraject na CIN de co-test vooralsnog aanbevolen op t=6 en t=24 maanden.

### Literatuurbespreking:

Er waren weinig studies die voldeden aan deze uitgangsvraag. Er is een studie [Bhatia 2012 [11](#)] en een pilot van deze studie [Bhatia 2007 [12](#)] gevonden die diagnostische accuratesse bestudeerd hebben van het tegelijk (co-testing) of sequentieel ('op indicatie') uitvoeren van human papillomavirus (HPV)-test of/en cytologisch onderzoek, versus alleen cytologie. Beide studies betroffen een low resource setting waarbij de toegevoegde waarde van cytologie of hrHPV aan de VIA (visual inspection after application of acetic acid) in een kleine groep vrouwen werd getoetst. De commissie acht het resultaat van de zoekvraag daarom niet relevant voor de Nederlandse situatie.

### Conclusies:

Er is geen literatuur gevonden welke relevant en toepasbaar is op de Nederlandse situatie. (De genoemde studies zijn in een setting met VIA (visual inspection after application of acetic acid)).

### Overwegingen:

Keuze van de gebruikte techniek cytologie en hrHPV

- Ongeacht de gebruikte techniek om cellen uit de baarmoederhals te visualiseren, wordt in dit hoofdstuk de uitdrukking 'uitstrijkje' gebruikt.
- Als laboratoriumtechniek kan voor cervixcytologie conventionele cervixcytologie of dunnelaagcytologie toegepast worden. Volgens de huidige inzichten zijn de dunnelaagmethoden en de conventionele methode even goed (zie bijlage voor literatuurbronnen; dit betreft de SurePath® en ThinPrep® dunnelaagmethoden). Conform instructies van de fabrikant dient de hrHPV compatibel te zijn met de dunnelaagmethode, met name voor wat betreft de geschiktheid en de houdbaarheid van de dunnelaagmethode voor het uitvoeren van een hrHPV test.
- Professioneel perspectief: er zijn klachten welke een indicatie tot cervixcytologisch onderzoek verantwoorden (zie module [Indicaties voor cervixcytologisch onderzoek](#)). Deze klachten zouden kunnen worden veroorzaakt door een (pre)maligne afwijking van de cervix, maar ook door infecties of endometrium pathologie. In deze laatste gevallen zou, indien de methodiek van het BVO gevolgd wordt, de daadwerkelijke oorzaak waarschijnlijk worden gemist, aangezien de uitslag van hrHPV-test in deze gevallen negatief is. Daarom lijkt het zinvol dat de gevolgde strategie altijd een cytologische en dus een morfologische beoordeling bevat.

Mogelijke indicaties voor het inzetten van een hrHPV test als aanvulling op cytologische beoordeling kunnen zijn:

- Lastig te interpreteren cytologische beelden.
- Differentiaal diagnostische dilemma's, waaronder het onderscheid tussen endometrium of endocervicale pathologie.
- Discrepanties tussen het cytologisch beeld en beeld bij colposcopie of klinische gegevens.
- In het traject na CIN (zoals ook beschreven in de richtlijn CIN, AIS en VAIN, module ' [Na behandeling CIN 2-3](#) ') wordt co-testing standaard aanbevolen op t=6 maanden en t=24 maanden.
- Voor hrHPV bepalingen, zoals omschreven in het kader van deze richtlijn in het vervolgtraject, dient een klinisch gevalideerde test te worden gebruikt, conform de meest actuele WMDP-richtlijn ' [Het gebruik van moleculaire HPV testen in het BVO](#) ' in het kader van de HPV diagnostiek bij preventie van baarmoederhalskanker' van de NVVP (zie [www.pathology.nl](http://www.pathology.nl)). Indien CMDP hierin niet voorziet, dan dient de hrHPV test te voldoen aan de internationale criteria [Meijer 2009 [36](#)].
- Indien een laboratorium overgaat tot invoering van een nieuwe dunnelaagcytologie techniek dient adequate scholing van cytodiagnostische medewerkers en pathologen plaats te vinden.
- De toegepaste dunnelaagcytologie techniek, dient bij elk preparaat evalueerbaar te worden geadmistreerd in de meest recente versie van CRIS of een daarmee vergelijkbare rapportage structuur.
- Aanvragers dienen bekend te zijn met de toepassing van de techniek.

## Type cytologische test

### Uitgangsvraag

Welk type dunnelaagcytologie verdient in het cervixcytologisch onderzoek op indicatie de voorkeur voor de detectie van cervicale intra-epitheliale neoplasie, op basis van sensitiviteit en specificiteit?

### Aanbevelingen:

De werkgroep beveelt aan dat ter bevordering van de uniformiteit, de in het bevolkingsonderzoek gebruikte dunnelaagmethode bij voorkeur ook gebruikt wordt in het indicatieve traject, aangezien uit onderzoek blijkt dat de in Nederland twee meest gebruikte dunnelaagmethoden (SurePath® en ThinPrep®) vergelijkbaar zijn qua sensitiviteit en de specificiteit voor de detectie van cervicale intra-epitheliale neoplasie.

De werkgroep is van mening dat er gekozen dient te worden voor dunnelaagcytologie boven conventionele cytologie, omdat deze twee methoden kwalitatief vergelijkbaar zijn, maar dunnelaagcytologie een lager percentage onbeoordeelbare onderzoeken oplevert, praktisch makkelijker uitvoerbaar is en er materiaal beschikbaar blijft voor het uitvoeren van een high-risk HPV-test.

De werkgroep is van mening dat indien voor een andere dunnelaagmethode wordt gekozen, deze dunnelaagmethode gevalideerd dient te worden en vergelijkbare resultaten dient te behalen aan SurePath® en ThinPrep®.

#### Literatuurbespreking:

##### Inleiding

In de overgang naar het nieuwe bevolkingsonderzoek (BVO) en door veranderingen in de laboratoria wordt in Nederland eigenlijk de laatste 5 jaar al vrijwel uitsluitend gebruik gemaakt van dunnelaagmethoden (DLC). In Nederland zijn ThinPrep® en SurePath® de meest gebruikte dunnelaagmethoden. In het nieuwe bevolkingsonderzoek wordt gebruik gemaakt van één specifieke verzamel- en dunnelaagmethode zodat het high-risk human papillomavirus (hrHPV)-onderzoek gemakkelijk uitgevoerd kan worden en er, bij een positieve test, voldoende materiaal over blijft om cytologisch dunnelaagonderzoek te verrichten.

##### Samenvatting literatuur

Er is slechts één studie gevonden die het diagnostisch functioneren, inclusief sensitiviteit en specificiteit, van SurePath® vergeleek met ThinPrep® voor de detectie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2 of meer (CIN2+) [Alaghehbandan 2013 [5](#)] bij vrouwen met een indicatie voor colposcopisch onderzoek. De studie van Alaghehbandan [5](#) includeerde 331 vrouwen in vijf centra in Canada. Beide type samples (zowel SurePath® als ThinPrep®) werden gelijktijdig afgenomen. Zowel de SurePath® als de ThinPrep® samples zijn volgens protocol van de producent afgenomen en verwerkt. Het controle eindpunt was histologie. De sensitiviteit voor CIN2+ bij ten minste atypische squamous cellen van onbepaalde betekenis (ASCUS+) is voor SurePath®: 83,7% en ThinPrep®: 81,9%. Op soortgelijke wijze is de specificiteit voor CIN2+ voor SurePath®: 66,9% en voor ThinPrep®: 61,6%. De kwaliteit van de studie wordt beschouwd als hoog.

#### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit en de specificiteit van SurePath® en ThinPrep® vergelijkbaar zijn en er geen verschil is tussen beide tests. Niveau 3: B Alaghehbandan 2013 [5](#)

#### Overwegingen:

Professioneel perspectief: Ook in de screeningssetting is er ook een studie die SurePath® heeft vergeleken met ThinPrep® [Wright 2010 [63](#)]. In deze studie, uitgevoerd door the National Health Service (NHS) in het noordwesten van het Verenigd Koninkrijk werden in totaal 79.921 samples uit een jaar geïnccludeerd. In 586 SurePath® samples was er sprake van ten minste borderline kernatypie vergeleken met 2.287 ThinPrep® samples. De PPV voor CIN2+ van beide testen werd berekend en deze was 72,1 voor ThinPrep® en 74,7 voor SurePath®. Op basis hiervan werden beide testen door de onderzoekers beschouwd als gelijkwaardig. Er zijn echter wel aanwijzingen dat het aantal onbeoordeelbare onderzoeken lager is wanneer SurePath® vergeleken wordt met ThinPrep® [Fontaine 2012 [22](#)].

Er is alleen gekeken naar SurePath® en ThinPrep®, omdat dit momenteel de twee meest gebruikte methoden zijn in Nederland.

Professioneel perspectief: In module [methode afname materiaal](#) komt naar voren dat het voor onderzoek op indicatie aanbeveling verdient om, gezien de geringe omvang van dit traject, aan te sluiten bij de voor het BVO gebruikte DLC-methode. Dit maakt instructies en materialen voor de aanvragers uniform.

Professioneel perspectief: Al enige jaren wordt het overgrote merendeel van al het cervixcytologisch onderzoek uitgevoerd met dunnelaagcytologie. Er zijn meerdere studies die aantonen dat dunnelaagcytologie vergeleken met conventionele cytologie een vergelijkbare sensitiviteit en positief voorspellende waarde (PPV) heeft voor cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) [Celik 2008 [19](#), Strander 2007 [56](#); Wright 2010 [63](#), Siebers 2009 [51](#)]. Een studie van Rozemeijer et al. uit 2015 [46](#) laat zien dat bij SurePath® in verhouding tot conventionele uitstrijkjes meer CIN1 en CIN2 laesies werden gevonden. Dit werd niet gezien bij ThinPrep® in verhouding tot conventionele uitstrijkjes [Rozemeijer 2015 [46](#)]. Een voordeel van dunnelaagcytologie boven de conventionele uitstrijk is het lagere percentage van onbeoordeelbare uitstrijkjes [Celik 2008 [19](#), Siebers 2012 [50](#)]. Verder is het in de praktijk makkelijker af te nemen. Het belangrijkste voordeel is dat er materiaal resteert, waarop een hrHPV-test kan worden uitgevoerd. Dit is niet het geval bij conventionele uitstrijkjes. Aangezien er in deze richtlijn bij bepaalde indicaties een advies wordt gegeven tot co-testing, is het een vereiste dat dit bij de gekozen methode ook mogelijk is.

Professioneel perspectief: Aangezien SurePath® en ThinPrep® de meest gebruikte dunnelaagmethodes zijn in Nederland, zijn deze goed gevalideerd. Er zijn echter nog andere dunnelaagmethodes beschikbaar. Indien er voor een van deze methodes gekozen zou worden dient deze vergelijkbare resultaten te behalen als SurePath® en ThinPrep®. De methode dient goed gevalideerd te zijn. Dit kan bijvoorbeeld worden gedaan door een set van 250 samples te vergelijken met SurePath® of ThinPrep® en de kappa (interest variability) te bepalen.

## Primaire beoordeling van cervixcytologie

#### **Uitgangsvraag**

Hoe moet de primaire beoordeling van cervixcytologie worden uitgevoerd?

#### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat de werkzaamheden die betrekking hebben op de analyse van cervixcytologie schriftelijk vastgelegd dienen te zijn in voorschriften. Deze voorschriften dienen aan bepaalde voorwaarden te voldoen. De primaire beoordeling dient te geschieden door hiervoor bekwame en bevoegde cytologisch analisten.

#### **Literatuurbespreking:**

Er is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door de methodologen. De search is uitgevoerd door de werkgroepleden zelf.

#### **Overwegingen:**

Professioneel perspectief: Cytologische preparaten van de cervix (voor zowel BVO als op indicatie) worden primair gescreend door een bevoegd cytologisch analist onder gedelegeerde verantwoordelijkheid van de patholoog. De mate van zelfstandigheid waarmee de cytologisch analisten onderzoeken kunnen afwerken, wordt steeds bepaald door de verantwoordelijke patholoog in overleg met een hoofd- of senior cytologisch analist. Deze bevoegdheidsafspraken dienen schriftelijk te zijn vastgelegd. Het verslag vermeldt, al dan niet in gecodeerde vorm, welke cytologisch analisten het betreffende preparaat heeft (hebben) beoordeeld en welk oordeel zij opgegeven hebben.

Organisatorische factoren: Bij de beoordeling wordt gebruik gemaakt van een kwalitatief hoogwaardige binoculaire microscoop met minimaal een overzichtsobjectief (2,5x, 4x of 5x) én de objectieven 10x en 40x, zodat het preparaat tot op celniveau te beoordelen is. De microscoop moet voorzien zijn van een kruistafel. Beoordeling van het preparaat geschiedt door het te screenen waarbij met behulp van de kruistafel in parallelle verticale of horizontale banen over de coupe wordt bewogen. Hierbij dienen de verschillende banen elkaar deels te overlappen, zodat het gehele gebied met cellen wordt beoordeeld. Dit wordt ook besproken in de Europese richtlijn [IARC 2008 [26](#)]. De meest karakteristieke afwijkende cellen worden gemarkeerd voor een eventuele tweede beoordeling door een senior cytologisch analist of een patholoog.

Organisatorische factoren: Bij de beoordeling kan ook gebruik worden gemaakt van digitale pathologie. In een pilotstudie is gebleken dat de diagnostische accuratesse en de beoordelingstijd lager waren voor digitale vergeleken met conventionele beoordeling [Wright 2013 [62](#)]. Echter de beoordelende cytologisch analisten en pathologen waren nog niet bekend met digitale beelden. Dus indien voor digitale pathologie wordt gekozen dient dit proces adequaat gevalideerd te zijn en dienen de beoordelaars goed te zijn getraind om hiermee te werken om een vergelijkbare kwaliteit met conventionele

beoordeling te kunnen waarborgen. De ingescande coupes dienen een adequate vergroting (en z-stack) te bevatten om het preparaat tot op celniveau te kunnen beoordelen.

De uitgevoerde werkzaamheden die betrekking hebben op de analysegang dienen schriftelijk te zijn vastgelegd in voorschriften. Deze dienen voor iedereen bij het proces betrokken zijn, toegankelijk te zijn.

## Codering van de uitslag

### Uitgangsvraag

Dient bij het beoordelen van cervixcytologie gebruik te worden gemaakt van het KOPAC-B systeem - (inclusief of exclusief de E (extra)-codes) of het Bethesda-systeem?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat het gebruik van het KOPAC-B-systeem bij het beoordelen en rapporteren van cervixcytologie moet worden gehandhaafd.

De werkgroep is van mening dat de omzetting naar de Pap-codering eveneens moet blijven gehandhaafd, maar dat hieraan de Bethesda-classificatie moet worden toegevoegd.

De werkgroep is van mening dat de diagnostische rubriek ASC-H moet worden geïntroduceerd voor atypische cellen waarbij een hooggradige afwijking niet is uit te sluiten. Hiervoor dient de KOPAC-Extra=15 te worden gebruikt. KOPAC-Extra 15 leidt dan tot een verwijzingsadvies en Pap3a2 uitslag. De KOPAC-Ex15 kan alleen in bepaalde combinaties met verschillende PAC waarden worden gebruikt. Zie [bijlage 19](#) Conversie KOPAC-B, KOPAC Extra, Pap en Bethesda.

De werkgroep is van mening dat de KOPAC-B Extra codes zo min mogelijk dienen te worden toegepast, aangezien deze, met uitzondering van KOPAC-extra = 15, geen consequenties hebben voor het advies naar aanleiding van het cytologisch onderzoek.

### Literatuurbespreking:

**Inleiding** In Nederland wordt sinds 1996 landelijk gebruik gemaakt van het KOPAC-B-systeem om cervixcytologie te rapporteren (zie [bijlage 17](#)). Het KOPAC-B-coderingssysteem bevat vijf items van ieder negen tot tien beschrijvingen. Deze items zijn:

- **Kompositie**; de cellulaire samenstelling van het preparaat.
- **Ontstekingsverschijnselen**; de aanwezigheid van ontstekingsveranderingen en zo mogelijk het oorzakelijk micro-organisme.
- **Plaveiselepitheel**; de te verwachte histopathologische verandering in het plaveiselcellige of squameus metaplastische slijmvlies.
- **Andere afwijkingen**; epitheliale atrofie of reparatieve of regeneratieve processen, afwijking van het endometrium en metastasen van maligniteiten.
- **Cilinderepitheel**; veranderingen in het cilindrisch epitheel van de endocervicale mucosa.

In het KOPAC-B-systeem wordt er tevens iets gezegd over de beoordeelbaarheid (**B**) van de uitstrijk en eventuele redenen waarom deze onvoldoende is. Daarnaast zijn er nog een aantal KOPAC (**E**) Extra codes om bevindingen die niet binnen KOPAC-B kunnen worden gerapporteerd te vermelden (zie [bijlage 18](#)). Het KOPAC-B systeem wordt uiteindelijk herleid tot een Pap-classificatie waar het advies op is gebaseerd.

### Het Bethesda systeem

Wereldwijd wordt met name gebruik gemaakt van het Bethesda-systeem. Dit systeem beoordeelt met name de afwijkingen. Hiervoor zijn een beperkt aantal categorieën beschikbaar, namelijk LSIL (laaggradige squameuze intra-epitheliale laesies), HSIL (hooggradige squameuze intra-epitheliale laesies), AIS (adenocarcinoma in situ) en invasief carcinoom. Verder kan een preparaat nog worden gescoord als inadequaaf of negatief voor intra-epitheliale neoplasie. De categorie ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) overlapt niet volledig met Papanicolaou (Pap) 2 of P2/P3 van het KOPAC systeem (zie verder). Bij twijfelgevallen, waarbij slechts enkele atypische cellen aanwezig zijn, kan worden gescoord in de categorieën ASC-US (atypische cellen van onbekende betekenis). De Bethesda classificatie ASC-H (atypische cellen waarbij een hooggradige laesie niet kan worden uitgesloten; in feite een subgroep van HSIL) wordt niet gehanteerd in Nederland. Het risico op CIN3 in het Kaiser Permanente Northern California Medical Care Plan (KPNC) bleek hoger dan met ASC-US of LSIL, maar lager dan HSIL [Katki et al 2013 [29](#)]. High risk human papillomavirus (HrHPV) positiviteit ligt tussen de 33% en 66% [Massad 2013 [35](#)]. Colposcopie is altijd aanbevolen. Dit komt het beste overeen met Pap 3a2/P5. Voor AGC (atypische glandulaire cellen) [Solomon 2002 [55](#)] is evenmin een bevredigend equivalent (C3-C4-C5?). Bij AGC wordt colposcopie aanbevolen door de American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP).

### Samenvatting literatuur

Er werden met behulp van systematisch literatuuronderzoek geen relevante studies gevonden.

### Overwegingen:

**Professioneel perspectief:** Het KOPAC-B systeem maakt een uniform (microscopisch) verslag, conclusie en advies in het rapport van het cytologisch onderzoek mogelijk. Uit oogpunt van continuïteit, is het gebruik van het KOPAC-B-systeem aangewezen. Analisten en pathologen zijn hiermee goed bekend. Verder kunnen de uitkomsten die hiermee gegenereerd worden direct worden vergeleken met de voorafgaande resultaten in Nederland. Daarnaast is na de invoering van dit systeem het aantal Papanicolaou (Pap)-2 resultaten en herhaaladviezen gedaald [Bulk 2004 [16](#)]. Bovendien zijn de huisartsen en verwijzers goed bekend met dit systeem. Zij baseren vervolgcycli met name op de gegenereerde Pap-klasse.

**Professioneel perspectief:** De Europese richtlijn stelt geen verplichting tot het gebruik van een bepaald systeem, zo lang als het daadwerkelijk gebruikte systeem maar gemakkelijk kan worden herleid tot een Bethesda classificatie. Dit systeem is het meest gebruikt wereldwijd, zowel praktisch als in de literatuur. Dit betekent dat er onderscheid mag worden gemaakt tussen geringe-, matige- en ernstige dysplasie, als de groepen matige- en ernstige dysplasie uiteindelijk maar samen worden gevoegd in één categorie van hooggradige laesies [Herbert 2007 [25](#), International Agency for Research on Cancer (IARC) 2008 [26](#)].

**Professioneel perspectief:** De Bethesda classificatie hanteert de diagnostische categorie ASC-H (atypical squamous cells, cannot exclude HSIL) [Solomon 2002 [55](#), Nayar 2014 [66](#), Massad 2013 [35](#)]. KOPAC-B heeft hiervoor tot nu toe geen equivalent. ASC-H zou moeten leiden tot verwijzing en resulteren in een Pap3a2 uitslag. Hiertoe dient de KOPAC-Extra codenummer 15 te worden gebruikt.

**Professioneel perspectief:** Het landelijke KOPAC-B Extra-systeem is een facultatieve precisering van de KOPAC-B. Het geeft met name voor het laboratorium informatie die van belang kan zijn bij eventuele vervolgonderzoeken. Het heeft voor de huisarts/ gynaecoloog geen consequenties, omdat het geen invloed heeft op de advisering (zie [bijlage 18](#) KOPAC-B Extra codes) met uitzondering van KOPAC-extra=15.

**Nota bene:** KOPAC Extra 23 is belangrijk om te behouden, omdat er een verhoogde kans is op endometriumpathologie. Er is mogelijk dus een verwijzing naar de gynaecoloog nodig [Siebers 2006 [52](#)]. Deze code zou hiervoor als een 'red flag' moeten functioneren.

## Beoordeelbaarheid

### Uitgangsvraag

Hoe dient de beoordeelbaarheid van cervixcytologisch onderzoek te worden bepaald en weergegeven?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de beoordeelbaarheid van een preparaat dient te worden aangegeven middels de zogenaamde B-codes binnen het KOPAC-B-systeem.

De werkgroep is van mening dat er, afhankelijk van de gekozen dunnelaagmethode, minimaal 5.000 (ThinPrep®), dan wel 15.000 (SurePath®) plaveiselcellen aanwezig dienen te zijn om een preparaat betrouwbaar te kunnen beoordelen. Dit tenzij er afwijkingen aanwezig zijn, dan dient dit met voorrang te worden vermeld en wordt het preparaat niet afgekeurd.

Indien er twijfel is over het celtaal dient dit te worden geverifieerd middels de door de fabrikant opgestelde dunnelaagmethode of door middel van een andere wetenschappelijk onderbouwde methodiek.

De werkgroep is van mening dat versluiering door bloed en/of ontstekingscellen of andere artefacten ook redenen zijn om een preparaat af te keuren (hierbij dient het versluieren van meer dan 75% van de plaveiselcellen te betreffen).

De werkgroep is van mening dat het ontbreken van endocervicale cellen geen reden is om een preparaat af te keuren.

De werkgroep is van mening dat indien een preparaat is afgekeurd, er op korte termijn, maar na minimaal 6 weken, een herhaling van het onderzoek dient plaats te vinden.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

Om tot een goede diagnose te komen moet een (dunnelaag) cytologisch preparaat aan een aantal voorwaarden voldoen. Deze criteria worden beschreven in het Bethesda-terminologie-systeem. Op basis hiervan wordt een preparaat beschouwd als voldoende beoordeelbaar of onvoldoende te beoordelen. Het preparaat moet een voldoende aantal plaveiselcellen bevatten om een goede detectie van squameuze afwijkingen mogelijk te maken. Verder moet er bij voorkeur endocervicaal epitheel in aanwezig zijn, waaruit blijkt dat de transformatiezone is gesampled. Ook mag er niet teveel vertroebeling van het beeld plaatsvinden door bloed of ontstekingscellen.

