

SYNTHESE

WELKE SCREENING VOOR BAARMOEDERHALSKANKER?



SYNTHESE

WELKE SCREENING VOOR BAARMOEDERHALSKANKER?

MARC ARBYN, ANNEMIE HAELENS, ANJA DESOMER, FREIJA VERDOODT, NANCY THIRY, JULIE FRAN CART, GERMAINE HANQUET, JO ROBAYS



INHOUDSTAFEL

VOORWOORD	2
ONDERZOEKSVRAGEN	3
KERNBOODSCHAPPEN	3
CONTEXT	4
RESULTATEN.....	6
1. DE HPV-TEST IS GEVOELIGER DAN DE PAP-TEST VOOR DE OPSPORING VAN PRECANCEREUZE CIN2- EN CIN3-LETSELS. ZIJN SPECIFICITEIT IS DAARENTEGEN LAGER.	6
2. HET BESCHERMENDE EFFECT VAN DE HPV-TEST TEGEN INVASIEVE KANKERS IS DUIDELIJK HOGER DAN DAT VAN DE PAP-TEST, OP BASIS VAN GERANDOMISEERDE KLINISCHE STUDIES. DIT VOORDEEL IS NIET AANGETOOND BIJ VROUWEN JONGER DAN 30 JAAR.....	7
3. HET SCREENINGSINTERVAL KAN MET DE HPV-TEST IN ALLE VEILIGHEID WORDEN VERHOOGD TOT 5 JAAR EN MEER.	8
4. HET AANBEVOLEN ALGORITME VOOR EEN GEORGANISEERDE SCREENING: EEN TRIAGESTRATEGIE IN TWEE STAPPEN, MET EEN HPV-TEST ALS EERSTE TEST EN TWEE PAP-TESTEN BIJ EEN ASC-US RESULTAAT OF EEN HOGERE GRAAD	8
5. CYTOLOGISCHE TESTEN: ER BESTAAT GEEN KWALITEITSCONTROLE VAN HUN INTERPRETATIE	9
6. HPV-TESTEN: ISO-15189-ACCREDITATIE NODIG VOOR TERUGBETALING, MAAR HET SYSTEEM STAAT NOG NIET HELEMAAL OP PUNT.....	10
7. DE HUIDIGE SCREENING IS NIET EFFICIËNT: ER WORDEN TE WEINIG VROUWEN GESCREEND, EN DEZEN WORDEN DAN WEER TE VAAK GESCREEND. ER WORDEN TE VEEL COLPOSCOPIEËN UITGEVOERD.....	10
8. GROOT VERSCHIL IN PERCENTAGE AFWIJKENDE CYTOLOGIERESULTATEN TUSSEN DE LABORATORIA	12
9. KANS KLEIN DAT HET INVOEREN VAN HPV-TESTEN IN BELGIË LEIDT TOT EEN BELANGRIJKE VERHOOGING VAN HET AANTAL FOLLOW-UP TESTEN.....	14
10. EEN VIJFJAARLIJKSE SCREENING MET DE HPV-TEST ZAL KOSTENEFFECTIEVER ZIJN DAN EEN DRIEJAARLIJKSE SCREENING MET DE PAP-TEST, WAT VANDAAG WORDT AANBEVOLEN	14
AANBEVELINGEN	16



VOORWOORD

Georgios Papanikolaou kan misschien wel de vader (what's in a name!) van de kankeropsporing genoemd worden. Zijn eerste publicatie over de diagnose van baarmoederhalskanker aan de hand van een uitstrijkje van de baarmoederhals dateert al uit 1928, maar het is pas met de publicatie van het boek *Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear* in 1943 dat de techniek erkenning vond. Beter gekend als *Pap-smear* is het baarmoederhalsuitstrijkje al ruim een halve eeuw de referentie voor de periodieke opsporing op cervixkanker. Dit is ook wel een beetje uit gebrek aan beter, want deze screening is toch verre van probleemloos. Los van de klassieke moeilijkheid bij screening, ondermeer het bereiken van een goede deelname van de doelgroep, heeft de techniek zelf ook een vaak ontoereikende reproduceerbaarheid.

Inmiddels weten we al lang dat cervixkanker veroorzaakt wordt door het *human paillomavirus* (HPV), en het lijkt dus logisch om te zoeken naar een meer directe opsporingsmethode die het virus zelf detecteert, eerder dan de cel-afwijkingen die het veroorzaakt. In 2006 onderzochten we reeds of een HPV-test het uitstrijkje zou kunnen vervangen, maar op dat ogenblik was er nog geen voldoende bewijs dat deze test ook effectief kon bijdragen tot een daling van het aantal kankergevallen. Vanuit verschillende hoek werd het KCE gevraagd een actualisatie van de studie te doen. Ook in andere landen is het onderwerp trouwens aan de orde: in de Scandinavische landen ligt de kwestie ter discussie, en in Nederland heeft men de overstap al gemaakt.

Het mooie zou zijn als we naast een verbetering van de betrouwbaarheid van de opsporing ook nog eens een besparing zouden kunnen realiseren, en het ziet er naar uit – zoals u in de voorliggende studie kan lezen – dat dit wel degelijk binnen de mogelijkheden ligt. De goede oude *Pap-smear* wordt evenwel niet helemaal uitgerangeerd, maar hij zal zich voortaan moeten tevreden stellen met een (letterlijk) tweederangsrol. Belangrijker is dat, op het terrein, de invoering van een nieuwe opsporingsstrategie ook een verschuiving in de rol van verschillende actoren teweegbrengt. Inderdaad, de technische kwaliteiten van de HPV-test alleen zullen niet volstaan om het preventieve potentieel van de opsporing ten volle te realiseren; minstens even belangrijk zal de invulling zijn van het nieuwe screeningsalgoritme door de actoren op het terrein.

Christian LÉONARD
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS
Algemeen Directeur



ONDERZOEKSVRAGEN

In de meeste westerse landen vraagt men zich af of het interessant zou zijn, vanuit een klinisch en economisch standpunt, om de cytologische screening (Pap-test) te vervangen door een HPV-screening.

Het rapport tracht een antwoord te geven op 3 vragen:

- Wat zou het optimale algoritme zijn voor een baarmoederhalskankerscreening in België?
- Wat zou de impact zijn van het invoeren van een screening door de HPV-test en hoe moet deze worden georganiseerd?
- Wat zou de impact zijn op het globale gezondheidszorgbudget van het invoeren van een nieuw screeningsalgoritme gebaseerd op de HPV-test?

