

5. DE WETENSCHAPPELIJKE RICHTLIJN VOOR THERAPEUTISCHE OPVOLGING

5.1. Inleiding

Deze richtlijn is het resultaat van een nationale/Belgische aangepaste Delphi-procedure. Deze aanpak kreeg de voorkeur om pragmatische redenen: gezien het krappe tijdschema voor de HPV-implementatie waren formele klinische richtlijnen volgens AGREE in eerste lijn niet haalbaar. Dit kan worden toegepast voor de eerste herziening (die binnenkort kan volgen).

Een eerste ontwerp werd opgesteld door 5 colposcopievertegenwoordigers (2 uit Brussel, 1 uit Wallonië en 2 uit Vlaanderen). Dit ontwerp werd in een aangepaste Delphi-procedure naar 36 Belgische gynaecologen met expertise in colposcopie verzonden, met een vooraf vastgestelde consensusdrempel van 70%. Er was >80% overeenstemming voor alle aspecten uit onderstaande richtlijn, behalve voor 5.2.2 en 5.2.7, waar de consensus 70% was.

De risicodrempels voor doorverwijzing naar colposcopie (>10% onmiddellijk risico op CIN3+) zijn vastgesteld in overleg met Sciensano (28).

De richtlijnen zijn gebaseerd op de huidige risico-gebaseerde richtlijnen van de ASCCP (19), de Canadian Partnership against Cancer (29), de Australian Guideline (30) en de richtlijnen van de EFC (31, 32). Het gebrek aan Belgische gegevens is een ernstige beperking voor de implementatie van deze richtlijnen voor de Belgische bevolking. Er moet dringend een HPV-vaccinregister worden opgezet dat gekoppeld is aan screeningsgegevens en het kankerregister. Deze gekoppelde gegevens moeten de evidence-based en data-gedreven ontwikkeling van richtlijnen vergemakkelijken.

Momenteel is er geen andere opvolging voor de gevaccineerde en niet-gevaccineerde cohorten. Screening in de gevaccineerde cohorten blijft aangewezen.

Opmerking: in het document wordt de term LEEP ('Loop Electrosurgical Excision Procedure') gebruikt. Dit is hetzelfde als LLETZ ('Large Loop Excision of the Transformation Zone') voor een conisatieprocedure met resectie van de transformatiezone.

5.2. Richtlijn na colposcopie (alle leeftijden)

5.2.1. Reden voor colposcopie: hrHPV-positief met als resultaat van de reflexcytologie NILM/ASC-US/LSIL; resultaat van colposcopie: CIN0/CIN1

- HPV-test na 1 jaar, met reflexcytologie indien HPV-positief
 - HPV-16/18-positief: herhaal colposcopie
 - hrHPV-niet-16/18-positief:
 - reflexcytologie is ASC-H of HSIL: herhaal colposcopie
 - reflexcytologie is NILM/ASC-US/LSIL: herhaal colposcopie om de 2 jaar zolang hrHPV-positief (met laaggradige cytologie); elk jaar in geval van transformatiezone type 3 (TZ3)
 - **2 x HPV-negatief (jaarlijks) vóór** terugkeer naar routinescreening (d.w.z. nieuwe test na 5 jaar)

FIGUUR 5: AFBEELDING HRHPV-POSITIEVEN MET REFLEXCYTOLOGIE NILM/ASC-US/LSIL;
RESULTAAT VAN COLPOSCOPIE: CIN0/CIN1



**5.2.2. Reden voor colposcopie: ASC-H/HSIL;
resultaat van colposcopie: CIN0/CIN1**

- Cytologie herzien
- VaIN/uVIN/vHSIL/PaIN/AIN uitsluiten
- Indien uitlokkende factor aanwezig (zoals ernstige atrofie, cervicitis): oorzaak behandelen en colposcopie herhalen binnen 3 maanden
- Indien al het bovenstaande negatief is:
 - Herhaal colposcopie en HPV-test met reflexcytologie binnen 6 maanden, indien zwangerschapswens of doorverwijzingscytologie ASC-H
 - Diagnostische Conus is aanvaardbaar voor doorverwijzingscytologie HSIL, als de kinderwens vervuld is of bij transformatiezone type 3
 - LEEP is aangewezen bij aanhoudende discrepantie gedurende 6 maanden (aanhoudende HSIL met negatief colposcopieresultaat)