#### Samenvatting literatuur

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door de methodologen.

### Overwegingen:

Professioneel perspectief: De systematiek zoals gebruikt binnen het KOPAC-B-systeem (zie tabel 1) omvat meerdere categorieën. KOPAC staat voor 'kompositie', 'ontstekingsverschijnselen', 'plaveiselepitheel', 'andere afwijkingen en endometrium' en 'cilinderepitheel endocervix'. De toevoeging B staat voor de beoordeelbaarheid van het preparaat.

- Een voldoende beoordeelbaar preparaat wordt geclassificeerd als B1.
- In het verleden kon de classificatie B2 (voldoende beoordeelbaar, maar beperkt door), gevolgd door een probleemypering, worden afgegeven indien het preparaat niet optimaal is en dit de diagnoseformulering beïnvloedt. Echter, omdat hierdoor het advies niet wordt gewijzigd en deze aanduiding geen klinische consequenties heeft vervalt deze categorie van 'beperkt beoordeelbaar'.
- Een B3 classificatie betekent dat het preparaat onbeoordeelbaar is en afgekeurd dient te worden. Ook hierbij dient de reden van de onbeoordeelbaarheid te worden vermeld. Het onderzoek dient in alle gevallen op korte termijn, maar niet binnen zes weken herhaald te worden (in verband met reparatie reacties).

Tabel 1. KOPAC-B-classificatie

Beoordeelbaarheid	
1	voldoende beoordeelbaar
3	onvoldoende beoordeelbaar door: omschrijving
Omschrijvingen:	
a	Veel bloed
b	Veel leucocyten
c	(Te) weinig epitheelcellen
d	Slechte fixatie
e	Mechanische beschadiging
f	Cytolyse
g	(Te) dikke uitstrijk
h	(Te) weinig plaveiselepitheel cellen bij veel endocervicale cilindercellen

Professioneel perspectief: Er zijn enkele studies die hebben aangetoond dat in conventionele uitstrijkjes het percentage gevonden afwijkingen hoger is in preparaten met endocervicale cellen dan in preparaten zonder endocervicale cellen. Er is echter geen hoger risico op hooggradige laesies of kanker in vrouwen met uitstrijkjes zonder endocervicale cellen. Het ontbreken van endocervicale cellen is dus geen reden om een uitstrijkje af te keuren [Siebers 2003 53, Pajitler 2002 40] Dit geldt ook voor gevallen waarbij de cervix niet is gezien, afwijkend is, of het aspect niet is ingevuld. Deze combinatie leidde in het verleden namelijk tot afkeuren van het uitstrijkje op basis van de code B3j. Uit niet gepubliceerd onderzoek [Siebers 2012 50] blijkt echter dat bijna 60% van B3j als reden het niet invullen van het aspect cervix op het aanvraagformulier heeft. Voor de uitkomsten van histologisch onderzoek bij follow-up lijken de gevonden detectiecijfers wel op een lager niveau te liggen dan de normale achtergronddetectie. Deze is voor deze periode echter niet exact bekend. Een dergelijke bevinding zou impliceren dat deze categorie B3j juist bestaat uit een groep vrouwen met een lager risico op histologisch relevante cervicale afwijkingen.

Professioneel perspectief: In de Europese richtlijn wordt het Bethesda Systeem aangehouden [Herbert 2007 25, Kitchener 2015 30]. Dit houdt het volgende in:

- Bij voldoende beoordeelbaarheid dient te worden vermeld of er endocervicaal epitheel aanwezig is en of de beoordeling werd beperkt door bloed of ontstekingscellen.
- Bij een preparaat dat van onvoldoende kwaliteit is voor betrouwbare beoordeling, dient de reden hiervan te worden vermeld. Dit kan zijn:
  - ♦ Onvoldoende plaveiselcellen. Er wordt vermeld dat een adequaat aantal voor dunnelaagcytologie meer dan 5.000 plaveiselcellen is. Hiervoor is echter nauwelijks bewijs te vinden in de literatuur. Er is een enkele studie van Kitchener et al. [2015] die hiernaar



## Richtlijn: Cervixcytologie (1.0)

heeft gekeken. In deze studie suggereren de onderzoekers dat voor SurePath een minimum celaantal van 15.000 volstaat om een goede balans tussen een laag aantal onbeoordeelbare onderzoeken en een goede kans op het detecteren van afwijkingen te hebben. Voor ThinPrep® is dit een minimum celaantal van 5.000 plaveiselcellen. Richtlijnen uit het Verenigd Koninkrijk gaan uit van een getal van meer dan 15.000 plaveiselcellen voor goede beoordeelbaarheid [Thinprep®]. In de Reference Atlas van Thinprep® staat beschreven dat er een minimum van 5.000 goed beoordeelbare plaveiselcellen nodig is.

- ◆ Meer dan 75% van de cellen zijn niet zichtbaar door overlappend bloed of ontstekingscellen;
- ◆ Andere artefacten (bijvoorbeeld droogartefact).

Professioneel perspectief: Als er ondanks een tekort aan plaveiselcellen of versluiering door bloed of ontstekingscellen toch een afwijking wordt gezien, dan wordt dit vermeld boven het feit dat het onderzoek onvoldoende te beoordelen is.

Professioneel perspectief: In gevallen waarbij er verdenking is op onvoldoende epitheelcellen dient het tellen van het aantal cellen te geschieden op een systematische manier. Deze wordt beschreven in de gebruikershandleiding van de DLC-methode maar er zijn ook alternatieve wetenschappelijk onderbouwde protocollen [Siebers 2013 [48](#)].

## Beoordeling bij atrofie

### Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij een bemoeilijkte beoordeling van een uitstrijk in verband met atrofie?

### Aanbevelingen:

Aτροφie kan de beoordeling van een cytologisch preparaat bemoeilijken. Bij verdenking op atrofie met atypie/dysplasie dient in het preparaat nauwkeurig te worden gezocht naar de kenmerken van dysplasie om een goed onderscheid te kunnen maken tussen de beide entiteiten.

Bij twijfel over het eventueel aanwezig zijn van atypie/dysplasie bij atrofie kan worden overwogen om het uitstrijkje te herhalen na kortdurende lokale hormonale therapie.

Indien er rest uitstrijk materiaal aanwezig is kan bij twijfel worden overwogen om gelijk een blanco preparaat te maken en dit te kleuren met Mib1 of p16. Hormonale therapie is dan niet nodig en het uitstrijkje hoeft niet herhaald te worden.

### Literatuurbespreking:

**Inleiding** Papanicolaou (Pap) uitstrijkjes of bipten genomen van vrouwen in de postmenopauze kunnen aanzienlijke problemen geven om atrofie te onderscheiden van hooggradige CIN (CIN2/3). In cervicale atrofie is het plaveiselcel epitheel meestal dun. Ten gevolge van verminderde oestrogene spiegels bij vrouwen in de postmenopauze toont atrofisch squameus epitheel van de cervix aanzienlijke verminderde uitrijping waardoor de epitheliale cellen sterk kunnen gelijken op cellen van hooggradige CIN laesies [Kurman 2011 [33](#), Kaminsky 1989 [28](#)].

Het diagnostische probleem van een dergelijke 'atypische' atrofische uitstrijk wordt meestal opgelost met een advies aan de gynaecoloog of de huisarts om een korte kuur te geven van oestrogenen en daarna de uitstrijk te herhalen. De reden voor deze benadering is dat na oestrogene therapie atrofisch epitheel uitrijpt in normaal plaveiselcel epitheel en dysplastisch epitheel niet [Bibbo 2008 [13](#)]. Ook de Europese richtlijn raadt bij ASCUS en atrofie aan om een vervolguitstrijkje te maken na kortdurende, lokale oestrogeentherapie [IARC 2008 [26](#)]. Deze therapie dient minimaal 1 week en maximaal 4 weken te worden gegeven en het effect houdt enkele weken aan. Uit literatuur blijkt bovendien dat er minder bij atrofie passende veranderingen aanwezig zijn in de uitstrijkjes van postmenopauzale vrouwen die behandeld werden met hormonale therapie [Gupta 2006 [24](#)].

Over het algemeen wordt aangenomen dat lokale hormonale therapie veilig is, hoewel het wel bijwerkingen kan veroorzaken [Suckling 2006 [58](#)].

De oestrogene therapie werkt wel in de dagelijkse praktijk maar kent verschillende nadelen [Bulten 2000 [17](#)]. De procedure geeft vertraging van een behandeling bij een eventuele hooggradige CIN. Bovendien moet het uitstrijkje herhaald worden en dit resulteert meestal in onnodige bezorgdheid bij de vrouw.

### Samenvatting literatuur

Er is een Pubmed search gedaan op 'atrophy and CIN' (zie inleiding).

- Een uitstrijk met atrofisch celbeeld kan lastig te onderscheiden zijn van hooggradige CIN [Kuman 2011 [33](#), Kaminsky 1989 [28](#)].
- Dit diagnostisch probleem kan opgelost worden door een kortdurende lokale oestrogene therapie te geven en het uitstrijkje daarna te herhalen [Bibbo 2008 [13](#), IARC 2008 [26](#), Gupta 2006 [24](#)].
- Deze procedure kent echter wel enkele nadelen zoals mogelijke bijwerkingen [Suckling 2006 [58](#)], betekend enige vertraging van behandeling van een eventueel aanwezige hooggradige CIN, het uitstrijkje moet herhaald worden en dit kan ongerustheid geven bij de vrouw [Bulten 2000 [17](#)].

### Overwegingen:

Professioneel perspectief: Omdat er nadelen kleven aan lokale oestrogene therapie kan overwogen worden om van het rest uitstrijk materiaal een blanco preparaat te maken en dit preparaat immuuncytochemisch te kleuren met Mib1 of p16. Bij echte atrofie zullen de diagnostisch problematische celgroepen nagenoeg negatief zijn met deze kleuringen. In geval van hooggradige CIN zullen de celgroepen sterk positief kleuren. De voordelen van deze benadering zijn dat er geen hormonale therapie nodig is, het uitstrijkje hoeft niet herhaald te worden en bovendien is de definitieve uitslag al na een dag beschikbaar [Bulten 2000 [18](#)].

## Multiple screen protocol

### Uitgangsvraag

Is er bij indicatief (of triage) cervixcytologisch onderzoek zonder Multiple Screen Protocol een vergelijkbare kwaliteit als bij BVO cervixcytologisch onderzoek met naleving van het multiple screen protocol?

### Aanbevelingen:

Bij cervixcytologisch triageonderzoek kan zonder inzet van multiple screening een vergelijkbare kwaliteit bereikt worden als mét multiple screening, omdat er geen primaire cytologische screening meer is. In geval van indicatieve cytologie kan bij postmenopauzaal bloedverlies of bloederige afscheiding overwogen worden om MSP toe te passen.

Ook verdient het aanbeveling bij triage cervixcytologisch onderzoek van onvoldoende kwaliteit ('B3') een persoon dit te laten mee beoordelen (tweede analist of patholoog), omdat in dat geval de vrouw opnieuw voor cervixcytologisch onderzoek moet worden opgeroepen.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

Is er bewijs dat dubbele beoordeling (multiple screen protocol (MSP) van cytologie in respectievelijk triage setting, indicatieve setting, differentiaal diagnostische setting dan wel 'test of cure setting' (na behandeling) zinvol is, c.q. waarde toevoegt voor de cliënt/patiënt?

Is er evidence gerapporteerd in de (cytologie) literatuur, die MSP onderbouwt bij vier bovengenoemde indicaties? Gezien de omvang van het probleem zijn er deelvragen geformuleerd.

Uitgaande van de indicatie gebieden voor cervixcytologie (triage, indicatief, differentiaal diagnostisch of test of cure), is eerst gezocht of er bewijs is dat MSP (door eerste cytologische analist en senior-, tweede- of hoofdanalist dan wel patholoog) in geval van klachten, zoals bloedverlies, of bij marginaal beoordeelbare uitstrijkjes, geïndiceerd is.

#### Samenvatting literatuur

Er is geen literatuur gevonden dat bij indicatieve-, triage- of test of cure cytologie MSP toegevoegde waarde heeft. Een laboratorium mag MSP wel toepassen, mits de procedure is vastgelegd in een protocol en met alle medewerkers besproken is.

### Overwegingen:

Het multiple screen protocol bij cervixcytologie in een primaire screen setting, beoogde uitstrijkjes zo betrouwbaar mogelijk te beoordelen dit om de uniformiteit te bevorderen en om fout positieve en fout negatieve uitslagen te beperken [Baker 1995 [8](#), Cernescu 2013 [20](#), Manrique 2006 [34](#), Tavares 2008 [59](#), Utagawa 2008 [60](#)]. Tenslotte werd bij een inadequaate uitstrijkje, ook een tweede beoordeling aanbevolen. In het nieuwe bevolkingsonderzoek (BVO) speelt cytologie als primaire screeningstest geen rol meer. In met name het geval van triagecytologie, is de kans op het missen van een afwijking minder waarschijnlijk, omdat triagecytologie altijd plaatsvindt bij een verhoogd risico en in aantal aanzienlijk minder is dan BVO cytologie en een vervolgoeproof initieert (na 6 maanden). In geval van indicatieve cytologie (bijvoorbeeld bij postmenopauzaal bloedverlies of bloederige afscheiding) kan overwogen worden om een multipel screenprotocol toe te passen bij bijvoorbeeld grote discrepanties tussen anticipatie op afwijkingen op basis van de aanvraag of voorgeschiedenis. Dit valt echter onder de normale protocollen van een laboratorium. Ook verdient het aanbeveling in geval van een inadequaate uitstrijkje, een tweede beoordeling te laten uitvoeren in het laboratorium.

Los hiervan dient bij eventuele verwijzing voor colposcopisch onderzoek op basis van de cytologie-uitslag, altijd een patholoog te hebben mee beoordeeld. Ook indien verwijzing plaatsvindt op basis van twee uitstrijkjes (hrHPV positieve Pap1 gevolgd door een vervolguistrijkje na 6 maanden met Pap2+, ook wel 'indirecte verwijzing' genoemd) dienen bij voorkeur beide uitstrijkjes mede beoordeeld te worden door een patholoog.

## Computer Ondersteunend Screenen (COS)

### Aanbevelingen:

Deze module wordt tijdens de volgende revisie opgepakt.

## hrHPV-test

### Literatuurbespreking:

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de submoduletitels.

## Type hrHPV-test/Keuze hrHPV-test

### Uitgangsvraag

Welk type high-risk human papillomavirus (hrHPV)-test verdient op basis van sensitiviteit en specificiteit de voorkeur bij de beoordeling van cervixcytologisch onderzoek op indicatie?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de gebruikte hrHPV-test een voldoende klinische sensitiviteit en specificiteit dient te hebben. Daarom is de werkgroep van mening dat de gebruikte hrHPV-test vooralsnog dient te voldoen aan de internationale criteria [IARC2015 [27](#)]. Indien specifieke criteria voor de inzet van een hrHPV test voor indicatieve cytologie beschikbaar komen, dan verdient dit mogelijk heroverweging.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

High-risk human papillomavirus (hrHPV)-testen kunnen worden gerangschikt naar gevoeligheid (= sensitiviteit ofwel de fractie van hrHPV-test uitslag positieven gedeeld door individuen met hrHPV of, afhankelijk van de studie, gedeeld door individuen met CIN2+). Zeer gevoelige hrHPV-testen (analytische testen) zijn erop gericht *zoveel mogelijk* hrHPV geïnfecteerde individuen op te sporen, zoals voor prevalentie- of vaccinatie surveillance studies. Dit type hrHPV heeft echter een te lage specificiteit voor opsporen van CIN2+. Dit leidt ertoe dat te veel personen positief testen, die géén laesies hebben. De hrHPV-testen met een geschikte specificiteit (klinische specificiteit) en 'klinische' sensitiviteit, sporen beter personen op met CIN 2 of hoger [Snijders 2003 [54](#), Arbyn 2015 [6](#)]. De iets lagere analytische sensitiviteit wordt in die gevallen nagestreefd, zodat de specificiteit acceptabel blijft. Dit type test voldoet aan de internationale criteria [Meijer 2009 [36](#)]. Deze internationale criteria zijn opgezet voor een gebruik van de hrHPV test in de screeningsetting. Het is niet duidelijk of dit ook geldt voor hrHPV gebruik bij indicatieve cytologie, bij cytologie als follow-up na behandeling ('co-testing') of cytologie bij differentiaal diagnostisch gebruik. Bij triage op t=6 maanden wordt in het Nederlandse BVO géén hrHPV toegevoegd.

In het nieuwe bevolkingsonderzoek (BVO) baarmoederhalskanker wordt primair gebruik gemaakt van een polymerase chain reaction (PCR)-test die hrHPV DNA opspoort. Deze target amplificatie-test is gericht op de 12 hrHPV types (HPV16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, (International Agency for Research on Cancer (IARC) / World Health Organisation (WHO)) met hieraan toegevoegd HPV 66 en HPV 68. Deze hrHPV-test voldoet aan bovengenoemde internationale criteria [Meijer 2009 [36](#)].

#### Samenvatting literatuur

Er is literatuuronderzoek gedaan. Er zijn verschillende studies die het gebruik van hrHPV als test of cure hebben beschreven, of als ondersteuning bij onduidelijke of geringe afwijkingen. Er is echter geen literatuur gevonden die verschillende hrHPV testen vergelijkt in de indicatieve setting.

### Overwegingen:

Voor cytologie op grond van indicatie, kan een high-risk human papillomavirus (hrHPV)-test toegevoegd worden bij differentiaal diagnostische dilemma's, zoals bijvoorbeeld tussen een adenocarcinoom van het endometrium of van de endocervix, dan wel bij een onduidelijke aard van de afwijking (atrofie). De uitslag van een hrHPV-test kan dan of doorslaggevend zijn voor de diagnose dan wel sturend zijn voor het advies. Bij deze toepassing dient de hrHPV-test aan bovengenoemde criteria te voldoen.

De hrHPV-test kan worden ingezet na therapie of diagnostiek in combinatie met cytologie (zogenoemde Test of Cure; zie ook module [FU na behandeling](#)). Ook in deze gevallen dient de hrHPV-test te voldoen aan bovenstaande criteria, omdat anders te veel vrouwen onnodig onder controle blijven.

Nota bene: eventuele screening op hrHPV voorafgaand aan vaccinatie wordt ontraden: dit is onvoldoende effectief.

## Beoordeling resultaat van hrHPV-test

### Uitgangsvraag

Hoe dient het resultaat van de high-risk human papillomavirus (hrHPV)-test te worden beoordeeld en meegenomen/ vermeld in het uiteindelijke advies?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat het uitlezen van de high-risk human papillomavirus (hrHPV)-test dient te geschieden volgens instructies van de fabrikant, aan de hand van een vooraf opgestelde afkapwaarde en voor de vastlegging in de verslaglegging conform de richtlijn '[Het gebruik van moleculaire HPV testen in het BVO](#)' van de Commissie Moleculaire Diagnostiek in de Pathologie (CMDP). Indien hiervan wordt afgeweken, dient dit in een protocol te zijn vastgelegd.

De werkgroep is van mening dat *in de conclusie* alleen klinisch relevante terminologie dient te worden gebruikt, de beschrijving moet uniform zijn in Nederlands gebruik en de uitslag dient categorisch en bondig te zijn. De uitslag dient eenduidig te zijn (hrHPV is aanwezig, niet aantoonbaar of niet te bepalen). Indien beschikbaar, dient aanvullende typering gemeld te worden. Uniformiteit in dit conclusiegedeelte is essentieel voor eenduidige *rapportage*. Data, conform de richtlijn '[gebruik van moleculaire HPV testen in het BVO](#)' in het kader van de HPV diagnostiek bij preventie van baarmoederhalskanker van de CMDP kunnen uitsluitend in de microscopie of analoog velddeel opgenomen worden (en dus in de verslaglegging van het laboratorium opgeslagen zijn). De uitslag dient, tenslotte, altijd in combinatie met cytologie gegeven te worden. Het is niet wenselijk twee separate verslagen te maken. Dit voorkomt dat de aanvulling onnodig uitgebreid wordt.

De werkgroep is van mening dat informatie met betrekking tot de gebruikte techniek en geteste hrHPV types in de verslaglegging opgenomen moet worden bij de beschrijving van de resultaten, bijvoorbeeld onder 'microscopie'.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

De rol van de human papillomavirus (HPV)-test in het screenen is het opsporen van hoog-risicotypen en niet die van laag-risicotypen. In het kader van het bevolkingsonderzoek (BVO) wordt de uitslag in een vast format (CRIS4) gerapporteerd. Ook bij toepassingen buiten het BVO, zal dit format worden gebruikt. Indien er bij indicatieve onderzoeken een hrHPV-test wordt uitgevoerd dient de uitslag hiervan op een eenduidige en duidelijke manier te worden geïncorporeerd in het verslag. Dit geldt ook voor inzet van de hrHPV bij moeilijk te duiden cytologisch diagnostisch beelden of in combinatie bij de test of cure, conform de richtlijn [CIN, AIS en VAIN](#). Tenslotte dient onderscheid gemaakt te worden tussen 'rapportage van hrHPV' en verslaglegging van hrHPV. Rapportage betreft alleen die gegevens die aan de gynaecoloog of aanvragend huisarts toegankelijk worden gemaakt.

#### Samenvatting literatuur

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door de methodologen.

### Overwegingen:

Professioneel perspectief: De 'uitlezing' van het resultaat van een human papillomavirus (HPV)-test naar de aan- of afwezigheid van hoog-risico-HPV dient conform de instructies van de gebruikte techniek te gebeuren. Indien anders dient dit te zijn vastgelegd in het protocol van het betreffende laboratorium. De gebruikte test en geteste hrHPV typen kunnen worden vastgesteld in het beschrijvende gedeelte van de verslaglegging. De eventuele testuitslag van een read-out (categorisch of numeriek) van het geteste sample kan worden vermeld al dan niet in vergelijking met een afkappunt in een verslaglegging. De hoogte van deze waarde heeft meestal geen klinische betekenis: de beschreven associaties in de literatuur tussen kwantitatieve maat van een hrHPV-test en eventuele hoogte/ernst van de CIN of prognose hiervan zijn zwak [Constandinou-Williams 2010]. Ook moeten een toelichting met betrekking tot het type gebruikte PCR, de gebruikte primersets, soort gelelectroforese en LIPA strip in de verslaglegging vermeld worden (maar hoeven niet in de zogenaamde rapportage). Ten tijde van het opstellen van deze richtlijn, was nog niet duidelijk in hoeverre dit in CRIS4 standaard wordt opgenomen. Het is goed mogelijk dat deze in een vast veld (a la microscopie) komen te staan. Daarmee wordt voldaan aan de richtlijn '[Het gebruik van moleculaire HPV testen in het BVO](#)' in het kader van de HPV diagnostiek bij preventie van baarmoederhalskanker de van de WMDP (juni 2012 meest recente versie). Overige gegevens die niet in de verslaglegging komen, dienen in laboratoriumprotocollen en validatierapporten, conform CCKL/ISO 15189 certificering, toegankelijk te zijn.

Ongeacht type uitslag, dient een waarde boven een vooraf vastgelegde afkapwaarde als 'positief voor hrHPV' beschouwd te worden en alles hieronder wordt beschouwd als 'hrHPV niet aantoonbaar', eventueel aangevuld met test failure met 'niet te bepalen'.