KERNBOODSCHAPPEN

1. De HPV-test is gevoeliger dan de Pap-test voor de opsporing van precancereuze CIN2- en CIN3-letsels. Zijn specificiteit is daarentegen lager.
2. Het beschermende effect van de HPV-test tegen de incidentie van invasieve kankers is duidelijk hoger dan dat van de Pap-test, op basis van de resultaten van gerandomiseerde klinische studies. Dit beschermende effect is echter niet aangetoond bij vrouwen jonger dan 30 jaar.
3. Bij de HPV-test kan het interval tussen twee screenings worden verlengd tot 5 jaar of zelfs langer.
4. Het aanbevolen algoritme voor een screening, georganiseerd of opportunistisch, is een triage in twee fasen, met de HPV-test als primaire test en met twee Pap-testen bij een ASC-US+ resultaat of elke hogere abnormaliteitsgraad.
5. Er bestaat geen kwaliteitscontrole voor de interpretatie van cytologische testen.
6. De accreditatie ISO-15189 is verplicht voor de terugbetaling van HPV-testen met moleculaire methoden, maar het systeem staat nog niet helemaal op punt.
7. De huidige screening is niet efficiënt: er worden te weinig vrouwen gescreend, en dezen worden dan weer te vaak gescreend. Er worden te veel colposcopieën uitgevoerd.
8. Het percentage abnormale cytologieresultaten verschilt sterk tussen de laboratoria onderling.
9. De kans is klein dat het invoeren van HPV-screening zal zorgen voor een belangrijke stijging van de follow-up testen.
10. Een HPV-screening om de 5 jaar is kosteneffectiever dan een screening met een Pap-test om de 3 jaar, zoals vandaag wordt aanbevolen.



CONTEXT

Screeningsprogramma's voor baarmoederhalskanker richten zich vooral op het opsporen van **precancereuze letsels** (ook wel *in situ* laesies of CIN = *cervicale intra-epitheliale neoplasieën* genoemd). Ze verschijnen gemiddeld 10 tot 15 jaar voordat de eigenlijke invasieve kankerletsels zich ontwikkelen. Door een eenvoudige lokale behandeling kan bijna 100% van deze letsels worden genezen.

Tabel 1 – Onderverdeling van de stadia van baarmoederhalskanker in België, in 2011

De cijfers	
Baarmoederhalskanker is de 12 ^{ste} meest voorkomende kanker in België bij vrouwen (2,1%) en de 3de gynaecologische kanker. De ziekte is een zeldzame oorzaak van overlijden (1,7% van alle sterfgevallen door kanker). De incidentie bleef de afgelopen jaren stabiel. Ze is het hoogst in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest. De gemiddelde leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld is 54 jaar.	
Volgens de laatste cijfers van het Belgische Kankerregister waren er in 2011 in België 623 gevallen van baarmoederhalskanker. Het gaat vooral om stadia I, waarbij de kanker beperkt is tot de baarmoederhals, zonder uitbreiding naar de omliggende zones, met een hoge genezingskans.	
	Totaal
In situ kankers	2926
invasieve kankers	623
• Stadium I	257
• Stadium II	53
• Stadium III	96
• Stadium IV	63
• onbekend stadium	154

In België gebeurt baarmoederhalskankerscreening vandaag met cytologie (Pap-test, ook wel uitstrijkje genoemd). Tijdens een gynaecologisch onderzoek worden door een arts (in de praktijk een gynaecoloog of huisarts) cellen van de baarmoederhals genomen. Het afgenomen materiaal, dat afschilferende cervixcellen bevat, wordt uitgespreid op een glasplaatje (conventionele cytologie) of gedrenkt in een bewaarvloeistof (vloeibare cytologie) en wordt dan verzonden naar een cytopathologisch laboratorium voor microscopisch onderzoek. Bij vloeibare cytologie kan met hetzelfde staal ook het HPV-virus worden opgespoord, wat met een gewoon uitstrijkje niet kan.

Een te lage dekkingsgraad

De globale dekkingsgraad bij de Belgische vrouwen is te laag: ongeveer 60%. Deze dekkingsgraad komt overeen met een grotendeels opportunistische screening (waarbij de vrouw zelf het initiatief neemt).

In juni 2013 lanceerde de Vlaamse overheid een screeningprogramma voor baarmoederhalskanker. Alle vrouwen tussen de 25 en 64 jaar die in de afgelopen drie jaar geen uitstrijkje hadden ondergaan, werden uitgenodigd om contact op te nemen met een huisarts of gynaecoloog voor een Pap-test. Ter voorbereiding van het initiatief werden sensibiliseringscampagnes gevoerd. Het is momenteel nog te vroeg om dit initiatief te evalueren.

In het Franstalige landsgedeelte bestaat er geen georganiseerde screening. De screening is bijna altijd opportunistisch^a en er wordt geen enkel initiatief genomen om de vrouwen die spontaan die stap niet zetten, aan te moedigen zich te laten screenen.

^a In de technische zin van het woord, niet in een georganiseerd kader



De resultaten van de Pap-test zijn gecodeerd volgens de waarnemingen van de operator:

- afwezigheid van abnormale cellen: negatief (NIL / M = Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy)
- de aanwezigheid van atypische cellen van onduidelijke betekenis: ASC-US (= Atypical Squamous Cells or Undetermined Significance)
- de aanwezigheid van atypische cellen waardoor een hooggradig letsel niet kan worden uitgesloten: ASC-H (= Atypical Squamous Cells, cannot exclude High grade lesion)
- de aanwezigheid van kankercellen: L-SIL (laaggradig intra-epitheliaal), H-SIL (hooggradig intra-epitheliaal), epidermoïdcarcinoom of een adenocarcinoom bewezen.

De Pap-test moet driejaarlijks worden uitgevoerd tussen de leeftijd van 25 en 64 jaar (Europese en WHO richtlijnen).

Hij heeft 2 grote nadelen:

- een matige gevoeligheid: hij spoort slechts 50 tot 70% van de CIN1-letsels op. Hij ontdekt ongeveer 80% van de CIN-letsels van een hogere graad. Dat gebrek aan gevoeligheid wordt "gecompenseerd" door de test veelvuldig te herhalen.
- de lezing van de Pap-test hangt af van de operator. Er bestaan grote variaties tussen de resultaten (slechte reproduceerbaarheid). Daarom is in België voor de terugbetaling van de HPV-test een tweede lezing vereist.

Vrouwen met een abnormaal Pap-testresultaat (ASC-US, ASC-H of kankercellen) moeten worden uitgenodigd voor bijkomen onderzoek om de aanwezigheid van een (pre)cancereus letsel uit te sluiten of te bevestigen. Momenteel bestaat dit onderzoek uit een nieuw uitstrijkje of een HPV-test (triatetest). Een colposcopie (rechtstreeks onderzoek van de cervix) met eventueel een biopsie kan ook worden verricht.