FIGUUR 6: AFBEELDING ASC-H/HSIL; RESULTAAT VAN COLPOSCOPIE: CIN0/CIN1



• **Indien alles negatief:**

Colposcopie en HPV-test met reflexcytologie binnen 6 maanden, bij zwangerschapswens of ASC-H
Diagnostische conus is aanvaardbaar bij HSIL als de kinderwens vervuld is of bij TZ3
LEEP is aangewezen bij aanhoudende discrepantie gedurende 6 maanden

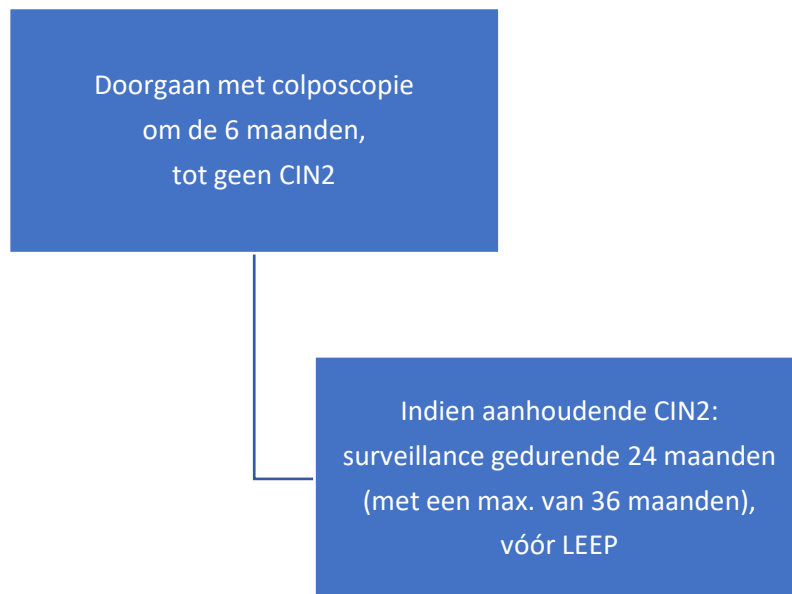
5.2.3. Resultaat van colposcopie: CIN2; < 30 jaar (of > 30 jaar met zwangerschapswens)

Conservatieve behandeling indien transformatiezone type 1 of 2, en histologische diagnose enkel CIN2:

- Doorgaan met colposcopie om de 6 maanden tot geen CIN2 meer wordt vastgesteld
- Indien aanhoudende CIN2: surveillance geadviseerd gedurende 24 maanden (met een absoluut maximum van 36 maanden), vóór LEEP

FIGUUR 7: AFBEELDING RESULTAAT VAN COLPOSCOPIE: CIN2; < 30 JAAR (OF > 30 JAAR MET ZWANGERSCHAPSWENS)

Alleen indien transformatiezone type 1 of 2 en histologische diagnose enkel CIN2



5.2.4. Resultaat van colposcopie: CIN2/CIN3; tijdens zwangerschap

- Er wordt geen LEEP uitgevoerd, tenzij er sprake is van invasieve ziekte
- Herhaal colposcopie om de 12 tot 24 weken, tijdens de zwangerschap
- Colposcopie 6-8 weken post partum uitvoeren, vóór LEEP

5.2.5. Opvolging bij hrHPV-positieve immuungecompromitteerde patiënten

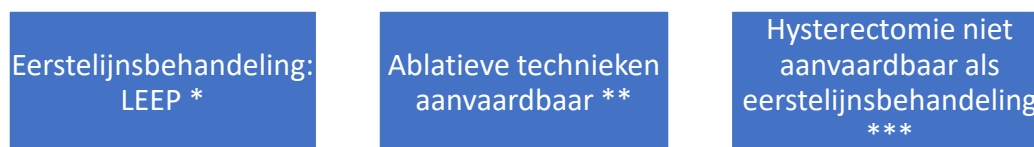
- Opvolging met HPV-test met reflexcytologie om de 6 maanden in plaats van 12 maanden
- De indicaties voor behandeling van hooggradige laesies zijn dezelfde als voor patiënten zonder immuundeficiëntie (zie boven)