Professioneel perspectief: voor de uiteindelijke rapportage van een hrHPV-test, gelden voor de conclusie de volgende punten: de terminologie moet klinisch relevant zijn, de beschrijving moet uniform zijn in Nederlands gebruik en de uitslag dient categorisch en bondig te zijn. Voorbeelden hiervan zijn: 'hrHPV is aanwezig', 'hrHPV is niet aantoonbaar' of 'HPV 16 is aangetoond' (Genotypering toevoegen). De conclusie dient dus veel beperkter te zijn dan de 'beschrijving'.

De toevoeging hr (hoog-risico) is van belang, omdat bij progressie van dysplasie de hoog-risico-HPV types een grote rol spelen [Kjaer 2010 [31](#)]. Expliciete vermelding van het exacte hoog-risico-type is logisch indien de test uitlezing hiervan toestaat. Vermelding van de aanwezigheid van laag-risico-types dient bij aanvraag op hoog-risico-HPV *niet* vermeld te worden in de conclusie (mag wel bij de beschrijving van de testparameters), tenzij de aanvragers hier expliciet om verzoeken.

## Uitslag hrHPV-test en beoordeling cervixcytologie

### Uitgangsvraag

Beïnvloedt het vooraf weten van de uitslag van de high-risk human papillomavirus (hrHPV)-test het beoordelen van cervixcytologie?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat er voor triagecytologie een goede kwaliteitsborging ontwikkeld dient te worden om het aantal fout positieve uitslagen ten gevolge van mogelijke bias door het kennen van de hrHPV-status zo laag mogelijk te houden.

### Literatuurbespreking:

Er zijn twee studies [Benoy 2011 [9](#), Bergeron 2015 [10](#)] gevonden die gekeken hebben of het vooraf weten van de high-risk human papillomavirus (hrHPV)-status het beoordelen van de cervixcytologie beïnvloedt. De twee studies samen hebben een totaal van 4.166 samples. De studie van Benoy et al [2011 [9](#)] includeerde 2.905 samples en alle uitstrijkjes werden zowel met als zonder kennis van hrHPV-status gelezen. Het vooraf weten van de hrHPV-status resulteerde in een hogere detectiegraad van histologisch bevestigde cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2 (CIN2+), (de sensitiviteit was 76,1%), vergeleken met 58,7% wanneer de hrHPV-status niet vooraf bekend was. De specificiteit was vergelijkbaar (94,4% versus 93,6%) voor de vrouwen boven de 30 jaar. Het aantal foutpositieve cytologie-uitslagen steeg met het vooraf weten van de hrHPV-status van 5,6% naar 6,4%. In de studie van Bergeron et al. [2015 [10](#)] werden 1.276 uitstrijkjes beoordeeld met het gegeven dat de vrouwen hrHPV-positief zijn. De vrouwen werden nog maximaal 3 jaar gevolgd. De sensitiviteit van het opsporen van histologisch bewezen CIN2+ tijdens de screening en follow-up was 79,1% en specificiteit 67,4%. Ook studies van Robinson [2015 [45](#)] en Moriarty wezen hierop. Samenvattend: kennis van de hrHPV uitslag, geeft een verhoogde fractie positieve cytologisch uitslagen dan van hrHPV uitslagen onafhankelijke beoordeling. In geval van cytologietriage, zoals in het nieuwe bevolkingsonderzoek (BVO), zal dit waarschijnlijk leiden tot een hoger percentage verwijzingen voor colposcopie en een hogere sensitiviteit (en

waarschijnlijk lagere specificiteit).

#### Conclusies:

Het is aannemelijk dat het vooraf weten van human papillomavirus (HPV)-status de sensitiviteit van het beoordelen van cervixcytologie verhoogt. Niveau 2: B Benoy 2011 [9](#); Bergeron 2015 [10](#)

#### Overwegingen:

Professioneel perspectief: In een studie die uitstrijkjes herbeoordeelde, die in eerste instantie als negatief voor CIN waren gescoord, maar die wel high-risk human papillomavirus (hrHPV)-positief waren, bleek dat er hierdoor nog enkele gevallen van CIN werden opgespoord [Sturgis 2013 [57](#)] Hier leidde het kennen van de HPV-status eveneens tot een grotere sensitiviteit.

Professioneel perspectief: In het geval van onderzoek op indicatie zal waarschijnlijk eveneens gelden dat kennen van de HPV-status leidt tot een hogere sensitiviteit voor het opsporen van CIN2+. Dus verdient het aanbeveling om deze status beschikbaar te hebben tijdens de beoordeling van de cytologie. Het is echter onduidelijk wat het effect is van het kennen van een negatieve HPV-status op de beoordeling van cytologisch onderzoek. Er moet voor worden gewaakt dat dit niet leidt tot een kwalitatief mindere beoordeling van het cytologisch onderzoek.

Professioneel perspectief: Er zijn aanwijzingen dat het kennen van de HPV-status leidt tot een verlaging van de specificiteit van cytologisch onderzoek. Ook zou het aantal fout positieve uitslagen kunnen toenemen [Moriarty 2014 [37](#), Siebers 2014 [47](#)]. Om dit te voorkomen dient adequate kwaliteitsborging plaats te vinden. Het middel hiervoor kan een nationale rondzend-set zijn ter afstemming van uniforme criteria. Er kan een 'bandbreedte' van hrHPV positiviteit bij triage cytologie uitslagen (ASCUS of hoger) afgesproken worden en een 'indicator' afgesproken conform de hrHPV indicator in het oude bevolkingsonderzoek. Een LVC (of RCP) dient hier naar te vragen bij visitaties.

Organisatorische factoren: In het geval van onderzoek als follow-up van het BVO is het aannemelijk dat de HPV-status bekend is en dat deze positief is. Uit de literatuur is gebleken dat het kennen van deze status leidt tot een hogere sensitiviteit voor het opsporen van CIN2+ bij cervixcytologie. Het is dus niet zinvol en overbodig werk om deze hrHPV uitslag te blinderen tijdens de cytologie beoordeling.

## Verslaglegging

#### Uitgangsvraag

Op welke wijze dient een laboratorium alle gegevens rondom de analyse of test (metagegevens van de patiënt/cliënt, materiaal-, test- en kwaliteitparameters) inclusief de voor de uiteindelijke rapportage relevante gegevens op te slaan en op eenduidige wijze ontsluitbaar te maken of anderszins beschikbaar te stellen voor evaluatie?

#### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat ten behoeve van de bovenbeschreven overwegingen, in de verslaglegging (buiten de vereisten voor de rapportage om) het volgende in LIMS moet worden geregistreerd:

1. datum ontvangst, verwerking en rapportage van het preparaat;
2. type kleurprocedure en eventuele batches van de gebruikte analysemethode (betrokken apparatuur) inclusief verslag van de kleurprocedure op geaggregeerd niveau (1. standaard. 2. apparaat failure en voor tweede keer gekleurd. 3. anders, namelijk...);
3. verificatiestap als afsluiting van de inschrijf-/ ontvangstprocedure;
4. naam betrokken(en) inschrijf-/ ontvangstprocedure (nodig ten behoeve van eventuele prisma analyse).

Bij de verslaglegging dienen ook voor het rapportagedeelte de zogenaamde metagegevens te worden vastgelegd (dit betreft gegevens die in de rapportage opgenomen gaan worden).

#### Registratie in LIMS

1. NAW-gegevens (naam, adres, woonplaats) van de patiënt/cliënt, zo nodig aangevuld met het patiënt-identificatienummer (PatID) uit de zorg- en metagegevens;
2. Naam aanvrager, praktijk of afdeling, lokatie en eventueel vereisten ten behoeve van factuurverwerking (AGB) en metagegevens;
3. Naam en adres van het laboratorium en metagegevens;
4. Identificatienummer van het preparaat (C-nummer, te verstrekken door het laboratorium) en metagegevens;
5. BVO-nummer in geval van triagecytologie bij BVO baarmoederhalskanker en metagegevens;
6. Klinische gegevens in CRIS4 format (zie [bijlage 13](#)) en metagegevens (versie, datum update);
7. Bijzonderheden afname (indien relevant voor beoordeling);
8. Datum ontvangst materiaal in laboratorium;

De nummers 4 (identificatienummer) en, indien van toepassing, 5 (BVO-nummer) dienen vanuit het LIMS overgenomen te worden in CRIS4. Indien het onderzoek in het kader van het BVO betreft, loopt dit via een orderbericht (zie [bijlage 15](#)).

1. Typering van ontvangen materiaal (indien anders dan landelijk uniform) en vast te leggen in CRIS4 format en metagegevens;
2. Verslaglegging volgens CRIS4 inclusief conclusie en eventueel advies voor vervolgonderzoek; indien van toepassing het volgende aspect ten aanzien van immunologie: MIB1/ P16;
3. Geautoriseerd door betrokken uitvoerders van de cytologische analyse (naam, initialen of in code) vanuit CRIS4;
4. PALGA termen;
5. indien van toepassing de volgende aspecten ten aanzien van de hrHPV-test: gebruikte HPV-test (lange naam), specificiteit, detectie human papillomavirus (HPV)-typen (high risk), sensitiviteit, HPV-uitslag;
6. Processtappen elektronische archivering (logging verzending excerpt naar PALGA);
7. Eventuele 'second opinions' of 'interne consulten' bij lastige gegevens;
8. Eventuele extra verkregen gegevens van de aanvrager met betrekking tot deze aanvraag;
9. Eventueel gebruik van computer ondersteunend screenen (COS) of andere technieken, middels laatste versie validatie/toestemming van de NVVP;
10. Eventuele gegevens aanvulling / wijziging;
11. Eventuele gegevens revisie;
12. Eventuele verwijzing naar follow-up gegevens;
13. Eventuele verwijzing naar plenaire bespreking, panel of multidisciplinair overleg.

\*) zie [bijlage 14](#) Venn diagram 'verslaglegging' vs 'rapportage'

#### Literatuurbespreking:

##### Inleiding

Alle gegevens voor de verslaglegging dienen zo veel mogelijk elektronisch te worden ingevoerd in het laboratorium-informatie-management-systeem

(LIMS). Medische-, materiaal-, en apparatuurgegevens respectievelijk testparameters relevant voor de analyse dienen zoveel mogelijk direct in het LIMS ingevoerd te worden. Het laboratorium dient hierbij gebruik te maken van barcodeleiders of scanners om 'invoer' zo nauwkeurig mogelijk te maken. De betrokken database en onderliggende hardware, noodzakelijk voor een deugdelijk LIMS dienen in het kwaliteitssysteem van het laboratorium beschreven te zijn. Er dient aansluiting te zijn met het landelijke netwerk van het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) en er dienen back ups te zijn van de databases. De morfologische beoordeling dient vastgelegd te worden in CRIS4.

#### Samenvatting literatuur

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door de methodologen.

#### **Overwegingen:**

Standaardisatie door eenvormigheid, consistentie en beknoptheid van de verslaglegging zijn gewenst. Dit voorkomt fouten, faciliteert evaluatie en kwaliteitsborging en maakt landelijke uitwisselbaarheid mogelijk. Integraal onderdeel van de verslaglegging zijn de gegevens voor rapportage (zie module [Rapportage](#)). In het kwaliteitssysteem van het laboratorium dient het proces van verslaglegging en rapportage beschreven te zijn.

## Rapportage

#### **Uitgangsvraag**

Op welke wijze dient een laboratorium de uitslag van het cervix cytologisch onderzoek en eventueel aanvullende testen te rapporteren aan de aanvrager?

#### **Aanbevelingen:**

Laboratoria dienen zoveel mogelijk gestandaardiseerd en uniform te rapporteren (synoptic reporting) ten behoeve van de uniformiteit en herkenbaarheid voor de aanvrager. De rapportage moet de volgende onderdelen bevatten.

1. NAW-gegevens, patiënt/cliënt zo nodig aangevuld met PatID uit een zorginstelling;
2. naam aanvrager, praktijk of afdeling, lokatie;
3. naam en adres van het laboratorium;
4. identificatienummer van het preparaat (C-nummer, te verstrekken door het lab);
5. klinische gegevens vastleggen in CRIS4;
6. bijzonderheden afname (indien relevant voor beoordeling);
7. datum ontvangst materiaal in laboratorium;
8. typering van ontvangen materiaal (indien anders dan landelijk uniform) vastleggen in CRIS4;
9. verslaglegging volgens CRIS4 inclusief conclusie en eventueel advies voor vervolgonderzoek;
10. indien van toepassing bij immunocytochemie: MIB1/P16;
11. geautoriseerd door betrokken uitvoerders van de cytologische analyse (naam, initialen of in code);
12. indien van toepassing bij hrHPV-test: gebruikte HPV-test (korte naam), detectie HPV-typen (high risk), HPV-uitslag (zie module [Beoordeling resultaat van hrHPV-test](#)).

#### **Literatuurbespreking:**

##### Inleiding

Een laboratorium dient over een adequaat Laboratorium Informatie Management Systeem (LIMS) te beschikken voor het vastleggen van gegevens en waarnemingen met betrekking tot cervixcytologie. Er dient gebruik gemaakt te worden van CRIS4. Idealiter worden medische gegevens elektronisch aangeleverd en volgens van te voren afgesproken format in het LIMS van het laboratorium en uiteindelijk in de rapportage te worden verwerkt. De rapportage en eventuele wijziging(en) van een testuitslag dienen als aparte activiteiten gezien te worden en als een onderdeel van de verslaglegging. De verslaglegging verwijst naar de registratie van het gehele testproces inclusief gegevens over de aanvraag, de ontvangst, de analyse, de gegevens voor kwaliteitsbewaking, de standaard referentie waarden en ook de rubrieken voor de rapportage van een uitslag. Het laboratorium legt dus méér vast in de verslaglegging dan er uiteindelijk aan de aanvrager in de vorm van een rapport wordt gerapporteerd. Zie [bijlage 14](#) Venn diagram 'verslaglegging' vs 'rapportage' ter illustratie.

Het eindproduct van een cervixcytologische beoordeling is 'de rapportage'. De rapportage is de samenvatting met het 'voor de aanvrager relevante gedeelte' van de cervixcytologische beoordeling.

In het LIMS is het rapport-gedeelte van de verslaglegging schrijf beveiligd (write-protected). Dit kan niet veranderd worden zonder eerst te de-autoriseren. Zie verder module [Wijziging in het verslag en versiebeheer](#).

Nota bene: In het dagelijks spraakgebruik in een laboratorium, wordt bovenstaand onderscheid niet altijd strikt gehanteerd. De termen 'uitslag' en 'verslag' wordt vaak door elkaar gebruikt om het rapport mee aan te duiden ('het verslag is al naar de aanvrager verstuurd').

#### Samenvatting literatuur

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door de methodologen.

#### **Overwegingen:**

Professioneel perspectief: Standaardisatie door eenvormigheid, consistentie en beknoptheid van de rapportage zijn gewenst om landelijke uitwisselbaarheid te hebben, begrijpelijkheid te bevorderen en kwaliteitscontrole uit te voeren.

Professioneel perspectief: Rapportages dienen elektronisch te worden verzonden binnen de daarvoor afgesproken/overeengekomen termijn.

## Wijziging in het verslag en versiebeheer

#### **Uitgangsvraag**

Op welke wijze dient een laboratorium een rapportage te wijzigen?

#### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat het aanbevelingswaardig is om bij wijzigingen in een verslag c.q. wijzigingen in een conclusie of advies, altijd de volgende stelregel te hanteren: is een hernieuwde rapportage naar de aanvrager zinvol? Hieronder staan globaal drie situaties met nadere toelichting.

- Wijzigingen die de conclusie zodanig veranderen zodat een nieuw, uitvoerbaar advies ontstaat.

## Richtlijn: Cervixcytologie (1.0)

Toelichting: wijzigingen die leiden tot een andere conclusie met een ander advies, waarbij het advies redelijkerwijs uitvoerbaar is. Dit geldt zeker voor uitslagen waarbij een uitslag 'normaal' wordt gewijzigd in 'afwijkend met verwijzing'. Hiervan dient de aanvrager op de hoogte gesteld te worden: wel rapportage.

- Wijzigingen die de conclusie veranderen, zonder dat dit het advies beïnvloedt. Dit kan omdat bijvoorbeeld een conclusie van triage-cytologie van Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) tot laaggradige squameuze intra-epitheliale laesie (LSIL) wordt aangepast. Het advies blijft 'verwijzen'. Uitvoerbaarheid van dit advies verandert niet door de wijziging van de rapportage. Hiervan hoeft de aanvrager niet op de hoogte gesteld te worden: geen rapportage.
- Wijziging in een conclusie die een onuitvoerbaar advies geven (controle in plaats van biopt, maar het biopt is al verricht of verwijsadvies in plaats van controle, maar de diagnose carcinoom is inmiddels gesteld Een dergelijk advies is niet uitvoerbaar: geen rapportage, tenzij de aanvrager hier om vraagt of tenzij het een carcinoom audit betreft. In die gevallen dient er zorgvuldig gerapporteerd te worden. En dient de context van de wijziging expliciet te worden aangegeven en een disclaimer te worden opgenomen (in geval van carcinoom audits) 'altijd vooringenomenheid is bij herbeoordeling van cytologie op basis van kennis van de afloop'. Zie [bijlage 15](#) Versie beheer bij wijzigingen.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

Wijzigingen in de rapportage (het deel van de gegevens over een cervixcytologie onderzoek in het laboratorium informatie systeem wat naar de aanvrager gaat), zoals eerder in dit hoofdstuk beschreven, betreffen hier uitsluitend de wijzigingen in het *geautoriseerde* gedeelte de rapportage. Dit leidt per definitie tot een nieuwe versie van een rapportage (en daarmee verslag). Een laboratorium dient daarom versiebeheer te hebben, want de oorspronkelijke rapportage dient bewaard te blijven. Bovendien dient de samenvatting van het oorspronkelijke pathologie verslag, het zogenaamde 'excerpt', in de landelijke databank (PIDB) van het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) van de oorspronkelijke rapportage ongewijzigd te blijven (de PZVDB en de PIDB hebben namelijk geen versiebeheer; zie verder).

Het maken van wijzigingen in een rapport (leidend tot een gewijzigde uitslag aan een aanvrager) dient met terughoudendheid te gebeuren. Het verdient aanbeveling te wachten met autoriseren totdat de verslaglegging volledig is afgerond voor rapportage. Meerdere versies van één rapport kunnen tot verwarring leiden: een wijziging moet altijd leiden tot een 'tweede rapportage' of tweede versie van een uitslag. Nota bene: ten behoeve van zogenaamde interne kwaliteitsborging waarbij een cervixcytologisch onderzoek opnieuw wordt gecontroleerd/ beoordeeld dient deze controle beoordeling niet automatisch te leiden tot een wijziging in de rapportage. Zo dienen bij concordante herbeoordelingen (in de meerderheid bij herbeoordeling van toepassing) er geen wijzigingen in de gedane rapportage te worden aangebracht, tenzij de aanvrager daar expliciet om heeft gevraagd. Een eventuele extra PALGA code zoals revisie intern concordant dient toegevoegd te kunnen worden zonder noodzaak voor de autorisatie of het genereren van een nieuwe rapportage. Uiteraard kan de procedure van de interne herbeoordeling wel in het verslag worden vastgesteld. Eventuele wijzigingen van PALGA-codes, dienen, bij revisies die wel leiden tot een nieuwe rapportage, op diagnoseregulering 4 gezet te worden, zodat bij deze wijziging zowel de oorspronkelijke (doorgaans op regel 1 en soms regel 2) als de gewijzigde/aangepaste conclusie//advies c.q. PALGA codes, inzichtelijk blijft voor centrale PALGA duiding.

#### Samenvatting literatuur

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door de methodologen.

### Overwegingen:

#### Overwegingen speciaal voor rapportage van triagecytologie in het kader van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker:

Rapportage van de high-risk human papillomavirus (hrHPV)-uitslag én aanvullende cytologie triage-uitslag wordt door de screeningsorganisatie en het screeningslaboratorium uitgevoerd. Bij triagecytologie, communiceert een laboratorium altijd via het informatiesysteem van de screeningsorganisatie (SO) (ScreenIT) met de huisarts. Eventuele achteraf wijzigingen in triagecytologie vereist in die gevallen extra zorgvuldigheid, namelijk om te voorkomen dat de twee informatiebronnen (ScreenIT en Lab) niet synchroon lopen.

#### Overwegingen met betrekking tot wijzigen verslagen en rapportages

Het is van belang voor evaluatiedoeleinden dat de oorspronkelijke versie van een verslag in alle gevallen behouden blijft, zowel in de lokale versie als in de PIDB).

Rapporten met een gewijzigde diagnose moeten, ongeacht de consequenties voor het verwijsbeleid, opnieuw worden ingezonden naar de PIDB met toevoeging van de PALGA termen van 'revisie intern discordant' of 'revisie extern discordant' op de diagnoseregulering 4 (bij extra codes wordt diagnoseregulering 2 vaak ingevuld door de KOPAC-module en dan kunnen geen extra termen worden toegevoegd).

# Follow-up

## Literatuurbespreking:

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de submoduletitels.

## Follow-up na behandeling aan de cervix

### Uitgangsvraag

Dient bij patiënten, die behandeld zijn voor CIN2+, in de follow-up ('test of cure') een co-test versus alléén cytologie gedaan te worden om CIN2+ te diagnosticeren?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat in de follow-up na behandeling van de cervix de richtlijn [CIN, AIS en VAIN](#) gevolgd dient te worden.

### Literatuurbespreking:

Er is 1 systematische review gevonden die de diagnostische accuratesse van een co-test (cytologie in combinatie met high risk human papillomavirus (hrHPV)-test) vergelijkt met alléén cytologie [Kocken 2012 [32](#)]. Na de zoekdatum van de systematische review zijn nog twee additionele studies gevonden [Gosvig 2015 [23](#), Tan 2013 [64](#)]. De kwaliteit van de systematische review en van de studie van Gosvig et al [2015 [23](#)] is hoog. De volgorde waarin de referentie-test (vaak colposcopie) en index-test is uitgevoerd is niet duidelijk gerapporteerd in de studie van Tan et al. [2013 [64](#)], dit geeft een risico op bias als de onderzoekers al de uitslag van de voorgaande test weten. Sensitiviteit, specificiteit, relatieve specificiteit en relatieve sensitiviteit en positieve voorspellende waarden voor de diagnose van CIN2+ of CIN3+ op verschillende tijdstipmomenten zijn gerapporteerd in de geïncludeerde studies. In de systematische review van Kocken et al is de accuratesse om CIN2+ te diagnosticeren, zes maanden na een operatie, voor acht studies gepoold [Kocken 2012 [32](#)]. Hieruit komt voor co-testing een gepoolde sensitiviteit van 95% (95%-BI: 91%-98%) en een gepoolde specificiteit van 67% (95%-CI: 60%-74%). Voor enkel cytologie is een gepoolde sensitiviteit van 79% (95%-BI: 72%-85) en een gepoolde specificiteit van 81% (95%-CI: 74%-86%) gevonden.

In de studie van Gosvig et al. is de accuratesse om CIN2+ te diagnosticeren gemeten, vier tot zes maanden na conisatie [Gosvig 2015 [23](#)]. Hieruit komt een sensitiviteit van 95,2% (95%-BI 76,2% - 99,9%) en een specificiteit van 73,2% (95%-BI: 69,3% - 76,8%) van co-testing. Voor enkel cytologie is een sensitiviteit van 81% (95%-BI: 58,1% - 94,6%) gevonden en een specificiteit van 85,2% (95%-BI: 82,0% - 88,0%).

