

CRITICALLY APPRAISED TOPIC • KLINISCHE BIOLOGIE

Eén jaar primaire hrHPV-screening voor cervix kanker

Evaluatie van het nieuwe Belgische screeningsalgoritme in UZ Leuven
en MCH, 2025

Bram Decru

Supervisor: Dr. Sien Ombelet

Baarmoederhalskanker en HPV

610

nieuwe diagnoses in België
(2023)

164

overlijdens in België (2021)

5-jaars netto overleving

Stadium I  **94,3%**

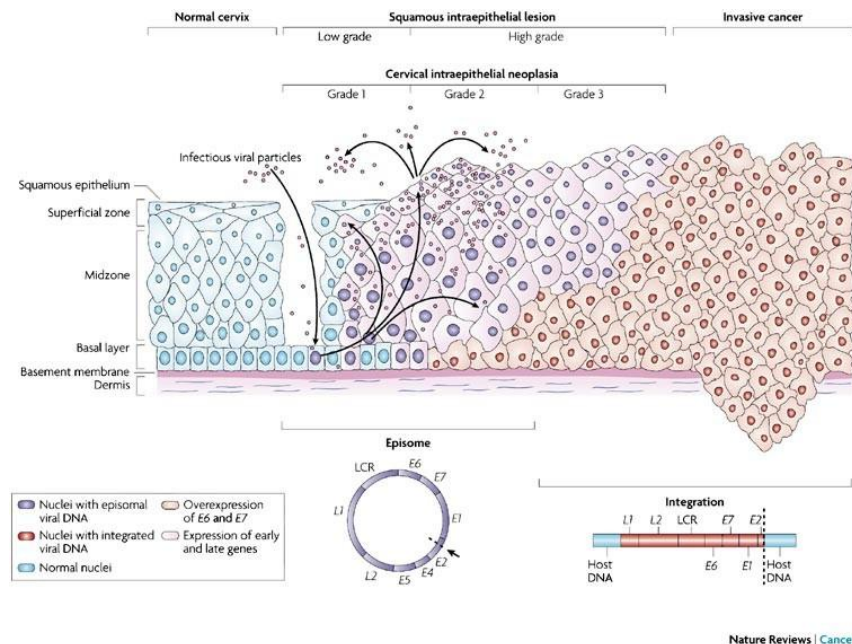
Globaal  **71,0%**

Stadium IV  **19,7%**

RR/OR		AF%
>500	HPV-DNA-18 and cervical adenocarcinoma in the Philippines	99
	HR-HPV-DNA and cervical cancer in Costa Rica	80
	HPV-DNA and cervical cancer in Bangkok	90
100	HBsAg and liver cancer in Taiwan	60
50	HBsAg and liver cancer in Greece	60
20	HCV and liver cancer in Italy	40
10	Cigarette smoking and lung cancer	80
1 →	Baseline reference	PF%
0.1	Smoking cessation before middle age in the UK and lung cancer	90
0.6	HBV vaccination of adults in Korea and liver cancer	40
0.1	HBV vaccination of newborns in Taiwan and liver cancer	90

Belgian Cancer Registry 2024; de Sanjosé 2010; Kjær 2010; Schiffman 2011; Demarco 2020; Bosch 2002.

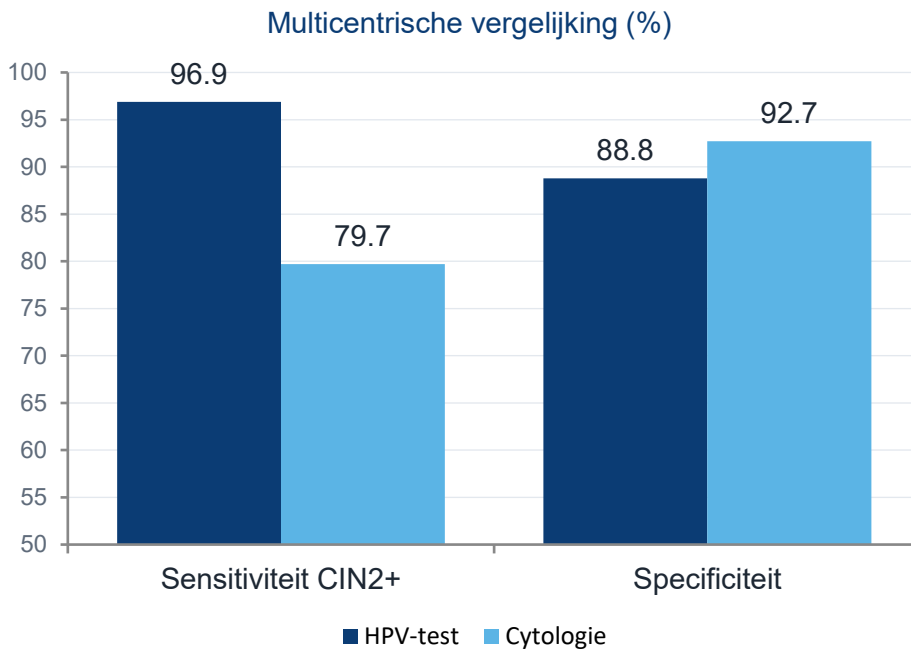
Baarmoederhalskanker en HPV



- **Meestal transiënt:** de meeste infecties zijn na 1–2 jaar niet meer detecteerbaar.
- **Persistentie** van hetzelfde genotype drijft het risico op CIN3+.
- **71%** van de invasieve tumoren bevat HPV16/18, 91% één van 16/18/31/33/35/45/52/58.
- **Genotype telt:** HPV16 $\approx$ 22% cumulatief 7-jaars CIN3+-risico, duidelijk hoger dan HPV39/51/56/59/68.
- **HPV35** is het enige hoogrisicotype dat niet in het 9-valente vaccin zit.