5.2.6. CIN2/CIN3-diagnose

5.2.6.1. Behandeling van CIN2 (< 30 jaar) / CIN3

- Eerstelijnsbehandeling: lis-excisie (LEEP) onder plaatselijke verdoving indien mogelijk en altijd onder direct colposcopisch zicht
- Ablatieve technieken:
 - Cryotherapie en laserverdamping zijn aanvaardbaar indien:
 - uitgevoerd onder colposcopische begeleiding, en
 - TZ-type 1, en
 - Laesie is < 75% van de totale oppervlakte, en
 - Geen vermoeden van glandulaire laesie, en
 - Geen vermoeden van invasie, en
 - Geen dispariteit tussen cytologie en histologie, en
 - Geen eerdere behandeling
 - Voorlichting van de patiënt over een groter herhalingsrisico en het ontbreken van verder histologisch onderzoek van geablateerd weefsel
 - Niet aanbevolen bij patiënten met immuundeficiëntie
- Hysterectomie is NIET aanvaardbaar als eerstelijnsbehandeling voor CIN, tenzij er andere indicaties voor hysterectomie aanwezig zijn

FIGUUR 8: AFBEELDING BEHANDELING VAN CIN2/CIN3



****Onder plaatselijke verdoving indien mogelijk en altijd onder direct colposcopisch zicht***

*****Cryotherapie en laserverdamping zijn aanvaardbaar indien:***

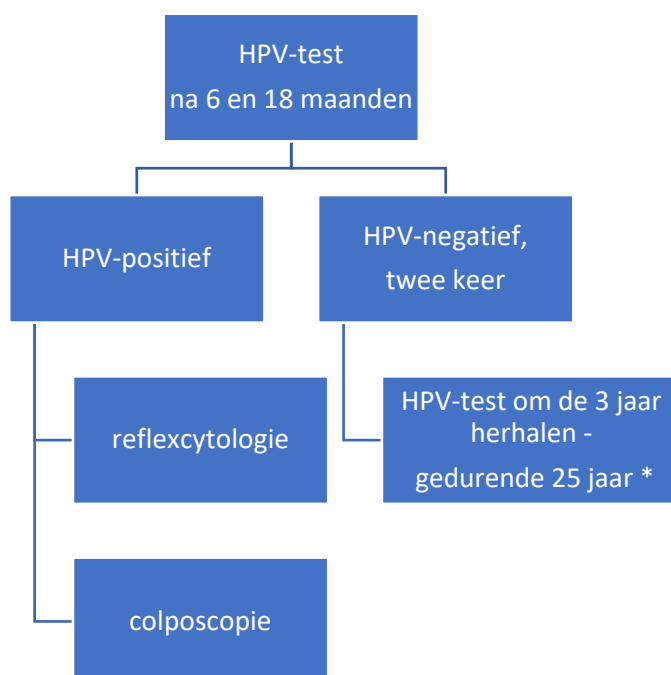
- *uitgevoerd onder colposcopische begeleiding, en*
- *TZ-type 1, en*
- *Laesies zijn < 75% van de totale oppervlakte, en*
- *Geen vermoeden van glandulaire laesie, en*
- *Geen vermoeden van invasie, en*
- *Geen dispariteit tussen cytologie en histologie, en*
- *Geen eerdere behandeling*
- *Voorlichting van de patiënt over een groter herhalingsrisico en het ontbreken van verder histologisch onderzoek van geablateerd weefsel*
- *Niet aanbevolen bij patiënten met immuundeficiëntie*

****** Hysterectomie is NIET aanvaardbaar als eerstelijnsbehandeling voor CIN, tenzij er andere indicaties voor hysterectomie aanwezig zijn***

5.2.6.2. Opvolging na behandeling van CIN2/CIN3

- HPV-test na 6 en 18 maanden, met reflexcytologie als de hrHPV-test positief is; colposcopie voor elk hrHPV-positief resultaat
- Indien 2 x HPV-negatief: HPV-gebaseerde opvolging om de **3 jaar** herhalen - gedurende 25 jaar
- Opvolging moet worden voortgezet tot na de leeftijd van 65 jaar om 25 jaar opvolging na de behandeling te voltooien
- Indien er na de behandeling geen opvolging heeft plaatsgevonden: 2 x negatieve HPV-test (jaarlijks) vóór terugkeer naar HPV-gebaseerde opvolging om de 3 jaar (gedurende 25 jaar)