Bij een normaal resultaat wordt de Pap-test bij vrouwen van 25 tot 64 jaar best om de 3 jaar herhaald. Sinds 2009 wordt de test in België trouwens enkel driejaarlijks terugbetaald.

De rol van het HPV-virus

De afgelopen twintig jaar stelde men een onbetwistbaar oorzakelijk verband vast tussen de ontwikkeling van baarmoederhalskanker en de aanwezigheid van een lokale infectie met het humaan papillomavirus (HPV). Vooral de HPV-genotypes 16 en 18 hebben zoals men zegt "een hoog oncogeen risico". Deze subtypes werden aangetroffen in meer dan 70% van de cancereuze letsels.

HPV-infecties komen zeer vaak voor, maar de meeste verdwijnen spontaan. Bij een klein aantal vrouwen blijft het virus echter permanent aanwezig. Deze vrouwen vormen een **risicogroep** voor het ontwikkelen van precancereuze letsels binnen de 10 tot 15 jaar.

De overdracht van het HPV-virus gebeurt door seksueel contact. Er wordt gezegd dat baarmoederhalskanker vaak voorkomt bij vrouwen die veelvuldige seksuele contacten onderhouden, maar geen enkel betrouwbaar bewijs toont aan dat voor hen specifieke maatregelen (preventie of screening) nodig zijn. Het HPV-virus wordt er ook van verdacht een rol te spelen bij andere kankers die steeds meer voorkomen, zoals keelkanker bij jongeren.

De ontdekking van de rol van het HPV-virus bij het ontstaan van baarmoederhalskanker zorgde voor veel onderzoeksactiviteit. Aan ene kant ging men op zoek naar vaccins tegen de subtypes met het hoogste oncogene risico (sinds 2007 in België verhandeld). Anderzijds ontwikkelde men van screeningstesten voor deze subtypes, als alternatief voor het screenen van vrouwen met risico op baarmoederhalskanker.



screening van de gevaccineerde vrouw

Een vrouw die zich laat vaccineren tegen het HPV-virus, moet zich ook nog steeds laten screenen. De bestaande vaccins bieden immers geen bescherming tegen alle mogelijk oncogene subtypes. Vandaag beschikken we evenmin over betrouwbaar wetenschappelijk bewijs over de beschermingsduur van de vaccins. De grote uitdaging voor volksgezondheid zal dus in de komende jaren het overtuigen van de gevaccineerde vrouwen zijn dat screening voor hen nog altijd nodig is. Alleszins is er geen enkele reden om, met de kennis die we vandaag hebben, voor de gevaccineerde vrouwen minder zware screeningsmaatregelen te nemen.

Vandaag bestaan er verschillende DNA-screeningstests voor HPV-virussen met een hoog oncogeen risico (hrHPV-DNA-tests voor "high risk HPV", verder in dit rapport gewoon "HPV-testen" genoemd)^b. De HPV-testen hebben een **hogere gevoeligheid** dan de Pap-test voor de opsporing van (pre)cancereuze letsels, maar ze zijn ook **minder specifiek**, want ze geven meer vals-positieve resultaten. Niet alle HPV-infecties evolueren immers naar een kanker, en wanneer ze dat doen, is dat pas na een bepaalde periode. Het is dus mogelijk om positieve resultaten (= aanwezigheid van het virus) te hebben zonder dat er CIN-letsels aanwezig zijn.

De HPV-test wordt vandaag enkel terugbetaald als triagetest, dus na een tweede cytologielezing bij ASC-US resultaten.

RESULTATEN

1. *De HPV-test is gevoeliger dan de Pap-test voor de opsporing van precancereuze CIN2- en CIN3-letsels. Zijn specificiteit is daarentegen lager.*

Recente gegevens (2012) bevestigen dat de HPV-test aanzienlijk gevoeliger is dan de Pap-test om intra-epitheliale neoplasieën van graad CIN2 en hoger op te sporen (96%). Maar zijn specificiteit is lager (91%): een positieve test betekent niet noodzakelijk dat er wel degelijk een letsel is op het moment van de test. De HPV-test spoort immers de aanwezigheid *van virussen met een hoog oncogeen risico* op – die uiteindelijk tot (pre)cancereuze letsels kunnen leiden – maar spoort niet de (pre)cancereuze letsels zelf op. Het aantal positieve tests bij vrouwen die geen letsel hebben, is dus hoger (vals-positieven). Gemiddeld test 11% van de bevolking positief op het HPV-virus.

^b In klinisch onderzoek worden vooral de moleculaire methoden met amplificatie gebruikt. De belangrijkste zijn de test door Hybrid Capture II (HC2, Digene Corporation, Gaithersburg, MD, USA) en de test door amplificatie van polymeraseketen (GP5+/6+PCR). In de afgelopen jaren werden ook andere screeningmethoden op basis van detectiesystemen van viraal DNA (Abbott Rt PCR, Cobas-4800, Papillocheck, qE6-E7 PCR) of viraal mRNA (APTIMA) klinisch gevalideerd.



2. Het beschermende effect van de HPV-test tegen invasieve kankers is duidelijk hoger dan dat van de Pap-test, op basis van gerandomiseerde klinische studies. Dit voordeel is niet aangetoond bij vrouwen jonger dan 30 jaar.

De hogere gevoeligheid van HPV-test voor de opsporing van precancereuze CIN-letsels toont niet noodzakelijk aan dat deze test meer doeltreffend is dan de Pap-test om de incidentie van baarmoederhalskanker te doen dalen. De meeste CIN2- en CIN3-letsels genezen spontaan en het is niet uitgesloten dat de HPV-test net deze verdwijnende letsels opspoorde. Daarom kunnen gerandomiseerde studies die de twee testen vergelijken ons meer inzicht verschaffen. Ze tonen vandaag een hogere werkzaamheid van de HPV-test aan bij het verminderen van de incidentie van baarmoederhalskanker. Dat blijkt duidelijk uit figuur 1, die het aantal invasieve kankers na de Pap-test (rode curve) en na de HPV-test (blauwe curve) met elkaar vergelijkt. Het voordeel wordt pas 2,5 jaar na het begin van de screening significant, maar het neemt wel toe met de tijd. Volgens dezelfde studie kan dit beschermende effect niet worden aangetoond bij vrouwen jonger dan 30 jaar (zie hieronder).