de Sanjosé 2010; Kjær 2010; Schiffman 2011; Demarco 2020; Woodman 2007

HPV-test versus cytologie als primaire test

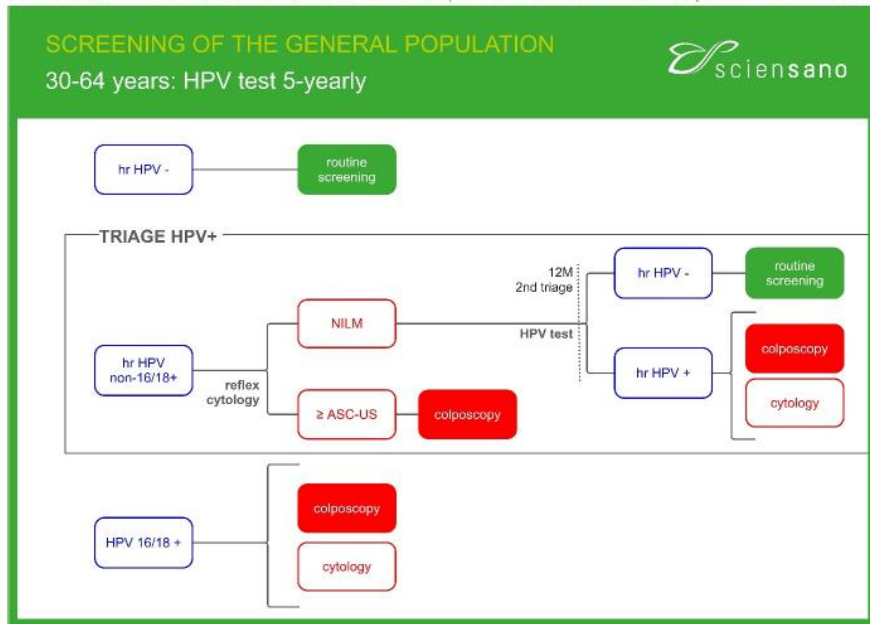


- **Hogere sensitiviteit**, lagere specificiteit.
- **RR 0,60** voor invasieve kanker met HPV-screening in 4 Europese RCT's (gepooled).
- **Negatieve HPV-test** geeft langere geruststelling, dus een interval van 5 jaar.
- **Keerzijde**: meer screen-positieven. Een positieve HPV-test alleen bepaalt geen beleid.

Yin 2025; Ronco 2014; WHO 2021.

Het Belgische algoritme sinds 1 januari 2025

FIGURE 2: SCREENING ALGORITHM FOR 30-64 YEAR OLDS, IN THE GENERAL POPULATION (version 1 - dd 20241015)



Drie informatielagen

- 1 **hrHPV aanwezig?**
negatief: routine na 5 jaar
 - 2 **HPV16 of HPV18?**
direct colposcopie, ongeacht cytologie
 - 3 **Reflexcytologie**
overige hrHPV: ≥ASC-US colposcopie, NILM herhaal-HPV na 12 m
- **25–29 j:** cytologie 3-jaarlijks, HPV enkel als reflex na ASC-US.
 - **≥65 j:** eenmalige exit- of inhaaltest.

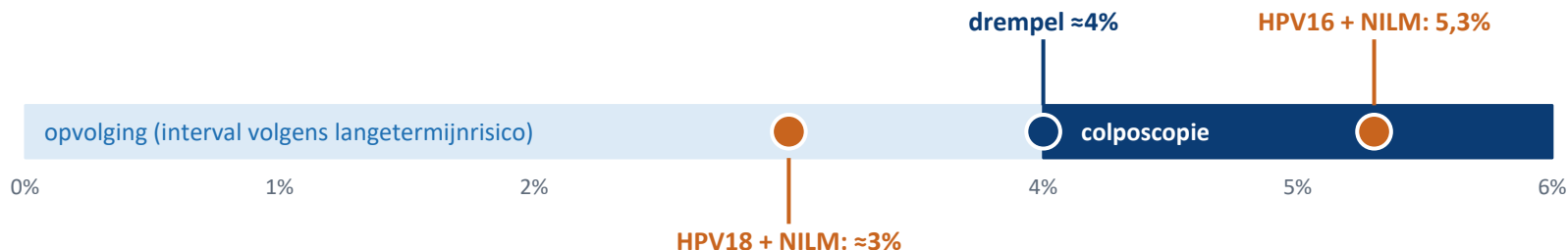
Figuur: Sciensano, versie 1, 15/10/2024; Simoens 2024; RIZIV

Internationale aanpak van HPV-positieve triage

Land	HPV-primair vanaf	Interval	Directe verwijzing o.b.v. genotype	Zelfafname	Type
België	30 j	5 j	HPV16/18	Nee	vaste beslisboom
Nederland	30 j	5 j (<40) / 10 j (≥40)	Nee, cytologie-triage	Ja	vaste beslisboom
Engeland	25 j	5 j	Nee, cytologie-triage	Ja	vaste beslisboom
Noorwegen	25 j	5 j	HPV16	Ja	vaste beslisboom
Australië	25 j	5 j	HPV16/18	Ja	vaste beslisboom
Duitsland	35 j (co-test)	3 j	n.v.t. (co-testing)	–	vaste beslisboom
VS	30 j	richtlijnafhankelijk	genotype in risicoberekening	–	risicogebaseerd

Het algoritme gelezen als risicomodel

Onmiddellijk CIN3+-risico (ASCCP)



HPV16

Boven de drempel: directe verwijzing past ook in een risicokader.

