

Risicofactor roken bij baarmoederhalsafwijkingen: systematische literatuurreview

Een onderzoek in opdracht van Zorginstituut Nederland



Dr. Renée Ebisch (Radboudumc)
Dr. Olga van der Hel (Integraal Kankercentrum Nederland)
Ir. Gerdien B. de Jonge (Erasmus MC)
Dr. Tessa Magnée (Onderzoeksinstituut IVO)
Prof. Leon Massuger (Radboudumc)
Dr. Gert-Jan Meerkkerk (Onderzoeksinstituut IVO)
Dr. Gera E. Nagelhout (Onderzoeksinstituut IVO)
Dr. Barbara van Straaten (Onderzoeksinstituut IVO)

Oktober 2019

Inhoud

Samenvatting	3
1. Inleiding	4
Achtergrond	4
Doel onderzoek.....	4
Onderzoeksvragen.....	4
Leeswijzer	5
2. Methode	5
Registratie.....	5
Inclusie van studies.....	5
Informatiebronnen.....	5
Zoekstrategie	6
Selectie van studies	6
Data-extractie.....	7
Risk of bias	8
Grading	8
3. Resultaten.....	9
Onderzoeksvraag 1.....	9
Onderzoeksvraag 2.....	12
Onderzoeksvraag 3.....	21
4. Conclusie.....	23
5. Referenties	25
Bijlagen	29
Bijlage 1: Volledige zoekstrategie	29
Bijlage 2: Exclusie artikelen per exclusiereden	30
Bijlage 3: Studiekarakteristieken geïncludeerde studies per onderzoeksvraag	43
Bijlage 4: Risk of bias.....	44
Bijlage 5: Data-extractieformulier	63
Bijlage 6: Risk of bias formulier	65

Samenvatting

Achtergrond: Baarmoederhalskanker is de vierde meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen wereldwijd. Kanker van de baarmoederhals wordt voorafgegaan door een premaligne stadium van cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN). Voor de screening op baarmoederhalsafwijkingen wordt cytologische screening wereldwijd in toenemende mate vervangen door de detectie van aanwezigheid van het hoog-risico humaan papillomavirus (hrHPV). Een klein deel van de HrHPV-infecties leidt tot baarmoederhalskanker. Roken wordt beschreven als één van de risicofactoren voor het persisteren van een hrHPV-infectie. De exacte rol van roken op de vele stappen binnen de cervicale carcinogenese is echter niet bekend.

Doel: Het doel van dit onderzoek is middels een systematische literatuurreview de relatie tussen roken en het persisteren van een hrHPV-infectie, het ontwikkelen en verergeren van CIN en de ontwikkeling van cervixcarcinoom in kaart te brengen. Daarnaast onderzoeken we dosis-effect relaties tussen de hoeveelheid gerookte sigaretten en bovengenoemde afwijkingen en de effectiviteit van stoppen met roken met betrekking tot het normaliseren van het risico bij bovengenoemde afwijkingen.

Methode: We includeerden empirische studies, gepubliceerd van 2009 tot en met 2018 met participanten in de leeftijd van 18 tot en met 65 jaar, naar de relatie tussen het roken van tabak en het persisteren van hrHPV, de ontwikkeling of verergering van CIN en/of de ontwikkeling van cervixcarcinoom. Literatuur werd gezocht in Embase, Medline (Ovid), Cochrane Central, Web of Science en Google Scholar. De zoekstrategie leverde 4.011 studies op, waarvan uiteindelijk 62 geïnccludeerd werden. Er is gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd data-extractieformulier. De risk of bias werd op vier punten beoordeeld (niet-representatieve populatie, ontoereikende follow-up, onduidelijke of niet goed gemeten uitkomstmaat en inadequate correctie voor confounders). Een GRADE-score werd toegekend aan elke onderzoeksvraag.

