

Tien jaar cervixscreening in de provincie Limburg: de LIKAR-cytologiegegevens van 1996 tot en met 2005

E. DE JONGE^{1, 2, 10}, L. OP DE BEECK^{1, 3}, E. CLOES⁴, E. MEEKERS⁴, G. ORYE^{1, 5}, B. ADRIAENS^{1, 6},
D. DHOLLANDER^{1, 7}, M. ARBYN⁸, A. VAN NIEUWENHUYSE, D. LOUSBERGH^{1, 9}, F. BUNTINX^{1, 9}

Samenvatting

Sinds jaren worden cervixcytologiegegevens doorgestuurd vanuit pathologielaboratoria naar het Limburgs Kankerregister (LIKAR). Tot op heden zijn slechts kortetermijngegevens gepubliceerd over de status van de cervixkankerscreening in België en Vlaanderen. Deze 10 jaar LIKAR-gegevens weerspiegelen de preformantie van cervixkankerscreening in de provincie Limburg en geven een inzicht in de omvang van de opgespoorde pathologie.

Dekkingsgraden voor cervixkankerscreening in deze populatie van vrouwen tussen 25 en 64 jaar bedroegen 48, 63 en 91% over observatieperioden van respectievelijk 3, 5 en 10 jaar. Nochtans worden te veel vrouwen te dikwijls gescreend. Het aantal uitstrijkjes dat genomen wordt in een periode van 5 jaar is echter voldoende om, althans in theorie, 80% van de vrouwen tussen 25 en 64 jaar te screenen. Andere cijfers die in deze studie getuigen van een opportunistisch screeningsgedrag zijn een hoge screeningsfrequentie (52 en 96% van de uitstrijkjes dragen niet bij tot de dekkingsgraad over een observatieperiode van respectievelijk 3 en 5 jaar), de afname van de dekkingsgraad naarmate de vrouwen ouder worden, wat resulteert in het vinden van invasieve letsels bij vrouwen ouder dan 65 jaar.

Tussen 1996 en 2006 had 8% van de vrouwen (alle leeftijden) die ooit getest werden ten minste eenmaal een abnormaal uitstrijkje. Men zag een sterke toename in de tijd van het aantal abnormale uitstrijkjes van 4,6% (periode 1996-2000) naar 7,6% (periode 2001-2006). Deze gegevens illustreren de inefficiëntie van niet-georganiseerde screening voor een ziekte die meer prevalent wordt.

Inleiding

In 1993 werden de Europese screeningsrichtlijnen in het kader van „Europa tegen kanker” gepubliceerd (1). Het

doel van dit Europese initiatief was om baarmoederhalskanker aan banden te leggen door vrouwen tussen de leeftijd van 25 en 64 jaar om de 3 tot 5 jaar te screenen. Zo de financiering hiervoor onvoldoende mocht blijken, werd voorgesteld om toch zeker de groep tussen 30 en 60 jaar te screenen (2). In 1994 werden de provinciale gezondheidsinstanties door de Vlaamse regering gevraagd om een screeningsprogramma voor baarmoederhalskanker te organiseren en volgens deze richtlijnen te implementeren. Idealiter zou dit gebeuren voor de leeftijdsgroep van 25 tot 64 jaar.

De doelstellingen en de uitwerking van het screeningsprogramma voor Vlaanderen werden vroeger beschreven en impliceerden ook het opzetten van een registratie (3).

In Vlaanderen is screening naar baarmoederhalskanker vooral opportunistisch van karakter. Onder de vrouwen is er een hoge graad van spontane melding voor het uitvoeren van een uitstrijkje, een cultuur die waarschijnlijk eigen is aan een gezondheidssysteem waar zorgverstrekkers gemakkelijk bereikbaar zijn (4). Reeds in 1993 werd in de provincie Limburg gestart met

¹ Werkgroep Cervixpathologie, Limburgs Kankerregister (LIKAR), Hasselt.

² Afdeling Verloskunde-Gynecologie, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk.

³ Afdeling Pathologie, Maria Ziekenhuis, Overpelt.

⁴ Expertisecentrum voor Digitale Media, Universiteit Hasselt, Diepenbeek.

⁵ Afdeling Gynecologie, Virga Jesse ziekenhuis, Hasselt.

⁶ Dienst Volksgezondheid, Provinciebestuur Limburg, Hasselt.

⁷ Christelijke Mutualiteiten, Hasselt.

⁸ Afdeling Kankerepidemiologie, Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel.

⁹ Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, K.U.Leuven, Leuven.

¹⁰ Correspondentieadres: prof. dr. E. de Jonge, Afdeling Departement Verloskunde-Gynaecologie, Ziekenhuis Oost-Limburg, Campus Sint-Jan, Schiepse Bos 6, 3600 Genk; e-mail: eric.dejonge@zol.be

een registratie van cervixcytologie onder leiding van het Limburgs Kanker register (LIKAR). Vanaf 1999 liet een koppeling tussen het LIKAR-cytologieregister en het bevolkingsregister toe om vrouwen te identificeren die in de laatste 3 jaar niet gescreend werden. Dat vormde onder andere de basis voor een 12 maanden durende studie waarbij in de interventiegroep niet-gescreende vrouwen schriftelijk uitgenodigd werden (5).

In dit artikel worden de gegevens van 10 jaar cervixscreening van het Limburgs Kankerregister voorgesteld.

Patiënten en methoden

Ofschoon cervixscreening ook in Limburg hoofdzakelijk opportunistisch van aard is, zijn er sinds lang toch enkele gemeentelijke initiatieven waarbij een tweejaarlijkse uitnodiging georganiseerd wordt. Meer algemeen worden ook informatiecampagnes gevoerd, gericht op het belang van screening, en worden zorgverstrekkers die betrokken zijn bij de gezondheidszorg voor de vrouw gemotiveerd om uitstrijkjes te nemen.

Het LIKAR-register speelde tussen 1996 en 2005 een centrale rol in de verzameling van cervixcytologiegegevens. Deze gebeurde gelijktijdig met de verzameling van de gegevens voor het Limburgs Kankerregister. Daarbij werd gestreefd naar een inzamelfrequentie van viermaal per jaar. De inkomende gegevens bevatten algemene karakteristieken van de patiënt, de identificatie van de patholoog of clinicus en een unieke geëncrypteerde patiëntidentificatiecode. De algemene patiëntkarakteristieken, die niet geëncrypteerd worden, zijn: jaar en maand van geboorte, geslacht en postcode. Dit zijn karakteristieke gegevens voor een patiënt, maar zij laten geen identificatie toe. Het is de versleutelde code die de unieke identificatie vormt.

Alle gegevens worden aan het register geleverd in een professioneel geëncrypteerde vorm. De medewerkende pathologen en klinici werden hiervoor uitgerust met een speciaal voor dit doel ontwikkelde software. Deze software voegt een „hashing” algoritme toe. Dit algoritme genereert een unieke code voor ieder individu, maar is onomkeerbaar, zodat identificatie niet mogelijk is in het register. De unieke geëncrypteerde code waarborgt dat alle gegevens van dezelfde patiënt als zodanig herkend worden binnen het register. Er werd geen onderscheid gemaakt tussen een klassiek gefixeerd uitstrijkje en een uitstrijkje voor dunnelaagcytologie.