HPV18

Onder de drempel, toch verwezen wegens onevenredig hoog kankerrisico (adenocarcinoom).

Overige types

Geen homogene groep. De ASCCP Enduring Guidelines 2025 stratificeren ze verder.

Egemen 2020; Perkins 2020; Demarco 2020; Massad 2025.

Onderzoeksvragen

1

Epidemiologie

Hoe zijn hrHPV en de genotypekanalen verdeeld in de screenings- en opvolgpopulatie?

2

Verwijslast

Veranderde het nieuwe protocol het aantal colposcopie-verwijzingen?

3

Genotype en cytologie

Hangt het reflexcytologisch beeld samen met het genotypekanaal?

4

Implementatie

Welke indicatoren beschrijven de invoering: indicaties, aanvragen buiten het programma?

5

Kwaliteit

Onbruikbare resultaten, staalkwaliteit, turnaround time, juistheid van het advies.

Databronnen en koppeling

Abbott Alinity m**33.909 HPV-tests**

mei 2023 → 5 genotypekanalen, advies, reflexcytologie

Hologic Aptima**9.231 HPV-tests**

jan 2022 – mei 2023, enkel kwalitatief

Pathologie**61.365 cytologieën**

2022–2025, Bethesda-code, staalkwaliteit, vaccinatiestatus

Koppeling per pseudoniem,
staalname ≤7 dagen uit
elkaar, 1-op-1

30.170

Rstudio: gekoppelde paren

- **Complexiteit richtlijn**
 - **Leeftijd:** kalenderjaar waarin de vrouw x wordt
 - **vrijheid bijkomende testen**
- **Historische discrepanties**
- **Koppeling**
- **IT Matig**
 - **552** dubbele HPV-registraties zonder resultaat uitgesloten.

Analyse: advies herberekend, triage herspeeld

Statistiek

Beschrijvend opzet

Scripted Rstudio pipeline
reproduceerbaar.

Topics

- Epidemiologie
- Genotype/cytologie
- Verwijslast
- Implementatie

Herberekend advies

Nationaal algoritme expliciet in R studio
geïmplementeerd.

Werkt ook voor 2022–2024, waar geen
geregistreerd advies bestaat.

Validatie: vergelijking met het LIS-advies
in 2025.

Counterfactual-model

Dezelfde 2025-cohorte, 30–64 j, vier
triageregels:

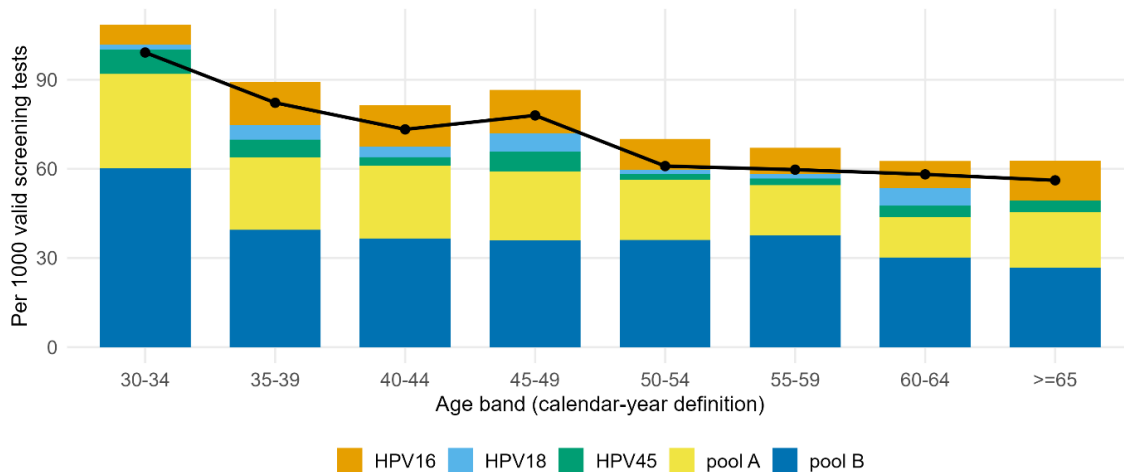
- **Belgisch (16/18 direct)**
- **Enkel cytologie (NL-stijl)**
- **Enkel HPV16 direct**
- **Ruim: 16/18/45 + pool A direct**

Let op Het counterfactual-model meet werklast, geen detectie. Zonder histologie is meer verwijzen niet beter of slechter.