Resultaten: Er worden wisselende resultaten gepubliceerd over de rol van roken bij het persisteren van een hrHPV-infectie, waarbij de relatie tussen roken en persisteren van een HPV-infectie niet eenduidig bevestigd wordt. Roken toont een wisselend verhoogd risico op CIN2/3. In vergelijking wordt bij een groter aantal studies met relatief meer patiënten wel een correlatie gevonden, echter een zestal studies toont deze correlatie niet. Het risico op CIN3 alleen is overtuigend verhoogd voor vrouwen die roken. Het risico op CIN3+ (inclusief cervixcarcinoom) is significant verhoogd in nagenoeg alle studies. Voor CIN2+ wordt dit verhoogde risico beschreven in zeven van de negen studies. De twee studies die het verhoogde risico niet aantonen zijn initieel gericht op een andere vraagstelling. Bijna alle studies naar het ontwikkelen of verergeren van CIN2/3 tonen een dosis-effectrelatie met roken wanneer wordt gekeken naar de duur van het roken en/of het aantal sigaretten per dag. De meerderheid van de studies laat een afname van het risico op CIN zien na stoppen met roken. In de literatuur is onvoldoende bewijs voor een tijdsindicatie tot normalisatie van dit verhoogde risico. De GRADE-bewijskracht is 'zeer laag' voor de onderzoeksvragen over het persisteren van een hrHPV-infectie en het ontwikkelen of verergeren van CIN. De reden is dat er alleen observationele studies beschikbaar zijn met vaak een serieuze risk of bias en soms imprecisie of indirectheid van resultaten.

Conclusie: Concluderend kan -met voorzichtigheid- gesteld worden dat roken een verhoogd risico geeft op baarmoederhalsafwijkingen. Echter, gezien het vertrouwen in de resultaten voor deze correlatie zeer laag is, is beter onderzoek naar het risico van roken op baarmoederhalsafwijkingen nodig.

Registratienummer: OND1365476.

1. Inleiding

Achtergrond

Baarmoederhalskanker is met jaarlijks een half miljoen diagnoses, de vierde meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen wereldwijd [1]. Kanker van de baarmoederhals wordt voorafgegaan door een premaligne stadium van cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN). Dit premaligne stadium maakt het mogelijk afwijkingen van de baarmoederhals middels screening op te sporen voordat ze zich ontwikkelen tot baarmoederhalskanker [2]. Voor de screening op baarmoederhalsafwijkingen wordt cytologische screening wereldwijd in toenemende mate vervangen door de detectie van aanwezigheid van het hoog-risico humaan papillomavirus (hrHPV).

Een cervicale infectie met een hrHPV ligt ten grondslag aan de ontwikkeling van baarmoederhalsafwijkingen [3]. Het risico op het oplopen van een hrHPV infectie is erg hoog met een levenslang infectierisico van ongeveer 80%. Echter, alleen een klein deel van de infecties leidt ook daadwerkelijk tot baarmoederhalskanker. Het overgrote deel van infecties (>90%) wordt door het eigen immuunsysteem geklaard. Alleen indien een infectie persisteert, kan deze zorgen voor de ontwikkeling van een premaligne CIN-laesie [4,5]. Progressie tot kanker kan wel 10-15 jaar in beslag nemen.

Het is onduidelijk waarom sommige hrHPV infecties leiden tot ontwikkeling van CIN en uiteindelijk kanker, terwijl andere hrHPV infecties door het immuunsysteem geklaard worden en CIN-laesies in regressie gaan. Risicofactoren die beschreven worden voor het persisteren van een hrHPV infectie zijn immuun gecompromitteerde status, hormonale anticonceptie en roken [6]. Er zijn verschillende hypothesen over het effect van roken op het risico op baarmoederhalskanker, waaronder een direct oncogeen effect op chemische carcinogenese, dan wel een carcinogeen effect door onderdrukken van cel-gemedieerde immuniteit [7]. De exacte rol van roken op de vele stappen binnen de cervicale carcinogenese is echter niet bekend [8].

Doel onderzoek

Het doel van dit onderzoek is middels een systematische literatuurreview de relatie tussen roken en het persisteren van een hrHPV infectie, het ontwikkelen en verergeren van CIN en de ontwikkeling van cervixcarcinoom in kaart te brengen. Daarnaast onderzoeken we dosis-effect relaties tussen de hoeveelheid gerookte sigaretten en bovengenoemde afwijkingen en de effectiviteit van stoppen met roken met betrekking tot het normaliseren van het risico bij bovengenoemde afwijkingen.