In de studie van Tan et al. is de accuratesse om CIN2+ te diagnosticeren gemeten in verschillende tijdsperiodes na de operatie [Tan 2013 [64](#)]. Zes maanden na de operatie is voor de co-testing een sensitiviteit van 100% (95%-BI:59% - 100%) en een specificiteit van 75% (95%-BI:69%-81%) gevonden. Voor enkel cytologie op hetzelfde tijdstip is een sensitiviteit van 78% (95%-BI:40%-97%) en een specificiteit van 94% (95%-BI:90%-96%) gevonden. Twaalf maanden na de operatie is voor co-testing een sensitiviteit van 67% (95%-BI: 22%-96%) en een specificiteit van 80% (95%-BI:76%-83%) gemeten. Op hetzelfde tijdstip is voor enkel cytologie een sensitiviteit van 43% (95%-BI:10%-82%) en een specificiteit van 94% (95%-BI:92%-96%) gevonden. Vierentwintig maanden na de operatie is voor co-testing een sensitiviteit gevonden van 100% (95%-BI:59%-100%) en een specificiteit van 82% (95%-BI:78%-85%). Op hetzelfde tijdstip is voor enkel cytologie een sensitiviteit van 100% (95%-BI:59%-100%) en een specificiteit van 97% (95%-BI:95%-98%) gevonden.

### Conclusies:

Het is aangetoond dat de studies bij vrouwen die behandeld zijn voor CIN2+ de sensitiviteit voor detectie van een recidief of recurrence van CIN2+ na 4-6 maanden conflicterende resultaten oplevert voor de co-test (cytologie en HPV-test) versus alléén cytologie (Kocken en Gosvig: hogere sensitiviteit voor co-testing; bij Tan niet significant). Niveau 1: Kocken 2012 [32](#), Tan 2013 [64](#), Gosvig 2015 [23](#)

Er zijn aanwijzingen dat bij vrouwen die behandeld zijn voor CIN2+ de specificiteit voor detectie van een recidief of recurrence van CIN2+ na 12 en 24 maanden significant lager is voor de co-test (cytologie en HPV-test) dan voor enkel cytologie. Niveau 3: Tan 2013 [64](#)

### Overwegingen:

Er is geen eenduidig algoritme te formuleren op basis van de literatuur voor posttreatment controle. Studies worden bemoeilijkt door het relatief lage percentage recidief (Kocken range 4.0%-10,8% CIN2+; Gosvig 3,6% en Tan 2,5% CIN2+. De commissie is van mening dat de richtlijn [CIN, AIN en VAIN](#) gevolgd moet worden ten behoeve van eenduidigheid.

## Self sampling bij follow-up van behandelde cervicale laesies

### Uitgangsvraag

Kan de follow-up van behandelde cervicale laesies plaatsvinden met behulp van de zelf-afname-set (ZAS)?

### Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd geen zelfafnameset te gebruiken in het kader van klachten en in het kader van de follow-up na behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

In het nieuwe bevolkingsonderzoek (BVO) is een plaats ingeruimd voor de zelfafnameset (ZAS). Dit is in eerste instantie bedoeld om de drempel voor deelname te verlagen. Vrouwen die niet deelnemen aan het BVO middels het maken van een 'uitstrijkje' bij de huisarts, worden in de gelegenheid gesteld om op basis van de herinnering een zelfafnameset aan te vragen. De vrouw verzamelt dan volgens de instructies zelf het materiaal en verstuurt dit in de daarvoor bestemde verzendmaterialen. In een van de vijf screeningslaboratoria wordt dan in dit materiaal de aan- of afwezigheid van high-risk human papillomavirus (hrHPV) vastgesteld. Indien hrHPV aanwezig is, krijgt de vrouw een uitslagbrief HPV+ met het verzoek om bij de huisarts een uitstrijkje te laten maken voor de cytologische beoordeling.

Naast het BVO wordt door huisarts en of gynaecoloog ook onderzoek ingezet bij klachten (zie module [indicaties voor cervixcytologisch onderzoek](#)). Hiervoor wordt in de module [Keuze voor test/test traject](#) geconcludeerd dat voor dit onderzoek primair cytologisch onderzoek noodzakelijk is, zo nodig ter differentiatie, gevolgd door onderzoek naar hrHPV. Ook is er sprake van cytologisch onderzoek in het kader van controle van behandeling (zie hiervoor de richtlijn [CIN, AIS en VAIN](#)). In deze richtlijn wordt uitgegaan van twee keer follow-up, namelijk na 6 en 24 maanden. Dit onderzoek zal plaatsvinden doormiddel van co-testing, (cytologische beoordeling en hrHPV bepaling). Het eerste vervolgonderzoek vindt plaats bij de gynaecoloog. Indien het eerste onderzoek geen afwijkingen toont, zal het tweede onderzoek door de huisarts worden uitgevoerd. Verwacht wordt dat zowel de compliance als de

opbrengsten van dit onderzoek zullen stijgen.

#### Samenvatting literatuur

Er is een studie [Taylor 2011 [65](#)] gevonden die diagnostische accuratesse van een hrHPV-test (HC2) op zelf afgenomen materiaal vergelekt met een hrHPV-test op materiaal afgenomen door een clinicus, in de follow-up van vrouwen die behandeld zijn met cryotherapie wegens HPV- of VIA-(Visual inspection with acetic acid) positiviteit. De studie heeft in totaal 2670 vrouwen geïncludeerd, waarvan 812 werden behandeld. De vrouwen namen 6 maanden na de behandeling, bij zichzelf een vaginaal sample af gevolgd door afname door een clinicus. Vervolgens werd er nog materiaal verzameld voor cervicale cytologie. Ook werd er een biopsie afgenomen, dat gebruikt werd als referentie standaard. Sensitiviteit en specificiteit voor cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2 en meer (CIN2+) van de hrHPV-testen in de groep vrouwen met cryotherapie was het volgende: 54,6 en 63,8 voor de zelf afgenomen samples en 84,9 en 73,2 voor de samples die werden afgenomen door de clinicus. De positief en negatief voorspellende waarden (PPV en NPV) waren 6,4 en 96,6 voor de zelf afgenomen samples en 12,8 en 99,1 voor de samples afgenomen door de clinicus.

#### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat tijdens de follow-up van vrouwen die in een screeningsprogramma zitten, de sensitiviteit en specificiteit van een hrHPV-test op materiaal dat door de vrouw zelf afgenomen is lager is dan van een hrHPV-test op materiaal dat door een clinicus afgenomen is.

Niveau 3: B Taylor 2011 [65](#)

#### **Overwegingen:**

Professioneel perspectief: Uit een systematisch review uit 2012 [Kocken 2012 [32](#)] blijkt dat een high risk human papillomavirus (hrHPV)-test sensitiever is om CIN2+ op te sporen in de follow-up van behandelde vrouwen dan cytologie. De specificiteit is van een hrHPV-test is echter wel lager. Co-testing, dus een hrHPV-test gecombineerd met cytologie, scoort ongeveer vergelijkbaar met alleen een hrHPV-test. In de richtlijn [CIN, AIS en VAIN](#) wordt derhalve geadviseerd om na behandeling van CIN zowel een hrHPV-test als cytologisch onderzoek uit te voeren.

Een meta-analyse uit 2014 [Arbyn 2014 [7](#)] die in een screeningssetting zelf afname vergelekt met afname door een clinicus, vindt dat zowel de sensitiviteit als ook de specificiteit van afname door een clinicus hoger is dan van zelf afname. Dit ongeacht of er op materiaal afgenomen door een clinicus een hrHPV-test of cytologisch onderzoek werd uitgevoerd. Om deze reden is er in de follow-up voor de zelfafnameset (ZAS) geen plaats.

Bij klachten wordt een cytologische beoordeling geadviseerd. Op het als zodanig afgenomen materiaal kan, zo nodig in tweede instantie een hrHPV bepaling worden verricht. Gezien de noodzakelijkheid van de morfologische beoordeling is er geen plaats voor ZAS.

In de follow-up is in de richtlijn [CIN, AIS en VAIN](#) co-testing aanbevolen. Daarom is ook hier vooralsnog geen plaats voor de ZAS. Alleen als onderzoek uitwijst dat een negatieve hrHPV-test (al dan niet met de ZAS verkregen) een gelijke sensitiviteit en/of specificiteit heeft als co-testing of cytologie alleen zou er voor de ZAS een plaats kunnen zijn.

## Controle van de uitvoering van het advies

#### **Uitgangsvraag**

Hoe dient de opvolging van de herhaal- en verwijzadviezen te worden gecontroleerd?

#### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat het laboratorium dat ofwel bevolkingsonderzoek of onderzoek op indicatie uitvoert een verantwoordelijkheid draagt in de controle van de afgegeven adviezen. PALGA kan hierbij behulpzaam zijn. Als de inzender c.q. behandelaar na het verstrijken van een vastgestelde termijn op de hoogte is gebracht van het uitblijven van het vervolgonderzoek, is deze verantwoordelijk voor de verdere gang van zaken.

#### **Literatuurbespreking:**

##### Inleiding

De afgelopen 25 jaar controleerden de laboratoria of de adviezen van de huisarts (en gynaecoloog) door de vrouw werden opgevolgd. Dit was zowel voor het bevolkingsonderzoek (BVO) als het indicatieve traject het geval. Door follow-up termijnen te programmeren in PALGA werd dit gefaciliteerd. Standaard brieven waren aanwezig en in een enkel geval werd zelfs de huisarts of gynaecoloog gebeld. Dit had tot gevolg dat het opvolgen van de adviezen hoog was (gecorrigeerd aan de ernst van de afwijking). Met de vernieuwing van het BVO komt de controle van de opvolging van de adviezen vanuit het BVO bij de 5 screeningslaboratoria (verwijzadviezen gynaecoloog) en de screeningsorganisaties (controle uitstrijkjes na 6 maanden) te liggen. Voor de indicatieve onderzoeken verandert er weinig, behoudens dat de aantallen kleiner zijn.

PALGA zal blijven zorgen voor de borging en controle van de adviezen. Bij de laboratoria blijft, vooralsnog, vooral ook gezien de gewinning uit het verleden, de taak de adviezen te controleren.

##### Samenvatting literatuur

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door de methodologen.

#### **Conclusies:**

Voor een optimaal resultaat van het onderzoek zowel in het kader van het bevolkingsonderzoek (BVO) als op indicatie is het van belang dat de opvolging van adviezen op structurele wijze wordt gecontroleerd en dat bij uitblijven van het te verwachten onderzoek actie wordt ondernomen naar de inzender.

#### **Overwegingen:**

professioneel perspectief

Aanvrager, laboratorium, behandelaar en screeningsorganisaties (in het kader van het BVO) hebben ieder een specifieke verantwoordelijkheid in de keten. Het laboratorium dat de beoordelingen uitvoert en daar adviezen over afgeeft heeft een verantwoordelijkheid de opvolging van de keten te bewaken. Deze bewaking ontslaat de overige keten partners niet zelf verantwoordelijkheid in de opvolging te betrachten.



# Organisatie van zorg

## Literatuurbespreking:

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de submoduletitels.

## Eisen aan de methodologie en setting

### Uitgangsvraag

Aan welke eisen moeten kliniek of laboratorium en professionals voldoen voor het uitvoeren van cervixcytologisch onderzoek?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat laboratoria die cytologisch en/of moleculair biologisch onderzoek naar cervixafwijkingen uitvoeren een geborgd kwaliteitssysteem voor dit onderzoek hebben (CCKL dan wel CCKL/ISO 15189 voor de tijd die de NVVP daarvoor stelt). Daarnaast moet borging en evaluatie van het proces plaatsvinden middels onder andere doorlooptijden, percentages afwijkingen en revisies. De resultaten dienen gespiegeld en geëvalueerd te worden.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

Pathologielaboratoria dienen voor de uitvoering van zorg te beschikken over een geborgd kwaliteitssysteem. Hiernaast moeten laboratoria voldoen aan een beroepsinhoudelijke eis. Allereerst worden de kwaliteitseisen besproken. In Nederland zijn ongeveer 50 laboratoria voor pathologie waarbij meer dan 40 een geborgd kwaliteitssysteem hebben, meestal CCKL. CCKL is door Europese regelgeving opgenomen in de Raad voor Accreditatie (RVA). De CCKL laboratoria maken momenteel een transitie door naar CCKL/ISO 15189. De NVVP heeft in samenspraak met de RVA en de in Nederland aanwezige pathologielaboratoria bepaald dat uiterlijk in 2018 alle laboratoria die participeren in het pathologie onderzoek - en dus ook cervix cytologisch onderzoek en andere aanvullende histologische en moleculaire testen - moeten voldoen aan de CCKL/ISO-norm 15189.

De beoordeling van de doeltreffendheid en het juist functioneren van het kwaliteitssysteem moet plaatsvinden door:

- Eigen beoordeling (interne kwaliteitsbeoordeling)
- Beoordeling door anderen (externe kwaliteitsbeoordeling)

#### Interne audits

- Deze bestaat uit het vastleggen en beoordelen van parameters die betrekking hebben op de uitvoering van de werkzaamheden in het laboratorium met een voorgestelde interval van 12 maanden. De beoordelingen worden uitgevoerd door de kwaliteitsfunctionaris en een of meer cytodagnostisch medewerkers en pathologen van het desbetreffende laboratorium en vastgelegd in beoordelingsrapporten. De parameters waarop beoordeeld wordt, hebben betrekking op:
  - ◆ logistiek;
  - ◆ analysegang;
  - ◆ organisatie en personeel;
  - ◆ kwaliteitshandboek en procedure- en werkvoorschriften;
  - ◆ voorzieningen, apparatuur, onderzoeksmiddelen;
  - ◆ milieu en veiligheid;
  - ◆ afwijkingen en klachten behandeling
  - ◆ rapportering en archivering
- Het resultaat van deze eigen beoordelingen kan aanleiding zijn om corrigerende maatregelen te nemen en procedures en werkvoorschriften te veranderen. Beoordelingsverslagen evenals correctie en veranderingen moeten worden vastgelegd en worden besproken met betrokken medewerkers.
- Gegevens over resultaten van kwaliteitscontroles, doorlooptijden en over de bevindingen bij cytologisch onderzoek van het laboratorium worden vastgelegd in een jaarverslag. Deze gegevens van de verrichtingen worden ook gebruikt voor de regionale en voor de landelijke evaluatie van het cervix cytologisch onderzoek.

#### Externe audits

Het laboratorium dient deel te nemen aan een extern systeem van intercollegiale toetsing. Onderscheid dient gemaakt te worden tussen:

- Feitelijke deelname aan intercollegiale toetsing in het kader van het regionale netwerk zoals dat onder verantwoordelijkheid van de regionaal coördinerend patholoog wordt georganiseerd.
- De laboratoriumvisiteatie welke door de NVVP (LVC) wordt georganiseerd (zie [reglement laboratoriumvisiteatie](#)).
- De RvA/CCKL kwaliteitsvisiteatie
- Externe (inter)nationale kwaliteitstoetsing door rondzendorganisaties zoals SKML, Nordic, QCMD etc.

#### Kwaliteitsborging / normen

- **Doorlooptijden:** In het huidige bevolkingsonderzoek (BVO) wordt voor de doorlooptijd gerekend met 10 werkdagen (norm: > 90% binnen 10 werkdagen gereed). Voor indicatiecytologie is dit een te ruime norm omdat er immers klachten zijn. Het ligt voor de hand om de doorlooptijden voor indicatiecytologie te laten aansluiten bij de norm van de klinische cytologie: meer dan 90% gereed na 6-7 kalenderdagen (mits het alleen cervixcytologie betreft en er geen aanvullende technieken zijn gebruikt).
- **Percentages onbeoordeelbare uitstrijkjes (B3):** Op dit moment bestaat er zelfs voor BVO uitstrijkjes geen norm hoe hoog dat percentage mag zijn. Het percentage verschilt per laboratorium, afhankelijk van de lokaal gehanteerde criteria (zoals celrijkdom, aanwezigheid van andere storende factoren zoals bloed, ontsteking, etc.). De opgegeven range voor de laboratoria varieert tussen ca. 0,6 en maximaal ca. 3 %. Het is derhalve aan te bevelen dit percentage jaarlijks vast te stellen en te gebruiken als benchmark met andere laboratoria.
- **Carcinoomaudit:** De pathologielaboratoria dienen bij de diagnose cervixcarcinoom gesteld in hun laboratoria, altijd te controleren op aan- of afwezigheid van uitstrijkjes in de voorgeschiedenis (met maximaal 6 jaar terugkijken). Vanaf 67 jarige leeftijd is een audit niet meer nodig. Onder de 30 jaar is het evenmin zinvol. Bij discrepanties (bijvoorbeeld: voorafgaande cytologie uitslag zonder afwijkingen) dient een herbeoordeling plaats te vinden en dit dient vermeld te worden in een verslag (i.e. het is niet noodzakelijkerwijs een aangepast rapport op te stellen, tenzij een gynaecoloog hier specifiek om heeft gevraagd). De audit als procedure (met zo nodig vermelding van meerdere uitstrijkjes/onderzoekingen voorafgaand aan het carcinoom) dient vastgelegd te worden in het kwaliteitssysteem van het laboratorium. Van de carcinoomaudit dient een aparte registratie te worden bijgehouden bij voorkeur in tabelvorm. Bijvoorbeeld drie kolommen: 1e aantal cervixcarcinomen; 2e voorafgaand C-nr. met advies en 3e eventueel voorafgaand BVO-nr met advies). In principe is dit min of meer conform zoals in de oude BVO-richtlijn 3.2; spiegelindicator tabel (zie [bijlage 20](#)).

## Richtlijn: Cervixcytologie (1.0)

- **Borging Follow-up:** De borging van de follow-up van de directe en indirecte verwijsadviezen, zoals in de oude richtlijn 3.2 voor het BVO staat, valt weg bij onderzoek op indicatie. Het is de verantwoordelijkheid van de aanvrager om de geldende richtlijnen van de eigen beroepsgroep te volgen.
- **Kwaliteitsborging naar aanleiding van histologie of anderszins:** Het verdient aanbeveling de jaarlijks vastgestelde histologische diagnoses van het laboratorium in tabelvorm te presenteren waarbij de histologische diagnoses afgezet worden tegen de (eventueel) voorafgaande cytologie (zogenaamde kruistabel cytologie / histologie en histologie met follow-up max. 1 jaar en 10 maanden). Hierbij dan alleen cytologie opnemen met advies 6 of 7 (verwijzing gynaecoloog of histologisch onderzoek). Hiermee kan de positief voorspellende waarde van een verwijsadvies worden bepaald. Er mag bij discrepantie tussen biopst en lis, altijd gekozen worden voor de 'meest ernstige'. Bij gebruik van kopac scores, verdient het aanbeveling om een aparte tabel te maken voor de A en C uitslagen. In dezelfde tabel kan ook het percentage van de bekende follow-up van de verwijsadviezen worden opgenomen (alle histologische diagnoses opgeteld bij de gevallen met alleen cytologie in de follow-up). Na het bekend worden van de diagnose bij een biopst/lisexcisie/conusexcisie/uterusexsectie kan op grond van kwaliteitsborging het cytologisch onderzoek (dat de aanleiding was voor de verwijzing naar de gynaecoloog en de behandeling) opnieuw (revisie) beoordeeld worden. De borging dient jaarlijks te worden vastgelegd met de gebruikelijke PALGA codes. Discrepantieniveau is op adviesniveau. In het geval van revisie (en a fortiori in geval van rapportage van een dergelijke revisie aan aanvragers) dient rekening te worden gehouden met inherente bias in verband met kennis van de afloop/follow-up. Zie ook elders in deze richtlijn over revisies (zie module [Indicaties voor revisie](#)).

De resultaten van het gehele proces dienen te worden gemonitord door weergave van doorlooptijden, percentages onbeoordeelbare testen, percentage herhaal en verwijs adviezen, als mede percentage in- en externe revisies. Bij afwijkingen van de norm dienen aantoonbare acties ter verbetering te worden ingezet.

### Klachtenprocedure

- Er dient, zoals ook onder CCKL/ISO 15189 beschreven een klachtenprocedure te zijn waarbij onderscheid gemaakt kan worden in diverse typen klachten (intern, extern en al dan niet met gevolgen voor de patiënt). De registratie van de klachten dienen voor de cervixcytologie en de eventueel daarbij horende hrHPV test ten minste eenmaal per jaar te worden geëvalueerd met daarbij behorende (verbeter) acties.
- De resultaten van bovenstaande gegevens dienen in een jaarverslag of op een andere wijze te worden vastgelegd.
- Alle klachten, fouten, afwijkingen en ongevallen dienen geregistreerd te worden en periodiek te worden geëvalueerd. Het laboratorium moet dit kunnen aantonen bij visitaties.
- Tevens dienen de genomen maatregelen ter voorkoming van klachten, ongevallen en afwijkingen in de toekomst te worden geregistreerd. Afhankelijk van de situatie kan ter plaatse een nadere uitwerking bestaan in een aanvullende regeling (MIP).
- Merendeels zal het klachtenbeleid van het laboratorium ook aansluiten bij het lokale ziekenhuisbrede beleid.
- Het laboratorium dient een klachtenprocedure bovendien op schrift gesteld te hebben. Het laboratorium dient, indien van toepassing, op de hoogte te zijn van de procedure die bij de screeningsorganisatie gebruikt wordt.

### Samenvatting literatuur

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door de methodologen.

### **Overwegingen:**

Professioneel perspectief: kwaliteitseisen voor laboratoria staan beschreven in de CCKL/ISO 15189 normen.

Professioneel perspectief: Voor de uitvoering van cervixcytologisch en high-risk human papillomavirus (hrHPV) moleculair diagnostisch onderzoek dient het laboratorium als zodanig gecertificeerd te zijn. Specifiek voor het cervix cytologisch onderzoek en het moleculair diagnostisch onderzoek naar hrHPV dienen alle processtappen te zijn vastgelegd, de gebruikte methoden, materialen en eisen die de fabrikanten stellen dienen in SOP's (Standard operating procedure) te zijn vast gelegd.

Professioneel perspectief: Het personeel (waaronder inbegrepen het analytisch en specialistisch) dient adequaat geschoold te zijn en in het specifieke vakgebied bij- en nascholing te onderhouden. Hierbij kan gedacht worden aan de criteria van de NVVP die voor subspecialisatie gehanteerd worden.

## Volumenormen

### **Uitgangsvraag**

Dient er een norm gesteld te worden aan het minimaal aantal cervixcytologisch onderzoeken dat een laboratorium op jaarbasis uitvoert. Zo ja, wat is deze norm dan?

### **Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat er geen eis kan worden gesteld aan het minimum aantal onderzoeken dat per jaar door een laboratorium/analist dient te worden beoordeeld. Wel dient het laboratorium en de analisten aan geldende kwaliteits-, accreditatie- en nascholingsnormen te voldoen.

### **Literatuurbespreking:**

#### Inleiding

Met invoering van het nieuwe bevolkingsonderzoek (BVO) met primaire screening middels een high risk human papillomavirus (hrHPV)-test, waarbij de uitvoering hiervan in handen is van slechts vijf aangewezen screeningslaboratoria, zal het aantal cervixcytologische onderzoeken afnemen. De 40-50 resterende laboratoria zullen nog slechts te maken krijgen met onderzoeken op indicatie en in de follow-up fase na behandeling.

### Samenvatting literatuur

Er is een systematische literatuursearch gedaan waarbij geen literatuur werd gevonden.