hrHPV-positiviteit daalt met de leeftijd

hrHPV positivity by 5-year age band, primary screening 2025

Stacked bars: channel-specific rates. Black line: overall hrHPV positivity



99,2 %

hrHPV-positief op 30–34 j

58,2 %

hrHPV-positief op 60–64 j

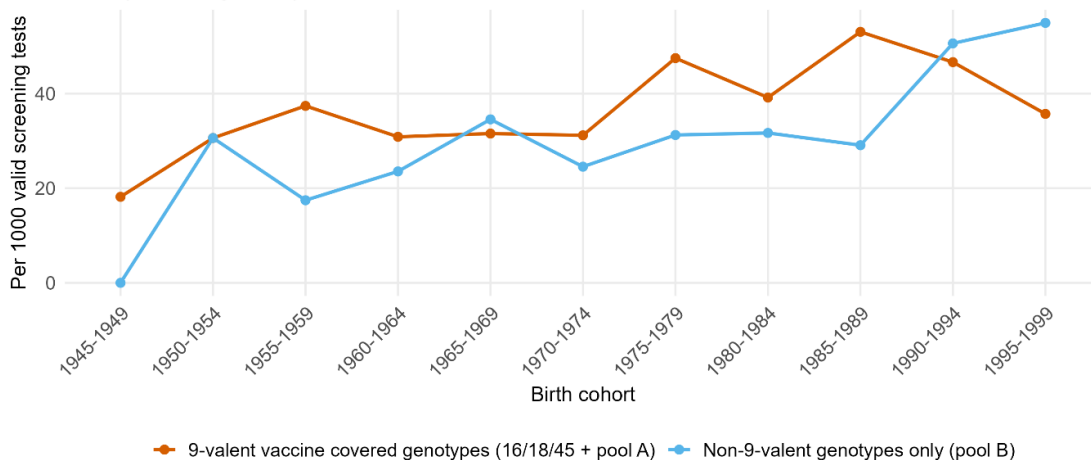
Per 1000 geldige screeningtests. Positiviteit per test, geen populatieprevalentie. Niet rechtstreeks vergelijkbaar met historische Vlaamse cijfers (15,1% in 2008).

Depuydt 2010; Arbyn 2009

Geboortecohorte: een eerste vaccinatiesignaal?

9-valent vaccine covered vs non-covered hrHPV genotypes by birth cohort

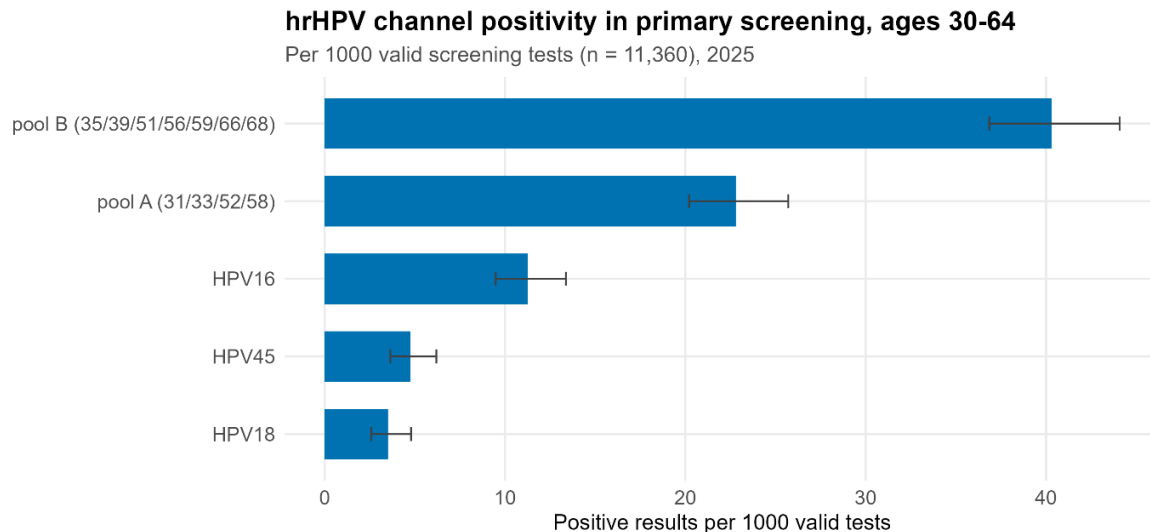
Primary screening 2025, per 1000 valid tests



- **Jongste cohorten:** 9-valent-types dalen onder de niet-vaccintypes (pool B).
- **HPV16 op 30–34 j:** 6,7‰ tegenover 14,6‰ op 35–49 j.
- **Opportunistische vaccinatie** vanaf 2007?

Huyghe 2023

Frequent is niet hetzelfde als risicovol



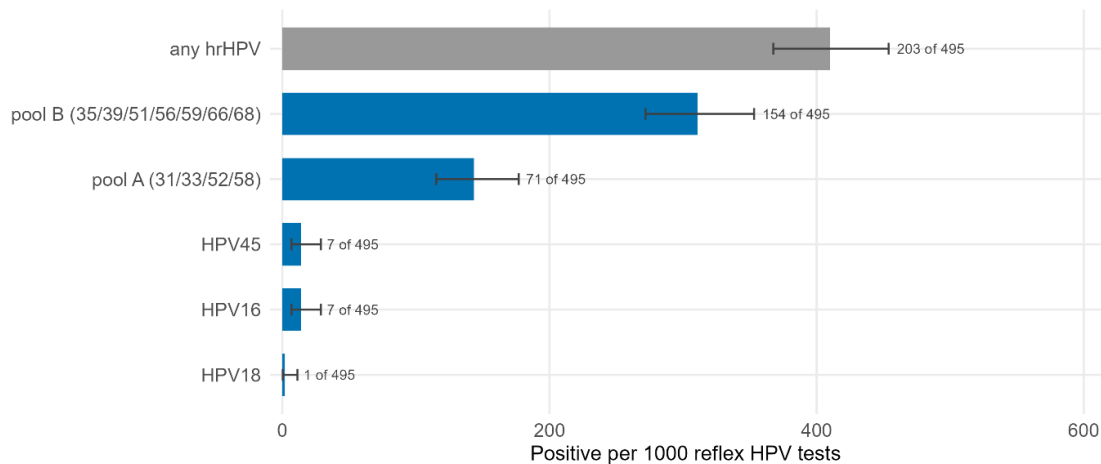
- **Pool B** (35/39/51/56/59/66/68) is het vaakst positief, dan pool A (31/33/52/58).
- **HPV16** is het frequentste individueel gerapporteerde type. HPV18 en HPV45 zijn eerder zeldzaam.
- **Risico loopt omgekeerd:** HPV16 draagt het hoogste CIN3+-risico, pool B grotendeels het laagste.
- **Kanalen overlappen:** één staal kan in meerdere kanalen positief zijn.