Onderzoeksvragen

De onderzoeksvragen zijn:

Betreffende HPV-infectie:

- 1A Wat is het risico van roken met betrekking tot het persisteren van een HPV-infectie?
- 1B Is er een verband tussen het aantal gerookte sigaretten en het persisteren van een HPV-infectie (dosis-effect relatie)?
- 1C Is stoppen met roken effectief voor het normaliseren van het risico, en zo ja, na hoeveel tijd is het risico genormaliseerd?

Betreffende CIN:

- 2A Is roken een onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van CIN, en zo ja, wat is het risico?
- 2B Is roken een onafhankelijke risicofactor voor het verergeren van CIN, en zo ja, wat is het risico voor de ontwikkeling naar CIN 2 en CIN 3?
- 2C Is er een verband tussen het aantal gerookte sigaretten en het ontwikkelen of verergeren van CIN (dosis-effect relatie)?

2D Is stoppen met roken effectief voor het normaliseren van het risico, en zo ja, na hoeveel tijd is het risico genormaliseerd?

Betreffende Cervixcarcinoom:

- 3A Is roken een onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van cervixcarcinoom, en zo ja, wat is het risico?
- 3B Is er een verband tussen het aantal gerookte sigaretten en het ontwikkelen van cervixcarcinoom (dosis-effect relatie)?
- 3C Is stoppen met roken effectief voor het normaliseren van het risico, en zo ja, na hoeveel tijd is het risico genormaliseerd?

Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de methode van deze systematische literatuurreview, gevolgd door de resultaten in hoofdstuk 3. De resultaten worden per onderzoeksvraag beschreven, waarin telkens wordt ingegaan op de studiekarakteristieken, de risk of bias, de gevonden effecten, de GRADE-beoordeling en conclusie per onderzoeksvraag. Hoofdstuk 4 geeft een algehele conclusie van deze review.

2. Methode

Registratie

De studie is geregistreerd bij NARCIS onder nummer OND1365476.

Inclusie van studies

Hieronder staan de criteria beschreven op basis waarvan artikelen zijn geïncludeerd dan wel geëxcludeerd.

Inclusiecriteria:

- De artikelen zijn verschenen vanaf 2009;
- De artikelen zijn geschreven in de Engelse taal;
- Deelnemers aan de studies variëren in leeftijd van 18 tot en met 65 jaar;
- De onafhankelijke variabele roken heeft betrekking op het actief roken van tabak;
- De studies hebben betrekking op het persisteren van hrHPV, de ontwikkeling of verergering van CIN en/of de ontwikkeling van cervixcarcinoom i.c.m. roken van tabak;
- De studies gebruiken originele data.

Exclusiecriteria:

- Studies waarbij 20% of meer van de onderzoekspopulatie HIV heeft;
- Studies waarbij 20% of meer van de onderzoekspopulatie zwanger of postnataal is.

Informatiebronnen

Artikelen voor deze review zijn op 7 januari 2019 gezocht in de volgende databases:

	Aantal gevonden artikelen	Aantal na verwijdering duplicaten
• Embase.com	2829	2801
• Medline (Ovid)	2472	311
• Cochrane Central	115	31
• Web of Science	2380	738
• Google Scholar	300	130
Totaal	8096	4011