Om een accuraat gegevensbestand te beheren in een dichtbevolkte regio zoals Limburg, zag LIKAR zich genoodzaakt om een netwerk op te zetten dat ook laboratoria in de naburige provincies omvat. Dit was de enige manier om cytologiegegevens te bekomen van vrouwen die gedomicilieerd waren in Limburg, maar van wie de uitstrijkjes buiten de provincie beoordeeld werden. Dit was inderdaad een reëel scenario voor vrouwen die op de grens van de provincie woonden. Er

werden ook controlemechanismen voorzien om dubbele registraties (bv. door spelfouten in de naam) te vermijden. Gegevens die niet voldeden aan deze controles werden naar het laboratorium teruggestuurd ter verificatie. Alle gegevens werden bewaard op het Expertisecentrum voor Digitale Media van de Universiteit Hasselt op een alleenstaand computersysteem, beveiligd door een gebruikersnaam, een toegangscode en specifieke rechten, op dezelfde wijze als voor de andere LIKAR-gegevens.

De registratie kreeg de goedkeuring van de Provinciale Raad van de Orde van Geneesheren, de Provinciaal Geneeskundige Commissie, de Commissie voor de bescherming van de persoonlijke levenssfeer, het Ethisch Comité van het Nationaal Kankerregister en de interne Raad van Toezicht van LIKAR.

Statistische analyse

Leeftijden werden gegroepeerd in leeftijdscategorieën van 5 jaar. De uiterste leeftijden werden geconsolideerd in een groep van 0-14 jaar en in een groep 65+. Voor elk van de observatieperioden – hetzij 1, 3, 5 of 10 jaar – werden vrouwen eenmalig toegewezen aan een leeftijdscategorie en dit volgens hun leeftijd op het moment van de initiële registratie binnen die specifieke observatieperiode. Dekkingsgraad werd gedefinieerd als de proportie van vrouwen tussen 25 en 64 jaar die ten minste eenmaal een uitstrijkje kregen in een bepaald tijdsinterval. De gemiddelde dekking werd berekend voor observatieperioden van 3, 5 en 10 jaar. Als noemer voor de berekening van gemiddelde dekkingsgraad gold het totaal aantal vrouwen tussen 25 en 64 jaar gemeten in het midden van een specifieke observatieperiode. Er werd zorg voor gedragen dat dubbele registraties door opeenvolgende onderzoeken of door verschuiving van patiënten van één leeftijdscategorie naar een volgende in de loop van de tijd uit de analyse gezuiverd werden.

Screeningsintensiteit werd gedefinieerd als het aantal uitstrijkjes dat in een bepaalde periode genomen werden in verhouding tot het totale aantal (gescreende en ongescreende) vrouwen tussen 25 en 64 jaar. Screeningfrequentie daarentegen verwijst naar het gemiddelde aantal uitstrijkjes per vrouw in de gescreende groep. Overmaatse screening werd gedefinieerd als de proportie in de doelgroep genomen uitstrijkjes die niet bijdragen tot de dekkingsgraad: indien 1 uitstrijkje voldoende is in een bepaald screeningsinterval, wordt de overmaat berekend door [het gemiddelde aantal uitstrijkjes genomen per gescreende vrouw binnen dit screeningsinterval – 1]. De proportie abnormale cytologieën toont het gedeelte van gescreende vrouwen (alle leeftijden) met een abnormaal uitstrijkje, gaande van „atypical squamous cells of undetermined significance” (ASCUS) tot invasief cervixcarcinoom. Bij het registreren van abnormale uitstrijkjes werd alleen rekening gehouden met het eerste verslag in geval van een

normaal of niet-evolutief resultaat; bij een evolutief letsel (toenemende graden van abnormaliteit van opvolgcytologie) werd alleen het slechtste resultaat geregistreerd voor een specifieke observatieperiode. Op deze manier gemeld, weerspiegelt de proportie abnormale cytologieën ook het pathologieprofiel van de populatie. Hier wordt het aantal abnormale uitstrijkjes in een periode van 10 jaar beschreven en werden 2 perioden van 5 jaar (1996-2000 versus 2001-2005) vergeleken om eventuele verschuivingen in de tijd aan te tonen.

De cytologiegegevens werden gerapporteerd volgens de Bethesda-classificatie van 1991 (6). Nochtans gebruikten verschillende laboratoria nog steeds de Papanicolaou-classificatie, die niet volledig omzetbaar is naar de Bethesda-classificatie. Om gegevens uit beide classificaties te kunnen assimileren zonder verlies van accuraatheid, werd een groep „squameuze intra-epitheliale letsels – niet verder gespecificeerd” (SIL-NVS) toegevoegd om Papanicolaou klasse III en IIIA samen in onder te brengen. Resultaten van dekkingsgraad en proportie abnormale cytologieën worden voorgesteld volgens een leeftijdsindeling 25-49 jaar en 50-64 jaar, zijnde een „vroeg” en een „late” screeningsgroep. Deze indeling is verantwoord aangezien beide pieken van humaan papillomavirus (HPV)-prevalentie optreden vóór de leeftijd van 50 jaar (7), wat mogelijk impliceert dat aanbevelingen voor screening verschillend kunnen zijn voor deze vroege en late groep (8).

Resultaten

Dekkingsgraad

Tussen 1996 en 2005 werden 626.586 uitstrijkjes afgenomen. De meeste van de gescreende vrouwen (84,2%) behoorde tot de leeftijdsgroep van 25 tot 64 jaar. Bij 238.464

vrouwen werd over deze 10 jaar ten minste één uitstrijkje genomen. De doelpopulatie in de midfase van 1996 tot 2005 telde 216.874 vrouwen. Gemiddeld werden 105.041 en 135.638 vrouwen gescreeend in een 3- en 5-jaars interval respectievelijk. Dit komt overeen met een gemiddelde dekkingsgraad van 48,4 en 63,0%. De 10-jaardekkingsgraad bedroeg 90,8 (tabel 1 en fig. 1C). We merkten in deze observatieperiode een kleine toename in dekkingsgraad en dit voor alle leeftijdsgroepen (fig. 1 en 2).

De screeningsintensiteit bleef vrij constant: 0,74 en 1,23 respectievelijk voor een 3- en 5-jaarsperiode (tabel 1). Met deze screeningsintensiteit zou het meer dan 5 jaar – in feite 8 jaar – duren om een dekkingsgraad van 80% of meer voor de doelpopulatie te bereiken. Wat de screeningsfrequentie betreft, ondergaan vrouwen gemiddeld 1,52 uitstrijkjes (overmaatuitstrijkjes dus 52%) over een 3-jaarsperiode en 1,96 uitstrijkjes (overmaat 96%) over een 5-jaarsperiode (fig. 3) (tabel 1 en 2). Over de registratieperiode van 10 jaar was er een minimale afname van de screeningsfrequentie: van 1,54 naar 1,49 in een 3-jaarsperiode en van 2,0 naar 1,9 in een 5-jaarsperiode. Ongeveer 10% van de doelpopulatie kreeg ten minste 1 uitstrijkje per jaar.

