



De impact van uitstrijkjes zonder endocervicale cellen binnen het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker

L. Corbeij¹, J. Berkhof¹, A.M. Uytterlinde², J.A. Bogaards¹

¹Amsterdam UMC, Afdeling Epidemiologie en Data Science, ²Amsterdam UMC, Afdeling Pathologie

15 september 2025

Inleiding

Het humaan papillomavirus (HPV) veroorzaakt bijna alle gevallen van baarmoederhalskanker. Daarom gebruikt het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker sinds 2017 primaire HPV-screening. Wanneer high risk-HPV (hrHPV) wordt gevonden, wordt ook cytologische triage uitgevoerd waarbij cellen worden gecontroleerd op afwijkingen. Sinds de invoering van primaire HPV-screening is bij de cytologische beoordeling een stijging waarneembaar van uitstrijkjes zonder endocervicale cellen (EC). Bij zogenoemde EC min uitstrijkjes ontbreken cilindercellen uit de endocervix, het slijmvlies dat de binnenkant van de baarmoederhals bedekt. Eerdere analyses rapporteerden minder gevallen van histologische afwijkingen (CIN2+) of baarmoederhalskanker onder EC min uitstrijkjes ten opzichte van uitstrijkjes met EC. Deze samenvatting van het onderzoeksrapport in opdracht van RIVM-CvB richt zich op de vraag wat de impact van de waarneembare stijging in EC min uitstrijkjes is op de uitkomsten van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.

Methode

Voor deze analyses is gebruik gemaakt van PALGA data over 2017 tot medio 2024 met testuitslagen onder het oude hrHPV-verwijsschema (2017 – medio 2022) en het huidige hrHPV-verwijsschema (medio 2022 – medio 2024) (Voor meer informatie zie: [Verwijsschema | RIVM](#)). De data omvatten zowel de gehele eerste ronde primaire HPV-screening als maximaal de eerste tweeënehalf jaar van een tweede ronde primaire HPV-screening. Data over twee rondes bieden inzicht in het resterend risico, ofwel het eventueel verhoogde risico op hooggradige afwijkingen over twee rondes bij deelnemers die in de eerste ronde niet zijn doorverwezen, in relatie tot cytologische EC status.

Belangrijkste resultaten

Kans op EC min uitstrijkje

Het aandeel uitstrijkjes met een EC min uitslag binnen primair cytologisch onderzoek is toegenomen van 21% in 2017 naar 35% in 2024. Een toename wordt binnen alle laboratoria waargenomen, hoewel er aanzienlijke verschillen tussen laboratoria bestaan. Deelnemers met een EC min uitslag op een primair uitstrijkje blijken bij later onderzoek een grotere kans te hebben om opnieuw een EC min uitslag te krijgen dan deelnemers zonder EC min uitslag. Dit geldt zowel voor een controle-uitstrijkje binnen dezelfde screeningsronde (2,1x hogere kans), als voor een primair uitstrijkje in een volgende ronde (1,6x hogere kans).

Onderzoeksvraag

Wat is de impact van de waarneembare stijging in EC min uitstrijkjes op de uitkomsten van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker?

Soorten histologische diagnoses:

Geen cervicale intra-epitheliale neoplasie	CIN0
Lichte cervicale intra-epitheliale neoplasie	CIN1
Matige cervicale intra-epitheliale neoplasie	CIN2
Ernstige cervicale intra-epitheliale neoplasie	CIN3
Adenocarcinoom in situ	AIS, ontstaat in cilindercellen
Adenocarcinoom	Kanker, ontstaat in cilindercellen
Plaveiselcarcinoom	Overige kankergevallen



Invloed op BVO uitkomsten binnen één ronde

Deelnemers met een EC min uitstrijkje hebben een statistisch significant lagere kans (3,2% minder) om een Pap 3a2+ score te ontvangen (matig tot ernstige celfwijkingen bij cytologie) dan deelnemers met een uitstrijkje met EC. Logischerwijs wordt ook een lagere kans op verwijzing gevonden onder EC min uitstrijkjes ten opzichte van uitstrijkjes met EC (relatief risico EC min t.o.v. EC = 0.59)¹. Er wordt ook minder CIN2+ onder deelnemers met een primair EC min uitstrijkje gediagnosticeerd (10,2% onder uitstrijkjes zonder EC vs. 20,8% met EC). Door alleen te kijken naar de groep deelnemers met een verwijzing naar de gynaecoloog wordt het verschil in risico op een hooggradige histologische afwijking kleiner. Het verschil in kans op verwijzing tussen uitstrijkjes met en zonder EC wordt dan namelijk weggenomen. Na deze selectie wordt het verschil in CIN2+ diagnose kleiner, maar het blijft aanwezig. Hieruit kan geconcludeerd worden dat het verschil in histologische diagnose niet enkel komt door het hogere verwijzingspercentage onder uitstrijkjes met EC, maar ook door een verschil in risico op afwijkingen bij histologisch onderzoek. Bij de doorverwezen deelnemers had onder het oude verwijsschema 45,1% (bij EC min) en 56,3% (bij uitstrijkje met EC) daadwerkelijk een hooggradige afwijking (CIN2+). Met het nieuwe verwijsschema is dit gestegen naar respectievelijk 52,8% en 62,3%. Hoewel er wel plaveiselcellen in een EC min uitstrijkje zitten, worden zowel plaveiselcellige als cylindercellige afwijkingen minder vaak gevonden onder EC min uitstrijkjes, respectievelijk 25,2% vs. 30,6% en 1,5% vs. 2,7%.