Zoekstrategie

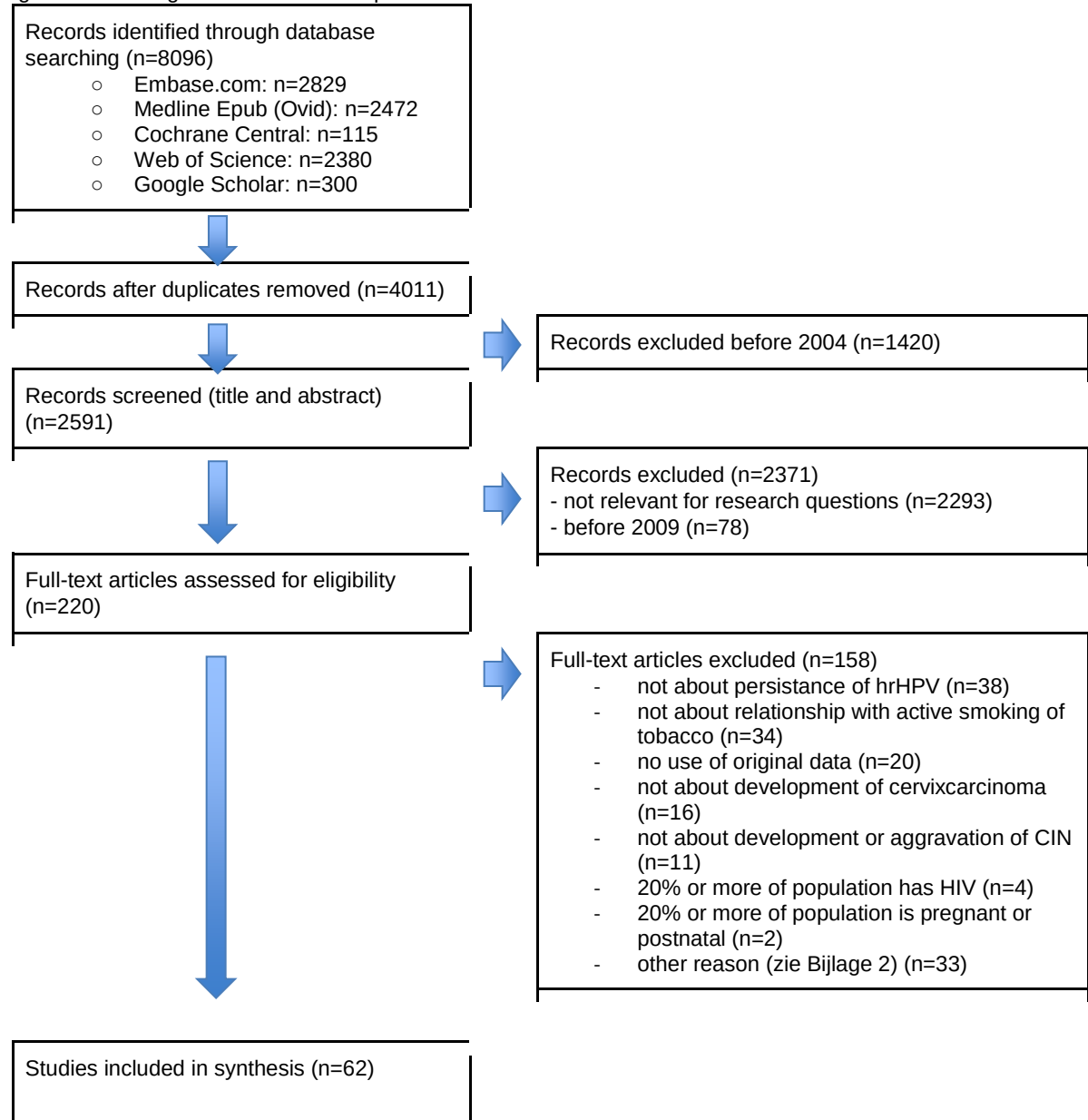
Voor de zoekopdracht in Embase is gebruik gemaakt van onderstaande zoekopdracht. De zoekopdrachten voor de overige databases is te vinden in Bijlage 1.

('smoking'/exp OR 'smoking cessation'/de OR 'smoking reduction'/de OR (smoking* OR tobacco* OR cigarette* OR cigar* OR smoker* OR nicotin* OR smoke):ab,ti) AND (((('papillomavirus infection'/exp OR 'alphapapillomavirus'/exp OR (HPV OR ((human OR alpha*) NEAR/3 (papilloma*)) OR alphapapillomavir*):ab,ti) AND ('uterine cervix disease'/mj/exp OR 'uterine cervix'/exp OR (cervic* OR cervix OR CIN2 OR CIN3):ab,ti)) OR 'uterine cervix disease'/mj/exp OR (((cervic* OR cervix) NEAR/4 (cancer* OR neoplas* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR diseas* OR infecti* OR inflammati* OR dyplasia* OR erosio* OR ulcerati* OR lesion* OR hypertroph* OR atypia*)) OR cervicitis OR CIN2 OR CIN3):ab,ti) NOT ('Conference Abstract'/it OR Editorial/it) AND English:la