Cytologische afwijkingen

Bij de gescreende vrouwen (alle leeftijden) werd een proportie abnormale cytologieën van 8% gevonden: ASCUS/„atypical glandular cells of undetermined significance” (AGUS): 3,9%, „low-grade squamous intraepithelial lesion” (LSIL): 2,1%, SIL-NVS: 1,1%, „high-grade squamous intraepithelial lesion” (HSIL): 0,8% en bij 0,4% werd cytologisch een invasief letsel gesuggereerd (tabel 3C). De gemiddelde leeftijd (met 95%-BI rond het gemiddelde) van vrouwen binnen een specifiek cytologisch resultaat was als volgt: normaal: 40,2 (13,8) jaar,

TABEL 1

Variatie in dekkingsgraad, screeningsfrequentie en Pap-„smear”-overmaat: absolute 3-, 5- en 10-jaarscijfers voor vrouwen binnen de aanbevolen screeningsleeftijd van 25 tot 64 jaar.

periode	vrouwelijke populatie 25-64 jaar	# vrouwen getest < 3 jaar geleden	3-jaarsdekkingsgraad (%)	# testen/# vrouwen*	overmaat (%)
1996-1998	213.065	104.654	49,1	0,76	54,0
1997-1999	214.168	102.391	47,8	0,74	54,1
1998-2000	215.129	102.691	47,7	0,74	54,2
1999-2001	216.081	103.350	47,8	0,73	53,2
2000-2002	217.176	105.407	48,5	0,74	52,3
2001-2003	218.407	105.666	48,4	0,73	51,5
2002-2004	219.721	106.957	48,7	0,72	48,5
2003-2005	221.099	109.214	49,4	0,74	49,6
periode	vrouwelijke populatie 25-64 jaar	# vrouwen getest < 5 jaar geleden	5-jaarsdekkingsgraad (%)	# testen/# vrouwen*	overmaat (%)
1996-2000	214.079	133.646	62,4	1,25	100,1
1997-2001	215.118	133.353	62	1,25	101
1998-2002	216.176	133.239	61,6	1,23	99,9
1999-2003	217.284	135.747	62,5	1,23	96,1
2000-2004	218.450	141.105	64,6	1,23	90,8
2001-2005	219.758	142.729	65	1,23	90,2

* # testen / # vrouwen: aantal Pap-onderzoeken binnen de leeftijdsgroep 25-64 over het aantal vrouwen 25-64 jaar opgetekend in het bevolkingsregister.

TABEL 2

Screeningsfrequentie en het gemiddelde aantal uitstrijkjes per vrouw uitgedrukt als een percentage van het aantal vrouwen tussen 25 en 64 jaar en ingedeeld volgens het aantal uitstrijkjes afgenomen in een 3- en een 5-jaarsperiode.

3-jaarsperiode								
Aantal uitstrijkjes/vrouw (%)	1996-1998	1997-1999	1998-2000	1999-2001	2000-2002	2001-2003	2002-2004	2003-2005
1	61,5	61,2	61,1	61,4	62,3	63,2	64,5	64,8
2	27	27,2	27,1	27,5	26,5	25,5	25,5	24,2
3	9,8	10	10,2	9,6	9,8	9,9	8,7	9,6
>3	1,7	1,6	1,6	1,5	1,4	1,4	1,3	1,4
gemiddeld aantal uitstrijkjes/vrouw	1,54	1,54	1,54	1,53	1,52	1,51	1,48	1,49
5-jaarsperiode								
Aantal uitstrijkjes/vrouw (%)	1996-2000	1997-2001	1998-2002	1999-2003	2000-2004	2001-2005		
1	48,2	48	48,1	49,6	51,8	51,8		
2	25,6	25,7	25,7	25,3	25,1	25,2		
3	14,5	14,2	14,4	14	12,7	13,2		
4	7,5	7,7	7,7	7,1	6,7	6,3		
5	3,2	3,4	3,2	3,1	2,9	2,8		
>5	1	1	0,9	0,9	0,8	0,7		
gemiddeld aantal uitstrijkjes/vrouw	2	2	1,99	1,96	1,90	1,90		

ASCUS/AGUS: 40,9 (13,2) jaar, LSIL: 36,3 (11,0) jaar, SIL-NVS: 39,2 (12,2) jaar, HSIL: 39,0 (11,6) jaar en carcinoom: 60,1 (14,7) jaar. Meer dan 83% van alle cytologische abnormaliteiten werd vastgesteld in de leeftijdsgroep 25 tot 64 jaar. Er werd een toename vastgesteld van de epitheliale afwijkingen van 4,6% in de periode van 1996 tot 2000 naar 7,6% in de periode van 2001 tot 2005. De meest opvallende stijging was deze van laaggradige letsels van 0,7 tot 2,5% (tabel 3A en 3B).

In deze periode van 10 jaar werden 350 invasieve cervixcarcinomen geregistreerd bij LIKAR. Het LIKAR-cervixregister geeft aan dat 64% (156/256) van de vrouwen met een diagnose van cervixcarcinoom geen eerder genomen uitstrijkje in het register hebben. Hierbij werd gemeld dat vrouwen van wie geen uitstrijkje geregistreerd werd en bij wie de diagnose gesteld werd vóór 1999, dus binnen 3 jaar na de start van de registratie, niet werden meegerekend. Intervalkankers – gedefinieerd als een carcinoom dat ontstaat binnen de 3 jaar na een normaal uitstrijkje – werden vastgesteld bij 51 (14,6%) vrouwen met een cervixcarcinoom. Adenocarcinomen kwamen vaker voor als intervalkankers dan spinocellulaire carcinomen (20 tegen 9%). Belangrijk om op te merken is dat 26% (90/350) van de cervixkankers vastgesteld werd ná de leeftijd van 65 jaar.

Bespreking

Deze studie beschrijft de resultaten van 10 jaar cervixcytologie in de provincie Limburg waarbij ongeveer 240.000 vrouwen gescreend werden. Het LIKAR-register voor cervixcytologie is 1 van 3 Vlaamse screeningsregisters op provinciaal niveau. De 2 andere zijn deze in de provincies Antwerpen en Vlaams-Brabant. Tot nog toe waren in België slechts screeninggegevens beschikbaar voor een periode van 5 jaar. De meest volledige gegevens

met betrekking tot de dekkingsgraad zijn afkomstig van het Intermutualistisch Agentschap (IMA) (9). IMA verzamelt gecodeerde informatie bij alle 7 ziekteverzekeringen operationeel in België. De verplichte ziekteverzekering impliceert dat de gegevens een quasivolledige informatiebron vormen over de gezondheidszorg aan individuele personen en de kosten daar aan verbonden. Deze gegevens zijn echter slechts sinds enkele jaren beschikbaar.