FIGUUR 9: AFBEELDING OPVOLGING NA BEHANDELING VAN CIN2/CIN3



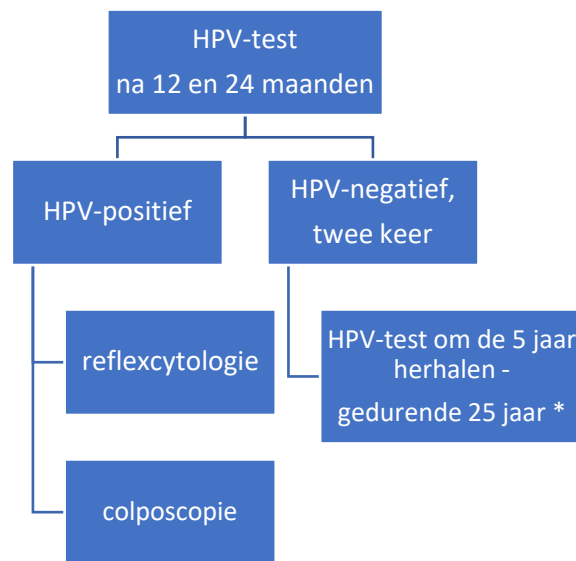
**Opvolging moet worden voortgezet tot na de leeftijd van 65 jaar om 25 jaar opvolging na de behandeling te voltooien*

Indien er na de behandeling geen opvolging heeft plaatsgevonden: 2 x negatieve HPV-test vóór terugkeer naar HPV-gebaseerde opvolging om de 3 jaar

5.2.6.3. Opvolging na totale hysterectomie (d.w.z. verwijdering van de baarmoederhals); met CIN2/CIN3 aanwezig in het resectiespecimen

- HPV-test na 12 en 24 maanden
- Colposcopie-indicatie volgens het bovenstaande (= colposcopie voor elk hrHPV-positief resultaat (5.2.6.2 + 5.2.1))
- gevolgd door 5-jaarlijkse HPV-gebaseerde opvolging (voorkeur)
- Opvolging moet worden voortgezet tot na de leeftijd van 65 jaar om 25 jaar opvolging na de behandeling te voltooien

FIGUUR 10: AFBEELDING OPVOLGING NA TOTALE HYSTERECTOMIE VOOR CIN2/CIN3



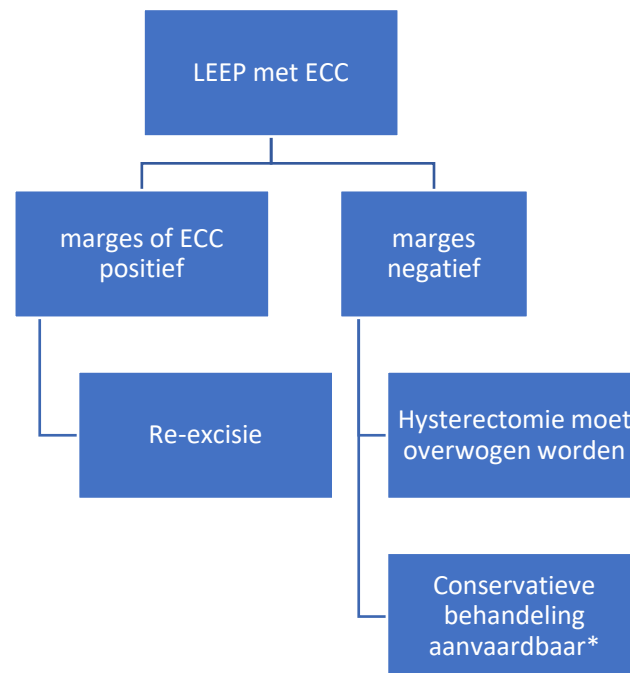
**Opvolging moet worden voortgezet tot na de leeftijd van 65 jaar om 25 jaar opvolging na de behandeling te voltooien*

5.2.7. Adenocarcinoom in situ (AIS)

5.2.7.1. Behandeling van AIS

- Conisatie met endocervicale curettage (ECC):
 - positieve marges / positieve curettage: re-excisie
 - Negatieve marges:
 - Hysterectomie moet worden overwogen
 - Conservatieve behandeling voornamelijk aanvaardbaar, indien
 - Zwangerschapswens
 - Voorkeur van de patiënt
 - De patiënt strikte opvolging aanvaardt (zie hieronder)
 - Aanwezigheid van een onderliggende aandoening die een operatie riskant maakt