### **Overwegingen:**

Professioneel perspectief: Verwacht wordt dat met het invoeren van het nieuwe bevolkingsonderzoek (BVO) het aantal cervixcytologisch onderzoeken per laboratorium sterk zal afnemen. Door deze afname is het de vraag of de kwaliteit van de cytologisch beoordeling behouden kan blijven. In de literatuur is er geen bewijs dat er per laboratorium en per analist, per jaar een minimum aantal onderzoeken dient te worden beoordeeld om een bepaalde kwaliteit te waarborgen. De Britse NHS richtlijnen geven wel een indicatie van een minimum aantal preparaten dat per jaar door een cytologisch analist/screener zou moeten worden bekeken om vaardigheden te handhaven. Het aantal wat hier wordt genoemd is 3000 preparaten per jaar [NHSCSP Publication No.14 [42](#), NHS 2003 [39](#)]. Dit aantal is echter niet middels wetenschappelijk onderzoek vastgesteld, dus hieraan kunnen geen consequenties worden verbonden. De Europese richtlijn zegt dat in het geval van accreditatie een minimale grootte van de cytologische werkuunit van ten minste vier personen de voorkeur heeft. Het minimum aantal gynaecologische, cytologische preparaten per jaar zou 15.000 dienen te bedragen [IARC 2008 [26](#)]. Hierbij moet worden opgemerkt dat deze getallen gelden voor de screeningssetting, waar een andere vooraf kans op CIN2+ bestaat vergeleken met de indicatieve onderzoeken. Het is derhalve onduidelijk of deze getallen ook gelden voor de indicatieve setting.

Wel kan worden verwacht dat een laboratorium voldoet aan de geldende kwaliteitseisen en geaccrediteerd is. Ook kan van de analisten worden verwacht dat ze adequate nascholing volgen en voldoende zijn geaccrediteerd.

## Indicaties voor revisie

### Uitgangsvraag

Wanneer dient er revisie van de voorafgaande cytologie plaats te vinden?

### Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat er revisie van voorafgaande cytologie moet plaatsvinden indien de voorafgaande cytologie matige dysplasie of hoger ( $\geq$ Pap 3a2 ) toont, terwijl de histologie maximaal geringe dysplasie CIN1 toont. Dit moet in de uitslag gecommuniceerd worden.

De werkgroep is van mening dat er in het kader van een carcinoom audit altijd een revisie procedure moet worden uitgevoerd.

De werkgroep is van mening dat ten behoeve van eenduidige 'terugvindbaarheid' in PALGA (CIPA), een laboratorium de PALGA 'kwaliteitsborging' aan de histologie toe dient te voegen, naar aanleiding waarvan voorafgaande cytologie wordt gereviseerd. Bij de cytologie dienen termen zoals 'revisie intern/extern concordant/ discordant' conform PALGA codevoorschriften te worden gebruikt.

De werkgroep is van mening dat een LIMS de mogelijkheid moet hebben om een rapportage van interne revisie (concordant) te kunnen onderdrukken.

### Literatuurbespreking:

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag is geen literatuuronderzoek uitgevoerd, maar er is gebruik gemaakt van buitenlandse richtlijnen.

### Conclusies:

Er zijn geen conclusies uit de literatuur mogelijk.

### Overwegingen:

In internationale richtlijnen worden enkele adviezen gegeven over de indicaties voor revisie van voorafgaande cytologie. Zo beschrijven de 'European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening' dat de cytologische uitkomst met de histologische bevindingen moet worden gecorreleerd en dat dit met name van belang is in de gevallen waar histologische beoordeling en behandeling nodig is, hoewel dit niet moet leiden tot over-diagnostiek en/of overbehandeling [IARC 2008 [26](#)]. De Britse NHS richtlijn beschrijft dat er bij histologische bevindingen van een lagere graad dan verwacht op basis van de cytologie een revisie van deze cytologie moet plaatsvinden, om een verklaring voor deze discrepantie te vinden [NHS 2012 ].

Cytologie en histologie kunnen op twee manieren discrepant zijn. De gevonden histologische afwijkingen kunnen namelijk van lagere of juist van een hogere graad zijn dan de afwijkingen gevonden bij cytologisch onderzoek. In beide gevallen zou men de voorafgaande cytologie kunnen reviseren in het kader van kwaliteitscontrole.

Revisie zou niet moeten leiden tot over diagnostiek en/of overbehandeling en ook niet tot het genereren van rapportages (= berichten aan aanvragers), waarbij de aanvrager redelijkerwijs geen actie kan of hoeft te ondernemen. De revisies moeten dan 'intern blijven' en alleen desgevraagd aan de aanvrager als rapportage ter beschikking worden gesteld. CRIS4 dient daarom de mogelijkheid te hebben om PALGA codes toe te voegen (revisie intern concordant) waarbij óf dit niet leidt tot een nieuwe versie óf het laboratorium de berichtgeving (=rapportage) kan onderbreken/verhinderen. Indien revisie op basis van gevonden histologische diagnose niet leidt tot een verschil in verwijs/herhaaladvies, dan is er geen sprake van discrepantie. Indien een cytologische afwijking van hogere aard is dan de gevonden histologische afwijking, kan er wel klinisch belang zijn om te reviseren. In dit geval zou men namelijk bij colposcopie een afwijking kunnen hebben gemist en kan men besluiten tot herhaling/uitbreiding van het onderzoek of intensiveren van eventueel follow-up traject. Het reviseren van de voorafgaande cytologie om te verifiëren dat er inderdaad sprake is van een 'hooggradige' laesie, is dus aangewezen. Dit kan in de vorm van een zogenaamde aanvullende regel onder het verslag, voorafgegaan door de opmerking: revisie cytologie naar aanleiding van histologie (lagere afwijking dan voorspeld in de cytologie. Zie tabel onder aan dit hoofdstuk. In CRIS4 is de mogelijkheid tot het aangeven van concordantie/discordantie, waarbij kleine discordantie (intern) niet leidt tot ander verwijs- of herhaaladvies. En grote discordantie (intern) wel leidt tot ander verwijs- of herhaaladvies.

Gemiste cytologie (lager dan de histologie uitslag) dient terughoudend te worden gereviseerd. Er is vrijwel altijd vooringenomenheid ('bias'). Een uitzondering betreft de gevallen waar de histologische conclusie een carcinoom betreft. In deze gevallen dient in het kader van de carcinoomaudit altijd revisie van de voorafgaande hrHPV BVO test, dan wel cytologie, dan wel histologie plaats te vinden. De revisie dient volgens afspraken van de NVVP te geschieden om vooringenomenheid te voorkomen.

**Tabel Revisie standaard vastlegging ten behoeve van rapportage**

<b>Aanwijzing: als revisie intern of extern concordant (controle na histologie) dan onderstaande zin toevoegen aan de conclusie</b>	
revisie intern concordant (controle na histologie)	<b>'Revisie intern cytologie naar aanleiding van histologie (lagere afwijking dan voorspeld in de cytologie ): het preparaat is opnieuw bekeken. De oorspronkelijke diagnose blijft gehandhaafd.</b>
revisie extern concordant (controle na histologie)	<b>'Revisie extern cytologie naar aanleiding van histologie (lagere afwijking dan voorspeld in de cytologie ): het preparaat is elders conform beoordeeld. De oorspronkelijke diagnose blijft gehandhaafd.</b>
<b>Aanwijzing: als revisie intern discordant (controle na histologie) OF revisie extern discordant (controle na histologie) dan onderstaande zin toevoegen aan de conclusie</b>	
revisie intern discordant (controle na histologie)	<b>'Revisie intern cytologie naar aanleiding van histologie (lagere afwijking dan voorspeld in de cytologie ): het preparaat is opnieuw bekeken. De oorspronkelijke diagnose is gereviseerd en aangepast. Gaarne zo nodig follow-up aanpassen'</b>
revisie extern discordant (controle na histologie)	<b>'Revisie cytologie naar aanleiding van histologie (lagere afwijking dan voorspeld in de cytologie ): het preparaat is elders opnieuw bekeken. De oorspronkelijke diagnose is gereviseerd. Deze aanpassing is wel overgenomen / niet overgenomen. Gaarne zo nodig follow-up aanpassen'</b>

## Bewaarcondities

### Uitgangsvraag

Hoe lang dient cervixcytologisch materiaal te worden bewaard en onder welke condities?

### Aanbevelingen:

## Richtlijn: Cervixcytologie (1.0)

De werkgroep is van mening dat de adviezen met betrekking tot bewaartermijnen, zoals deze worden vermeld in het [advies van de NVVP](#), dienen te worden gevolgd. Dus ten minste 15 jaar voor de glaasjes van het bevolkingsonderzoek, 30 jaar voor de overige glaasjes en 3 maanden voor het 'nat archief'.

### Literatuurbespreking:

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door de methodologen.

### Overwegingen:

Professioneel perspectief: De NVVP heeft een [richtlijn/advies](#) met betrekking tot de bewaartermijn van materiaal. Voor glaasjes wordt hierbij een minimum bewaartermijn van 30 jaar geadviseerd. Dit is volgens de landelijke CKBU richtlijn conform WGBO en WCZ (Wet Clientenrechten Zorg). Voor glaasjes cervixcytologie ten behoeve van het bevolkingsonderzoek (BVO) is er een separate bewaartermijn van 15 jaar geadviseerd. Deze termijn zou ten minste twee screeningsrondes omvatten. In de [NVVP richtlijn](#) is geen advies gegeven voor digitale opslag van coupes, maar het is logisch dat hiervoor een zelfde termijn zou dienen te gelden.

Voor gefixeerd lichaamsmateriaal ('nat archief') wordt een minimale bewaartermijn van 3 maanden geadviseerd. In deze periode dient het materiaal ter beschikking te staan voor eventuele hertesten. De digitale verslaglegging van zowel de aanvraag, de resultaten van de high risk human papillomavirus (hrHPV) test als ook de cytologische test moeten ten minste 30 jaar ter beschikking blijven.

Professioneel perspectief: Opslag van cytologiepotjes of HPV-buizen/potjes, dient te gebeuren volgens voorschriften van de fabrikant (indien van toepassing) en met inachtneming van de in Nederland geldende veiligheidsvoorschriften.

Professioneel perspectief: De opslag van de preparaten moet zodanig zijn (eventueel volgens de bewaarvoorschriften van de fabrikant), dat de toestand waarin ze zich bevinden zo min mogelijk kan veranderen. Opslag van dunnelaagcytologie potjes kan geschieden op volgorde. Er dient gebruik te worden gemaakt van een systematische opbermethode, zodat materiaal indien nodig makkelijk terug kan worden gevonden. Een stabiele temperatuur is gewenst; er is geen noodzaak voor koeling, maar te hoge temperaturen dienen vermeden te worden. Na relatief lange bewaartermijnen zouden dan nog steeds hrHPV bepalingen uitgevoerd kunnen worden.

Professioneel perspectief: Regelgeving met betrekking tot het gebruik van materiaal voor wetenschappelijke doeleinden staat beschreven in de '[Code goed gebruik](#)'.

# Flowchart

## Literatuurbespreking:

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de submoduletitels of op onderstaande flowchart:

- [Flowchart cytologisch onderzoek bij klachten](#)
- [Flowchart bevolkingsonderzoek](#)
- [Flowchart follow-up onbehandelde CIN](#)
- [Flowchart follow-up na behandeling CIN 2 of 3](#)

## Flowchart cytologisch onderzoek bij klachten

### Literatuurbespreking:

## Flowchart bevolkingsonderzoek

### Literatuurbespreking:

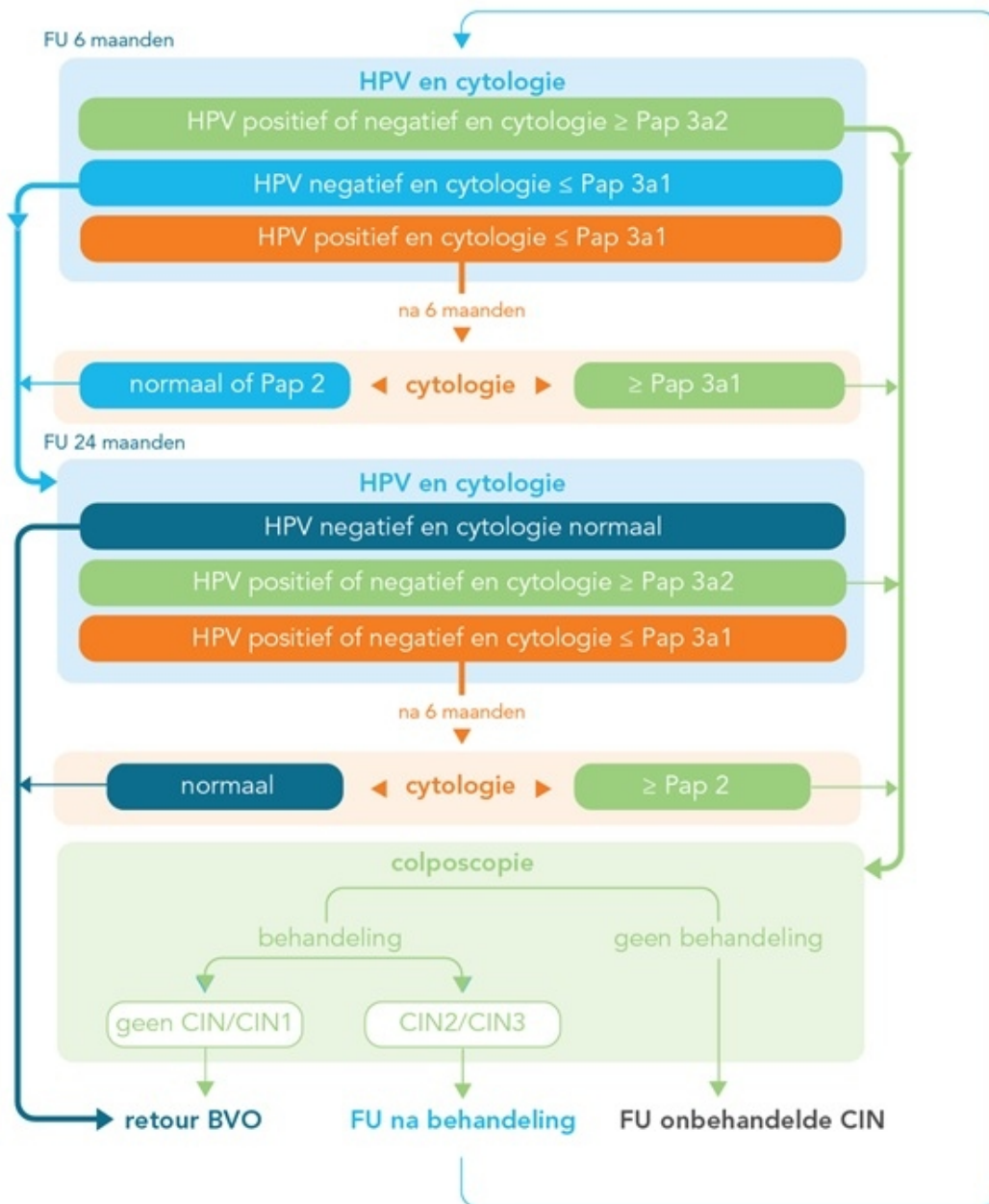
## Flowchart Follow-up onbehandelde CIN

### Literatuurbespreking:

## Flowchart Follow-up na behandeling CIN 2 of 3

### Literatuurbespreking:

Zie ook richtlijn [CIN, AIS](#).



VAIN.

# Oncoguide

## Literatuurbespreking:

Oncoguide is een digitale beslisondersteuning beschikbaar als app voor tablet en als website. De informatie in Oncoguide is gebaseerd op de oncologische richtlijnen. Deze richtlijnen zijn in Oncoguide weergegeven als digitale beslisbomen die leiden tot aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling. Door deze beslisbomen te voeden met individuele patiënt- en ziektekenmerken leidt Oncoguide de zorgprofessional stap voor stap naar een behandeladvies. Bij elke stap worden relevante afwegingen aangegeven en kan onderbouwd worden afgeweken van de richtlijn. Deze behandeladviezen zijn ter ondersteuning van het multidisciplinair overleg (mdo) en de gedeelde besluitvorming met de patiënt, waarin de context en voorkeuren van de patiënt worden meegewogen.

## Met Oncoguide is het mogelijk om:

- makkelijk en snel de behandelmogelijkheden te raadplegen.
- de informatie in te zetten voor besluitvorming samen met de patiënt
- een behandeladvies te onderbouwen, documenteren en/of evalueren
- de informatie te gebruiken voor (de voorbereiding van) (multidisciplinair) overleg

De informatie in de beslisbomen is gebaseerd op digitale kennisbronnen, waaronder de oncologische richtlijnen. In de toekomst komen hier meer bronnen bij zoals trial-databases voor trial-alerts, de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) en gegevens over bijwerkingen van medicijnen. Oncoguide is geclassificeerd als medisch hulpmiddel en heeft een CE-markering.

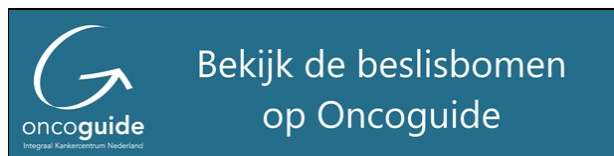
## OncolinQ

Oncoguide maakt deel uit van het innovatieprogramma OncolinQ. In dit innovatieprogramma werkt IKNL met [Nictiz](#), [Evidencio](#) en andere partijen aan slimme informatietechnologie voor gegevensuitwisseling. Deze partijen ontwikkelen een informatiestandaard voor de oncologie die de basis vormt voor elektronische gegevensuitwisseling en meervoudig gebruik van patiëntgegevens voor verschillende toepassingen. Er wordt bijvoorbeeld gewerkt aan [eenduidige verslaglegging](#) van het multidisciplinaire overleg (mdo) in het EPD.

Met OncolinQ sluit IKNL aan bij het project [Registratie aan de bron](#), [Health RI](#) (de nationale infrastructuur voor personalized medicine & health research) en de [Health Deal](#) (ontwikkeling van een ecosysteem voor Decision Support Systemen in de oncologie).

## Meer informatie

Meer informatie over Oncoguide, raakvlakken met andere projecten en lopende ontwikkelingen vindt u in de [FAQ](#). Download Oncoguide voor tablet of iPad via de [Apple App Store](#) of [Google Play](#) of ga naar [www.oncoguide.nl](http://www.oncoguide.nl).



# Referenties

## 1 - [Nadim B](#)

Nadim B, Beckmann M. Do we perform too many procedures for cervical dysplasia in young women? [J Low Genit Tract Dis. 2013 Oct;17\(4\):385-9.](#) doi: 10.1097/LGT.0b013e31827ccea9.

## 2 - [Quint KD](#)

Quint KD, de Koning MN, Quint WG, et al. Progression of cervical low grade squamous intraepithelial lesions: in search of prognostic biomarkers. [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Oct;170\(2\):501-6.](#) doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.012. Epub 2013 Aug 2.

## 3 - [Vale DB](#)

Vale DB, Westin MC, Zeferino LC. High-grade squamous intraepithelial lesion in women aged <30 years has a prevalence pattern resembling low-grade squamous intraepithelial lesion. [Cancer Cytopathol. 2013 Oct;121\(10\):576-81.](#) doi: 10.1002/cncy.21312. Epub 2013 Jun 13.

## 4 - [Abati A](#)

Abati A, Jaffurs W, Wilder AM. Squamous atypia in the atrophic cervical vaginal smear. [Cancer cytopathology. 1998;84\(4\):218-25.](#)

## 5 - [Alaghehbandan R](#)

Alaghehbandan R. Performance of the CellSolutions Glucyte liquid-based cytology in comparison with the ThinPrep and SurePath methods. [Acta Cytol. 2013;57\(2\):189-97.](#) doi: 10.1159/000345878. Epub 2013 Feb 28.

## 6 - [Arbyn M](#)

Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? [Clin Microbiol Infect. 2015 Sep;21\(9\):817-26.](#)

## 7 - [Arbyn M](#)

Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ M, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. [Lancet Oncol. 2014 Feb;15\(2\):172-83.](#)

## 8 - [Baker A](#)

Baker A, Melcher D, Smith R. Role of re-screening of cervical smears in internal quality control. [J Clin Pathol. 1995 Nov;48\(11\):1002-4.](#)

## 9 - [Benoy IH](#)

Benoy IH, Vanden Broeck D, Ruymbeke MJ, et al. Prior knowledge of HPV status improves detection of CIN2+ by cytology screening. [Am J Obstet Gynecol. 2011 Dec;205\(6\):569.e1-7.](#)

## 10 - [Bergeron C](#)

Bergeron C, Giorgi-Rossi P, Cas F, et al. Informed cytology for triaging HPV-positive women: substudy nested in the NTCC randomized controlled trial. [J Natl Cancer Inst. 2015 Jan 7;107\(2\).](#) pii: dju423. doi: 10.1093/jnci/dju423. Print 2015 Feb

## 11 - [Bhatla N](#)

Bhatla N, Puri K, Kriplani A, et al. Adjunctive testing for cervical cancer screening in low resource settings. [Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2012 Apr;52\(2\):133-9.](#) doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01402.x. Epub 2012 Jan 25.

## 12 - [Bhatla N](#)

Bhatla N, Mukhopadhyay A, Kriplani A, et al. Evaluation of adjunctive tests for cervical cancer screening in low resource settings. [Indian J Cancer. 2007 Apr-Jun;44\(2\):51-5.](#)

## 13 - [Bibbo M](#)

Bibbo M, Wilbur DC. Comprehensive cytopathology. 3rd ed. / edited by Marluce Bibbo, David Wilbur. ed. Philadelphia, PA ; Oxford: Elsevier Saunders; 2008

## 14 - [Bos AB](#)

Bos AB, van Ballegooijen M, Elske van den Akker-van Marle M, et al. Endocervical Status Is Not Predictive of the Incidence of Cervical Cancer in the Years After Negative Smears. [Am J Clin Pathol 2001;115\(6\):851-5](#)

## 15 - [Bosch FX](#)

Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. [J Clin Pathol. 2002 Apr;55\(4\):244-65.](#)

## 16 - [Bulk S](#)

Bulk S, Van Kemenade FJ, Rozendaal L, et al. The Dutch CISOE-A framework for cytology reporting increases efficacy of screening upon standardisation since 1996. [J Clin Pathol. 2004 Apr;57\(4\):388-93.](#)

## 17 - [Bulten J](#)

Bulten J, de Wilde PC, Schijf C, et al. Decreased expression of Ki-67 in atrophic cervical epithelium of post-menopausal women. [J Pathol. 2000a Apr;190\(5\):545-53.](#)

## 18 - [Bulten J](#)

Bulten J, de Wilde PC, Boonstra H, et al. Proliferation in 'atypical' atrophic pap smears. [Gynecol Oncol. 2000b Nov;79\(2\):225-9.](#)

## 19 - [Celik C](#)

Celik C, Gezginç K, Toy H, et al., A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology. [Int J Gynaecol Obstet. 2008 Feb;100\(2\):163-6.](#) Epub 2007 Oct 24.

## 20 - [Cernescu EC](#)

Cernescu EC, Anton G, Ru?? S, et al. The effectiveness of cytological rescreening in the reduction of false negative/positive Pap reports. [Roum Arch Microbiol Immunol. 2013 Apr-Jun;72\(2\):93-104.](#)

## 21 - [Constandinou-Williams C](#)

Constandinou-Williams C, Collins SI, Roberts S, et al. Is human papillomavirus viral load a clinically useful predictive marker? A longitudinal study. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Mar;19\(3\):832-7.](#)

## 22 - [Fontaine D](#)

Fontaine D, Narine N, Naugler C. Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms: a review and meta-analysis. [BMJ Open. 2012 Apr 13;2\(2\):e000847.](#) doi: 10.1136/bmjopen-2012-000847. Print 2012.



