

ONDERZOEK

Geen basis voor verlaging onderste leeftijdsgrens van bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker

Maaïke A. van der Aa, Inge M.C.M. de Kok, Sabine Siesling, Marjolein van Ballegooijen en Jan Willem W. Coebergh

- DOEL** Nagaan of de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker verlaagd moet worden.
- OPZET** Retrospectieve data-analyse.
- METHODE** Uit de Nederlandse Kankerregistratie werden alle gevallen geselecteerd van invasieve baarmoederhalskanker, gediagnosticeerd in de periode 1989-2003. Voor de leeftijdsgroep van 25-39 jaar waren ook gegevens beschikbaar over 2004 en 2005. Gegevens over sterfte werden verkregen via het Centraal Bureau voor de Statistiek. Trends werden beschreven met behulp van de geschatte jaarlijkse procentuele verandering en 'joinpoint'-analyse.
- RESULTATEN** Bij de 25-29-jarigen varieerde het aantal gevallen van baarmoederhalskanker van 0 tot 9 per jaar. De incidentie van baarmoederhalskanker daalde in de leeftijdsgroepen van 35-39 en 45-49 jaar (respectievelijk $p < 0,001$ en $p = 0,012$). Het aantal vrouwen dat stierf aan baarmoederhalskanker fluctueerde per jaar en daalde in de leeftijdsgroepen van 30-34 en 35-39 jaar (respectievelijk $p = 0,01$ en $p = 0,03$).
- CONCLUSIE** De incidentie- en sterftcijfers van baarmoederhalskanker onder vrouwen jonger dan 30 jaar zijn heel laag en stijgen niet. Met het verlagen van de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek zouden veel afwijkingen worden opgespoord die normaliter in regressie zouden gaan. Omdat de voordelen van het verlagen van de leeftijdsgrens niet opwegen tegen de nadelen in termen van overbehandeling en angst heeft deze verlaging volgens ons op dit moment geen zin.

Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in International Journal of Cancer (2008;123:1403-6) met als titel 'Does lowering the screening age for cervical cancer in The Netherlands make sense?'

Integraal Kankercentrum Noord Oost, afd. Onderzoek, Enschede/Groningen.

Dr. M.A. van der Aa, epidemiologisch onderzoeker; dr. S. Siesling, epidemioloog.

Erasmus MC, afd. Maatschappelijke Gezondheidszorg, Rotterdam.

Drs. I.M.C.M. de Kok, epidemioloog; dr. M. van Ballegooijen, arts;

prof.dr. J.W.W. Coebergh, sociaal geneeskundige en epidemioloog (tevens: Integraal Kankercentrum

Zuid, afd. Onderzoek, Eindhoven).

Contactpersoon: dr. M.A. van der Aa (m.vanderaa@ikno.nl).

De ondergrens voor de leeftijd waarop vrouwen in aanmerking komen voor het bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker is op dit moment 30 jaar. Recent werd gesuggereerd dat deze onderste leeftijdsgrens om twee redenen omlaag zou moeten. Ten eerste zou er een stijging te zien zijn in het aantal nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker in de leeftijdsgroep van 25-29 jaar. Doordat meisjes op jongere leeftijd hun eerste seksuele contact hebben, is hun risico op infectie met het *Humaan papillomavirus* (HPV) toegenomen. Ten tweede zou de incidentie van baarmoederhalskanker stijgen in de leeftijdsgroep van 30-44 jaar. Het verlagen van de onderste leeftijdsgrens zou in dat geval moeten dienen om de voorstadia van baarmoederhalskanker nog eerder op te sporen.

De incidentie van en de sterfte aan baarmoederhalskanker in Nederland zijn laag, respectievelijk 7,3 en 2,3 per 100.000 persoonsjaren (gestandaardiseerd naar de Europese bevolking) in 2005 (www.iknet.nl), en ze dalen nog steeds.¹ Dé risicofactor voor baarmoederhalskanker is een infectie met het HPV. De prevalentie van HPV-infecties, en die van cytologische afwijkingen als resultaat daarvan, is erg hoog bij seksueel actieve jonge vrouwen: 80% van alle vrouwen krijgt tijdens haar leven een HPV-infectie, met een piekprevalentie op de leeftijd van 25-29 jaar.² De meeste HPV-infecties verdwijnen spontaan; slechts 10-20% van alle HPV-infecties zal zich ontwikkelen tot een voorstadium van kanker.³