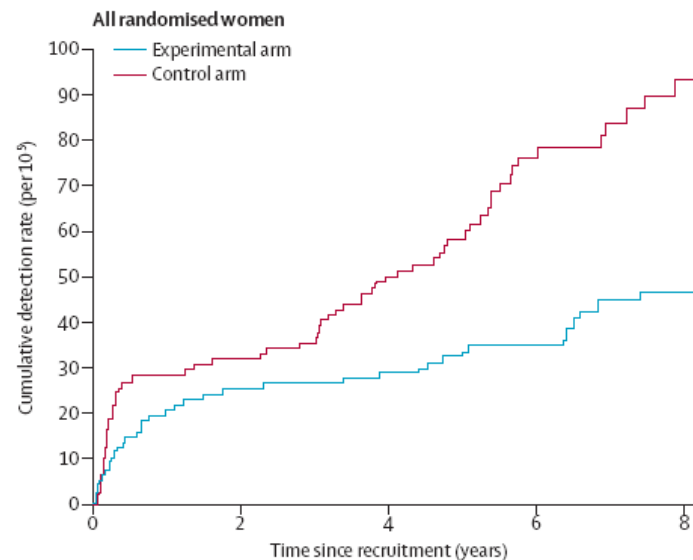
30 jaar: de drempelleeftijd

Studies tonen aan dat voor de leeftijd van 30 jaar de HPV-test niet effectiever is dan de Pap-test om de incidentie van baarmoederhalskanker te verminderen.

Bovendien komen HPV-infecties bij vrouwen onder de 30 jaar zeer vaak voor en zijn ze meestal van voorbijgaande aard. Daardoor kunnen we voor deze leeftijdsgroep een hogere overdiagnose verwachten.

De behandeling van de opgespoorde letsels kan ook zorgen voor een hoger risico op complicaties bij zwangerschappen. Volgens recente gegevens breken bij vrouwen die een grote excisie van precancereuze letsels van de baarmoederhals ondergingen^c, de vliezen vaker voortijdig, en is er meer vroeggeboorte en laag geboortegewicht (< 2500 g).

Figuur 1 – Aantal invasieve kankers per 100.000 vrouwen (Cumulatief percentage) met vrouwen die een HPV-test (blauwe curve) ondergingen versus vrouwen in de controlegroep (rode curve), bij wie een Pap-test werd uitgevoerd (rode curve).



(bron: - Ronco, Lancet 2013).

Deze zwangerschapsproblemen kunnen te wijten zijn aan een baarmoederhals-insufficiëntie (onvoldoende sluiting) of een tekort aan bescherming tegen opstijgende infecties.

Om al deze redenen is het belangrijk om waakzaam te zijn voor overdiagnose en overbehandeling van letsels bij jonge vrouwen tussen 25 en 35 jaar. De meeste zwangerschappen komen voor in deze levensfase en het voordeel van screening weegt in die periode ook relatief minder zwaar door.

^c Dat is niet het geval bij een beperkte excisie.



3. Het screeningsinterval kan met de HPV-test in alle veiligheid worden verhoogd tot 5 jaar en meer.

Voor elke soort screening wordt het tijdsinterval tussen twee screenings berekend op basis van het risico dat men de ziekte na (en ondanks) een negatieve test toch ontwikkelt. De bedoeling is om dit risico zo klein mogelijk te maken.

Uit een onderzoek van recente gegevens waarbij de twee tests worden vergeleken, blijkt het volgende:

- Het risico op het ontwikkelen van CIN3 of invasieve kanker na een negatieve HPV-test ligt significant lager dan na een negatieve Pap-test. Bijgevolg kunnen de intervallen tussen de screenings in alle veiligheid worden verlengd tot 5 jaar en meer.
- het interval na een negatieve HPV-test moet in eerste instantie worden vastgesteld op vijf jaar en vervolgens worden verlengd wanneer het screeningprogramma bevestigt dat het longitudinale risico laag blijft.
- Een negatieve co-test (Pap-test en HPV-test beide negatief) doet het geschatte totale risico slechts zeer gering dalen in vergelijking met de HPV-test alleen. Een co-test is dus overbodig.

4. Het aanbevolen algoritme voor een georganiseerde screening: een triagestrategie in twee stappen, met een HPV-test als eerste test en twee Pap-testen bij een ASC-US resultaat of een hogere graad

De HPV-test is gevoeliger (hij kan meer hooggradige letsels opsporen) maar ook minder specifiek dan de Pap-test (hij spoort ook voorbijgaande letsels op). Daarom kan zijn algemene invoering als eerste screeningstest zorgen voor een onnodige opvolging van positieve vrouwen en voor overbehandeling. We zouden in dat geval over een test moeten beschikken waarmee vrouwen na een positieve HPV-test kunnen worden "getrieerd", m.a.w. waarmee degenen die effectief (pre)cancereuze letsels hebben, kunnen worden opgespoord. Op die manier vermijdt men overdiagnose en overbehandeling en wordt het aantal bijkomende onderzoeken beperkt.

In de wetenschappelijke literatuur werd (nog) niet veel over dit vrij recente vraagstuk gepubliceerd en er bestaan veel verschillende strategieën. Deze werden onderzocht door de dienst kanker epidemiologie van het WIV-ISP. De onderzoekers bestudeerden de pertinentie van de bestaande opties en stellen voor om vanaf 2016 een screening in twee stappen uit te voeren, op basis van de HPV-test, zoals in Nederland.

Deze strategie houdt in dat elke vrouw, die positief test op de HPV-test, vervolgens twee Pap-tests ondergaat. De eerste wordt onmiddellijk uitgevoerd op hetzelfde staal als de HPV-test (reflexcytologie). Als deze eerste Pap-test negatief is wordt er na 6 maanden tot 1 jaar een tweede test uitgevoerd. Dit algoritme zorgt voor een goede balans tussen efficiëntie (4 tot 9 nieuwe analyses voor het opsporen van een CIN3 of een invasieve kanker) en veiligheid (het risico op CIN3 of op invasieve kanker bij de negatieve vrouwen na triage bedraagt 0,5% tot 0,9%). Dankzij dit algoritme kan ook, volgens sommigen, een onnodige opvolging van vrouwen bij wie HPV spontaan binnen de 6 maanden tot 1 jaar verdwijnt, worden vermeden.



De veiligheid van de strategie kan nog worden verhoogd door toevoeging van de genotypering HPV16 of HPV16-18 (de twee meest oncogene stammen, waarvoor een colposcopie gerechtvaardigd is), of door de vervanging van de tweede cytologie door een herhaling van de HPV-test na 6 maanden of 1 jaar. Deze scenario's voldoen eveneens aan de veiligheidscriteria als het risico hoog is, maar zij brengen wel een hoog aantal bijkomende onderzoeken (67% tot 71%) met zich mee.

