

## **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.

**Knelpunt:** 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?

#### **Uitgangsvraag 1:**

- Dient bij vrouwen met een indicatie tot cervix (cytologisch) onderzoek (P), een

	<p>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?</p> <ul style="list-style-type: none"> <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,</li> <li>(2) randomised controlled trials (RCT),</li> <li>controlled clinical trials (CCT) (3)</li> <li>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

1. 'uterine cervical neoplasms'/exp OR 'uterine cervical neoplasms'88762
2. 'cervical intraepithelial neoplasia'/exp OR 'cervical intraepithelial neoplasia' 13363
3. 1 OR 2
4. ('hpv'/exp OR hpv AND status) OR ('hpv'/exp OR hpv AND positive) 4511
5. Interpretation OR knowledge 722670
6. 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 verwijzadvies 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 vervolguitsrijkje) 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</li> </ul>
----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	(CCT) (3) observationele vergelijkende cohort studies met een minimaal aantal van XX patiënten.
<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 Ondersteunende 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 (Hologenic) 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. 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. 'hpv'/exp OR hpv 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

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
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, (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

<b>1. NHS rapport</b>
<b>2.</b>
<b>3.</b>

## 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?

<b>Knelpunt:</b> . Onduidelijkheid over eventuele normen voor het minimale aantal beoordelingen (volumenormen, voor de beoordeling van indicatieve onderzoeken)?	
<b>Uitgangsvraag 1: a.</b> 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, (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

<b>1. NHS rapport</b>
<b>2.</b>
<b>3.</b>

<b>Knelpunt:</b> Onzekerheid over de follow-up van patiënten die eerder zijn behandeld voor cervicale afwijkingen	
<b>Uitgangsvraag 1:</b> 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) Observationale 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

OVID medline:

Patienten

1. 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