TABEL 1 Incidentie van baarmoederhalskanker in Nederland per 100.000 persoonsjaren naar leeftijd, periode 1989-2005

jaar van diagnose	n (n/100.000)									
	leeftijd bij diagnose in jaren					incidentie in 5-jaarsleeftijdsgroep, in jaren				
	25	26	27	28	29*	25-29	30-34	35-39	40-44§	45-49§
1989	1 (0,8)	4 (3,2)	6 (4,8)	5 (4,0)	11 (8,9)	27 (4,3)	78 (13,2)	105 (18,7)	77 (13,6)	64 (14,9)
1990	6 (4,7)	6 (4,7)	8 (6,3)	7 (5,5)	8 (6,4)	35 (5,5)	71 (11,9)	109 (19,3)	102 (17,5)	55 (12,5)
1991	4 (3,2)	8 (6,2)	3 (2,3)	8 (6,3)	11 (8,7)	34 (5,3)	84 (13,8)	110 (19,3)	81 (13,9)	63 (13,4)
1992	2 (1,6)	3 (2,4)	7 (5,4)	7 (5,4)	4 (3,1)	23 (3,6)	87 (14,0)	120 (20,8)	80 (14,0)	76 (14,9)
1993	1 (0,8)	7 (5,6)	3 (2,4)	8 (6,2)	12 (9,2)	31 (4,9)	93 (14,8)	118 (20,2)	77 (13,7)	70 (12,9)
1994	3 (2,3)	2 (1,6)	2 (1,6)	7 (5,5)	5 (3,9)	19 (3,0)	72 (11,3)	110 (18,5)	75 (13,3)	89 (15,8)
1995	2 (1,6)	9 (7,0)	5 (4,0)	9 (7,2)	12 (9,4)	37 (5,8)	91 (14,1)	124 (20,5)	78 (13,8)	74 (12,8)
1996	3 (2,4)	6 (4,6)	5 (3,9)	3 (2,4)	11 (8,8)	28 (4,4)	97 (15,0)	116 (18,9)	73 (12,8)	62 (10,7)
1997	0 (0,0)	6 (4,8)	2 (1,5)	8 (6,2)	15 (11,9)	31 (4,9)	90 (14,0)	103 (16,5)	86 (14,9)	84 (14,8)
1998	3 (2,7)	6 (5,0)	5 (4,0)	6 (4,6)	20 (15,5)	40 (6,5)	89 (13,9)	96 (15,2)	93 (15,9)	77 (13,8)
1999	3 (2,9)	7 (6,2)	3 (2,5)	5 (4,0)	15 (11,5)	33 (5,5)	92 (14,6)	105 (16,5)	93 (15,6)	73 (13,1)
2000	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	4 (3,3)	6 (4,7)	12 (2,3)	93 (15,4)	100 (15,7)	72 (11,9)	64 (11,4)
2001	0 (0,0)	2 (2,0)	9 (8,4)	3 (2,6)	11 (9,0)	24 (4,6)	74 (11,8)	101 (15,2)	69 (11,2)	58 (10,2)
2002	3 (3,1)	1 (1,0)	6 (5,8)	5 (4,6)	12 (10,4)	26 (5,2)	70 (11,2)	79 (12,3)	85 (13,6)	66 (11,5)
2003	0 (0,0)	1 (1,0)	3 (3,0)	3 (2,9)	12 (11,1)	16 (3,7)	66 (11,0)	71 (11,1)	86 (13,6)	61 (10,5)
2004	3 (3,1)	4 (4,1)	6 (6,1)	5 (5,0)	9 (8,7)	27 (5,4)	75 (12,4)	96 (14,8)	-	-
2005	1 (1,0)	6 (6,1)	4 (4,1)	4 (4,1)	13 (13)	28 (5,7)	71 (12,3)	88 (13,6)	-	-
EAPC in %	-1,4	-3,8	1,2	-2,7	3,6	2,0	-0,7	-3,1	-0,9	-2,0
p	0,635	0,260	0,658	0,072	0,102	0,862	0,226	< 0,001	0,195	0,012

EAPC = geschatte jaarlijkse procentuele verandering.

*De kolom van leeftijd 29 is grijs omdat de incidentiecijfers vertekend zijn door vrouwen bij wie de diagnose werd gesteld bij deelname aan het bevolkingsonderzoek.

§Over 2004 en 2005 waren geen data beschikbaar voor deze leeftijdsgroep.

||Waarde van p bij toetsing van de EAPC.