Figuur 4 van de CAT (n = 11.360 geldige screeningtests, 30–64 j); Demarco 2020

25–29 jaar: een geselecteerde subgroep

Reflex HPV genotype channels, ages 25-29

Reflex HPV after an ASC-US cytology result (n = 495 tests)

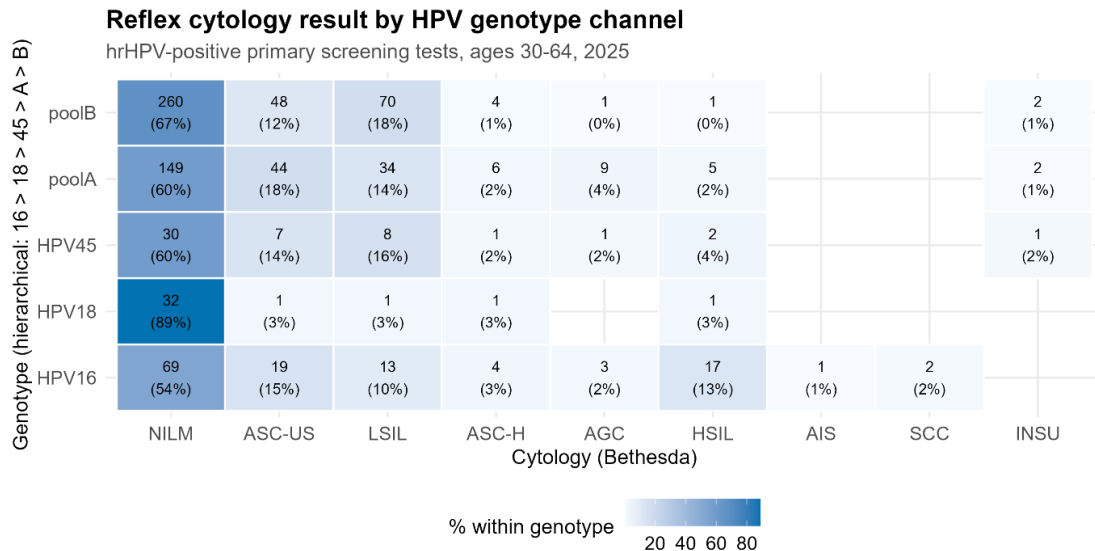


203 / 495

reflex-HPV na ASC-US positief (41%)

- **Enkel na ASC-US:** zegt niets over positiviteit in de 25–29-populatie.
- **Opvallend weinig HPV16/18:** 7 en 1 op 495.
- **Consistent met 2- en 4-valente** vaccinatie van deze geboortecohorten.

Hooggradige reflexcytologie per genotypekanaal


21%

HPV16: 27 / 128
hooggradig

8%

pool A: 20 / 249

1,6%

pool B: 6 / 386

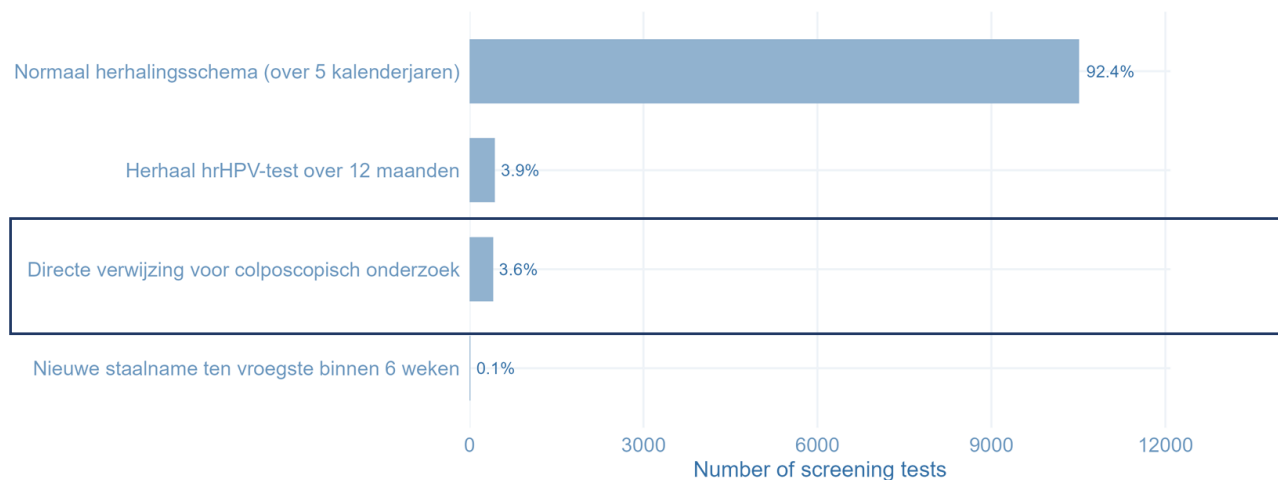
89%

HPV18: NILM (32 / 36)

Hooggradig = ASC-H, AGC, HSIL, AIS of SCC.