Dekkingsgraad

LIKAR toont een dekkingsgraad van 48,4 respectievelijk en 63% voor een opvolgperiode van 3 en 5 jaar. De dekkingsgraden blijven quasi-onveranderd in de tijd, tenzij een geringe toename in de dekkingsgraad bij vrouwen onder de 50 jaar (fig. 1A). De overeenkomstige IMA-dekkingsgraden bedragen 55,5% (Limburgse gegevens) en 67,3% (nationale gegevens, Limburgse gegevens niet beschikbaar) (10). Dit wijst op een tekort in de LIKAR-registratie. Bovendien wordt de dekkingsgraad steeds overschat door een fenomeen van migratie. IMA-gegevens leren dat een belangrijk aantal personen slechts een tijdelijke verblijfplaats heeft. Voor Limburg verbleef bijna 20% van de vrouwen in de periode 2002-2007 slechts tijdelijk in Limburg. Als deze vrouwen tijdens hun tijdelijk verblijf in Limburg een uitstrijkje laten nemen, worden zij in LIKAR opgenomen. Ter berekening van de dekkingsgraad wordt het bevolkingscijfer als basis genomen. Het bevolkingscijfer is echter een momentele telling in de midfase van een periode. Over een langere periode veroorzaakt migratie dat in werkelijkheid meer vrouwen in Limburg gewoond hebben dan het bevolkingsregister aangeeft.

De leeftijdsspecifieke curve voor dekkingsgraad, zoals voorgesteld in figuur 2, is typisch voor een opportunistische

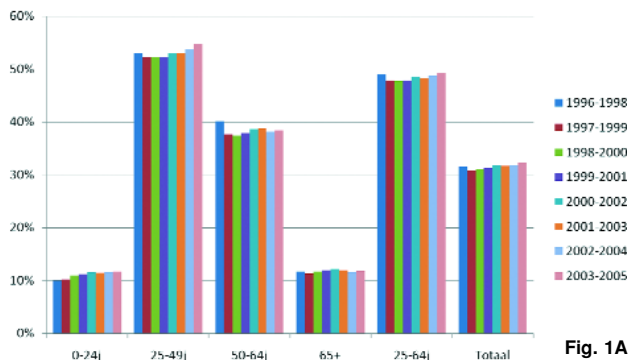


Fig. 1A

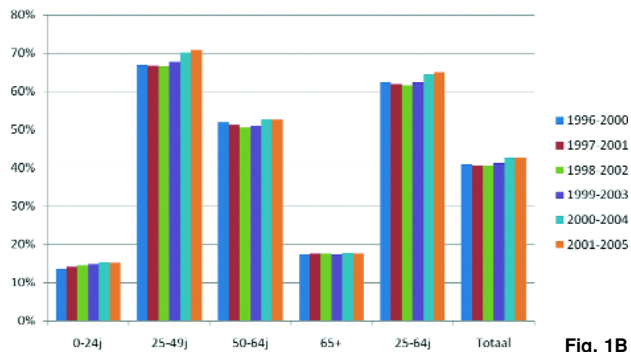


Fig. 1B

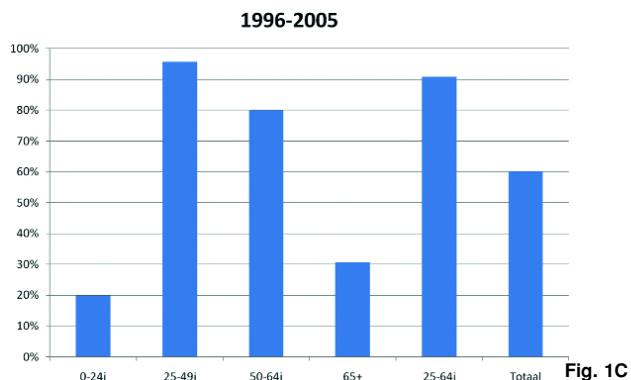


Fig. 1C

Fig. 1: Cervixkankerscreening in Limburg: 3-, 5-, en 10-jaarsdekkingsgraden voor de verschillende leeftijdsgroepen.

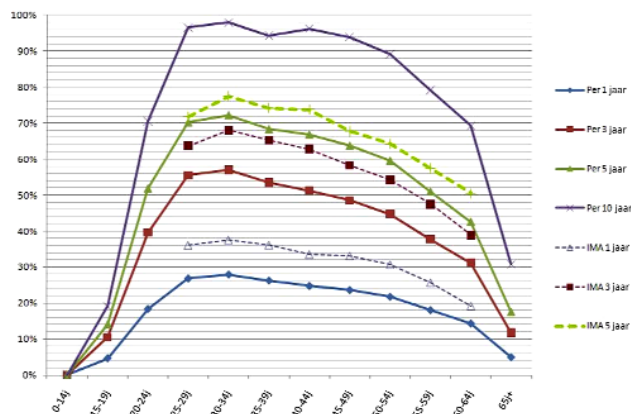


Fig. 2: Gemiddelde leeftijdsspecifieke dekkingsgraden voor verschillende observatieperioden (1 tot 10 jaar). (IMA: Intermutualistisch Agentschap)

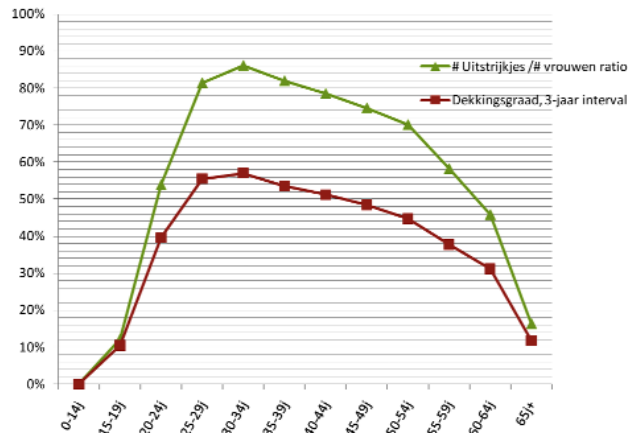


Fig. 3: De variatie in gemiddelde leeftijdsspecifieke dekkingsgraden en de verhouding van het aantal uitstrijkjes per aantal vrouwen over een 3-jaarsperiode (gemiddelden van alle 3-jaarsperiodes tussen 1996 en 2005)

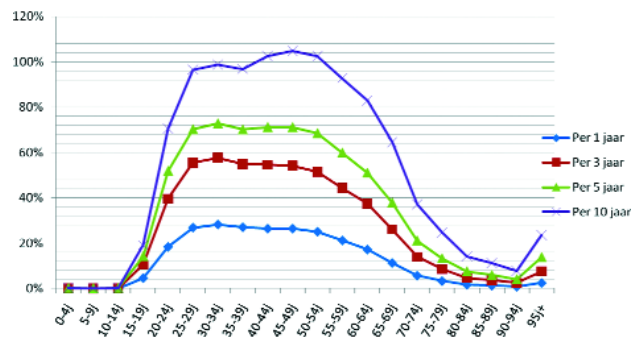


Fig. 4: Schatting van de dekkingsgraad gecorrigeerd voor vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan.