Bij de scenario's in twee stappen bestaat wel het risico dat de gevolgde vrouwen uitvallen (*drop out*). Bij de groepen waar dit risico hoog is kan men triagescenario's met de hoogste onmiddellijke gevoeligheid aanmoedigen (reflexcytologie met een genotypering HPV16-18). Maar omdat er dan geen nieuwe test na 6 maanden wordt voorzien bieden deze scenario's niet dezelfde veiligheid bij een intermediair of hoog risico.

De kwaliteit van de cytologie op het terrein is trouwens meer heterogeen dan degene waarvan men uitgaat in de studies.

5. Cytologische testen: er bestaat geen kwaliteitscontrole van hun interpretatie

De **laboratoria voor cytopathologie** moeten voldoen aan precieze kwaliteitscriteria.^d Bovendien werd voor verschillende soorten analyses, waaronder cytopathologie, een ontwerp van nationaal programma ontwikkeld voor externe kwaliteitscontrole. Het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP) heeft de taak om dit controleprogramma effectief op te starten. De laboratoria zullen worden verplicht om eraan deel te nemen voor de testen die zij uitvoeren.

Om een idee te hebben van de manier waarop de controle vandaag wordt uitgevoerd, onderzochten we de bestaande literatuur en namen we rechtstreeks contact op met enkele Belgische laboratoria. De kwaliteitscontrole van de cytologieanalyses staat in België nog in zijn kinderschoenen. Dat bleek uit de verscheidenheid van de kwaliteitscontroleprocedures, het gebrek aan evaluatie van de procedures en het gebrek aan duidelijke richtlijnen over de tweede lezing van negatieve resultaten.

^d Deze criteria worden omschreven in het Koninklijk Besluit mbt de erkenning van de laboratoria voor pathologische anatomie, gepubliceerd in 2012 (KB van 5 december 2011, gepubliceerd op 13/02/2012 in het Belgisch Staatsblad, p 10653-10663)



6. HPV-testen: ISO-15189-accreditatie nodig voor terugbetaling, maar het systeem staat nog niet helemaal op punt

De ISO-15189-accreditatie van laboratoria is nodig voor de terugbetaling van de HPV-testen. Deze accreditatie wordt alleen toegekend als het laboratorium voldoet aan de internationale kwaliteitsnormen, zowel voor technische vaardigheden als voor systeembeheer.

Het WIV-ISP organiseert eveneens een externe kwaliteitscontrole, via een onafhankelijke internationale instelling (QCMD- Quality Control For Molecular Diagnosis). In 2013 namen 44 Belgische laboratoria deel aan dit programma.

In 2009 stelde de WHO een technische handleiding op voor HPV-testen. Het beval in elk land de aanduiding van een referentielaboratorium aan, voor de vorming van een internationaal netwerk. Maar deze referentielaboratoria zijn (nog) niet allemaal geïdentificeerd. Hun specifieke taken zullen betrekking hebben op kwaliteitscontrole (bv. validatie van analyses, opstellen van een lijst van goedgekeurde HPV-testen, invoering van een kwaliteitsgarantiesysteem), op de samenwerking met de (inter)nationale gezondheidsautoriteiten (en andere instanties gespecialiseerd in toezicht), op onderwijs en op de continue opleiding van het personeel.

7. De huidige screening is niet efficiënt: er worden te weinig vrouwen gescreend, en dezen worden dan weer te vaak gescreend. Er worden te veel colposcopieën uitgevoerd.

De tabel hieronder geeft een overzicht van het aantal Pap-testen, colposcopieën en HPV-testen (die vandaag enkel worden terugbetaald als triagetesten) die in België worden uitgevoerd in het kader van een screening of een follow-up na een positieve screening.

Na analyse van deze cijfers stellen we het volgende vast:

- Het aantal follow-up testen (bijkomende onderzoeken) ligt hoog (tussen 10 en 12% - zie de cijfers van 2010-2012) tegenover het aantal eerste lezingen, en het aantal neemt langzaam toe. Reden kan zijn dat een groot aantal vrouwen een positieve cytologie heeft, die dan moet worden opgevolgd. Het kan echter ook het gevolg zijn van screenings die niet aan de terugbetalingsvoorwaarden (interval van (2 of) 3 jaar) voldoen. Een zekere vorm van oneigenlijk gebruik is hier dus niet uitgesloten.
- De HPV-test wordt in principe pas terugbetaald na een tweede lezing van de cytologie bij ASC-US resultaten. Toch geldt dit slechts voor een deel van de HPV-testen, wat aantoont dat de regelgeving niet erg strikt wordt nageleefd.
- Er worden een groot aantal colposcopieën uitgevoerd. Daarvan wordt de helft uitgevoerd op dezelfde dag als het uitstrijkje, wat aantoont dat in België de internationale richtlijnen niet worden gevolgd. Deze bepalen dat een colposcopie pas mag worden uitgevoerd na afwijkende cytologieresultaten. De afgelopen jaren werden de terugbetalingsregels steeds strikter en wordt een colposcopie alleen terugbetaald na een afwijkende cytologie, 3 negatieve cytologieën of voor de follow-up van letsels. Er werd wel overeengekomen dat "andere EBM-indicaties zijn toegestaan", maar de betekenis hiervan is onduidelijk. Het is echter nog te vroeg om de impact van de nieuwe regelgeving te beoordelen.



Tabel 1 – Aantal Pap-testen voor screening en follow-up, aantal colposcopieën en HPV-testen (cijfers van het IMA)

	jaar					
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Aantal eerste lezingen – globale cijfers	1 264 346	995 983	673 983	816 284	717 169	219 095
Aantal eerste lezingen – staaltje door huisarts	114 036	95 418	66 505	71 973	63 542	2 063
Aantal eerste lezingen – staaltje door arts-specialist	1 150 310	900 565	607 478	744 311	653 627	198 465
Aantal tweede lezingen – globale cijfers		12 288	27 279	33 739	31 247	8 943
Aantal colposcopieën	360 321	327 432	279 098	281 231	269 716	51 644
Aantal colposcopieën uitgevoerd op dezelfde dag als het uitstrijkje		233 030	131 719	158 541	133 681	11 938
Aantal colposcopieën zonder voorafgaand uitstrijkje		252 592	228 085	237 826	223 300	39 620
Aantal colposcopieën na minstens één uitstrijkje tijdens het vorige jaar		7 484	51 013	43 405	46 416	12 024
Aantal HPV-testen – triagetest (na een afwijkend resultaat)		8 488	19 759	23 229	21 789	6 685
Aantal HPV-testen – triagetest na een tweede lezing		4 621	13 314	16 529	15 877	4 246
Aantal bijkomende onderzoeken – globale cijfers		33 978	84 800	87 748	89 901	38 597
Aantal HPV-testen uitgevoerd bij de opvolging van een behandeling		7 649	19 464	23 192	25 680	8 968

Het algemene beeld dat uit deze cijfers naar voren komt, is dat de Belgische baarmoederhalskankerscreening de internationale praktijkrichtlijnen totaal niet volgt. Er is vooral een overmatig gebruik van colposcopieën, die normaal alleen bij vrouwen met een abnormale cytologie moeten worden uitgevoerd. Mogelijk worden er teveel Pap-testen voor screening en follow-up uitgevoerd. Door een betere naleving van de internationale richtlijnen zou hier veel meer efficiëntie kunnen worden bereikt. Anderzijds moet ook de dekking verhoogd worden, want deze is vandaag nog ontoereikend (ongeveer 60% van de doelgroep). De huidige situatie kan dus niet bepaald optimaal worden genoemd.