Bij het verlagen van de leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek zullen grote aantallen afwijkingen aan de baarmoederhals gevonden worden bij vrouwen van 25-29 jaar. Omdat de meeste van deze afwijkingen spontaan verdwijnen, zullen veel vrouwen onnodig worden doorverwezen naar een gynaecoloog voor een colposcopisch onderzoek.

Aanbevelingen voor de leeftijdsgrenzen van het bevolkingsonderzoek moeten gericht zijn op maximale detectie van voorstadia die zich uiteindelijk tot baarmoederhalskanker zullen ontwikkelen. Daarnaast moet worden voorkomen dat grote aantallen afwijkingen worden opgespoord die spontaan in regressie zullen gaan.

Wij onderzochten daarom of de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek verlaagd zou moeten worden, aan de hand van leeftijdsspecifieke incidentie- en sterftcijfers voor baarmoederhalskanker in Nederland.

DATA EN METHODEN

STUDIEPOPULATIE

Wij selecteerden uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR: www.ikcnet.nl) alle gevallen van baarmoederhalskanker die werden gediagnosticeerd in de periode 1 januari 1989-31 december 2003. Voor de leeftijdsgroep van 25-39 jaar waren ook de gegevens over 2004 en 2005 beschikbaar. De NKR ontvangt meldingen van alle maligniteiten van het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA), van hematologie- en radiotherapieafdelingen van ziekenhuizen, en van de Landelijke Medische Registratie (LMR). Anders dan in veel andere landen kan in Nederland geen gebruik worden gemaakt van meldingen uit het doodsoorzaken-

UITLEG

Opportunistische screening: onderzoek buiten het bevolkingsonderzoek om.

register van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS).

GEREGISTREERDE DATA

De voor dit onderzoek gebruikte gegevens zijn overgenomen uit de medische dossiers in de ziekenhuizen door daarvoor opgeleide registratiemedewerkers, volgens landelijke regels die zijn voortgekomen uit richtlijnen van de World Health Organization (WHO) en de International Association of Cancer Registries (IACR). Deze gegevens betreffen de patiënt (identificerende data: naam, adres, geboortedatum en geslacht) en de tumor (datum van diagnose, stadium en topografische en morfologische kenmerken). Topografische en morfologische kenmerken worden gecodeerd volgens de International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O), en de TNM-classificatie wordt gebruikt voor het stadiëren van tumoren.^{4,5}

Carcinoma in situ wordt niet opgenomen in de NKR, zodat we in onze studie alleen nieuw-gediagnosticeerde, invasieve gevallen van baarmoederhalskanker konden includeren.

Data van overlijden aan baarmoederhalskanker in de periode 1989-2006 betrokken wij van het CBS (ICD-10-code: C53); deze gegevens waren beschikbaar per 5-jaarsleeftijdsgroep (www.cbs.nl/statline).

BEREKENINGEN

Wij berekenden de incidentie- en sterftcijfers per 100.000 persoonsjaren. De geschatte jaarlijkse procentuele verandering ('estimated annual percentage change' (EAPC)) werd gebruikt voor het schatten van trends in incidentie en sterfte. Bij deze berekening wordt ervan uitgegaan dat de incidentiecijfers met een constante snelheid toe- of afnemen over de gehele periode. Om te bepalen of er punten in de tijd waren waarop een statistisch significante verandering in de trend van incidentie- en sterftcijfers optrad, pasten wij een zogenaamde 'joinpoint'-analyse toe. In een dergelijke analyse worden de 'joinpoints' berekend waar de helling van de trendlijn verandert, dat wil zeggen waar de lijn stijgt of daalt (<http://srab.cancer.gov>).

RESULTATEN

INCIDENTIE

De incidentie van baarmoederhalskanker leek te stijgen vanaf de leeftijd van 29 jaar (tabel 1). Vóór die leeftijd varieerde het absolute aantal gevallen van baarmoederhalskanker jaarlijks van 0 tot 9 per jaar. Waarschijnlijk als gevolg van de kleine aantallen fluctueerde de incidentie behoorlijk tussen de verschillende jaren van diagnose, met potentiële dalingen voor de leeftijden van 25, 26 en 28 jaar. In de leeftijdsgroep van 25-29 jaar was de kleine,