Beschouwingen: een geschatte 13% van de hysterectomieën wordt uitgevoerd voor maligniteiten (30).

De voor het aantal hysterectomieën gecorrigeerde dekkingsgraad werd berekend als volgt:

[aantal vrouwen met ≥ 1 uitstrijkje per leeftijdscategorie en per observatieperiode / [aantal vrouwen in deze leeftijdscategorie gedurende deze observatieperiode - 0,87 (aantal vrouwen zonder baarmoeder* per leeftijdscategorie)]].

(* Vrouwen zonder baarmoeder: deze vrouwen worden ingedeeld in de leeftijdscategorie bepaald door de leeftijd waarop zij een hysterectomie ondergingen.)

screening. Een gelijkaardige curve wordt gezien voor geheel België (10). De curve kenmerkt zich door een hogere dekkingsgraad voor jongere vrouwen en een lagere voor vrouwen van middelbare en oudere leeftijd. Deze *opportunistische screeningscurve* verschilt duidelijk van deze bij een georganiseerd screeningsprogramma: minimale screening in de jongere en oudere (buiten het screeningsdoel) populatie en een voortdurend hoge dekkingsgraad in de doelpopulatie. Opportunistische screening heeft weinig impact op het ziekteprofiel en is weinig

TABEL 3

Opsomming van het aantal (percentage) van normale en abnormale uitstrijkjes per leeftijdscategorie. In gevallen van meerdere uitstrijkjes per persoon werd slechts het meest afwijkende resultaat geregistreerd.

3A: Periode 1996-2000						
	0-24	25-49	50-64	65+	Totaal	25-64
normaal	19.248 (96,4)	95.226 (95,1)	29.538 (95,8)	8.562 (96,1)	152.574 (95,4)	124.764 (95,3)
ASCUS/AGUS	424 (2,1)	2.877 (2,9)	881 (2,9)	235 (2,6)	4.417 (2,8)	3.758 (2,9)
LSIL	156 (0,8)	726 (0,7)	135 (0,4)	15 (0,2)	1.032 (0,7)	861 (0,7)
SIL-NVS	93 (0,5)	702 (0,7)	158 (0,5)	34 (0,4)	987 (0,6)	860 (0,7)
HSIL	43 (0,2)	606 (0,6)	94 (0,3)	37 (0,4)	780 (0,5)	700 (0,5)
carcinoom	0	19 (0,02)	25 (0,06)	27 (0,3)	71 (0,04)	44 (0,03)
totaal	19.964 (12,5)	100.156 (62,7)	30.831 (19,3)	8.910 (5,6)	159.861*	130.987 (81,9)

AGUS: „atypical glandular cells of undetermined significance”; ASCUS: „atypical squamous cells of undetermined significance”; HSIL: „high-grade squamous intraepithelial lesion”; LSIL: „low-grade squamous intraepithelial lesion”; SIL-NVS: squameuze intra-epitheliaal letsel niet verder gespecificeerd.
*: 413 bijkomende uitstrijkjes waren van slechte kwaliteit en niet geschikt voor het uitbrengen van een cytologische diagnose.

3B: Periode 2001-2005						
	0-24	25-49	50-64	65+	Totaal	25-64
normaal	19.436 (91,9)	96.359 (91,8)	32.209 (93,9)	9.762 (95,4)	157.766 (92,4)	128.568 (92,3)
ASCUS/AGUS	658 (3,1)	3.710 (3,5)	1.059 (3,1)	245 (2,4)	5.672 (3,3)	4.769 (3,4)
LSIL	724 (3,4)	2.993 (2,9)	481 (1,4)	64 (0,6)	4.262 (2,5)	3.474 (2,5)
SIL-NVS	247 (1,2)	1.045 (1)	390 (1,1)	63 (0,6)	1.745 (0,7)	1.435 (0,7)
HSIL	89 (0,4)	868 (0,8)	143 (0,4)	66 (0,6)	1.166 (0,7)	1.011 (0,7)
carcinoom	0	21 (0,02)	22 (0,06)	34 (0,3)	77 (0,05)	43 (0,03)
totaal	21.154 (12,4)	104.996 (61,5)	34.304 (20,1)	10.234 (6)	170.688*	139.300 (81,6)

*: 1.534 bijkomende uitstrijkjes waren van slechte kwaliteit en niet geschikt voor het stellen van een cytologische diagnose.

3C: Periode 1996-2005						
	0-24	25-49	50-64	65+	Totaal	25-64
normaal	33.042 (93,3)	130.024 (91,0)	42.389 (93,0)	13.827 (94,7)	219.282 (92,0)	172.413 (91,5)
ASCUS/AGUS	1.023 (2,9)	6.090 (4,3)	1.805 (4,0)	454 (3,1)	9.372 (3,9)	7.895 (4,2)
LSIL	869 (2,5)	3.554 (2,5)	590 (1,3)	77 (0,5)	5.090 (2,1)	4.144 (2,2)
SIL-NVS	337 (1,0)	1.693 (1,2)	540 (1,2)	93 (0,6)	2.663 (1,1)	2.233 (1,2)
HSIL	132 (0,4)	1.451 (1,0)	230 (0,5)	97 (0,7)	1.910 (0,8)	1.681 (0,9)
carcinoom	0	40 (0,03)	46 (0,1)	61 (0,4)	147 (0,4)	86 (0,05)
totaal	35.403 (14,8)	142.852 (59,9)	45.600 (19,1)	14.609 (6,1)	238.464*	188.452 (79,0)

*: 1.200 bijkomende uitstrijkjes waren van slechte kwaliteit en niet geschikt voor het stellen van een cytologische diagnose.

kosteneffectiviteit in vergelijking met een georganiseerde screening (11). De cijfers uit de huidige studie suggereren een geleidelijke afname in de betrokkenheid bij cervixscreening bij vrouwen na de reproductieve periode. Dit wordt zeker niet veroorzaakt door een minder verantwoordelijk gezondheidsgedrag bij deze vrouwen vermits oudere vrouwen meer geneigd zijn om in te gaan op bijvoorbeeld schriftelijke uitnodigingen voor screening (5). De grote meerderheid van de vrouwen (91%) tussen de 25 en 64 jaar laat ten minste 1 uitstrijkje afnemen in een periode van 10 jaar. De beschermende waarde van 1 uitstrijkje per 10 jaar komt overeen met een afname van 65% in de cumulatieve incidentie van cervixkanker, dit vergeleken met de bescherming van 91 en 84% bij repetitieve screening om de 3 en 5 jaar respectievelijk (12). Hoewel de 10-jaarsdekkingsgraad hoog lijkt, maakt de overmaat van uitstrijkjes in die periode (in een 10-jaarsobservatieperiode werden gemiddeld 2,6 uitstrijkjes per gescreende vrouw afgenomen) het programma erg kosteninefficiënt, zoals verder zal blijken.