Het risico dat overblijft na de eerste screeningsronde

Er worden geen verschillen gevonden in het risico op intervalekankers² tussen uitstrijkjes met EC en zonder EC. Ook het resterend risico over twee screeningsrondes toont geen verschil tussen EC min en uitstrijkjes met EC in de eerste ronde, ongeacht het voorkomen van EC in primaire en/of controle-uitstrijkjes in ronde 1. In Tabel 1 is de vergelijking weergegeven tussen 2x EC min (op zowel primair als controle-uitstrijkje) of niet 2x EC min in ronde 1. Er is hier geselecteerd op uitstrijkjes met EC in ronde 2 zodat alle afwijkingen die eventueel gemist zouden zijn door een herhaaldelijke EC min score in ronde 1 (op het primair en controle-uitstrijkje) gevonden zouden worden in ronde 2. De analyse wijst uit dat de groep die 2x EC min scoorde in ronde 1 geen verhoogd risico heeft op CIN3+, kanker of AIS/adenocarcinoom in ronde 2, wat erop duidt dat er geen hooggradige afwijkingen of baarmoederhalskanker zijn gemist in ronde 1.

Tabel 1: Resterend risico op CIN3+, kanker en AIS/adenocarcinoom over 2 rondes, uitgesplitst naar 2x EC min of niet 2x EC min ronde 1.

	Totaal deelnemers	CIN3+	CIN3+ risico	kanker	kanker risico	AIS/adeno-carcinoom	AIS/adeno-carcinoom risico
2x EC min ronde 1, met EC ronde 2	923	75	8.1%	4	0.43%	6	0.65%
Niet 2x EC min ronde 1, met EC ronde 2	9193	812	8.8%	47	0.51%	121	1.3%
Odds ratio (95% CI)			0.91 (0.71–1.2)		0.84 (0.30–2.4)		0.50 (0.22–1.1)

Conclusie

Kijkend naar een enkele screeningsronde is de conclusie duidelijk: EC min uitstrijkjes leiden tot minder verwijzingen en ook tot een lagere kans op het vinden van histologische afwijkingen na verwijzing. De resultaten bevestigen dat vanaf 2017 het aandeel EC min uitstrijkjes verder is toegenomen. Deze bevindingen suggereren dat er binnen één screeningsronde bij HPV-positieve deelnemers van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker minder vaak hooggradige afwijkingen en kanker worden opgespoord in uitstrijkjes zonder EC dan in uitstrijkjes met EC. Dit zou de effectiviteit van het bevolkingsonderzoek kunnen ondermijnen.

¹ Voor oud en nieuw verwijsschema respectievelijk: 24,4% en 12,7% na EC min, en 40,3% en 22,2% na uitstrijkje met EC.

² Een intervalekanker is een diagnose van baarmoederhalskanker binnen dezelfde screeningsronde als waarin werd deelgenomen aan primair onderzoek, zonder doorverwijzing naar de gynaecoloog n.a.v. screening.



Echter, over twee rondes is er geen bewijs gevonden voor onder-detectie ten gevolge van EC min. Er worden niet méér intervalekankers gevonden na een EC min uitstrijkje. Daarnaast laat een risicoanalyse over twee rondes zien dat EC min uitstrijkjes in ronde 1 niet zorgen voor een verhoogde kans op hooggradige afwijkingen in ronde 2. Zelfs cylindercellige afwijkingen, het soort van afwijkingen waarop men het grootste effect zou verwachten aangezien een EC min uitstrijkje niet is beoordeeld op cylindercellen, werden niet vaker gevonden onder deelnemers met EC min in ronde 1 en die in ronde 2 een uitstrijkje met EC hadden.

Het blijft vooralsnog onduidelijk wat de stijging in EC min uitstrijkjes en het verschil in de kans op hooggradige afwijkingen binnen één ronde tussen uitstrijkjes met en zonder EC verklaart. Op basis van deze analyse wordt geadviseerd om nader onderzoek naar eventuele oorzaken van EC status gerelateerde diagnoseverschillen uit te voeren, o.a. registratieverschillen, kwaliteit van afnametechniek van het uitstrijkje en registratiebias. Het valt niet uit te sluiten dat effecten pas zichtbaar zijn op langere termijn, en daarom wordt geadviseerd de analyse te herhalen wanneer er meer gegevens beschikbaar zijn, bijvoorbeeld na twee of drie screeningsrondes met volledige follow-up. Aanpassingen aan het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker op basis van EC status worden op dit moment niet aanbevolen.