TABEL 2 Sterfte door baarmoederhalskanker: absoluut aantal sterfgevallen en mortaliteitscijfers per 100.000 persoonsjaren naar leeftijdsgroep in Nederland, periode 1989-2006

jaar van diagnose	mortaliteit per 5-jaarsleeftijdsgroep; n (n/100.000)				
	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
1989	3 (0,5)	12 (2,0)	18 (3,2)	16 (2,8)	13 (3,0)
1990	4 (0,6)	10 (1,7)	17 (3,0)	15 (2,6)	16 (3,6)
1991	5 (0,8)	15 (2,5)	15 (2,6)	22 (3,8)	16 (3,4)
1992	4 (0,6)	6 (1,0)	18 (3,1)	15 (2,6)	17 (3,3)
1993	4 (0,6)	10 (1,6)	9 (1,5)	16 (2,8)	15 (2,8)
1994	1 (0,2)	7 (1,1)	17 (2,9)	15 (2,7)	12 (2,1)
1995	1 (0,2)	4 (0,6)	13 (2,2)	15 (2,7)	17 (2,9)
1996	2 (0,3)	7 (1,1)	14 (2,3)	9 (1,6)	19 (3,3)
1997	4 (0,6)	8 (1,2)	13 (2,1)	16 (2,8)	17 (3,0)
1998	0 (0,0)	6 (0,9)	14 (2,2)	14 (2,4)	21 (3,8)
1999	1 (0,2)	7 (1,1)	19 (3,0)	14 (2,4)	21 (3,8)
2000	4 (0,7)	9 (1,4)	11 (1,7)	21 (3,5)	28 (5,0)
2001	3 (0,6)	12 (1,9)	23 (3,5)	10 (1,6)	18 (3,2)
2002	4 (0,8)	5 (0,8)	11 (1,7)	9 (1,4)	16 (2,8)
2003	4 (0,8)	3 (0,5)	10 (1,5)	16 (2,5)	14 (2,4)
2004	0 (0,0)	4 (0,7)	17 (2,6)	17 (2,6)	11 (1,9)
2005	3 (0,6)	8 (1,4)	12 (1,9)	15 (2,3)	14 (2,3)
2006	2 (0,4)	3 (0,5)	10 (1,5)	13 (2,0)	16 (2,6)
EAPC in %	1,9	-5,1	-2,6	-2,1	-1,5
p*	0,495	0,010	0,032	0,075	0,163

EAPC = geschatte jaarlijkse procentuele verandering.

*Waarde van p bij toetsing van de EAPC.

niet-significante, stijging gebaseerd op de incidentie bij de 29-jarige vrouwen. Wij vonden geen significante stijgingen in de incidentie. Voor de leeftijdsgroepen van 35-39 jaar en van 45-49 jaar vonden wij significant dalende trends: respectievelijk $p < 0,001$ en $p = 0,012$. Er waren geen significante veranderingen in de incidentie op grond van de joinpointanalyse (resultaten niet getoond).

MORTALITEIT

De jaarlijkse aantallen fluctueerden met een significant dalende trend voor de leeftijdsgroepen van 30-34 jaar en van 35-39 jaar: respectievelijk $p = 0,01$ en $p = 0,03$ (tabel 2). Wij vonden geen significante stijgingen in de sterfte door baarmoederhalskanker. Echter, vergeleken met alle andere leeftijdsgroepen was de groep van 25-29 jaar de enige met een, niet-significante, stijgende trend. Joinpointanalyses lieten ook hier geen significante veranderingen in de mortaliteitscijfers zien.

BESCHOUWING

Met deze studie toonden wij aan dat het verlagen van de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek op baarmoederhalskanker op dit moment niet zinvol is, aan-

gezien in Nederland de incidentie van en de sterfte door baarmoederhalskanker onder jonge vrouwen zeer laag zijn.

De incidentie onder 29-jarige vrouwen was hoger dan die onder vrouwen van 25 tot en met 28 jaar. Dit is te verklaren door de reorganisatie van het bevolkingsonderzoek en het oproepschema in 1996. Het oproepschema is gebaseerd op geboortejaren. Een vrouw wordt voor de eerste keer opgeroepen in het jaar dat zij 30 wordt; op het moment van de oproep kan zij dus nog 29 jaar zijn. Als we hiervoor corrigeren door alle 29-jarigen die in het diagnosejaar 30 zouden worden als 30-jarigen te beschouwen, zou de stijging bij de 29-jarige vrouwen een niet-significante daling worden (EAPC: -4,2%; $p = 0,1$). De incidentie onder 29-jarige vrouwen leek te stijgen vanaf 1996, maar deze verandering hing samen met het verlagen van de onderste leeftijdsgrens van 35 naar 30 jaar in die periode. Het is een bekend fenomeen dat bij het begin van een screening prevalentie gevallen worden opgespoord.