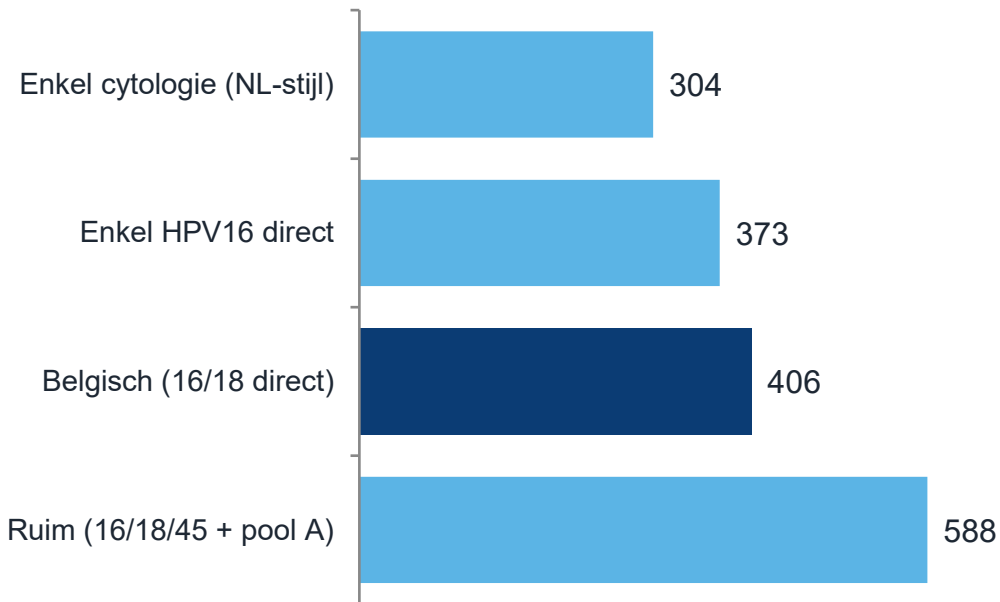
Let op Cytologische graad ≠ histologisch CIN3+-risico. Hypothesegenererend.

Wat adviseerde het algoritme in 2025?



Screeningstests 30–64 j, 2025 (n = 11 592). Maandelijks colposcopie-aandeel 2,7–4,6%, zonder duidelijke trend.

Dezelfde individuen, andere regel



Colposcopie-adviezen, $n = 11.592$ screeningtests 30–64 j

Rebolj 2019

2,6%

enkel cytologie

5,1%

ruime regel

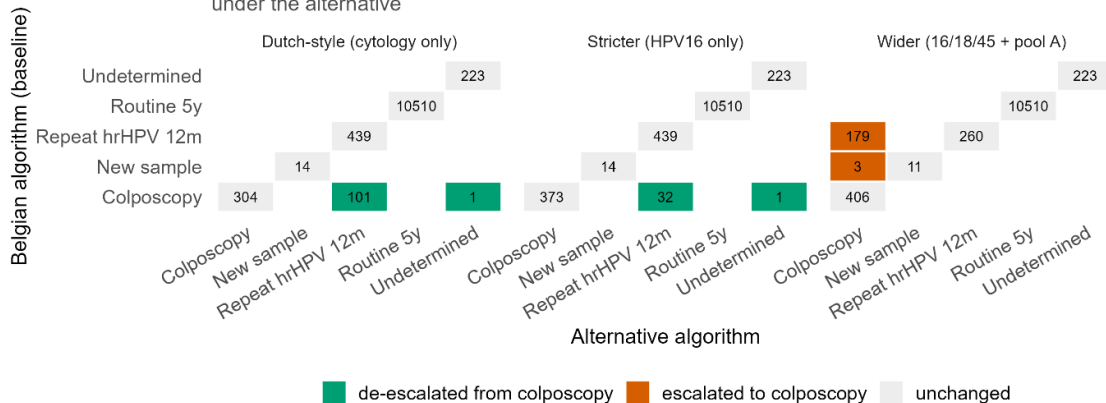
- **Bijna $\times 2$** verschil in werklast, puur door het triage-ontwerp.
- **Engelse pilot:** genotypegebaseerde vroege verwijzing gaf +5,9% colposcopie voor +1,2% CIN2+.

Let op Werklast, geen effectiviteit. Zonder histologie kan geen regel als 'beter' gerangschikt worden.

Wie verschuift van categorie?

Where women move: transition matrices against the Belgian algorithm

Rows: management under the current Belgian algorithm. Columns: management under the alternative



Enkel cytologie

101 van colposcopie naar herhaal-HPV (HPV16/18 met NILM)

Enkel HPV16

32 HPV18-positieven naar herhaal-HPV

Ruim

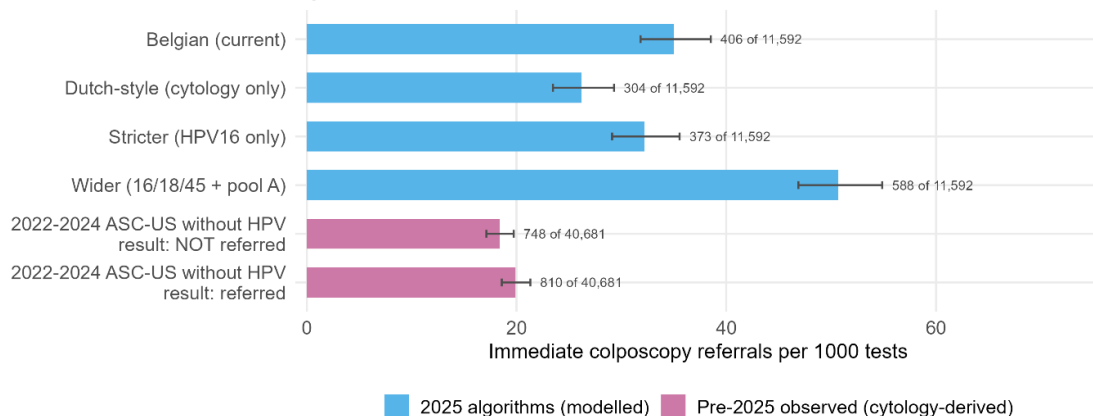
179 van herhaal-HPV en 3 van nieuw staal naar colposcopie

Een netto totaal kan beweging in beide richtingen verbergen. De matrix toont die.