- 23 - [Gosvig CF](#)  
Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, et al. Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization. [Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94\(4\):405-11.](#)
- 24 - [Gupta S](#)  
Gupta S, Kumar N, Singhal N, et al. Cytohormonal and morphological alterations in cervicovaginal smears of postmenopausal women on hormone replacement therapy. [Diagn Cytopathol. 2006 Oct;34\(10\):676-81.](#)
- 25 - [Herbert A](#)  
Herbert A, Bergeron C, Wiener H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. [Cytopathology. 2007 Aug;18\(4\):213-9.](#)
- 26 - [IARC](#)  
IARC. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition. 2008, [International Agency for Research on Cancer.](#)
- 27 - [IARC 2015](#)  
IARC 2015
- 28 - [Kaminski PF](#)  
Kaminski PF, Sorosky JI, Wheelock JB, et al. The significance of atypical cervical cytology in an older population. [Obstet Gynecol. 1989 Jan;73\(1\):13-5.](#)
- 29 - [Katki HA](#)  
Katki HA, Gage JC, Schiffman M, et al. Follow-up testing after colposcopy: five year risk of CIN2+ after a colposcopic diagnosis of CIN1 or less. [J Low Gen Tr Dis. 2013; 5: S69-S77.](#)
- 30 - [Kitchener HC](#)  
Kitchener HC, Gittins M, Desai M, et al. A study of cellular counting to determine minimum thresholds for adequacy for liquid-based cervical cytology using a survey and counting protocol. [Health Technol Assess. 2015 Mar;19\(22\):i-xix, 1-64.](#)
- 31 - [Kjær SK](#)  
Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, et al. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. [J Natl Cancer Inst. 2010 Oct 6;102\(19\):1478-88.](#) doi: 10.1093/jnci/djq356. Epub 2010 Sep 14
- 32 - [Kocken M](#)  
Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. [Gynecol Oncol. 2012;125\(2\):500-7.](#)
- 33 - [Kurman RJ](#)  
Kurman RJ, Ronnett BM, Hedrick Ellenson L. [Blaustein's pathology of the female genital tract](#). 6th ed. / edited by Robert J. Kurman, Brigitte M. Ronnett, Lora Hedrick Ellenson. ed. New York ; London: Springer; 2011
- 34 - [Manrique EJ](#)  
Manrique EJ, Amaral RG, Souza NL, et al., Evaluation of 100% rapid rescreening of negative cervical smears as a quality assurance measure. [Cytopathology. 2006 Jun;17\(3\):116-20](#)
- 35 - [Massad LS](#)  
Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al, for the 2012 ASCCP consensus Guidelines Conference. [J Low Gen Tr Dis. vol 17. 5: 2013. S1-S27\).](#)
- 36 - [Meijer CJ](#)  
Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. [Int J Cancer. 2009 Feb 1;124\(3\):516-20.](#)
- 37 - [Moriarty AT](#)  
Moriarty AT, Nayar R, Arnold T, et al. The Tahoe Study: bias in the interpretation of Papanicolaou test results when human papillomavirus status is known. [Arch Pathol Lab Med. 2014 Sep;138\(9\):1182-5.](#)
- 38 - [Nadim B](#)  
Nadim B, Beckmann M. Do we perform too many procedures for cervical dysplasia in young women? [J Low Genit Tract Dis. 2013 Oct;17\(4\):385-9.](#) doi: 10.1097/LGT.0b013e31827ccea9.
- 39 - [NHSCSP 2003](#)  
[NHSCSP Publication No. 14](#): January 2003: A Guide for Laboratories Participating in the NHS Cervical Screening Programme
- 40 - [Paitler M](#)  
Paitler M, Audy-Jurkovi? S. Pap smear adequacy--is the assessing criterion including endocervical cells really valid? [Coll Antropol. 2002 Dec;26\(2\):565-70](#)
- 41 - [Programme](#)  
Programme, N.C.S., Achievable standards, Benchmarks for reporting, and Criteria for evaluating cervical cytopathology, in third edition including revised performance indicators. 2013, NHS.
- 42 - [NHS Cervical Screening Programme 1996](#)  
Quality Assurance Guidelines for the Cervical Screening Programme. NHS Cervical Screening Programme, 1996
- 43 - [Quint KD](#)  
Quint KD, de Koning MN, Quint WG, et al. Progression of cervical low grade squamous intraepithelial lesions: in search of prognostic biomarkers. [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Oct;170\(2\):501-6.](#) doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.012. Epub 2013 Aug 2.
- 44 - [Report of the Working Party](#)  
[Report of the Working Party on Internal Quality Control](#). The Scottish Office, 1995
- 45 - [Robinson 2015](#)  
Robinson 2015 (Cancer (Cancer Cytopathol) 2015;000:000 000
- 46 - [Rozemeijer K](#)  
Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG, et al., Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II detection rates. [Cancer Causes Control. 2016 Jan;27\(1\):15-25.](#) doi: 10.1007/s10552-015-0678-1. Epub 2015 Oct 12.

## Richtlijn: Cervixcytologie (1.0)

### 47 - Siebers AG

Siebers AG, Arbyn M, Melchers WJ, et al., Effectiveness of two strategies to follow-up ASC-US and LSIL screening results in The Netherlands using repeat cytology with or without additional hrHPV testing: a retrospective cohort study. [Cancer Causes Control. 2014 Sep;25\(9\):1141-9.](#)

### 48 - Siebers AG

Siebers AG, van der Laak JAWM, Huberts-Manders R, et al. Accurate estimation of the cellularity of cervical liquid-based cytology. [Cytopathology. 2013 Aug;24\(4\):216-21.](#)

### 49 - Siebers AG

Siebers AG, Landelijke evaluatie B3j- Effect van een verandering in de praktijkrichtlijn. 2012, ruco.

### 50 - Siebers AG

Siebers AG, Klinkhamer PJ, Vedder JE, et al. J. Causes and relevance of unsatisfactory and satisfactory but limited smears of liquid-based compared with conventional cervical cytology. [Arch Pathol Lab Med. 2012 Jan;136\(1\):76-83.](#) doi: 10.5858/arpa.2011-0113-OA.

### 51 - Siebers AG

Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, et al., Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. [JAMA. 2009 Oct 28;302\(16\):1757-64.](#)

### 52 - Siebers AG

Siebers AG, Verbeek AL, Massuger LF, et al. Normal appearing endometrial cells in cervical smears of asymptomatic postmenopausal women have predictive value for significant endometrial pathology. [Int J Gynecol Cancer. 2006 May-Jun;16\(3\):1069-74.](#)

### 53 - Siebers AG

Siebers AG, de Leeuw H, Verbeek AL, et al. Prevalence of squamous abnormalities in women with a recent smear without endocervical cells is lower as compared to women with smears with endocervical cells. [Cytopathology. 2003 Apr;14\(2\):58-65.](#)

### 54 - Snijders PJ

Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. [J Pathol. 2003 Sep;201\(1\):1-6.](#)

### 55 - Solomon D

Solomon D, Davey D, Kurman R, et al., The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. [JAMA. 2002 Apr 24;287\(16\):2114-9.](#)

### 56 - Strander B

Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, et al., Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program : a prospective randomized study. [Cancer. 2007 Oct 25;111\(5\):285-91.](#)

### 57 - Sturgis CD

Sturgis CD, Schaaf MR, Tickman RJ. Focused rescreening of NILM Pap slides from women  $\geq$  30 years of age with positive high risk HPV DNA: an enhanced quality control measure. [Diagn Cytopathol. 2013 May;41\(5\):399-403.](#)

### 58 - Suckling J

Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. [Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;\(4\):CD001500](#)

### 59 - Tavares SB

Tavares SB, Alves de Sousa NL, Manrique EJ, et al., Comparison of the performance of rapid prescreening, 10% random review, and clinical risk criteria as methods of internal quality control in cervical cytopathology. [Cancer. 2008 Jun 25;114\(3\):165-70.](#)

### 60 - Utagawa ML

Utagawa ML, Shirata NK, Mattosinho de Castro Ferraz Mda G, et al., Performance of 3 methods for quality control for gynecologic cytology diagnoses. [Acta Cytol. 2008 Jul-Aug;52\(4\):439-44.](#)

### 61 - Vale DB

Vale DB, Westin MC, Zeferino LC. High-grade squamous intraepithelial lesion in women aged  $<$ 30 years has a prevalence pattern resembling low-grade squamous intraepithelial lesion. [Cancer Cytopathol. 2013 Oct;121\(10\):576-81.](#) doi: 10.1002/cncy.21312. Epub 2013 Jun 13.

### 62 - Wright AM

Wright AM, Smith D, Dhurandhar B, et al. Digital slide imaging in cervicovaginal cytology: a pilot study. [Arch Pathol Lab Med. 2013 May;137\(5\):618-24.](#)

### 63 - Wright PK

Wright PK, Marshall J, Desai M, et al. Comparison of SurePath(R) and ThinPrep(R) liquid-based cervical cytology using positive predictive value, atypical predictive value and total predictive value as performance indicators. [Cytopathology. 2010 Dec;21\(6\):374-8.](#) doi: 10.1111/j.1365-2303.2010.00772.x.

### 64 - Tan JHJ

Tan JHJ, Garland SM, Tabrizi SN, et al. Hybrid capture II testing for high-risk human papillomavirus DNA in the Follow-up of women treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. [J Low Genit Tract Dis. 2013 Jul;17\(3\):308-14.](#)

### 65 - Taylor S

Taylor S, Wang C, Wright TC, et al. A comparison of human papillomavirus testing of clinician-collected and self-collected samples during follow-up after screen-and-treat. [Int J Cancer. 2011 Aug 15;129\(4\):879-86.](#)

### 66 - The Bethesda System

[The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology](#), Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Nayar R, Wilbur D.C.(eds) 3th ed Springer 2014

### 67 - ThinPrep

[ThinPrep test morphology](#), Reference Atlas, Hologic, Editor.

# Bijlagen

## 1. Werkwijze

Werkend vanuit de eerder opgestelde basis en met het oog op het vernieuwde bevolkingsonderzoek voor baarmoederhalskanker, is door de NVVP het initiatief genomen deze richtlijn te actualiseren. Gezien de omvang van het werk en het gemeenschappelijk belang van meerdere disciplines is in samenspraak met Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) een werkgroep samengesteld (zie bijlage 4, samenstelling werkgroep) uit verschillende disciplines die betrokken zijn bij de uitvoering van cervixcytologie. De gemandateerde werkgroepleden werden verdeeld in subgroepen voor het beantwoorden van de uitgangsvragen, waarbij gezorgd is dat de relevante disciplines vertegenwoordigd waren. Daarnaast zorgde een redactieteam, bestaande uit de voorzitter, de procesbegeleider, de betrokken AIOS en de secretaresse van IKNL voor de coördinatie en onderlinge afstemming van de subgroepen. De subgroepen hebben gedurende een periode van ruim een jaar gewerkt aan een concept richtlijntekst die betrekking heeft op dit traject.

### Werkwijze werkgroep

De werkwijze van de werkgroep bestond uit een knelpuntenanalyse (Voor de uitkomsten van de enquête knelpuntenanalyse klik hier), waarvoor een enquête werd gehouden en de werkgroep formuleerde vervolgens uitgangsvragen (hyperlink naar aanbevelingen toevoegen). Met behulp van de zogenaamde Patiënt Intervention Comparison Outcome (PICO)-methode zijn er door de werkgroep en een methodoloog van IKNL onafhankelijke literatuursearches (hyperlink naar searches toevoegen) gedaan. De gevonden literatuur werd inhoudelijk, methodologisch en statistisch beoordeeld om tot een zo goed mogelijke afweging te komen voor de beantwoording van de uitgangsvragen. De werkgroepleden schreven afzonderlijk, of in de subgroepen, teksten die tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. De voltallige werkgroep is tien keer bijeen geweest om de resultaten van de subgroepen in onderling verband te bespreken. De teksten van de subgroepen zijn door het redactieteam samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document. Eind 2015 heeft een landelijke commentaarrronde plaatsgevonden waarbij alle leden van alle relevante wetenschappelijke verenigingen en patiëntenvereniging werden uitgenodigd, persoonlijk, of via een aankondiging in een vaktijdschrift. De commentaren van deze enquête zijn verwerkt in de definitieve richtlijn.

### Methodiek

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline en Embase. Daarnaast zijn ook handmatige zoekacties verricht. Ook zijn andere internationale richtlijnen over cervixcytologie geraadpleegd. De periode waarover de literatuur is geraadpleegd, beslaat voor de opgenomen uitgangsvragen ten minste de afgelopen vijf jaar (vaak langer, ca. 15 jaar). De artikelen zijn geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) overwegend Engels- of Nederlandstalige publicaties en (b) gepubliceerd als 'full paper'. De kwaliteit van deze artikelen is door de methodoloog beoordeeld aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsinstrumenten. Een aantal beoordelingsinstrumenten zijn overgenomen uit een Europees Project, het zogeheten CO-Can CPG project. Hierin participeerden elf landen om te komen tot een gezamenlijke standaard voor richtlijnontwikkeling in de oncologische zorg en waar mogelijk, delen van richtlijnen samen te ontwikkelen. Zo is er een instructie voor het zoeken van de literatuur via de Patiënt Intervention Comparison Outcome (PICO)-methode. Het beoordelen van publicaties heeft plaatsgevonden door middel van een vragenlijst - de critical appraisal - en tenslotte het beoordelen van de bewijskracht door middel van de evidence-tabel.

Artikelen van matige of slechte kwaliteit zijn uitgesloten. Na deze selectie zijn de artikelen overgebleven die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. Gegevens ontleend aan 'abstracts' die (nog) niet als volledig artikel zijn gepubliceerd, zijn ter kennisneming genomen, maar hebben geen doorslaggevend gewicht gehad in de formulering van conclusies en aanbevelingen.

### Zoekstrategie

Er is gezocht in Medline en Embase vanaf 2003.

Via de filenamen is beknopt de zoekstrategie te zien.

Med=medline

Emb=embase

Er zijn studietypefilters gebruikt. Zo betekent systrev= systematische reviews en observat =observationale studies

Voor meer informatie over de zoektermen en de evidence tabellen kunt u contact opnemen met IKNL.

Bij elke module staat aangegeven volgens welke methodiek deze is uitgewerkt:

- Consensus based methodiek
- Evidence based methodiek (EBRO)
- Evidence based methodiek (GRADE)

### Consensus based methodiek

#### Methodie

Elke module van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd: de uitgangsvraag en aanbevelingen, de onderbouwing (samenvatting literatuur, referentielijst, conclusies, de overwegingen en de verantwoording).

Consensus based teksten zijn gebaseerd op evidence. Deze evidence is door de werkgroepleden zelf verzameld en verwerkt. Voor consensus based richtlijnteksten is er geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd en worden de artikelen niet methodologisch beoordeeld. Er wordt geen level of evidence toegekend aan de studies en er wordt geen niveau van bewijs toegekend aan de conclusies. De formulering van de conclusie hangt af van de onderliggende artikelen (zie tabel 1 en 2).

Tabel 1. Formulering van conclusies voor diagnostische interventies

Conclusie gebaseerd op	Formulering
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eén systematische review die ten minste enkele diagnostische studies bevat van goede kwaliteit en waarbij voldoende rekening wordt gehouden met de onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.</li> <li>• Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde diagnostische studies van goede kwaliteit</li> </ul> <p>Goede kwaliteit betreft: vergelijking met referentietest, beschrijving indextest en onderzochte populatie, voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten, tevoren gedefinieerde afkapwaarden, blinding van index en referentietest.</p>	Het is aangetoond dat...
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde diagnostische studies van matige kwaliteit.</li> </ul>	Het is aannemelijk dat...

Richtlijn: Cervixcytologie (1.0)

Matige kwaliteit betreft: vergelijking met referentietest, beschrijving indextest en onderzochte populatie, maar niet alle kenmerken die bij goede kwaliteit worden genoemd.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eén diagnostische studie (van goede of matige kwaliteit) of</li> <li>• Niet vergelijkend onderzoek</li> </ul>	Er zijn aanwijzingen dat...
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden)</li> </ul>	De werkgroep is van mening dat...

**Tabel 2. Formulering van conclusies voor therapeutische interventies**

Conclusie gebaseerd op	Formulering
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eén systematische review die ten minste enkele RCT's van goede kwaliteit en met voldoende omvang bevat of</li> <li>• Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde RCT's van goede kwaliteit en voldoende omvang.</li> </ul>	Het is aangetoond dat...
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde RCT's van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of</li> <li>• Twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle onderzoek)</li> </ul>	Het is aannemelijk dat...
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eén RCT van goede kwaliteit en voldoende omvang of</li> <li>• Eén RCT van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle onderzoek) of</li> <li>• Niet vergelijkend onderzoek</li> </ul>	Er zijn aanwijzingen dat...
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)</li> </ul>	De werkgroep is van mening dat...

Methode voor het formuleren van 'Overwegingen'

Naast de conclusies uit de literatuur zijn er andere overwegingen die kunnen meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' in de richtlijntekst. Hierin wordt de context van de dagelijkse praktijk beschreven en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in combinatie met deze overwegingen.

Checklist 'Overwegingen'

Eén of meerdere conclusies leiden tot één aanbeveling. Bij consensus based richtlijnen wordt voor de formulering van de aanbeveling één checklist 'Overwegingen' ingevuld. Deze checklist en de bijbehorende uitleg kunnen ook worden gebruikt bij het schrijven van de overwegingen.

Als een bepaald diagnostisch instrument of bepaalde behandeling volgens de conclusies niet werkzaam is, dient geen gebruik gemaakt te worden van dit diagnostisch instrument of deze behandeling. Overwegingen dragen dan niet bij en worden niet beschreven.

Uitleg items checklist 'overwegingen'

- Klinische relevantie:** bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek
  - ◆ Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie
  - ◆ Consistentie van het beschikbare bewijs uit de verschillende studies
  - ◆ Generaliseerbaarheid
  - ◆ *Voorbeeld: een bepaalde behandeling kan een significante verbetering van symptomen geven die patiënten echter niet als zodanig ervaren, dus klinisch niet relevant*
- Veiligheidsissues:** bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek
  - ◆ Bijwerkingen, risico's of complicaties op korte en lange termijn
  - ◆ Gebruik bij co-morbiditeit / gelijktijdig gebruik medicatie en/of interventie
  - ◆ *Voorbeeld: fysieke comorbiditeit kan bepaalde behandelingen uitsluiten.*
- Patiëntenperspectief:** bepalen door professionals, patiënten en eventueel literatuuronderzoek
  - ◆ Voorkeuren / te verwachten compliance / te verwachten tevredenheid / kwaliteit van leven
  - ◆ *Voorbeeld: diagnostiek of behandeling waarvoor minder ziekenhuisbezoek nodig is; behandeling die makkelijker toe te dienen is; behandeling die sneller effect laat zien*
- Professioneel perspectief:** bepalen door professionals
  - ◆ Kennis en ervaring met technieken/therapie
  - ◆ Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie / tijdsparing of het verlies aan tijd door het invoeren van de interventie
  - ◆ Houding, normen en waarden van de professional
  - ◆ *Voorbeeld: een nieuwe techniek die nog niet alle professionals beheersen.*
- Kosteneffectiviteit:** bepalen door professionals, indien gewenst en mogelijk kosteneffectiviteits-analyse door expert
  - ◆ Kosteneffectiviteit in verhouding tot bestaande ingrepen/behandelingen voor deze ziekte
- Organisatorische factoren:** bepalen door professionals
  - ◆ De beschikbaarheid/aanwezigheid van faciliteiten & medicijnen
  - ◆ De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden / grootte van de verandering in de organisatie-zorgproces / infrastructuur voor implementatie
  - ◆ *Voorbeeld: een bepaalde diagnostiek of behandeling kan alleen in bepaalde centra worden uitgevoerd in verband met de aanwezigheid van faciliteiten zoals een PET scan.*
- Maatschappelijke factoren:** bepalen door professionals
  - ◆ Vergoeding door verzekeraars / Industriële belangen / Ethische overwegingen / Juridische overwegingen / Politieke en strategische consequenties
  - ◆ *Voorbeeld: indien twee behandelingen even effectief zijn waarvan één behandeling wordt vergoed, zal deze laatste behandeling worden aanbevolen.*

**Checklist formuleren van aanbevelingen**

Conclusie	Formulering aanbeveling
-----------	-------------------------

	Effect overwegingen op concept aanbeveling	Classificatie aanbeveling	
Hoge mate van bewijs (het is aangetoond/ aannemelijk)	Versterkt concept aanbeveling of is neutraal	Sterke aanbeveling	Er dient
Hoge mate van bewijs (het is aangetoond/ aannemelijk)	Verzwakt concept aanbeveling	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd
Lage mate van bewijs (er zijn aanwijzingen/ de werkgroep is van mening dat)	Versterkt concept aanbeveling of is neutraal	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd
Lage mate van bewijs (er zijn aanwijzingen /de werkgroep is van mening dat)	Verzwakt concept aanbeveling	Geen aanbeveling	Er kan geen aanbeveling worden gegeven. Optioneel: de werkgroep is van mening dat

#### Methode voor het formuleren van aanbevelingen

In de praktijk kunnen er per uitgangsvraag meerdere conclusies zijn. Indien er meerdere conclusies bij de uitgangsvraag zijn geformuleerd is het van belang de conclusies te prioriteren. De conclusie die het meest van belang is voor het formuleren van de aanbeveling wordt meegenomen in de checklist 'formuleren van aanbevelingen'.

#### **De EBRO-methodiek**

##### Opbouw

Elke module van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd: de uitgangsvraag en aanbevelingen, de onderbouwing (samenvatting literatuur, referentielijst, conclusies en evidence tabellen), de overwegingen en de verantwoording. Voor het evidence based uitwerken van vragen rondom diagnostische interventies hanteren we de EBRO-methodiek, voor therapeutische interventies de GRADE methodiek.

De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

##### Selectie

Aanbevelingen werden gebaseerd op 'beste evidence' en daarom werd naast selectie op relevantie tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht:

1. Meta-analyses en systematische reviews;
2. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's);
3. Niet gerandomiseerde gecontroleerde studies (CCT's).

Waar deze niet voorhanden waren werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek

##### Critical appraisal

De geselecteerde artikelen zijn vervolgens beoordeeld op de kwaliteit van het onderzoek door middel van het invullen van de checklist critical appraisal. Hierbij is het wetenschappelijk bewijs beoordeeld op vertekening (bias) en gegradeerd naar mate van bewijs. In de laatste kolom van de evidence tabellen wordt een samenvatting gegeven van de critical appraisal (zie [bijlage 9 - verwijzing naar evidence tabellen](#)). De mate van bewijskracht en het niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken of paragrafen weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd, is daarbij vermeld.

##### Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht

###### **Tabel 1. Diagnostische tests**

###### **Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht**

A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische test.
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test, en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische test een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie.
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A1 en A2 staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden)

###### **Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs**

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op	Formulering
1	Eén systematische review (A1) of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2	Het is aangetoond dat...
2	Ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Het is aannemelijk dat...
3	Eén onderzoek van niveau A2, B of C	Er zijn aanwijzingen dat...
4	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)	De werkgroep is van mening dat...

##### Methode voor het formuleren van 'Overwegingen'

Naast de evidence uit de literatuur (conclusie) zijn er andere overwegingen die meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden beschreven onder het kopje 'Overwegingen' in de richtlijntekst. Bij de Overwegingen wordt de conclusie (op basis van de literatuur) door de werkgroep leden geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en maken zij een afweging van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. Vervolgens stellen werkgroepleden door middel van discussie (consensusmethode) gezamenlijk de aanbevelingen op. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in combinatie met deze overwegingen.