Met uitzondering van vrouwen die wegens cervixkanker een hysterectomie ondergingen, maken vrouwen zonder baarmoeder geen deel meer uit van de doelgroep

voor cervixscreening. Bijgevolg dragen postoperatieve uitstrijkjes over het algemeen niet meer bij tot de dekkingsgraad. Deze uitstrijkjes kunnen als zodanig niet geïdentificeerd worden in het register en kunnen dus ook niet verwijderd worden uit de berekening om de dekkingsgraad te corrigeren voor hysterectomieën. Samen met de factor migratie maken zij dat de dekkingsgraad overschat wordt. Daarom ook overschijdt de voor hysterectomie gecorrigeerde dekkingsgraad in fig. 4 de bovengrens van 100%. De cumulatieve incidentie van hysterectomieën over de hele levensduur van vrouwen in Vlaanderen bedraagt 21% (10).

Screeningsfrequentie

Ofschoon de screeningsfrequentie veel minder belangrijk is met het oog op efficiëntie dan de dekkingsgraad, is het toch een nuttige parameter om de kosteneffectiviteit van een screeningsmethode te evalueren (13). Terwijl de term „screeningsinterval” een georganiseerd screeningssysteem impliceert, hoort de term „screeningsfrequentie” meer thuis in een opportunistische screening. Opportunistische

screening kenmerkt zich door een onaangepaste screeningsfrequentie en een overmaat testen die niet bijdragen tot een goede dekking. De hoge screeningsfrequentie, het overmatig gebruik van testen, het gebruik van gecombineerde testen (HPV-testen en colposcopie als screening) en hun impact op de uitgaven voor gezondheidszorg in België werden elders al uitvoerig beschreven (9, 14).

Het aantal vrouwen die in Limburg gescreend worden volgens de Europese richtlijnen (62,5%) is slechts lichtjes hoger dan het nationale gemiddelde van 58% (13). Dit betekent dat de overige 37,5% vrouwen te vaak wordt gescreend. Anderzijds dient vermeld te worden dat een belangrijk aantal vrouwen (49%) die deelnamen aan de screening een screeningsinterval van meer dan 3 jaar hadden. Daarom stellen ze zich bloot aan een verhoogd risico op een te late ontdekking van een hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN3-letsel) in vergelijking met diegenen die een screeningsinterval van 3 jaar handhaven (15). De screeningsfrequentie in de doelgroep van 25 tot 64 jaar is hoog: de verhouding van het aantal uitstrijkjes tot het aantal vrouwen overschrijdt de 1 ergens tussen een 3- en een 5-jaarsobservatieperiode (tabel 1). Dit betekent dat binnen het 3- tot 5-jaarsscreeningsinterval, aanbevolen door het Europees Adviescomité voor Kanker Preventie, er voldoende Pap-„smear”-capaciteit is om de hele doelgroep te screenen op voorwaarde dat de screeningscapaciteit beter zou benut worden. Immers, op een totaal van 630.000 uitstrijkjes afgenomen over een periode van 10 jaar voor een populatie van 240.000 vrouwen, werden er jaarlijks ten minste 35.000 uitstrijkjes genomen die niet bijdroegen tot de dekkingsgraad of de opvolgdiagnostiek. Hierbij wordt rekening gehouden met een schatting van 10% diagnostische uitstrijkjes (opvolging van laaggradige letsels en opvolging na conisatie). Bovendien werden ongeveer 10.000 uitstrijkjes per jaar afgenomen buiten de bedoelde leeftijdsgroepen. Nogmaals, deze cijfers dienen geïnterpreteerd te worden in functie van een zorgsysteem waarin patiënten vrije of laagdrempelige toegang hebben tot zorgverstrekkers.

Cytologische abnormaliteiten

De proportie abnormale cytologieën voor de hele bevolking in deze studie bedroeg 8% (tabel 2C). Vanaf 2004 gebruikten alle 18 cytologielaboratoria de dunnelaagcytologie, met uitzondering van 3 laboratoria die deze techniek pas vanaf 2006 toepasten. Tijdens de studie werd een toename vastgesteld van alle klassen cytologische afwijkingen, maar vooral in de LSIL-groep was er een opmerkelijke stijging. De uitbreiding van het reservoir van humaan papillomavirus, het gebruik van dunnelaagcytologie en defensieve rapportering zijn mogelijke verklaringen. Deze proportie van 8% abnormale cytologieën is een nieuw gegeven, vermits alle andere in België gerapporteerde resultaten betrekking hebben op het aantal abnormale resultaten in verhouding tot het aantal uitstrijkjes in plaats van tot het aantal gescreende

vrouwen. De in de literatuur gerapporteerde proportie abnormale cytologieën relatief tot het aantal uitstrijkjes – gaande van 2,6 tot 4% (16, 17) – dient met enige omzichtigheid geïnterpreteerd te worden. Dit cijfer wordt sterk bepaald door de screeningsfrequentie in de cohorte, een zogenaamd verdunningseffect door overscreening, meestal van screeningsnegatieve vrouwen. Anderzijds stijgt de proportie bij herhaling van abnormale uitstrijkjes ter controle of opvolging. Het is dus geen zuivere weerspiegeling van de HPV-gerelateerde morbiditeit in de populatie. Dat de omvang van HPV-gerelateerde morbiditeit verschilt van de ene bevolkingsgroep tot de andere, wordt weerspiegeld in de cijfers uit de Europese landen waar de incidentie van histopathologisch bevestigde CIN-letsels schommelt van 0,12 tot 0,8% voor CIN1-2, van 0,06 tot 0,5% voor CIN3 en van 0,008 tot 0,04% voor een invasief carcinoom (18).

14% van de cytologische abnormaliteiten diende te worden geclassificeerd als SIL-NVS, wat erop wijst dat er geen uniforme terminologie werd gebruikt ondanks de Europese aanbevelingen. Verschillende cytopathologen in Limburg (en wellicht elders) rapporteren nog steeds volgens de Papanicolaouclassificatie. Een klein aantal preparaten (0,3%) kon niet geïnterpreteerd worden, maar dit is dankzij het algemeen gebruik van dunnelaagcytologie ver onder het peil van wat aanvaardbaar is (19).

De 4%-incidentie ASCUS/AGUS-letsels in deze studie is hoog, mede gezien de gevolgen van dergelijke bevinding die verder onderzoek voor hoogrisico-HPV-DNA vereist en zelfs verwijzing voor colposcopie (21). Twijfelachtige resultaten dienen in de mate van het mogelijke vermeden te worden. Dit kan door aandacht te geven aan goede opleiding van cytopathologen, verbetering van de afname van Pap-testen en goede kwaliteitscontrole van de diagnose op individueel niveau en op het niveau van de laboratoria (22). Er is in België geen nationaal programma voor kwaliteitscontrole van Pap-testen of voor de analyse ervan, een cruciale vereiste wat betreft de kosteneffectiviteit (14).