Selectie van studies

De gevonden artikelen zijn in eerste instantie op titel en abstract door twee onderzoekers (BvS, OvdH) onafhankelijk van elkaar beoordeeld op geschiktheid. Bij niet-overeenkomende coderingen gaf een derde onderzoeker de doorslag (TM). Vervolgens zijn de geselecteerde artikelen *full text* steeds door twee onderzoekers (verschillend per artikel welke onderzoekers: BvS, OvdH, TM, GN, GJM) onafhankelijk van elkaar beoordeeld op geschiktheid. Bij niet-overeenkomende coderingen gaf een derde onderzoeker de doorslag (verschillend per artikel welke onderzoeker: BvS, OvdH, TM, GN, GJM). Figuur 1 geeft een *flowdiagram* weer van het selectieproces.

Figuur 1: Flowdiagram van het selectieproces.

**Data-extractie**

Voor de data-extractie is gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd data-extractieformulier (zie Bijlage 5). De data-extractie uit de geselecteerde artikelen is telkens uitgevoerd door één onderzoeker per artikel (BvS, OvdH, TM, GN, GJM). Met behulp van het formulier zijn, voor zover van toepassing, data verzameld over de studiemethode, de kenmerken van de deelnemers aan de studie, de uitkomstmaten, de resultaten en de vermelde *conflicts of interest* en financier van de studie. Meer specifiek zijn de volgende data verzameld:

1. Algemene informatie: titel, auteurs, jaar van publicatie, land waar de studie is uitgevoerd, mogelijke *conflicts of interests* van de auteurs, informatie over de financiering van de studie en het doel van de studie;

2. Informatie over de studiemethoden: studiedesign, studiepopulatie, studieduur, studielocatie(s), werving deelnemers, responspercentage, redenen voor non-respons, inclusiecriteria, exclusiecriteria;
3. Gegevens nulmeting: aantal deelnemers, leeftijd deelnemers, rookgedrag van de deelnemers, HPV- en CIN- status van deelnemers, type cervixcarcinoom, comorbiditeit, relevante sociaal demografische kenmerken (zoals SES en kenmerken (seksuele) levensstijl), informatie over follow-up metingen (tijdsperiode, uitval), wijze waarop de uitkomstmaat is bepaald (bijvoorbeeld HPV-persistentie), opmerkingen over de betrouwbaarheid en validiteit van de studie;
4. Gegevens over de uitkomst van de studie: uitkomstmaat, type analyse, determinant (operationalisatie meting rookgedrag), confounders betrokken bij analyse (bijvoorbeeld aantal sekspartners);
5. Resultaten: uitkomst van analyses voor zover deze betrekking hebben op onze onderzoeksvragen.

Omrekenen naar eenduidige effectmaat

Na data-extractie zijn (voor zover de beschikbare data het toeliet) de resultaten van elk geïnccludeerde artikel betreffende de relatie tussen roken en baarmoederhalsafwijkingen omgerekend naar odds ratio indien het oorspronkelijke artikel in een andere effectmaat rapporteerde. Op deze wijze zijn de effecten van de individuele studies beter met elkaar te vergelijken. De berekeningen zijn verricht met behulp van de online tool MedCalc. De gevonden odds ratio's worden in de tabellen in Bijlage 3 weergegeven.

Risk of bias

Voor de beoordeling van de risk of bias is gebruik gemaakt van een gestandaardiseerd formulier (zie Bijlage 6). Het formulier is gebaseerd op het risk of bias formulier van de Cochrane Collaboration. De beoordeling van de risk of bias is uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers en bij niet-overeenkomende beoordelingen gaf een derde onderzoeker de doorslag (verschillend per artikel welke onderzoekers: OvdH, TM, GN). De beoordelaars gaven telkens aan of de risk of bias groot, klein of onduidelijk was, waarop dit oordeel gebaseerd was en waar in de tekst deze onderbouwing te vinden was. Voor de beoordeling van de risk of bias zijn de volgende aspecten beoordeeld: (1) Bias ten gevolge van een niet-representatieve of onduidelijk gedefinieerde studiepopulatie; (2) Bias ten gevolge van een te korte of incomplete follow-up, of verschillen in follow-up tussen onderzoeksgroepen; (3) Bias ten gevolge van onduidelijk gedefinieerde of niet goed gemeten uitkomstmaat; (4) Bias ten gevolge van inadequate correctie voor relevante confounders.