8. Groot verschil in percentage afwijkende cytologieresultaten tussen de laboratoria

Om na te gaan hoe de cytologische testen in België worden uitgevoerd koppelden we de resultaten van de cytologische testen (Pap-testen) aan de facturatiegegevens van het IMA

Tabel 2 – Frequentie van cytologische diagnoses in relatie tot de aard van de medische interventie (IMA-CHP- 2011)

Medische procedure	NILM	ASCU	ATYP	ASCH	LSIL	HSIL	AGLC	SQGL	IN SITU	INVASIEF	andere	NODIAGN	TOTAAL
Eerste lezing	427024	10499	9864	771	7704	1842	1404	321	4	110	50	24858	484451
Tweede lezing	3740	6552	3500	584	1417	900	526	253	4	16	9	869	18370
Follow up test	35330	4693	3100	497	7449	1560	235	117	2	20	19	2075	55097
Niet gekoppeld aan de IMA gegevens*	84500	4314	2730	375	2663	775	351	125	4	43	16	15258	111154
TOTAAL	550594	26058	19194	2227	19233	5077	2516	816	14	189	94	43060	669072
Eerste lezing	88.1%	2.2%	2.0%	0.2%	1.6%	0.4%	0.3%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	5,1%	100,0%
Tweede lezing	20.4%	35.7%	19.1%	3.2%	7.7%	4.9%	2.9%	1.4%	0.0%	0.1%	0.0%	4.7%	100.0%
Follow up test	64.1%	8.5%	5.6%	0.9%	13.5%	2.8%	0.4%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	3.8%	100.0%
Niet gekoppeld aan de IMA gegevens**	76.0%	3.9%	2.5%	0.3%	2.4%	0.7%	0.3%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	13.7%	100.0%
TOTAAL	82.3%	3.9%	2.9%	0.3%	2.9%	0.8%	0.4%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	6.4%	100.0%

* Niet gekoppeld aan de IMA gegevens = testen die bij het Register werden aangegeven maar die niet werden terugbetaald wegens een hogere frequentie dan 1 maal om de 3 jaar.

NILM	Negative for intraepithelial lesion of malignancy / negatief voor intra-epitheliaal letsel van maligniteit
ASCU	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance / atypische plaveiselcellen met onduidelijke betekenis
ATYP	Atypical cells, not otherwise specified / atypische cellen, niet anders gespecificeerd
ASCH	Atypical squamous cells, cannot exclude HSIL / atypische plaveiselcellen, HSIL niet uit te sluiten
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion / laaggradig squameus intra-epitheliaal letsel
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion / hooggradig squameus intra-epitheliaal letsel

AGLC	Atypical glandular cells / atypische kliercellen
SQGL	Combination of AGLC with either ASCU, ASCH, LSIL or HSIL / combinatie van LCFA met ofwel ASCU, ASCH, LSIL of HSIL
IN SITU	Adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma (in situ), exclusion of HSIL / adenocarcinoom, adenosquamous carcinoom (in situ), met uitsluiting van HSIL
INVASIVE	Squamous carcinoma, adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma (invasive) / plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom, adenosquamous carcinoom (invasief)
NODIAGN	No diagnosis / geen diagnose



Bij de eerste lezing werden slechts 88% van de testen normaal bevonden, maar een relatief hoog percentage daarvan behoort tot de categorie "geen diagnose" (5,1%), wat het lastig maakt om de cijfers te interpreteren. Bij 7% of meer van de geteste vrouwen was er een ASC-US resultaat of een resultaat van een hogere graad. Bij 2% wordt het resultaat "atypisch" genoemd, een niet-erkende term, die echter vergelijkbaar zou kunnen zijn met een ASC-US resultaat. Dit is deels tegenstrijdig met de HPV-resultaten (zie tabel 3), waaruit blijkt dat 64% van de HPV-positieven tot de atypische groep behoort, tegenover 34% tot de ASC-US-groep. Het toont aan dat de specificiteit van de Pap-test op het terrein niet erg hoog is. Het kan ook gedeeltelijk verklaren waarom het aantal cytologieën in follow-up zo hoog ligt.

De resultaten wijzen op een ruime variabiliteit in praktijk en uitkomsten bij de laboratoria. Ook het verschil tussen het aantal ASC-US testen gevolgd door een HPV-test, en het aantal positieve HPV-testen na ASC-US wijzen op een groot variabiliteit, zowel in de praktijken als in de resultaten.

De meest plausibele verklaringen voor deze variatie zijn de **zwakke reproduceerbaarheid** van de cytologie, het **operator-afhankelijke karakter** en het **ontbreken van een systematische kwaliteitscontrole**.

Tabel 3 – aantal en percentage positieve HPV testen (terugbetaald) volgens cytologische diagnose (cijfers 2011)

Diagnose		HPV+	HPV-	HPVi	Totaal
NILM	N	6082	65356	5	71443
	%	8,5%	91,5%	0,0%	100%
ASCU	N	2528	4887	64	7479
	%	33,8%	65,3%	0,9%	100%
ATYP	N	2054	1137	2	3193
	%	64,3%	35,6%	0,1%	100%
ASCH	N	288	237	9	534
	%	53,9%	44,4%	1,7%	100%
LSIL	N	2376	355	2	2733
	%	86,9%	13,0%	0,1%	100%
HSIL	N	472	36	0	508
	%	92,9%	7,1%	0,0%	100%
AGLC	N	80	410	4	494
	%	16,2%	83,0%	0,8%	100%
SQGL	N	71	106	0	177
	%	40,1%	59,9%	0,0%	100%
IN SITU	N	0	0	0	0
	%				
INVASIEF	N	6	2	0	8
	%	75,0%	25,0%	0,0%	100%
NODIAGN	N	35	138	2	175
	%	20,0%	78,9%	1,1%	100%
TOTAAL	N	13992	72664	88	86744
	%	16,1%	83,8%	0,1%	100%



9. Kans klein dat het invoeren van HPV-testen in België leidt tot een belangrijke verhoging van het aantal follow-up testen

Omdat de HPV-test gevoeliger is, kan gevreesd worden dat hij het aantal follow-up onderzoeken aanzienlijk zal doen toenemen. 10% van de Pap-testen wordt vandaag in België echter al gevolgd door een bijkomend onderzoek, en het aantal positieve HPV-testen is van dezelfde grootteorde (11% volgens de literatuur). De kans is dus klein dat de vervanging van de Pap-testen door HPV-testen zal zorgen voor een toename van het aantal follow up onderzoeken.