Voor het gestructureerd en transparant beschrijven van de overwegingen en aanbevelingen is een checklist 'overwegingen' en een checklist 'formuleren van aanbevelingen' opgesteld.

Checklist 'overwegingen'

Eén of meerdere conclusies leidt c.q. leiden tot één aanbeveling. Vul per aanbeveling één checklist 'overwegingen' in. Maak een link naar de ingevulde checklist in het tabblad 'overwegingen' van het betreffende onderwerp.

Als een bepaald diagnostisch instrument of bepaalde behandeling niet werkzaam is dient geen gebruik gemaakt te worden van dit diagnostisch instrument of deze behandeling. Overwegingen zijn dan niet bijdragend en worden niet beschreven.

**Beschrijving welke aspecten van de geselecteerde items 'overwegingen' van belang zijn en hoe:**

- 1. **Klinische relevantie:** ...
- 2. **Veiligheid:** ...
- 3. **Patiënten perspectief:** etc
- 4. **Professioneel perspectief:**
- 5. **Kosteneffectiviteit:**
- 6. **Organisatie:**
- 7. **Maatschappij:**

**Uitleg items checklist 'overwegingen'**

1. **Klinische relevantie:** bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek
  - ◆ Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie
  - ◆ Consistentie van het beschikbare bewijs uit de verschillende studies
  - ◆ Generaliseerbaarheid
  - ◆ *Voorbeeld: een bepaalde behandeling kan een significante verbetering van symptomen geven die patiënten echter niet als zodanig ervaren, dus klinisch niet relevant*
2. **Veiligheidsissues:** bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek
  - ◆ Bijwerkingen, risico's of complicaties op korte en lange termijn
  - ◆ Gebruik bij co-morbiditeit / gelijktijdig gebruik medicatie en/of interventie
  - ◆ *Voorbeeld: fysieke comorbiditeit kan bepaalde behandelingen uitsluiten.*
3. **Patiëntenperspectief:** bepalen door professionals, patiënten en eventueel literatuuronderzoek
  - ◆ Voorkeuren / te verwachten compliance / te verwachten tevredenheid / kwaliteit van leven
  - ◆ *Voorbeeld: diagnostiek of behandeling waarvoor minder ziekenhuisbezoek nodig is; behandeling die makkelijker toe te dienen is; behandeling die sneller effect laat zien*
4. **Professioneel perspectief:** bepalen door professionals
  - ◆ Kennis en ervaring met technieken/therapie
  - ◆ Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie / tijdsbesparing of het verlies aan tijd door het invoeren van de interventie
  - ◆ Houding, normen en waarden van de professional
  - ◆ *Voorbeeld: een nieuwe techniek die nog niet alle professionals beheersen.*
5. **Kosteneffectiviteit:** bepalen door professionals, indien gewenst en mogelijk kosteneffectiviteits-analyse door expert
  - ◆ Kosteneffectiviteit in verhouding tot bestaande ingrepen/behandelingen voor deze ziekte
6. **Organisatorische factoren:** bepalen door professionals
  - ◆ De beschikbaarheid/aanwezigheid van faciliteiten & medicijnen
  - ◆ De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden / grootte van de verandering in het organisatie-zorgproces / infrastructuur voor implementatie
  - ◆ *Voorbeeld: een bepaalde diagnostiek of behandeling kan alleen in bepaalde centra worden uitgevoerd in verband met de aanwezigheid van faciliteiten zoals een PET scan.*
7. **Maatschappelijke factoren:** bepalen door professionals
  - ◆ Vergoeding door verzekeraars / Industriële belangen / Ethische overwegingen / Juridische overwegingen / Politieke en strategische consequenties
  - ◆ *Voorbeeld: indien twee behandelingen even effectief zijn waarvan één behandeling wordt vergoed, zal deze laatste behandeling worden aanbevolen.*

**Checklist formuleren van aanbevelingen**

Niveau van bewijs conclusie	Effect overwegingen op concept aanbeveling	Classificatie aanbeveling	Formulering aanbeveling
1 of 2 Hoge mate van bewijs	Versterkt concept aanbeveling of is neutraal	Sterke aanbeveling	Er dient
1 of 2 Hoge mate van bewijs	Verzwakt concept aanbeveling	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd
3 of 4 Lage mate van bewijs	Versterkt concept aanbeveling of is neutraal	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd
3 of 4 Lage mate van bewijs	Verzwakt concept aanbeveling	Geen aanbeveling	Er kan geen aanbeveling worden gegeven. Optioneel: de werkgroep is van mening dat

Methode voor het formuleren van aanbevelingen

In de praktijk kunnen er per uitgangsvraag meerdere conclusies zijn, met verschillend niveau van bewijs. Indien er meerdere conclusies bij de uitgangsvraag zijn geformuleerd is het van belang de conclusies te prioriteren. Het niveau van bewijs van de conclusie die het meest van belang is voor het formuleren van de aanbeveling wordt meegenomen in de checklist 'formuleren van aanbevelingen'.

**2. zoekverantwoording**

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline en Embase. Daarnaast zijn ook handmatige zoekacties verricht. Ook zijn andere internationale richtlijnen over cervixcytologie geraadpleegd. De periode waarover de literatuur is geraadpleegd, beslaat voor de opgenomen uitgangsvragen ten minste de afgelopen vijf jaar (vaak langer, ca. 15 jaar). De artikelen zijn geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) overwegend Engels- of Nederlandstalige publicaties en (b) gepubliceerd als 'full paper'. De kwaliteit van deze artikelen is door de methodoloog beoordeeld aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsinstrumenten. Een aantal beoordelingsinstrumenten zijn overgenomen uit een Europees Project, het zogeheten CO-Can CPG project. Hierin participeerden elf landen om te komen tot een gezamenlijke standaard voor richtlijnontwikkeling in de oncologische zorg en waar mogelijk, delen van richtlijnen samen te ontwikkelen. Zo is er een instructie voor het zoeken van de literatuur via de Patiënt Intervention Comparison Outcome (PICO)-methode. Het beoordelen van publicaties heeft plaatsgevonden door middel van een vragenlijst - de critical appraisal - en tenslotte het beoordelen van de bewijskracht door middel van de evidence-tabel.

Artikelen van matige of slechte kwaliteit zijn uitgesloten. Na deze selectie zijn de artikelen overgebleven die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. Gegevens ontleend aan 'abstracts' die (nog) niet als volledig artikel zijn gepubliceerd, zijn ter kennisneming genomen, maar hebben geen doorslaggevend gewicht gehad in de formulering van conclusies en aanbevelingen.

**Zoekstrategie**

Er is gezocht in Medline en Embase vanaf 2003.

Via de filenamen is beknopt de zoekstrategie te zien.

Med=medline

Emb=embase

Er zijn studietypefilters gebruikt. Zo betekent systrev= systematische reviews en observat =observationale studies

Voor meer informatie over de zoektermen zie hieronder en de evidence tabellen zie bijlage 3.

**Evidenced based uitgangsvragen****Uitgangsvragen m.b.t keuzetraject**

Achtergrond: In het nieuwe BVO zal de eerste triage plaatsvinden middels onderzoek naar de HPV status, indien nodig gevolgd door cytologisch onderzoek. De vraag is of dit voor vrouwen met klachten (met een indicatie tot onderzoek buiten het BVO) ook de beste strategie is of dat mogelijk toch moet worden gekozen voor primair cytologie evt gecombineerd/ gevolgd door een HPV test

<b>Knelpunt:</b> Bij indicatieve onderzoeken onzekerheid in de keuze van het primair aanvragen van een HPV-test of het primair aanvragen van cytologie?	
Bij indicatieve onderzoeken onzekerheid in de keuze over het primair aanvragen van cytologie met een HPV test in tweede instantie versus het primair aanvragen van cytologie gelijk gecombineerd met een HPV test?	
<b>Uitgangsvraag 1:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dient bij vrouwen met een indicatie tot cervix (cytologisch) onderzoek (P), een cytologisch onderzoek en HPV test tegelijk (I) uitgevoerd te worden in plaats van alleen cytologie (C) voor het diagnosticeren van CIN2+ om betere accuratesse (sens, spec, PPV, NPV, reproduceerbaarheid/vermindering aantal 'Gemiste' gevallen CIN2+) (O) te bereiken?</li> <li>Dient bij vrouwen met een indicatie tot cervix (cytologisch) onderzoek (P), een HPV test (I) uitgevoerd te worden in plaats van alleen cytologie (C) voor het diagnosticeren van CIN2+ om betere accuratesse (sens, spec, PPV, NPV, reproduceerbaarheid/vermindering aantal 'Gemiste' gevallen CIN2+) (O) te bereiken?</li> </ul>	
<b>P</b>	Vrouwen met een indicatie tot cervix (cytologisch) onderzoek (dus met klachten van abnormale fluor zonder duidelijke oorzaak, contactbloedingen, intermenstrueel bloedverlies, postmenopauzaal bloedverlies of patiënten met zichtbare/palpabele afwijkingen van de cervix bij lichamelijk onderzoek)
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Cytologie plus HPV test</li> <li>b. HPV test (evt gevolgd door cytologie)</li> </ul>
<b>C</b>	Cytologie
<b>O</b>	Sensitiviteit/ specificiteit/ PPV/ NPV/ reproduceerbaarheid/ aantal 'gemiste' gevallen CIN2+/andere tumoren (bv endometrium)

**Inclusiecriteria**

<b>Studies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) meta-analyses, systematische reviews, (2) randomised controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT) (3) observationale vergelijkende cohort studies</li> </ul>
<b>Periode (vanaf tot)</b>	1995-nu
<b>Databases:</b>	Medline, Embase, Cochrane (CDSR)
<b>Taal:</b>	Eng. Ned. Dui.

**Vraag 1, pico 2 Verwerking en beoordeling van materiaal voortgekomen uit het bevolkingsonderzoek. - verschillend beoordelen****Zoekstrategie****Pubmed**

- ('Uterine Cervical Neoplasms'[Mesh]) 59912
- "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] 7693
- 1 OR 2 60819
- (HPV AND status) OR (HPV AND positive) 10509
- Interpretation OR knowledge 718233
- 3 AND 4 AND 5 326

**Embase**

- 'uterine cervical neoplasms'/exp OR 'uterine cervical neoplasms'88762
- 'cervical intraepithelial neoplasia'/exp OR 'cervical intraepithelial neoplasia' 13363
- 1 OR 2
- ('hpv'/exp OR hpv AND status) OR ('hpv'/exp OR hpv AND positive) 4511
- Interpretation OR knowledge 722670
- 3 AND 4 AND 5 44

**Knelpunt 2:** Multipel screen protocol  
**PICO**Betrokken experts:  
JvdH, HvdL, OvdH

Achtergrond:

**Huidig multipel screen protocol volgens de tekst in de oude richtlijn: In de volgende gevallen dient een preparaat door meerdere analisten en de patholoog te worden beoordeeld:** (dwz tijdens de primaire beoordeling)

1. Het eerste niet afwijkende preparaat na eerdere *afwijkende* cervixcytologie (*ten minste met een direct verwijsadvies of H6/H7*) of histologie.
2. In geval van beperkte beoordeelbaarheid B3j (aspect cervix 'abnormaal' of 'niet gezien' of niet ingevuld of alle andere vormen van B3 ('onbeoordeelbaar')).
3. Negatieve preparaten bij een expliciet vermelde klinische verdenking op een afwijking zoals contactbloedingen of abnormale portio (mits vermeld onder de rubriek 'klachten').
4. Afwijkende preparaten met een vervolgadvis (H2 of H3); bij voorkeur worden deze preparaten medebeoordeeld door een patholoog.
5. Alle afwijkende preparaten waarop een advies voor doorverwijzing naar een gynaecoloog wordt gegeven (KOPAC advies code 6 en 7).
6. Indien de verwijzing plaatsvindt op basis van twee uitstrijkjes (geringe afwijking met vervolgadvis gevolgd door een vervolguistrijkje) dan dienen bij voorkeur beide uitstrijkjes in samenhang medebeoordeeld te worden door een patholoog.

<b>Knelpunt:</b> Onduidelijkheid over de inzet van het multipel screen protocol bij de herinrichting van het BVO?	
<b>Uitgangsvraag 1:</b> Is er bij cervix cytologisch onderzoek zonder de inzet van dubbele screening een vergelijkbare kwaliteit als bij inzet van het huidig multipel screen protocol?	
<b>P</b>	Cervix cytologisch onderzoek
<b>I</b>	Geen inzet van dubbel screening
<b>C</b>	Huidig multipel screen protocol
<b>O</b>	Kwaliteit: reproduceerbaarheid van de uitslag, aantal fout negatieve en fout positieve uitslagen

**Inclusiecriteria**

<b>Studies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (2) meta-analyses, systematische reviews, (2) randomised controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT) (3) observationele vergelijkende cohort studies met een minimaal aantal van XX patiënten.</li> </ul>
<b>Periode (vanaf tot):</b>	1975
<b>Databases:</b>	Medline, Embase, Cochrane (CDSR)
<b>Taal:</b>	Eng. Ned.

**COS gebruik**

Zoekstrategie

**Pubmed (19 oktober 2015)**

1. computer assisted screening[tiab] 57
2. automated screening[tiab] 473
3. "Diagnosis, Computer-Assisted/instrumentation"[MAJR] 2923
4. "Pattern Recognition, Automated"[MAJR] 26258
5. ("Mass Screening/methods"[Mesh] OR "Mass Screening/standards"[Mesh] ) 35828
6. 1-5 / OR 65256
7. Cervix [tiab] 44429
8. "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[MESH] 7971
9. "Cervix Uteri/pathology"[MAJR] 2913
10. 7 OR 8 OR 9 51996
11. 6 AND 10 848
12. Limit to Eng Dutch 740

**Embase (19 oktober 2015)**

1. 'computer'/exp OR computer AND assisted AND ('screening'/exp OR screening) 17901
2. automated AND ('screening'/exp OR screening) 11788
3. automated AND pattern AND ('recognition'/exp OR recognition) 14165
4. 'mass'/exp OR mass AND ('screening'/exp OR screening) AND standards 1774
5. 1-4/OR 44489
6. Cervix:ab,ti 47989
7. 'cervical intraepithelial neoplasia'/exp OR 'cervical intraepithelial neoplasia' 13865
8. 6 OR 7 58543
9. 5 AND 8 264
10. Limit to Eng Dutch 237

In NL gebruikte systemen: Thinprep Imaging System van Hologic en FocalPoint Slide Profiler van Becton en Dickinson Diagnostics à alleen artikelen geselecteerd welke hiervan gebruik maken

**Uitgangsvraag: Bij patiënten die in aanmerking komen voor screening en op indicatie voor cervixcytologie (P) geeft het gebruik van een Computer Ondersteunde screening (I) (= ThinPrep Imaging System van Hologic of FocalPoint Slide Profiler van Becton en Dickinson Diagnostics) een betere diagnostische accuratesse (O) dan manueel screenen (C)****PICO**

P: cervix cytologie (screening en indicatie)

I: gebruik COS:

- 1. ThinPrep Imaging System (Hologic) vs manueel (I)
- 2. Focal Point Slide Profiler (Becton en Dickinson Diagnostics) vs manueel (I)



C: manueel screenen  
R: colposcopy/biopt  
T: CIN 2+  
O: sensitiviteit, specificiteit, PPV, NPV, aantal gemiste gevallen CIN2+

**Uitgangsvraag: Bij vrouwen met een indicatie voor cytologische screening, geeft SurePath een betere sensitiviteit, specificiteit voor de detectie van CIN2+ dan ThinPrep?**

Keuze type cytologie:

P: cytologisch preparaat van de cervix bij indicatieve onderzoeken  
I: Surepath vs ThinPrep  
R: Colposcopy/biopt  
O: sensitiviteit / specificiteit voor CIN2+/ andere pathologie  
Reproduceerbaarheid (interobserver variabiliteit)

Uitgangsvraag:

Limits: vanaf 1980, Engelse/Nederlandse/Duitse taal  
Pubmed

1. "Cervix Uteri"[Mesh] liquid based cytology 237
2. Thinprep surepath 54
3. Comparison liquid based cytology 552
4. 1-3/OR 823
5. Limit 1980, Eng,Ned, Duits 786

Embase

1. 'cervix uteri'/exp OR 'cervix uteri' 28322
2. Comparison:ab,ti 935946
3. 1 OR 2 963223
4. 'liquid based cytology' 1535
5. 5 3 AND 4 290
6. 'vaginal smear kit'/exp OR 'vaginal smear kit' 130
7. 'thinprep'/exp OR thinprep AND ('surepath'/exp OR 'surepath') 259
8. 5 OR 6 OR 7 529
9. limit Eng Dutch German 506

**Type HPV test**

2 aparte PICO's, omdat 2 patiënten groepen met verder wel dezelfde I/C/O

P1: patiënten met indicatie tot follow-up na (behandeling van) CIN

P2: patiënten met onderzoek op indicatie (obv klachten)

I: overige testen die voldoen aan de WMDP criteria

C: Hybrid Capture 2 (wordt vaak ook in de literatuur gebruikt als gouden standaard)

O: sensitiviteit en specificiteit (relatief tov HC2)

1. Cochrane library: HPV test 2/6

2. pubmed:

Limits: vanaf 1980, Engelse/Nederlandse/Duitse taal

HPV screening test cervical 2877

HPV screening test cervical sensitivity 1045

**EMBASE**

1. 'hvp'/exp OR hvp AND test:ab,ti 5507
2. 'screening test'/exp OR 'screening test' 63740
3. Cervical:ab,ti 208832
4. 1-3/ AND 469
5. Limit 1980-2015 , Eng,Dutch 443

Endnote Library: RL Cervixcytologie type HPV test geselecteerd: 14 artikelen.

**Self sampling in follow-up**

**Uitgangsvraag: Bij patiënten met indicatie tot follow up wegens behandeling van dysplasie wat is de specificiteit/ sensitiviteit/ PPV/ NPV voor CIN2+ van self-sampling vergeleken met sampling door een clinicus?**

Let wel: dit betekent dus altijd een PCR (dus geen HC2 oid)

P: patiënten met indicatie tot follow-up wegens (behandeling van) dysplasie

I: self sampling

C: cytologie evt met HPV co-testing

1. O: sensitiviteit en specificiteit PPV/NPV

Medline via Pubmed

1. "Cervix Uteri"[Mesh] 24331
2. "Uterine Cervical Dysplasia"[Mesh] 3593
3. "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] 7828
4. Cervi\*[tiab] AND dysplasia[tiab] 4244
5. Cervi\*[tiab] AND uteri[tiab] 4788
6. Cervical intraepithelial neoplasia [tiab] 6143
7. 1-6 OR 39316
8. Follow up [tiab] 669610
9. Surveillance [tiab] 115170

## Richtlijn: Cervixcytologie (1.0)

10. "Watchful Waiting"[Mesh] 1454
11. 4 OR 5 OR 6 755151
12. "Diagnostic Self Evaluation"[Mesh] 1214
13. Self[tiab] AND sampling[tiab] 6259
14. Self[tiab] AND collect\*[tiab] 36343
15. 5 OR 6 OR 7 42087
16. 7 AND 11 AND 15 33

(((((("Cervix Uteri"[Mesh]) OR "Uterine Cervical Dysplasia"[Mesh]) OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh]) OR (Cervi\*[tiab] AND dysplasia[tiab])) OR (Cervi\*[tiab] AND uteri[tiab])) OR Cervical intraepithelial neoplasia [tiab])) AND (((Follow up [tiab]) OR Surveillance [tiab]) OR "Watchful Waiting"[Mesh])) AND (((("Diagnostic Self Evaluation"[Mesh]) OR (Self[tiab] AND sampling[tiab])) OR (Self[tiab] AND collect\*[tiab]))

### Embase

1. 'cervix uteri'/exp OR 'cervix uteri' 28559
2. 'cervical intraepithelial neoplasia'/exp OR 'cervical intraepithelial neoplasia' 13609
3. 1 or 2 40505
4. 'followup'/exp OR 'followup' 941839
5. 'active surveillance' 6403
6. 4 OR 5 94648
7. 'self sampling'327
8. 'self'/exp OR self AND collection 9903 /53378
9. 'self evaluation'/exp 22186
10. 7 -9 OR 74216
11. 3 AND 6 AND 10 28

Endnote library: RL Cervixcytologie Self sampling in follow up\_update juli 2015 : 50 referenties

1 relevant artikel

#	Reference	In-or exclusion
1	Taylor et al. A comparison of human papillomavirus testing of clinician-collected and self-collected samples during follow-up after screen-and-treat Int J Cancer 2011	In

### Uitgangsvragen m.b.t Vraag 3.10

Betrokken experts: H. Bulten, J.vd Horst, P. Pothuis/ Moenis

Achtergrond: Bij de indicatieve onderzoeken is de verwachting dat na invoering van het BVO de toestroom van cervix cytologie naar de verschillende laboratoria in het land sterk gaat afnemen. Is er een minimum aantal nummers dat een lab per jaar moet zien om een goede kwaliteit van de uitslagen te kunnen waarborgen?

**Knelpunt:** . Onduidelijkheid over eventuele normen voor het minimale aantal beoordelingen (volumenormen, voor de beoordeling van indicatieve onderzoeken)?

**Uitgangsvraag 1: a.** In een cytologische lab, is er een verschil in reproduceerbaarheid van de uitkomsten bij aan- of afwezigheid van een volumenorm?

b. Zo ja, welke norm moet gehanteerd worden?

<b>P</b>	Cytologisch lab
<b>I</b>	Volumenorm
<b>C</b>	Geen norm
<b>O</b>	Reproduceerbaarheid van de uitkomsten

### Inclusiecriteria

<b>Studies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (1) meta-analyses, systematische reviews,</li> <li>(2) vergelijkende observationele studies</li> </ul>
<b>Periode (vanaf tot):</b>	1990- nu
<b>Databases:</b>	Medline, Embase, Cochrane (CDSR)
<b>Taal:</b>	Eng. Ned.

### Golden hits

1. NHS rapport
- 2.
- 3.

### Uitgangsvragen m.b.t Vraag 3.10

Betrokken experts: H. Bulten, J.vd Horst, P. Pothuis/ Moenis

Achtergrond: Bij de indicatieve onderzoeken is de verwachting dat na invoering van het BVO de toestroom van cervix cytologie naar de verschillende laboratoria in het land sterk gaat afnemen. Is er een minimum aantal nummers dat een lab per jaar moet zien om een goede kwaliteit van de uitslagen te kunnen waarborgen?

**Knelpunt:** . Onduidelijkheid over eventuele normen voor het minimale aantal beoordelingen (volumenormen, voor de beoordeling van indicatieve onderzoeken)?

**Uitgangsvraag 1: a.** In een cytologische lab, is er een verschil in reproduceerbaarheid van de uitkomsten bij aan- of afwezigheid van een volumenorm?

b. Zo ja, welke norm moet gehanteerd worden?

<b>P</b>	Cytologisch lab
<b>I</b>	Volumenorm
<b>C</b>	Geen norm
<b>O</b>	Reproduceerbaarheid van de uitkomsten

### Inclusiecriteria

Richtlijn: Cervixcytologie (1.0)

<b>Studies</b>	• (1) meta-analyses, systematische reviews, (2) vergelijkende observationele studies
<b>Periode (vanaf tot):</b>	1990- nu
<b>Databases:</b>	Medline, Embase, Cochrane (CDSR)
<b>Taal:</b>	Eng. Ned.