Elk van de 35 nieuwe baarmoederhalskankers die jaarlijks in de provincie Limburg gediagnosticeerd worden en de 375 in Vlaanderen (23), moet beschouwd worden als een falen van het screeningssysteem. In gescreende bevolkingsgroepen is de incidentie van invasieve letsels het hoogst bij vrouwen boven de leeftijd van 60 jaar (2). De vaststelling in deze studie dat 1 op 4 invasieve letsels gevonden wordt boven de leeftijd van 65 jaar, is een weerspiegeling van de inefficiëntie van een opportunistische screening. Dit is het onvermijdelijke gevolg van een sterke afname van de dekkingsgraad bij vrouwen van 55 jaar en ouder, zoals blijkt uit figuur 2. Immers, een niet onaanzienlijk aantal vrouwen van 55 jaar en ouder, die niet gescreend worden, zal een invasief letsel ontwikkelen op de leeftijd van 65-70 jaar, rekening houdend met het natuurlijke verloop van een cervixneoplasie. Bovendien hebben vrouwen die op latere leeftijd met HPV geïnfecteerd worden een hoger risico om een persisterende HPV-infectie te ontwikkelen en dus ook een pre-invasief en invasief letsel (24). In het licht van vroegere positieve

ervaringen met schriftelijke herinneringen aan oudere, onderscreende vrouwen, zou het gebruik van gerichte herinneringen inderdaad een gepaste interventie kunnen zijn om specifiek baarmoederhalskanker op latere leeftijd te voorkomen. De overschakeling van opportunistische naar georganiseerde screening (wat een oproepsysteem impliceert) heeft in een studie reeds een positief effect aangetoond op de dekkingsgraad bij oudere vrouwen (11).

De screeningshistoriek van vrouwen met baarmoederhalskanker in deze studie toont aan dat de groep vrouwen die niet deelneemt aan de screening – de zogenaamde non-responders – een belangrijke bron vormt van invasieve letsels. Uit onderzoek elders komt een associatie met een lage socio-economische status tot uiting (4). Dit deel van de bevolking loopt waarschijnlijk een hoger risico van baarmoederhalskanker. Er wordt namelijk gesuggereerd dat een lage socio-economische status een indicator is voor verschillen in de prevalentie van oncogenen, papillomavirussen en seksuele gedragspatronen, pariteit, rookgedrag en gezondheidsbesef (25). Strategieën om non-responders te bereiken zijn complex omdat de onderliggende oorzaken voor dit gedrag niet goed gekend zijn (26, 27). In studies werd al aangetoond dat er geen uniforme strategie bestaat om de dekkingsgraad te verbeteren. Er is een belangrijke rol weggelegd voor de huisartsen in het bevorderen van cervixkankerscreening. Op dit ogenblik wordt slechts 25% van de Pap-testen in Limburg door huisartsen afgenomen en hun betrokkenheid bij cervixkankerscreening neemt snel af (9). Deze algemene trend in Vlaanderen is betreurenswaardig. De eerste lijn is uitermate geschikt om actief vrouwen die nog nooit een uitstrijkje hebben gehad, te rekruteren tijdens een raadpleging voor andere redenen (28). Bovendien hebben campagnes om huisartsen te sensibiliseren voor een meer actieve rol in cervixkankerscreening in het verleden aangetoond dat de eerste lijn hierdoor wel degelijk kan gemobiliseerd worden (29).

Beperkingen en sterkten van de studie

Dit rapport is het eerste in zijn soort dat gegevens toont van cervixscreening over een periode van 10 jaar in een welbepaalde bevolkingsgroep. Bovendien bevat het ook gegevens over de cytologieafwijkingen met de vrouw als noemer, in tegenstelling tot de momenteel beschikbare studies over cervixscreening in België. De gegevensbank van LIKAR is ondanks alle inspanningen echter niet volledig. Vergelijking met de IMA-gegevens suggereert een onderschatting van de dekkingsgraad met 6 tot 8%. Daarom is ook het gerapporteerde aantal abnormaliteiten wellicht een onderschatting van het werkelijke aantal cytologische abnormaliteiten in de bevolking.

Besluit

De gegevens van cervixkankerscreening in de provincie Limburg weerspiegelen de situatie in België: te veel

Pap-testen bij te weinig vrouwen. Er is 8 jaar nodig om een dekking van 80% te krijgen in de doelgroep. Rekening houdend met het aantal afgenomen Pap-testen, zou dit doel best binnen de 3 à 5 jaar bereikt worden met een goed georganiseerd screeningsprogramma. Het aantal abnormale uitstrijkjes gaat in stijgende lijn en hieraan dient aandacht geschonken te worden. Deze gegevens uit de periode vóór de HPV-vaccinatie zijn van onschatbare waarde om het effect te meten van zowel primaire als secundaire preventie-interventies op de dekkingsgraad, het aantal abnormale uitstrijkjes en het aantal invasieve cervixkankers.

Dankbetuigingen

De auteurs wensen de pathologiela laboratoria en hun medewerkers te bedanken voor de langdurige samenwerking en hun bereidheid om cytologiegegevens te delen met het LIKAR-register:

Centraal Labo Hasselt; Gynaecologen Associatie Hasselt (Orye), Hasselt; Heilig Hart Kliniek (Cornelis, Dubin), Tienen; Labo Pathologische Anatomie (Vanwing), Heusden-Zolder; Labo Lokeren Campus Riatol (Bogers, Vandepitte), Antwerpen; Laboratorium voor Pathologie (Peperstraete, Baldewijns), Oud-Heverlee; Laboratorium voor Pathologische Anatomie (Op De Beeck), Overpelt; LKO Medisch Laboratorium (Neetens), Sint-Truiden; Salvatorziekenhuis (Vandepitte, Capelle, Wouters), Hasselt; Sint-Trudo Ziekenhuis (Van Meerbeek), Sint-Truiden; Sint Elisabeth Ziekenhuis (Verbeeck), Turnhout; Universitair Ziekenhuis Antwerpen (Van Marck en medewerkers), Antwerpen; Universitair Ziekenhuis VU Brussel (Maréchal en medewerkers), Jette; Universitaire Ziekenhuizen Leuven (Van Damme en medewerkers), Leuven; Vesalius Ziekenhuis (Achten, Drijkoningen, Dubin, Vanbockrijk, Tongeren; Virga Jesse ziekenhuis (Vandenbrande, Vanbockrijk), Hasselt; Ziekenhuis Oost-Limburg (Van Robays, Stessens, Van Eyken, Franssen), Genk.

Deze publicatie was niet mogelijk geweest zonder de inzetten van de volgende personen waarvoor dank: Gabie Thijs voor het sturen van het cervixregister gedurende een belangrijke periode van zijn bestaan, Myriam Lismont voor de administratieve bijstand en Jos Vlasselaer voor zijn hulp bij de voorbereiding van het manuscript.