10. Een vijfjaarlijkse screening met de HPV-test zal kosteneffectiever zijn dan een driejaarlijkse screening met de Pap-test, wat vandaag wordt aanbevolen

Om de impact van een screening met HPV-test in België in te schatten, ontwikkelden wij een **theoretisch model** dat twee cohorten vergelijkt:

- een cohort van 100 000 vrouwen die om de 3 jaar een screening ondergaan met een Pap-test ("strategie Pap-test")
- een cohort van 100 000 vrouwen die om de 5 jaar een HPV-scherming ondergaan ("strategie HPV-test")

Het theoretisch model

De vrouwen worden vanaf de leeftijd van 30 jaar en gedurende 74 jaar opgevolgd, wat overeenkomt met een levenslange tijdshorizon. De toekomstige kosten en effecten werden verdisconteerd aan respectievelijk 3% en 1,5%, zoals aanbevolen door de Belgische richtlijnen voor economische evaluaties. De economische evaluatie werd uitgevoerd vanuit het perspectief van de betaler. De kosten die in rekening werden gebracht (uitgedrukt in euro-jaar 2014) omvatten de directe gezondheidszorgkosten ten laste van het gezondheidszorgbudget (federaal of regionaal) en de kosten voor de zorg ten laste van de patiënt. Voor dit laatste gingen we uit van een kost van €35 voor de HPV-test (de kost volgens de huidige terugbetalingsvoorwaarden bedraagt €58,29).

De details van het theoretisch model en de scenario's van de gevoeligheidsanalyse kunnen worden teruggevonden in het wetenschappelijk rapport.

(Zie [hoofdstuk 8 p 143 Scientific Report](#))



Tabel 4 – resultaten van de basisanalyse (per cohorte van 100 000 vrouwen)

	Strategie Pap-test	Strategie HPV-test	Incrementele resultaten
Baarmoederhalskankers	462	222	-240
Overlijdens door baarmoederhalskanker	178	82	-96
Levensjaren	5 337 361	5 340 240	2878
Levensjaren (geactualiseerde waarden)	3 658 751	3 660 369	1618
Totale kost	€83 066 833	€68 179 074	- €14 887 760
Totale kost (geactualiseerde waarden)	€51 786 706	€46 004 382	- €5 782 324

NB : de incrementele resultaten zijn de resultaten van de HPV-test strategie verminderd met degene van de Pap-test strategie. Voor de geactualiseerde waarden werd een percentage van 3% toegepast op de kosten en 1,5% op de effecten.

Indien op basis van de huidige situatie 100 000 vrouwen om de 3 jaar een Pap-test laten uitvoeren (strategie Pap-test), dan voorspelt het model 462 gevallen van baarmoederhalskanker, waaronder 178 overlijdens. De kost van screening en behandeling van deze gevallen bedraagt €83 miljoen.

Door de driejaarlijkse Pap-test te vervangen door een vijfjaarlijkse HPV-test (strategie HPV-test) zouden volgens het model 240 gevallen van baarmoederhalskanker en 96 overlijdens vermeden worden, en zou men 2878 levensjaren winnen. Daarnaast zou over de levensduur van de 100 000 vrouwen bijna €15 miljoen bespaard worden, tegenover de kost van screening en behandeling met de Pap-test. Deze besparingen komen vooral voort uit de verlenging van het interval van 3 tot 5 jaar.

Uit het model blijkt dat screenen met de HPV-test een dominante strategie is: in vergelijking met de Pap-test worden meer kankers en overlijdens vermeden, en dit tegen een lagere kost. Deze conclusie komt voort uit alle “éénwegs”-sensitiviteitsanalyses, op één enkele uitzondering na: als de prijs van de HPV-test (die vandaag onbekend is) gelijk zou zijn aan de huidige prijs van de HPV-follow-up test (€58,29), verliest de HPV-strategie zijn dominante positie, ook blijft de kosteneffectiviteit met een kost van €4319 per gewonnen levensjaar goed.

We voerden ook een *worst case* scenario uit, waarbij wij tegelijkertijd een aantal klinische parameters een extreme waarde laten aannemen in het nadeel van de nieuwe interventie. Daaruit bleek dat zelfs dan de HPV-strategie het meest interessant blijft, ook als er niet minder baarmoederhalskankers en overlijdens zijn dan bij de strategie gebaseerd op de Pap-test.

Conclusie:

- Bij de overgrote meerderheid van de scenario's met HPV-testen wordt een groter aantal kankers en overlijdens vermeden, en kunnen ook nog besparingen worden gerealiseerd;
- Deze besparingen zijn vooral te danken aan de verlenging van het interval tussen twee screeningstesten, maar hangen nog voor een groot deel af van de prijs van de HPV-begintest.



AANBEVELINGEN^e

Aan de de Interministeriële Conferentie Volksgezondheid en de betrokken interkabinetten-werkgroep en aan alle beleidsinstanties bevoegd voor screening.

- De hrHPV-DNA test (hierna: HPV-test) zou best de cytologie test (Pap-test) vervangen als eerste screeningtest voor baarmoederhalskanker, omdat hij bij vrouwen vanaf 30 jaar een betere bescherming tegen deze kanker biedt dan de cytologietest.
- Bij vrouwen jonger dan 30 moet screening verder met cytologie (Pap-test) gebeuren, gevolgd door een triage met HPV-test, zoals vandaag reeds in België wordt aanbevolen.
- Het huidige beleid om te screenen tussen 25 tot 64 jaar moet worden behouden
- Alleen klinisch gevalideerde HPV-testen voor het screenen op baarmoederhalskanker mogen worden gebruikt.
- Bij screening met de HPV-test zou het interval tussen twee screenings verlengd moeten worden tot 5 jaar.
- Om onnodige colposcopieën te vermijden, moet men ze niet onmiddellijk aanbieden aan vrouwen met een positieve hrHPV-test. Eerst moet een triagetest met cytologie worden uitgevoerd. Alleen bij cytologische afwijkingen (ASCUS+) mogen de vrouwen worden doorverwezen voor een meer preciese diagnose en, indien aangewezen, voor een behandeling. Als de triagetest normaal is, moet na 6 maanden een nieuwe cytologietest worden uitgevoerd.
- Vrouwen met een positieve hrHPV-test en met twee negatieve triagetesten moeten na 1 jaar een nieuwe hrHPV-test aangeboden krijgen. Deze test moet elk jaar worden herhaald tot het resultaat opnieuw negatief is.
- Een systeem van kwaliteitscontrole moet worden ingevoerd voor de HPV-testen en de colposcopieën

^e Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.