Grading

Per onderzoeksvraag voerden twee onafhankelijke onderzoekers een GRADE-beoordeling uit (OvdH en GN). Bij niet-overeenkomende beoordelingen gaf een derde onderzoeker (TM) de doorslag. GRADE staat voor Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Bewijs dat gebaseerd is op RCT's krijgt een hoog kwaliteitsoordeel, observationele studies een laag kwaliteitsoordeel en andere studies een zeer laag kwaliteitsoordeel (zie tabel 1 voor de kwaliteitsindeling). Er zijn in totaal vijf factoren die de kwaliteit van het bewijs kunnen verlagen (*downgraden*), namelijk risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie en publicatiebias. Er zijn drie factoren die de kwaliteit kunnen verhogen (*upgraden*), namelijk groot effect, dosis-responsrelatie en plausibele confounding. Per factor kan de kwaliteit met één of twee niveaus omlaag gaan. Als het om een ernstige beperking gaat dan gaat de kwaliteit met één niveau omlaag, als het om een zeer ernstige beperking gaat dan gaat de kwaliteit met twee niveaus omlaag.

Tabel 1: Kwaliteitsindeling volgens de GRADE-methodiek.

Kwaliteit	Interpretatie
Hoog	Er is veel vertrouwen dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect.
Matig	Er is matig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.
Laag	Er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.
Zeer laag	Er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.

3. Resultaten

In dit hoofdstuk volgen de resultaten per onderzoeksvraag.

Onderzoeksvraag 1

1A: Wat is het risico van roken met betrekking tot het persisteren van een HPV infectie?

Studiekenmerken

Een totaal aantal van zes studies in onze search heeft zich gericht op de vraag wat het risico van roken is op het persisteren van een HPV-infectie. Het betreft één longitudinaal cohort van Fu et al. met 387 vrouwen tussen 30-50 jaar [9], een tweede prospectieve cohortstudie van Schmeink et al. met 235 vrouwen tussen 18-29 jaar [10], één observationele longitudinale studie van Sammarco et al. met 79 vrouwen tussen 18-63 jaar oud [11], één cohortstudie van Nielsen et al. met 7,418 vrouwen tussen 20-29 jaar [12], en een vijfde observationele studie van Maucourt-Boulch et al. met 2,408 vrouwen [13]. De zesde studie betreft een retrospectieve case control studie met 1,160 vrouwen in de Verenigde Staten verricht door Morgan et al. [14]. Een overzicht van de studies is te vinden in Bijlage 3 tabel A.

Risk of bias

Op het gebied van patiëntselectie tonen Fu et al., Maucourt-Boulch et al., Schmeink et al., en Sammarco et al. een mogelijk risk of bias ten gevolge van een niet-representatieve of onduidelijk gedefinieerde studiepopulatie. Bias ten gevolge van een te korte of incomplete follow-up, of verschillen in follow-up tussen onderzoeksgroepen wordt gezien bij Sammarco et al. en in mogelijke mate ook bij Fu et al. en Morgan et al. Bij Morgan et al. bestaat er daarnaast risico op bias ten gevolge van onduidelijk gedefinieerde of slecht gemeten uitkomstmaat, in andere studies is dat risico als laag ingeschat. Mogelijk is er ten gevolge van inadequate compensatie voor relevante voorspellers bij Maucourt-Boulch et al., Sammarco et al., en Schmeink et al. risk of bias opgetreden. Nielsen toont een overall lage risk of bias. Een overzicht van risk of bias in deze studies is te vinden in Bijlage 4.