**Golden hits**

1. NHS rapport
- 2.
- 3.

**Knelpunt:** Onzekerheid over de follow-up van patiënten die eerder zijn behandeld voor cervicale afwijkingen

**Uitgangsvraag 1:** Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten (O) van (I) in vergelijking met (C) bij (P)?

<b>Patiënten</b>	Vrouwen behandeld aan cervicale afwijkingen (CIN2+)
<b>Interventie(s)</b>	follow-up met co-testing (cytologie+ HrHPV test)
<b>Comparison</b>	follow-up met cytology
<b>Outcome</b>	sensitiviteit, specificiteit voor CIN2+ (evt PPV, NPV, survival?)

**Inclusiecriteria**

<b>Studies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (1) Meta-analyses, systematische reviews,</li> <li>• (2) Randomised controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT)</li> <li>• (3) Observationele vergelijkende cohort studies met geen minimaal aantal patiënten.</li> </ul>
<b>Periode (vanaf tot):</b>	5 jaar terug
<b>Databases:</b>	Medline, Embase, Cochrane (CDSR)
<b>Taal:</b>	Eng. Ned.

2 patiënten populaties:

Uitgangsvraag: bij patiënten die behandeld zijn aan cervicale afwijkingen (CIN2+) dient in de follow up een co-test versus cytologie gedaan te worden om CIN2+ te diagnosticeren?

P1: vrouwen behandeld aan cervicale afwijkingen (CIN2+) en in follow up

I: co-testing (cytologie+ HrHPV test)

C: cytology

R: colposcopy,biopt

T1: CIN2+

O1: sensitiviteit, specificiteit, PPV, NPV

Uitgangsvraag: bij patiënten die niet behandeld zijn voor CIN dient in de follow up een co-test versus cytologie gedaan te worden om CIN2+ te diagnosticeren?

P2: vrouwen met cervicale afwijking CIN1 en in follow up

I: co-testing (cytologie+ HrHPV test)

C: cytology

R: colposcopy,biopt

T2: CIN1

O2: sensitiviteit, specificiteit, PPV, NPV

OID medline:

Patienten

1. terine Cervical Neoplasms/
2. Cervical Intraepithelial Neoplasia/
3. CIN\*.mp.
4. (cervi\* adj5 (cancer\* or tumor\* or tumour\* or malignan\* or neoplas\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or precancer\* or precancer\* or dysplasia)).mp.
5. 1 or 2 or 3 or 4 182976

HPV:

6. HPV.mp.
7. exp Papillomavirus Infections/
8. exp papillomaviridae/
9. papillomavir\*.mp.
10. 6 OR 7 OR 8 OR 9 47862
11. 5 AND 10 19471

Follow up

12. Follow-Up Studies/
13. (follow up or follow-up).mp.
14. surveillance.mp.
15. aftercare/
16. (aftercare or after care of after-care).mp.
17. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 1128985

Cytology

- 18 cytology.mp 44042

Patienten HPV en follow up:

19. 11 AND 17 AND 18 867
20. 19 AND test\*.mp 475

Embase

1. 'cervix uteri'/exp OR 'cervix uteri'
2. 'cervical intraepithelial neoplasia'/exp OR 'cervical intraepithelial neoplasia'

3. Cervix:ab,ti
4. 1-3/OR 71994
5. 'hpv/exp OR hpv
6. 'papillomavirus infections'/exp OR 'papillomavirus infections'
7. 'papillomaviridae'/exp OR 'papillomaviridae'
8. papillomavir\*:ab,ti
9. 5-8/OR 63001
10. 'follow up studies'/exp OR 'follow up studies'
11. 'follow up'/exp OR 'follow up'
12. 'aftercare'/exp OR 'aftercare'
13. Surveillance:ab,ti
14. 10-13/OR 1400242
15. 'cytology'/exp OR 'cytology'
16. Test\*:ab,ti
17. 4 AND 9 AND 14 AND 15 AND 16 929
18. Limit Eng Dutch 867

#### Cochrane

1. MeSH descriptor: [Cervical Intraepithelial Neoplasia] explode all trees
2. MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees
3. 1 OR 2
4. MeSH descriptor: [Papillomavirus Infections] explode all trees
5. MeSH descriptor: [Papillomaviridae] explode all trees
6. HPV
7. 4 OR 5 OR 6
8. MeSH descriptor: [Follow-Up Studies] explode all trees
9. 3 AND 7 AND 8 66

Endnote library: RL Cervixcytologie Follow up studies Obs studies: 1106

#### 3. Evidence tabellen

Klik hier voor de [evidence tabellen](#).

#### 4. Geldigheid

##### Actualisatie

Voorwaarden voor revisie en beoordelingsfrequentie zijn vastgelegd in de richtlijn. De geldigheidstermijn voor de richtlijn (maximaal 5 jaar na vaststelling) wordt vanuit het programmabureau IKNL en vanuit de NVVP bewaakt. Om verscheidene redenen kan actualisatie eerder dan beoogd nodig zijn. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

##### Houderschap

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de wetenschappelijke verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

##### Juridische betekenis van richtlijnen

e richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

#### 5. Algemene gegevens

##### Initiatief

Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP)

##### Autoriserende verenigingen

- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Vereniging Analisten Pathologie (VAP)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)

##### De volgende verenigingen stemmen in met de inhoud

- Leven met Kanker Beweging (vanaf 2016: Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

##### Betrokken verenigingen

- Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- Vereniging Analisten Pathologie (VAP)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Leven met Kanker Beweging (vanaf 2016: Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties)
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

##### Financiering

Deze richtlijn c.q. module is gefinancierd door SKMS (Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten). De inhoud van de richtlijn c.q. module is niet beïnvloed door de financierende instantie.

##### Procesbegeleiding en verantwoording

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg. IKNL draagt bij aan het verbeteren van de zorg rond kanker door het verzamelen van gegevens, het opstellen van richtlijnen, het bewaken van kwaliteit en het faciliteren van samenwerkingsverbanden. Ons doel is de beste zorg voor iedere patiënt.

## Richtlijn: Cervixcytologie (1.0)

IKNL werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast het reviseren van richtlijnen faciliteert IKNL ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen. Een implementatieplan wordt gepubliceerd indien de richtlijn geautoriseerd beschikbaar is (naar verwachting juni 2016).

De kwaliteit van ontwikkelen, implementeren en evalueren van evidence en consensus based richtlijnen waarborgt IKNL door aan te sluiten bij de criteria opgesteld in de Leidraad voor kwaliteitsstandaarden, AGREE II en de Medisch specialistische richtlijnen 2.0.

### 6. Doel en doelgroep

#### Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is voor het uitvoeren van cervixcytologisch onderzoek buiten het bevolkingsonderzoek en besteed aandacht aan de beoordeling en kwaliteitscriteria voor de uitvoering van het cervixcytologisch- en moleculairbiologisch onderzoek (HPV-test). De richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek, de behandeling en de follow-up van patiënten met voorstadia van cervixcarcinoom. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen ter bevordering van de implementatie van deze richtlijn.

Specifieke doelen van deze richtlijn voor cervixcytologie zijn:

- Streven naar uniformiteit in uitvoering, beoordeling en verslaglegging
- randvoorwaarden voor laboratoria en testen benoemen
- multidisciplinariteit;
- relatie met andere richtlijnen; sporen met andere richtlijnen
- relatie met bevolkingsonderzoek.

#### Doelpopulatie

De doelpopulatie zijn alle vrouwen met klachten die verband kunnen houden met afwijkingen aan de baarmoederhals. Een specifieke doelgroep vormen vrouwen in de leeftijdsrange (30-65 jaar) van het bevolkingsonderzoek, bij wie juist geen klachten worden verondersteld maar die wel via een positieve risicotest (hrHPV) een (of meer) cervixcytologisch(e) onderzoek(ingen) zullen ondergaan.

#### Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten waarbij cervixcytologie wordt uitgevoerd, zoals pathologen, moleculair biologen in de pathologie, gynaecologen, huisartsen, analisten, en patiëntenorganisaties.

### 7. Samenstelling werkgroep

Kerngroep	Functie	Instelling	Afgevaardigd door
dr. J.C. van der Linden, Hans, voorzitter	Patholoog	Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch	NVVP
dr. R.L.M. Bekkers, Ruud	Gynaecologisch oncoloog	Radboudumc, Nijmegen	NVOG
dr. H. Bulten, Hans	Patholoog	Radboudumc, Nijmegen	NVVP
dr. W.A. ter Harmsel, Bram	Gynaecoloog	Roosevelt Kliniek, Leiden	NVOG
mw. drs. J. van der Horst, Judith	Patholoog i.o.	Radboudumc, Nijmegen	NVVP
Prof. dr. F.J. van Kemenade, Folkert	Patholoog	Erasmus MC	NVVP
mw. L. Moenis, Liselore	Cytologisch analist	Symbiant, Alkmaar	VAP
Mw. P. Pothuis, Petra	Cytologisch analist	LCPL, Rijswijk	VAP
prof. dr. R.H.M. Verheijen, René	Gynaecologisch oncoloog	UMC Utrecht, Utrecht	NVOG
dr. Tj. Wiersma, Tjerk	Huisarts	NHG	NHG
Dr. A.J.C. van den Brule, Adriaan	Klinisch moleculair bioloog	Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch	NVVP
Ing. P. Seegers, Paul	Adviseur en beheerder landelijke protocollen	Stichting PALGA	NVVP
Dr.A.G. Siebers, Bert	Postdoc onderzoeker	Radboudumc, Nijmegen	NVVP
mw. dr. A.M. Uytendal, Anne	Patholoog	VUMC, Amsterdam	NVVP
<b>Klankbordleden</b>			
mw. drs. Ing. E. Brouwer, Esther	Programma- medewerker kwaliteit	RIVM	
Mw. dr. M.C.W. Feltkamp, Mariet	Medisch viroloog	LUMC, Leiden	NVMM
<b>IKNL</b>			
mw. S. Janssen-van Dijk, Sandra	Secretaresse	IKNL	
mw. drs. A.Y. Steutel, Anne	Adviseur richtlijnen	IKNL	
Mw. dr. O. van der Hel, Olga	Literatuuronderzoeker	IKNL	
R.W.M. Vernooij, Robin	Literatuuronderzoeker	IKNL	

### 8. Belangenverklaring

Aan alle werkgroepleden is gevraagd een belangenverklaring in te vullen, waarin ze hun banden met de farmaceutische en andere industrie aangeven bij de start en opnieuw bij het eind van het richtlijntraject.

Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door conflicterende belangen te minimaliseren zijn de leden van werkgroep gemandateerd door de wetenschappelijke verenigingen.

Alle werkgroepleden hebben bij aanvang en bij de afronding van het richtlijn traject een belangenverklaring ingevuld. Hiermee geven de werkgroepleden aan onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Potentiële conflicterende belangen zijn besproken. Waar nodig zijn werkgroepleden met belangenverstrengeling vervangen door een ander gemandateerd werkgroeplid. De bevindingen zijn schriftelijke vastgelegd in de belangenverklaring en opvraagbaar via [info@iknl.nl](mailto:info@iknl.nl).

### 9. Inbreng patiëntenperspectief

Bij de ontwikkeling van deze richtlijn is in overleg met de Leven met Kanker Beweging en Stichting Olijf afstemming bereikt ten aanzien van de inbreng patiëntenperspectief. Hierbij is afgesproken dat er geen afvaardiging vanuit deze organisaties in de werkgroep zal zijn, maar dat zij wel benaderd zullen worden om input te leveren gedurende dit project.

## Richtlijn: Cervixcytologie (1.0)

Deze input is nodig voor de ontwikkeling van kwalitatief goede richtlijnen. Goede zorg voldoet immers aan de wensen en eisen van zowel zorgverlener als patiënt.

Door middel van onderstaande werkwijze is informatie verkregen en zijn de belangen van de patiënt meegenomen:

- Via de Leven met Kanker Beweging (Nederlandse federatie van kankerpatiëntenorganisaties) en lidorganisaties is een enquête gehouden voor het inventariseren van de knelpunten.
- De Leven met Kanker Beweging is geconsulteerd in de externe commentaarronde. Het commentaar van de LMK en de wijze waarop hiermee is omgegaan is opgenomen in bijlage 16.
- De Leven met Kankerbeweging zal worden gevraagd in te stemmen met de inhoud van deze richtlijn.

### 10. Implementatie

Bevorderen van het toepassen van de richtlijn in de praktijk begint met een brede bekendmaking en verspreiding van de richtlijn.

Bij verdere implementatie gaat het om gerichte interventies om te bevorderen dat professionals de nieuwe kennis en kunde opnemen in hun routines van de oncologische en palliatieve zorgpraktijk, inclusief borging daarvan.

Als onderdeel van elke richtlijn stelt IKNL een implementatieplan op.

Activiteiten en interventies voor verspreiding en implementatie vinden zowel op landelijk als regionaal niveau plaats. Deze kunnen eventueel ook op maat gemaakt worden per instelling of specialisme. Informatie hierover is te vinden op [www.iknl.nl/opleidingen](http://www.iknl.nl/opleidingen).

Het implementatieplan is een belangrijk hulpmiddel om effectief de aanbevelingen uit deze richtlijn te implementeren voor de verschillende disciplines. De werkgroep is nog bezig met het opstellen van het implementatieplan en dit zal worden gepubliceerd als de richtlijn geautoriseerd beschikbaar is (naar verwachting eind 2016).

### 11. Evaluatie

Tijdens de ontwikkeling van evidence based richtlijnen worden indicatoren voor de evaluatie van de aanbevelingen in de richtlijn opgesteld.

Een evaluatieplan, met de indicatoren, wordt gepubliceerd indien de richtlijn geautoriseerd beschikbaar is (naar verwachting eind 2016).

### 12. Samenvatting knelpunteninventarisatie

Klik hier voor de [samenvatting](#).

### 13. Laboratoriumformulieren

Laboratoriumformulier Bevolkingsonderzoek (BVO) (klik hier voor [de bijlage](#)).

Laboratoriumformulier indicatieve uitstrijken (klik hier voor [de bijlage](#)).

### 14. Venn diagram



## Richtlijn: Cervixcytologie (1.0)

Venn diagram ter verduidelijking van de begrippen 'verslaglegging' versus 'rapportage' zoals gebruikt in deze richtlijn.

### 15. Versiebeheer bij wijzigingen

Bij wijzigingen in een rapportage, zal, na autoriseren, de rapportage (in excerpt vorm) in PALGA centraal worden opgeslagen. In deze centrale landelijke databank van het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) is geen versiebeheer: een nieuwe versie van het verslag zal daarom altijd tot 'overschrijven' van hetzelfde nummer leiden. De 'nieuwere versie' zal hierbij de 'oude versie' overschrijven. Voor kwaliteitsborging is het dergelijk 'overschrijven' van opeenvolgende rapportages ongewenst (ook al is er in het laboratorium zelf wél versiebeheer).

Een laboratorium dient daarom rekening te houden met het feit dat in geval van herbeoordelingen van cervixcytologisch onderzoek rapportage zodanig en transparant dient te gebeuren dat er 'centraal' altijd duidelijkheid is omtrent de oorspronkelijke versie en de latere, vervangende versie van een rapportage. Met andere woorden: bij een wijziging dient men er altijd voor te zorgen dat de originele rapportage toegankelijk blijft. Dit geldt ook voor de oorspronkelijke PALGA termen.

Bij het herscreende preparaat dient, indien de nieuwe beoordeling tot een andere conclusie leidt, dit als een (KO)PAC of Papklasse vermeld te worden in de diagnoseregels van het oorspronkelijke preparaat, gevolgd door PALGA termen 'revisie intern discordant' (in geval van discrepantie) respectievelijk 'revisie intern concordant'.

Het gaat erom dat dergelijke informatie consistent en uniform wordt ingevoerd zodat zoekvragen, die deze informatie rubriceren, optimaal resultaat opleveren.

Ten gevolge van het ontbreken van versiebeheer in de PALGA databank (PIDB) dient bij revisie van cervixcytologie het oorspronkelijke rapport beperkt gewijzigd te worden zodat de oorspronkelijke diagnose en conclusie achterhaalbaar blijft in PIDB. Het opnieuw verzenden van een gereviseerde uitslag naar de aanvrager wordt afgeraden, tenzij de aanvrager daar expliciet om verzoekt. Voor gereviseerde cervixcytologische onderzoeken dient in dergelijke gevallen een 'disclaimer' te worden opgenomen, waarbij de onvermijdelijke vooringenomenheid in het beoordelen, de waarde van de nieuwe conclusie relatieveert (bijvoorbeeld: 'Bij herbeoordelen treedt inherente vooringenomenheid op, omdat de follow-up bekend is. Men dient hier rekening mee te houden').

Het oorspronkelijke rapport dient behouden te blijven, inclusief de oorspronkelijke PALGA termen op regel D1. In de vierde PALGA-regel kan het resultaat van de herscreeningswijziging worden weergegeven, bijvoorbeeld: cervix\*uitstrijk\*systeem\*revisie intern discordant of revisie extern discordant\*pap klasse.

### 16. Commentaarrronde

Op 10 januari 2016 is de richtlijn Cervixcytologie aangeboden voor commentaar naar betrokken verenigingen en relevante landelijke en regionale werkgroepen/netwerken.. De termijn om hierop te reageren, liep tot 10 maart 2016. De ontvangen commentaren zijn daarna op 24 maart 2016 in de richtlijnwerkgroep besproken. De werkgroep heeft bekeken of en hoe commentaren aanleiding gaven tot wijziging van de oorspronkelijke (concept) tekst. In totaal hebben 36 respondenten inhoudelijk gereageerd op één of meer van de (concept) gereviseerde modules . Deze respondenten zijn als volgt verdeeld over de verschillende beroepsgroepen:

Beroepsgroepen/wetenschappelijke verenigingen		
NVVP	Werkgroep cytologie	10
	CMDP subcie HPV	
NVOG		
NVMM		
VAP		2
NHG		3
NVDA		1
Bevolkingsonderzoek		3
RIVM		2
<b>Diversen</b>		
Leven met kankerbeweging/st. Olijf/st. NPCF		2
NVZ		1
Nefarma		1

De respondenten die hooguit persoonlijke gegevens invulden (zonder inhoudelijk commentaar te geven) en dubbelleningen (respondenten die meermaals opnieuw begonnen aan het invullen) zijn verwijderd.

Aan de overige respondenten is een overzicht teruggekoppeld met de reacties op de geleverde commentaren. De commentaren zijn al dan niet overgenomen. Op 7 april 2016 heeft de werkgroep de richtlijn inhoudelijk vastgesteld. De definitieve tekst van de richtlijn is daarna ter autorisatie aangeboden aan de betrokken verenigingen/organisaties.

Klik hier voor het [binnengekomen commentaar](#) op concept richtlijn Cervixcytologie.

### 17. KOPAC-B Codering

Tabel 1. KOPAC-B-codering

	<b>K</b>	<b>O</b>	<b>P</b>	<b>A</b>	<b>C</b>
	<b>K</b> ompositie	<b>O</b> ntstekings verschijnselen	<b>P</b> laveiselepitheel	<b>A</b> ndere afwijkingen endometrium	<b>C</b> ilinderepitheel endocervix
<b>0</b>	Onvoldoende	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
<b>1</b>	Endocervicale cellen	Virusinfectie	Geen afwijkingen	Geen andere afwijkingen	Geen afwijkingen
<b>2</b>	Squameus metaplastische (sm) cellen	Trichomonas vaginalis	Abnormale plaveiselcellen	Epiteelatrofie	Geen endocervicaal epitheel
<b>3</b>	Endometrium (em)	Bacteriële infectie	Atypische squameuze metaplasie	Atypische reparatie reactie	Enkele atypische endocervicale cellen
<b>4</b>	ec + sm cellen	Candida albicans	Geringe dysplasie	Geringe atypie endometrium	Geringe atypie endocervicaal epitheel
<b>5</b>	ec + em cellen	Gardnerella vaginalis	Matige dysplasie	Matige atypie endometrium	Matige atypie endocervicaal epitheel
<b>6</b>	sm + em cellen	Geen tekenen van ontsteking	Ernstige dysplasie	Ernstige atypie endometrium	Ernstige atypie endocervicaal epitheel
<b>7</b>	ec + sm + em cellen	Actinomyces	Carcinoma in situ	Adenocarcinoom endometrium	Adenocarcinoma in situ
<b>8</b>	Alleen plaveiselcellen	Chlamydia	n.v.t.	Metastase maligne tumor	n.v.t.
<b>9</b>	n.v.t.	Aspecifieke ontsteking	Plaveiselcelcarcinoom	Andere maligne tumor	Adenocarcinoom van de endocervix

Richtlijn: Cervixcytologie (1.0)

18. KOPAC-B Extra codes

**Tabel 2. KOPAC-B Extra codes**

Code	Schermttekst	Uitslagtekst
03	koilocytose	Er wordt koilocytose gezien
05	herpes virus	Celbeeld passend bij herpes virus
14	bestralingseffect	Celbeeld passend bij bestralingseffect
15	abnormale cellen	Er worden niet nader te duiden atypische / abnormale cellen aangetroffen, waarbij een hooggradige afwijking niet kan worden uitgesloten
18	psammoma bodies	Er worden psammoma bodies aangetroffen
23	endometr. postmeno	Er worden endometriumcellen aangetroffen in de postmenopauze

19. Conversie KOPAC-B, Pap en Bethesda

**Tabel 3. Conversie KOPAC-B, Papanicolaou (Pap) en Bethesda**

KOPAC-B	Papanicolaou (Pap)	Bethesda 2001
K0	Pap 0	Inadequaet
P1, C1-2, A1-2	Pap 1	Negatief voor intra-epitheliale neoplasie
P 2-3; A3	Pap 2	ASC-US
C 3	Pap 2	AGC endocervicaal
C 4 - 5	Pap 3a1	AGC endocervicaal
P4	Pap 3a1	LSIL
P5	Pap 3a2	HSIL (* ASC-H)
A4-5	Pap 3a2	AGC endometrium
C6, A6	Pap 3b	AGC neoplasie
P6	Pap 3b	HSIL
C7	Pap 4	AIS
P7	Pap 4	HSIL
P9, A7-8-9, C9	Pap 5	Invasief carcinoom
P1, C1-5, A1-3 in combinatie met EX 15	Pap3a2	ASC-H

ASC-US: atypische squameuze cellen van onbekende betekenis

ASC-H: atypische squameuze cellen waarbij HSIL niet kan worden uitgesloten

AGC: atypische glandulaire cellen

LSIL: laaggradige squameuze intra-epitheliale neoplasie

HSIL: hooggradige squameuze intra-epitheliale neoplasie

AIS: adenocarcinoma in situ

20. Kritische performance indicatoren

**Tabel 1. Kritische performance indicatoren voor laboratoria die met deze richtlijn werken**

Parameter	ja / nee	norm	opmerking
ISO accreditatie		verplicht uiterlijk 2017	
bij COS gebruik: deelgenomen aan validatie?	ja/nee	noem datum en toon NVVP brief	
aantal klachten ontvangen over afgelopen jaar	noem aantal		
doorloop triagecytologie BVO	% < 5 werkdagen of 7 kal dagen	>90% binnen 5 werkdagen	
Bij gebruik hrHPV test: noem type test			
Carcinoom audit verricht afgelopen jaar	ja/nee	% wel verricht BVO cytologie of hrHPV test, maar niet afwijkend /aantal carcinomen	
Deelname validatie triage cytologie	ja/nee	norm bandbreedte tussen 25-45% afwijkend	