Aan de bevoegde beleidsinstanties, de Commissie voor Pathologische Anatomie, de Commissie voor Klinische Biologie en de wetenschappelijke verenigingen van anatoom-pathologen:

- De impact van het screeningprogramma kan worden verhoogd door een harmonisatie van de cytologische analysetechnieken. Om de huidige praktijkrichtlijnen voor de cytologische en histologische analyses te verbeteren zou de Commissie voor Pathologische Anatomie minimale controlestandaarden voor kwaliteit en evaluatie moeten opstellen.

Aan het RIZIV:

- Naast de klassieke cytologietest zou ook de vloeibaar medium cytologie moeten worden terugbetaald.
- Een openbare aanbesteding, met aandacht voor prijs en kwaliteit van de testen, zou moeten worden overwogen, om de prijzen te doen dalen en om testen van goede kwaliteit te garanderen.



COLOFON

- Titel:** Welke screening voor baarmoederhalskanker? – Synthese
- Auteurs:** Marc Arbyn (WIV – ISP), Annemie Haelens (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Anja Desomer (KCE), Freija Verdoodt (WIV – ISP), Nancy Thiry (KCE), Julie Francart (Fondation Registre du Cancer – Stichting Kankerregister), Germaine Hanquet (KCE), Jo Robays (KCE)
- Redactie synthese:** Karin Rondia (KCE), Gudrun Briat (KCE)
- Reviewers:** Sophie Gerkens (KCE), Erik Hendrickx (KCE)
- Externe experts:** Claude Cuvelier (Universiteit Gent), Philippe Delvenne (ULg), Nicky Dhaene (Hôpital Erasme ULB), Martin Lammens (UZA), Mireille Merckx (Universiteit Gent), Jean-Christophe Noël (Hôpital Erasme ULB), Michel Petein (Institut de Pathologie et de Génétique asbl (IPG)), Marleen Praet (Universiteit Gent), Christel Van Campenhout (WIV – ISP), Liselot Van de Walle (Beleidsdomein Welzijn, Volksgezondheid en Gezin, Vlaamse Overheid), Vanessa Ghislain (WIV – ISP)
- Stakeholders:** Pieter Vandenbulcke (Beleidsdomein Welzijn, Volksgezondheid en Gezin, Vlaamse Overheid), Didier Vander Steichel (Fondation contre le Cancer – Stichting tegen Kanker), An Claes (VLK)
- Externe validatoren:** Elizaveta Padalko (UZ Gent), Pierre Martin-Hirsch (Lancaster University, United Kingdom), Peter Hillemans (Hannover Medical School, Germany)
- Acknowledgement:** Frank Hulstaert (KCE); Marc Arbyn (WIV – ISP) werd ondersteund door het FP7 in het CoheaHr Project [603019], gecoördineerd door VU University Medical Center of Amsterdam, Nederland); de Belgische Stichting tegen Kanker (Brussel); het International Agency for Research on Cancer (IARC, Lyon, Frankrijk) en de German Guideline Program in Oncology (GGPO, Hannover, Duitsland).
- Andere gemelde belangen:** Lidmaatschap van een belangengroep op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Claude Cuvelier (Belgische Vereniging voor Pathologie en Klinische Cytologie), Philippe Delvenne (Société Belge de Pathologie, GBS anatomie pathologique)
- Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker (“principal investigator”) of onderzoeker: Marc Arbyn (HTA methoden voor BMH kanker preventie gesponsord door onderzoeksinstituten), Philippe Delvenne (PubMed), Vanessa Ghislain, Peter Hillemans (*photodynamic therapy of CIN, HPV vaccination self-sampling HPV for cervical prevention*), Mireille Merckx (ICRH UZ Gent)
- Een beurs, honoraria of fondsen voor een personeelslid of een andere vorm van compensatie voor het uitvoeren van onderzoek: Marc Arbyn (PhD beurs)



Consultancy of tewerkstelling voor een bedrijf, vereniging of organisatie die financieel kan winnen of verliezen door de resultaten van dit rapport: Marc Arbyn (GSK raadgevend comité (onderbroken in 2008)), Philippe Delvenne (département anatomie pathologique de CHU Liège)

Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Peter Hillemans (Photocure, geen betaling)

Voorzitterschap of verantwoordelijke functie in een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit waarop de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Marc Arbyn (coördinator eenheid kankerepidemiologie WIV gespecialiseerd in preventie van baarmoederhalskanker), Claude Cuvelier (VBS Pathologische anatomie), Philippe Delvenne (diensthoofd afdeling anatomische pathologie CHU Liège), Martin Lammens (PA UZA), Mireille Merckx (vice voorzitter VVOG), Elisaveta Padalko (afdelingshoofd klinische virologie en moleculaire diagnostiek UZ Gent), Pieter Vandenbulcke (voorzitter Vlaamse werkgroep bevolkingsonderzoek voor baarmoederhalskanker), Liselot Van de Walle (secretaris Vlaamse werkgroep bevolkingsonderzoek voor baarmoederhalskanker)

Andere mogelijke belangen die kunnen leiden tot een potentieel of reëel belangenconflict: Marc Arbyn (VALGENT en SEHIB studie)

Lay-out:

Ine Verhulst

Disclaimer:

- **De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.**
- **Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.**
- **Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur. (<http://kce.fgov.be/nl/content/de-raad-van-bestuur>)**
- **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.**

Publicatiedatum:

19 januari 2015

Domein:

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH:

Cervix Neoplasms ; Papillomavirus, Human ; Mass Screening ; Vaginal Smears

NLM classificatie:

WP 480

Taal:

Nederlands



Formaat: Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot: D/2015/10.273/14

Copyright: De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten>.



Hoe refereren naar dit document?

Arbyn M, Haelens A, Desomer A, Verdoodt F, Thiry N, Francart J, Hanquet G, Robays J. Welke screening voor baarmoederhalskanker? – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2015. KCE Reports 238As. D/2015/10.273/14.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.

Contact:

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)

Doorbuilding (10^e verdieping)

Kruidtuinlaan 55

B-1000 Brussel

België

T +32 [0]2 287 33 88

F +32 [0]2 287 33 85

info@kce.fgov.be

<http://www.kce.fgov.be>