Meer onmiddellijke verwijzingen dan vóór 2025?

Immediate colposcopy referral: 2025 rules versus the previous system

Ages 30-64. Per 1000 tests in the relevant denominator



≈19‰

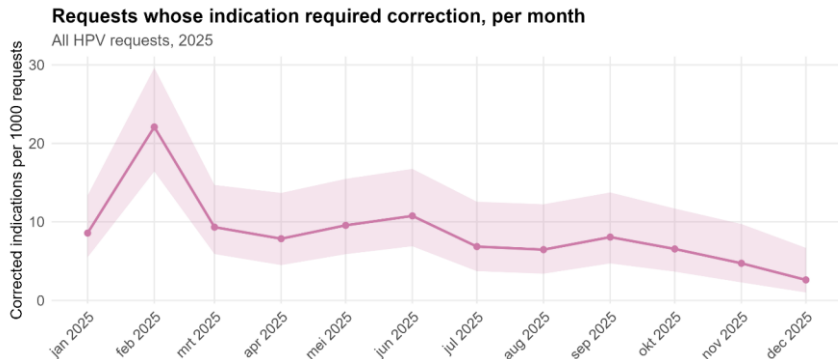
2022–2024
(gereconstrueerd)

35‰

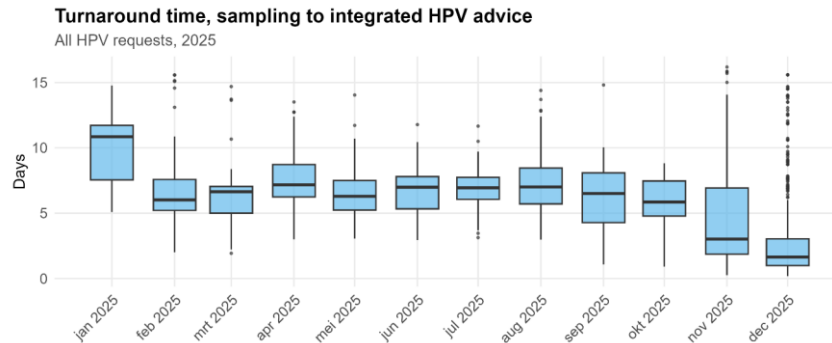
2025, Belgisch
algoritme

- Historisch: hooggradige cytologie of ASC-US met positieve HPV (18,4–19,9‰ naargelang ASC-US zonder HPV).
- Andere test, andere populatie, geen uniform nationaal algoritme vóór 2025.
- LSIL-opvolging niet meegerekend.

Leercurve: indicatietcorrecties en turnaround time



Indicatietcorrecties Piek in februari ($\pm 22\%$), daarna daling tot $\pm 3\%$ in december. Zeldzaam bij organised screening, vaker bij opvolging en 'andere' (complexere flowcharts).



TAT (staalname → advies) Mediaan ± 11 d in januari, daarna 6–7 d. Omvat transport en cytologie: geen analytische TAT.

Kwaliteitsindicatoren

0,6‰

onbruikbare HPV-resultaten (9 / 14.089 screeningaanvragen)

1,9%

cytologie niet representatief, geen Bethesda-categorie. Stabiel over het jaar.

36,1%

zonder endocervicale of TZ-cellen (1.272 / 3.527 met kwaliteitsvermelding): suboptimaal volgens de richtlijn

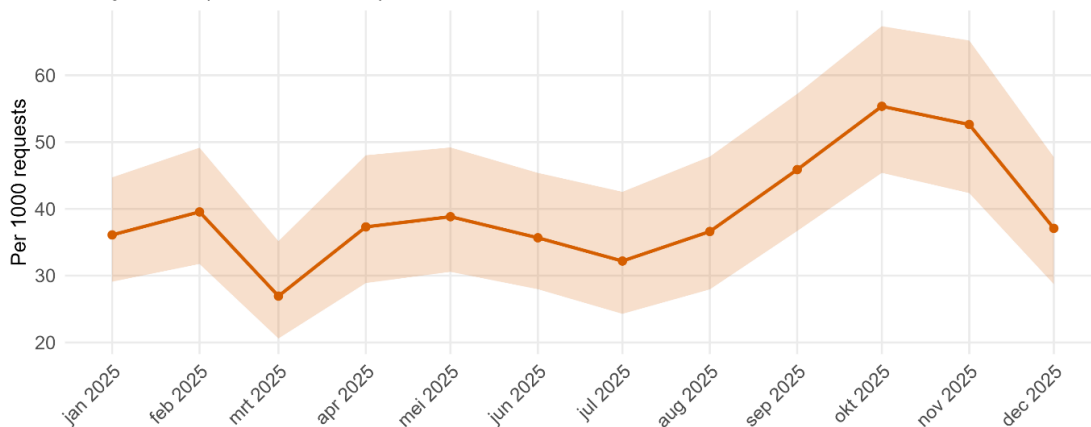
100%

hrHPV-positieve screeningtests met reflexcytologie geregistreerd

Aanvragen buiten het georganiseerde programma

Requests fully outside the organised screening programme

Charged to the patient; all HPV requests, 2025



794

aanvragen volledig buiten het programma
(40,1 per 1000)

- **26–55%** per maand, geen daling: geen overgangseffect.
- **±1 op 10** met een afwijkende bevinding: niet per definitie ongepast.
- **Extra tests** binnen het programma leiden zelden tot een colposcopie-advies (bv. extra cytologie 30–64 j: 4,4%).