Mededeling

Geen belangenconflict gemeld. De Stichting tegen Kanker heeft financiële ondersteuning geboden voor de bijdrage van dr. M. Arbyn.

Abstract

Ten year cervical screening in Limburg (Belgium): a population-based study on cytological data between 1996 and 2005

The Limburg Cancer Registry (LIKAR), one of the four provincial registries in Flanders, was created as an instrument to organize cervical cancer screening in Flanders according to the 1992 European guidelines. With the exception of a few districts where women of 25-64 yrs received a two-yearly

written invitation, cervical screening remained mainly opportunistic. The results thus obtained of all women residing in the province of Limburg were sent quarterly in an uni-directional encrypted format from cytopathology labs to LIKAR. This study reports on a ten year data collection and reveals information on screening performance and pathology profile.

The average 3, 5, and 10 year coverages for screen-eligible women amounted to 48%, 63%, and 91% respectively. Still too few women were screened too often: the actual number of Pap smears thus taken in a five year period could cover up to 80% women between 25 and 64 if screening activities were officially and not opportunistically organised. Other characteristics of such an opportunistic screening attitude included a high screening frequency (52% and 96% of Pap smears taken did not contribute to a real coverage in a 3 and a 5 year period) and a declined coverage of older women. This practice resulted in the origin of one of four invasive cancers in women older than 65 years. Between 1996 and 2005 eight percent of screened women (all ages) had at least once an abnormal test. Comparing the five year observation period before and after 2000, we noted an increase of the abnormal cytology rate from 4.6% to 7.6%. These data illustrate the inefficiency of a non-organised opportunistic cervical screening for a disease which is becoming more prevalent.

Literatuur

- COLEMAN D, DAY N, DOUGLAS G, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 1993; 29 Suppl 4: S1-S36.
- LYNCE E. Recommendations on cancer screening in the European Union. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1473-1478.
- ARBYN M, VAN OYEN H. Cervical cancer screening in Belgium. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2191-2197.
- ARBYN M, QUATAERT P, VAN HAL G, VAN OYEN H. Cervical cancer screening in the Flemish region (Belgium): measurement of the attendance rate by telephone interview. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6: 389-398.
- DE JONGE E, CLOES E, OP DE BEECK L, et al. A quasi-randomized trial on the effectiveness of an invitation letter to improve participation in a setting of opportunistic screening for cervical cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2008; 17: 238-242.
- The revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. *Acta Cytol* 1992; 36: 273-276.
- JACOBS MV, WALBOOMERS JM, SNIJDERS PJ, 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: 221-227.
- CANFELL K, BARNABAS R, PATNICK J, BERAL V. The predicted effect of changes in cervical screening practices in the UK: results from a modelling study. *Br J Cancer* 2004; 91: 530-536.
- ARBYN M, SIMOENS C, VAN OYEN H, et al. Analysis of 13 million individual patient records pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). *Prev Med* 2009; 48: 438-443.
- ARBYN M, VAN OYEN H. Analysis of individual health insurance data pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium 1996-2000). Brussels: Scientific Institute of Public Health, 2004; IPH/EPI-REPORTS 2004; 21: (Rapport: D/2004/2505/42).
- KOOPMANSCHAP MA, VAN OORTMARSEN GJ, VAN AGT HM, VAN BALLEGOOLLEN M, HABBEMA JD, LUBBE KT. Cervical-cancer screening: attendance and cost-effectiveness. *Int Cancer* 1990; 45: 410-415.
- EDDY DM. Screening for cervical cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113: 214-226.
- VAN BALLEGOOLLEN M, VAN DEN AKKER-VAN MARLE E, PATNICK J, et al. Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2177-2188.
- HULSTAERT F, ARBYN M, HUYBRECHTS M, VINCK I, PUDDU M, RAMAEKERS D. Baarmoederhalskankerscreening en testen op Human Papillomavirus (HPV). Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006; KCE reports vol. 38A (D/2006/10.273/35).
- SYKES PH, REDDY J, PEDDIE DJ. Does regular cervical screening protect women from microinvasive squamous cell carcinoma of the cervix? A retrospective case-control study. *BJOG* 2005; 112: 807-809.
- DEPUYDT CE, VEREECKEN AJ, SALEMBIER GM, et al. Thin-layer liquid-based cervical cytology and PCR for detecting and typing human papillomavirus DNA in Flemish women. *Br J Cancer* 2003; 88: 560-566.
- SMEETS F, DE DEKEN L, BAETEN R, GOVAERTS F. WVVH-aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Cervixkankerscreening. *Huisarts Nu* 2002; 29: 275-295.
- ANTTILA A, RONCO G, CLIFFORD G, BRAY F, HAKAMA M, ARBYN M, WEIDERPASS E. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer* 2004; 91: 935-941.
- DAVEY DD, WOODHOUSE S, STYER P, STASTNY J, MODY D. Atypical epithelial cells and specimen adequacy: current laboratory practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 203-211.
- SIEBERS AG, KLINKHAMER PJ, ARBYN M, RAIFU AO, MASSUGER LF, BULTEN J. Cytologic detection of cervical abnormalities using liquid-based compared with conventional cytology: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1327-1334.
- ARBYN M, MARTIN-HIRSCH P, BUNTINX F, VAN RANST M, PARASKEVAIDIS E, DILLNER J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 648-659.
- SOLOMON D, FRABLE WJ, VOOLIS GP, et al. ASCUS and AGUS criteria. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial*. *Acta Cytol* 1998; 42: 16-24.
- VAN EYCKEN E. Cancer incidence and survival in Flanders, 2000-2001. Flemish Cancer Registry Network. Brussel: Vlaamse Liga tegen kanker, 2006.
- KJAER S, HØGDALL E, FREDERIKSEN K, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women of a 10-year period. *Cancer Res* 2006; 66: 10630-10666.
- McFADDEN K, McCONNELL D, SALMOND C, CRAMPTON P, FRASER J. Socioeconomic deprivation and the incidence of cervical cancer in New Zealand: 1988-1998. *N Z Med J* 2004; 117: U1172.
- JEPSON R, CLEGG A, FORBES C, LEWIS R, SOWDEN A, KLEYNEN J. The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4: i-vii, 1-133.
- GILLAM SJ. Understanding the uptake of cervical cancer screening: the contribution of the health belief model. *Br J Gen Pract* 1991; 41: 510-513.
- BOON ME, BECK S, WIJSMAN-GROOTENDORST A. Involving the general practitioner in screening for cervical cancer. *Cytopathology* 1994; 5: 69-75.
- BUNTINX F, LEHERT P. Changes in the cervical screening habits of GPs and gynaecologists in Maasmechelen (Belgium). *Allgemeinmedizin* 1989; 18: 1-4.
- MERTENS R. Hysterectomy in Belgium. Thematic Files of the CSF N° 1, Brussel: Nationaal Verbond van Christelijke Ziekenfondsen, 1999.