BUITENLAND

Anders dan in Nederland is er in andere landen een stijging te zien in de incidentie van baarmoederhalskanker onder jonge vrouwen. In Finland wordt deze recente stijging verklaard doordat de incidentiecijfers van HPV-infecties zijn gestegen.^{6,7} Er zijn in Finland geen veranderingen geweest in de georganiseerde screening of in de diagnostiek. Echter, het gemiddelde aantal seksuele partners van Finse vrouwen nam toe en de gemiddelde leeftijd bij het eerste seksuele contact nam af.⁸ De resultaten van de Finse studie zijn in overeenstemming met de in andere rapporten gemelde significante stijgingen van de incidentie van baarmoederhalskanker in de jongere leeftijdsgroepen.⁹ Overall worden deze stijgingen aangegrepen om een verlaging van de screeningsleeftijd te rechtvaardigen. Zo bevestigt een studie uit IJsland een stijging van voorstadia van baarmoederhalskanker onder jonge vrouwen; de auteurs menen daarom dat georganiseerde screening voor vrouwen vanaf 20 jaar geïndiceerd is.¹⁰ In een studie uit het Verenigd Koninkrijk werd geconcludeerd dat de incidentiecijfers van invasieve baarmoederhalskanker onder vrouwen van 20-24 en 25-29 jaar laag zijn, maar niet zijn gedaald en ook hoger blijven dan in 1974.¹¹ De incidentiecijfers van carcinooma in situ zijn daarentegen wel gestegen onder vrouwen in de leeftijdsgroepen van 20-24 en 25-29 jaar.¹¹

GEEN STIJGENDE INCIDENTIE

Het is onwaarschijnlijk dat de afwezigheid van een stijging in de incidentie in Nederland samenhangt met zogenaamde opportunistische screening in de jongere leeftijdsgroepen. In Nederland maakt men namelijk wei-

- Het idee heerst dat screening op baarmoederhalskanker zou moeten worden uitgebreid tot vrouwen jonger dan 30 jaar. Enerzijds zou in die leeftijdsgroep de incidentie van de ziekte toenemen door seksuele contacten op jeugdiger leeftijd, en die seksuele contacten zouden zorgen voor een eerdere infectie met het Humaan papillomavirus. Anderzijds zou men in die jongere leeftijdsgroep al voorstadia kunnen ontdekken van tumoren die vanaf het 30e jaar manifest worden.
- Nederlandse cijfers laten echter geen hogere incidentie zien.
- Daarom is in ons land verlaging van de ondergrens voor de screeningsleeftijd niet wenselijk.

nig gebruik van opportunistische screening: in de leeftijdsgroep van 20-29 jaar worden slechts 33 per 1000 vrouwen spontaan gescreeend.¹² Verder is in Nederland de daling van de leeftijd waarop men voor het eerst seksueel contact heeft, 10 jaar geleden gestopt.¹³ Echter, de incidentie van hiv-infectie en andere seksueel overdraagbare aandoeningen stijgt wel volgens de laatste surveillance-data (www.eurosurveillance.org), en naar aanleiding daarvan zou ook een stijging van de incidentie van HPV-infecties verwacht kunnen worden.

Roken, ook een risicofactor voor baarmoederhalskanker, nam toe onder vrouwen in Nederland gedurende de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw, maar sinds 1970 is er een afname (www.stivoro.nl).¹⁴ Met deze veranderingen in risicofactoren blijft het monitoren van de incidentie- en sterftcijfers van baarmoederhalskanker ook in de toekomst van belang.