FIGUUR 11: AFBEELDING BEHANDELING VAN AIS



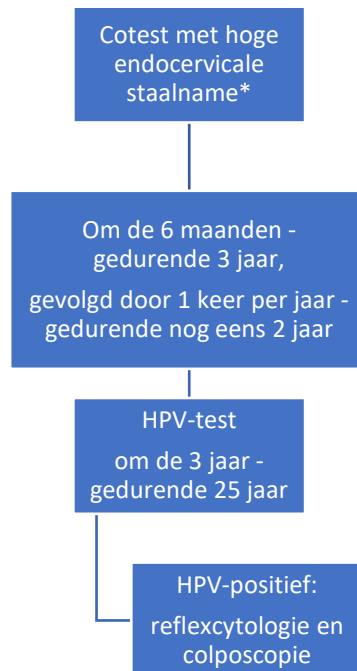
**Conservatieve behandeling voornamelijk aanvaardbaar, indien*

- *Zwangerschapswens*
- *Voorkeur van de patiënt*
- *De patiënt strikte opvolging aanvaardt (zie hieronder)*
- *Aanwezigheid van een onderliggende aandoening die een operatie riskant maakt*

5.2.7.2. Opvolging na LEEP voor AIS

- Cotest met hoge endocervicale staalname (aanvullend endocervicaal borstelen)
 - om de 6 maanden - gedurende 3 jaar, gevolgd door 1 keer per jaar - gedurende nog eens 2 jaar
 - gevolgd door HPV-gebaseerde testen, met reflexcytologie indien HPV-positief
 - om de 3 jaar - gedurende 25 jaar
- Colposcopie voor elk afwijkend resultaat

FIGUUR 12: AFBEELDING OPVOLGING NA LEEP VOOR AIS

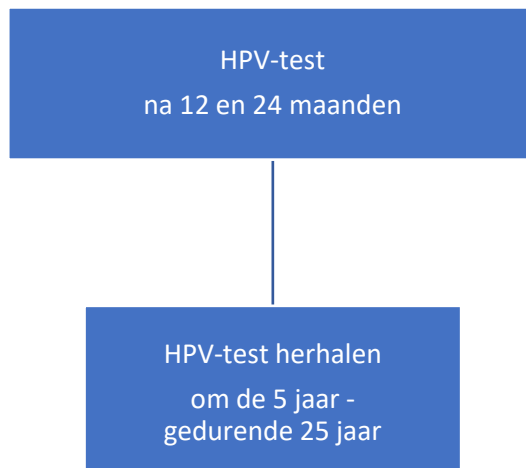


**aanvullend endocervicaal borstelen*

5.2.7.3 Opvolging na hysterectomie voor AIS

- HPV-test na 12 en 24 maanden
- Voortgezette opvolging om de 5 jaar geadviseerd - gedurende 25 jaar

FIGUUR 13: AFBEELDING OPVOLGING NA HYSTERECTOMIE VOOR AIS



5.3. Goede klinische praktijk

5.3.1. Beoogde wachttijd voor colposcopie na screenpositieve resultaten

- Cytologisch vermoeden van kanker: onmiddellijk (<2 weken)
- ASC-H / HSIL: <4 weken na cytologieresultaat
- ASC-US, LSIL, abnormale bloeding of andere indicaties: max. 12 weken

5.3.2. Indicaties voor hoogrisiconotificatie (opvolging meer dan 1 x per jaar)

- Negatieve biopsie na ASC-H/HSIL en geen behandeling (zie 5.1.2)
- Conservatieve behandeling voor CIN2
- Negatieve biopsie na AGC en geen behandeling, uteriene pathologie uitsluiten
- Opvolging na behandeling voor AIS
- Opvolging van HPV-positieve patiënten met immuundeficiëntie

5.3.3. Vaccinatie

- Met betrekking tot bijkomende vaccinatie bij behandeling van hooggradige laesies:
 - indicatie van verminderde terugkeer van CIN2+
 - lopende RCT's om meer bewijs te leveren
 - aanbeveling op individuele basis, sterkere aanbeveling indien jonger
 - alleen gegevens beschikbaar voor een doseringsschema met 3 doses