Genotyperesolutie: Kritische blik

Persistentie

409 / 439

herhaal-HPV-adviezen betreffen pool A of pool B. Pool-positief op twee tijdstippen is niet hetzelfde als persistentie van hetzelfde genotype (genotypewissel 12–18%).

HPV66

±17%

van pool B (2009). De Sciensano-regel vraagt geen inferentie bij gepoolde meting. Het probleem is verlies aan resolutie, geen non-compliance.

HPV35

hoog risico

maar in Alinity gepoold met lagerisicotypes. Relevant zodra het Belgische beleid fijner risicogebaseerd wordt.

Castle 2009; Gilham 2019; Bonde 2021; Stoler 2023; Arbyn 2009; Valenčák 2019

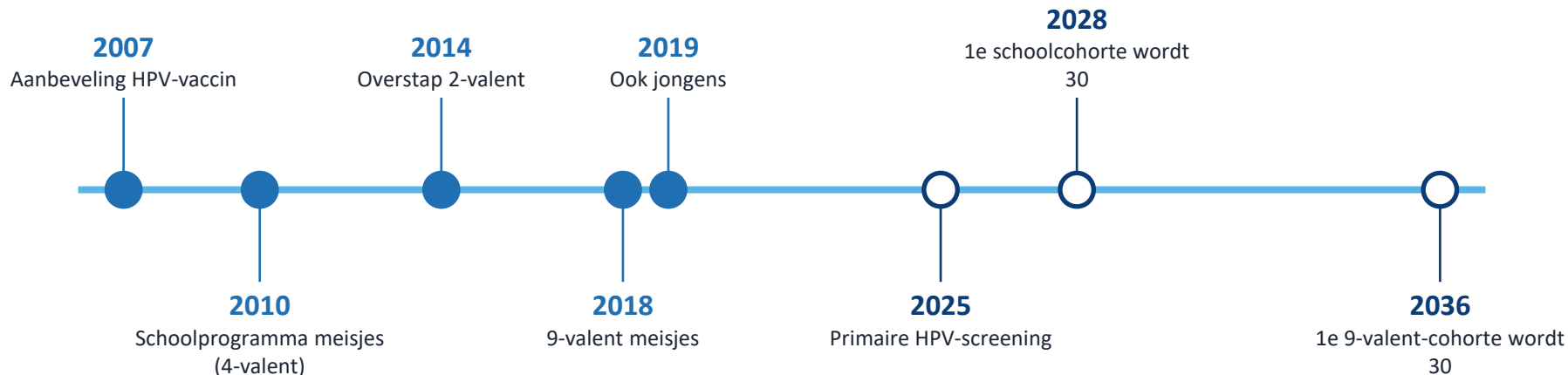
Klinisch gevalideerde assays (Sciensano-lijst)

Assay	Genotype-uitlesing	16 én 18 apart	HPV66 apart	Prijs/test (USD)	Formaat
Abbott Alinity m HR HPV	16, 18, 45, 31/33/52/58, 35/39/51/56/59/66/68	Ja	Nee	6,24–8,49	HT
Roche cobas 5800/6800/8800	16, 18, 12 andere gepoold	Ja	Nee	7,90	HT
BD Onclarity	16, 18, 31, 45, 51, 52, 33/58, 35/39/68, 56/59/66	Ja	Nee	niet publiek	HT
Seegene Allplex HPV HR	14 types individueel	Ja	Ja	niet publiek	HT
Seegene Anyplex II HPV HR	14 types individueel	Ja	Ja	niet publiek	HT
Hologic Aptima (+ GT)	14 gepoold; GT: 16, 18/45	Nee	Nee	9,00–11,28	HT
Cepheid Xpert HPV	16, 18/45, 31/33/35/52/58, 51/59, 39/56/66/68	Nee	Nee	14,90	1 staal

Kost is geen onderscheidend criterium: prijzen uit Unitaid 2024 (niet-Europese context), weinig spreiding, geen Belgische benchmark. Beschikbare PCR-platformen en genotyperesolutie wegen waarschijnlijk zwaarder.

Arbyn 2021; Unitaid 2024. Aptima en Xpert: HPV18/45-positieven naar het referentiecentrum.

Vaccinatie verandert de screeningspopulatie



- **Profylactisch, niet therapeutisch:** vaccinatie versnelt de klaring van een bestaande infectie niet.
- **Relatief aandeel** van niet-vaccintypes stijgt. Dat is pas typevervanging bij een absolute stijging.
- **Startleeftijd 25–29 j** herbekijken naarmate gevaccineerde cohorten instromen.

9-valent = HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58. Hildesheim 2007; Kavanagh 2017; Arbyn 2015 (KCE); Departement Zorg

Aanbevelingen

- 1 Monitoren, niet aanpassen**
De data ondersteunen verdere opvolging, geen onmiddellijke wijziging van het algoritme.
- 2 Histologie koppelen**
Genotypespecifiek absoluut risico, PPV en colposcopieën per CIN3+ worden dan berekenbaar.
- 3 Overweeg meerwaarde genotypering in functie van kosten baten**
Sla meer genotype-detail op dan gerapporteerd wordt: voor persistentie, hergroepering en vaccinsurveillance.
- 4 Nog geen lokaal risicomodel**
Na één jaar zijn er te weinig uitkomsten, geen screeningshistoriek en geen onafhankelijke validatie.

BESLUIT

- 1 Slechts een minderheid heeft intensievere opvolging nodig.
- 2 hrHPV-positiviteit en reflexcytologie verschillen sterk tussen genotypegroepen.
- 3 De keuze van de triageregels verandert de colposcopie-werklast bijna met factor twee.
- 4 Of het huidige algoritme optimaal is, vraagt koppeling met persistentie, colposcopie en CIN3+.

Vragen?