GEVOLGEN VAN HET VERLAGEN VAN DE LEEFTIJDGRENSEN

De schade door en de belastende aard van een bevolkingsonderzoek zijn belangrijke kwesties voor de beleidsvoering. Het verlagen van de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek zou naast financiële ook psychologische effecten kunnen hebben. In 2004 waren er in Nederland 97.000 25-jarige vrouwen. Het gemiddelde opkomstcijfer in de leeftijdsgroep van 30-34 jaar was 68% (2003).¹⁵ Als we dit opkomstcijfer projecteren op de 25-jarige vrouwen, betekent dit dat ongeveer 66.000 vrouwen extra zouden worden gescreeend als de leeftijd voor deelname aan het bevolkingsonderzoek 25-60 jaar was. De frequentie van abnormale uitstrijkjes, dat wil zeggen die met een uitkomst \geq Pap 3a1, onder 30-jarige vrouwen was 3,9% in 2003; dit houdt in dat ongeveer 2600 25-jarige vrouwen (= 3,9% van 66.000) direct voor colposcopisch onderzoek zouden worden doorverwezen naar een gynaecoloog.¹⁶ Het ondergaan van dit onderzoek kan vrouwen angstig maken. Daarnaast veroorzaken fout-positieve uitslagen veel ongerustheid en overbehande-

ling: veel vrouwen zullen namelijk een conisatie of liexcisie ondergaan wegens een afwijking die anders wellicht in regressie was gegaan. Zoals alle operatieve ingrepen kunnen ook conisaties en liexcisies zorgen voor complicaties op de lange termijn.^{17,18}

Tenslotte kan ook een gunstige uitslag van de screening nadelen hebben. Vrouwen kunnen hierdoor worden gestimuleerd tot riskant gedrag, bijvoorbeeld het hebben van onbeschermd seksueel contact, of seksuele omgang met wisselende partners.¹⁹

CONCLUSIE

Omdat wij de veronderstelde stijgingen in de incidentie van en de sterfte door baarmoederhalskanker in deze studie niet konden bewijzen, is volgens ons het verder verlagen van de onderste leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek op dit moment niet zinvol. Hoewel de

sterfte aan baarmoederhalskanker zeer laag is, is het aantal gewonnen levensjaren per vrouw die wordt behoed voor het krijgen van deze ziekte erg groot, namelijk 20-40 jaar. Echter, de nadelen van het verlagen van de screeningsleeftijd in termen van overbehandeling en angst zijn erg groot en wegen in onze ogen zwaarder dan de voordelen. Het lijkt dus beter om het beleid te richten op de opkomstcijfers. De introductie van het HPV-vaccin maakt de vraag naar het verlagen van de screeningsleeftijd overigens nog minder relevant.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 2 december 2008

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:B96

 [Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

LITERATUUR

- Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol.* 2007;18:1708-15.
- Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Franssen-Daalmeijer N, et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer.* 2000;87:221-7.
- Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12:186-92.
- Sobin LH, Wittekind C, editors. *TNM atlas.* 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
- Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. *International classification of diseases for oncology.* 3rd ed. Genève: WHO; 2000.
- Anttila A, Pukkala E, Soderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int J Cancer.* 1999;83:59-65.
- Laukkanen P, Koskela P, Pukkala E, Dillner J, Laara E, Knekt P, et al. Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. *J Gen Virol.* 2003;84:2105-9.
- Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med.* 2006;3:e138.
- Miller AB. The (in)efficiency of cervical screening in Europe. *Eur J Cancer.* 2002;38:321-6.
- Sigurdsson K, Sigvaldason H. Is it rational to start population-based cervical cancer screening at or soon after age 20? Analysis of time trends in preinvasive and invasive diseases. *Eur J Cancer.* 2007;43:769-74.
- Herbert A, Holdsworth G, Kubba A. Cervical screening: why young women should be encouraged to be screened. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2008;34:21-5.
- Rebolj M, van Ballegooijen M, Berkers LM, Habbema D. Monitoring a national cancer prevention program: successful changes in cervical cancer screening in the Netherlands. *Int J Cancer.* 2007;120:806-12.
- De Graaf H, Meijer S, Poelman J, Vanwesenbeeck I. *Sex onder je 25e.* Utrecht: Rutgers Nisso Groep; 2005.
- Haverkos HW, Soon G, Steckley SL, Pickworth W. Cigarette smoking and cervical cancer: Part I: a meta-analysis. *Biomed Pharmacother.* 2003;57:67-77.
- Van Ballegooijen M, Rebolj M, Meigs JW, van den Akker-van Marle ME, Berkers LM, Habbema JDF. *De praktijk van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland in 2001.* Rotterdam: Erasmus MC; 2003.
- Rebolj M, van Ballegooijen M, Essink-Bot ML. *Kengetallen 2003 uit PALEBA 2003/PALGA.* Rotterdam: Erasmus MC; 2005.
- Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2004;291:2100-6.
- Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Meyer P, Philippe E. Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstet Gynecol.* 1996;88:933-8.
- Rogstad KE. The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy. *BJOG.* 2002;109:364-8.