Relatie roken en persisteren van een HPV-infectie

De relatie tussen roken en het persisteren van een HPV-infectie wordt als wisselend beschreven in de verschillende studies. Door Sammarco et al., Nielsen et al. en Morgan et al. wordt geen correlatie gevonden tussen roken en het persisteren van een HPV-infectie. Sammarco et al. beschrijft hierbij 55 vrouwen waarvan 27 vrouwen een hrHPV type-specifieke infectie hebben die persisteert, waarvan 55.6% bij rokers is, en 44.4% bij niet-rokers. Morgan et al. bekijkt het persisteren van hrHPV-infecties bij vrouwen met atopische

dermatitis. Zij vinden geen verschil in persisteren van een hrHPV infectie in deze gespecificeerde populatie, met een odds ratio van 1.04 (95% Confidence Interval (CI) 0.70-1.53). Nielsen et al. bevestigt bovenstaande resultaten in een grote Deense studie onder vrouwen tussen 20-29 jaar, met een odds ratio van 0.98 (95% CI 0.74-1.30) voor persisteren van een hrHPV infectie bij vrouwen die op dat moment nog rookten.

Studies die wel een relatie vinden tussen roken en het persisteren van een HPV-infectie zijn studies door Maucourt-Boulch et al., Schmeink et al. en Fu et al.. Schmeink et al. vindt binnen een groep van 231 jonge vrouwen een odds ratio van 1.87 (95% CI 1.03-3.39) voor de relatie tussen roken en het persisteren van type-specifieke hrHPV infectie. Fu et al. toont aan dat roken geassocieerd is met een hogere viral load van hrHPV en significante stijging in persisterende hrHPV infecties in 132 vrouwen. Maucourt-Boulch et al. toont echter geen relatie tussen roken en niet-roken in het persisteren van een hrHPV infectie met een odds ratio van 1.01 (95% CI 0.90-1.12), maar wel een dosis-effect relatie die verder wordt beschreven onder vraag 1B. In de discussie van bovengenoemde studies worden de inconsistente resultaten ook aangehaald, waarbij wordt verwezen naar literatuur ouder dan 15 jaar die in dit overzicht niet meegenomen is. Zij beschrijven studies die wel een relatie aantonen tussen roken en persisteren van een HPV-infectie, studies die geen correlatie vinden, maar ook studies die juist een verhoogd risico laten zien op persisteren van een HPV-infectie bij niet-rokers.

Een overzicht van de resultaten is te vinden in Bijlage 3 tabel A.

Kwaliteit van bewijs

De GRADE-bewijskracht voor onderzoeksvraag 1A is verlaagd tot 'zeer laag' gezien het hoge risico op bias door onvoldoende lange, of incomplete follow-up en beperkte (beschrijving van) de uitkomstmaat. Daarnaast zijn er veel studies die geen statistisch significant resultaat laten zien wat kan leiden tot imprecisie.

Conclusie

Er is weinig vertrouwen in de schatting van de rol van roken ten aanzien van het persisteren van een hrHPV-infectie, waarbij de relatie tussen roken en persisteren van een HPV-infectie niet eenduidig bevestigd wordt.

1B: Is er een verband tussen het aantal gerookte sigaretten en het persisteren van een HPV-infectie (dosis-effect relatie)?

Studiekenmerken

Eén van de gevonden studies richtte zich op deze onderzoeksvraag. Het betreft een observationele studie met 2,408 vrouwen door Maucourt-Boulch et al. [13]. Deze studie is te vinden in Bijlage 3 tabel B.

Risk of bias

Maucourt et al. toont mogelijke risk of bias op het gebied van patiëntselectie bij een niet-representatieve of onduidelijk gedefinieerde studiepopulatie. Mogelijk is in deze studie onvoldoende gecorrigeerd voor relevante voorspellers. Een overzicht van risk of bias in deze studie is terug te vinden in Bijlage 4.

Relatie aantal gerookte sigaretten en persisteren van een HPV-infectie

De studie uitgevoerd door Maucourt-Boulch et al. richt zich op factoren die voorspellen of HPV-infecties persisteren bij vrouwen met normale of milde afwijkende cytologische uitslagen. Behalve naar het effect van roken als risicofactor onderzochten de auteurs ook de dosis-effectrelatie van roken op het persisteren van een HPV-infectie gedurende zes maanden. Er wordt geen verschil gevonden in het persisteren van de infectie tussen roken en niet-roken. Er wordt echter wel een relatie gevonden tussen het aantal sigaretten per dag en het risico op persisteren van een HPV-infectie. Bij het roken van meer dan 20 sigaretten per dag wordt een odds ratio gevonden van 1.43 (95% CI 1.02-2.01). Voor 10-20 sigaretten wordt dit verschil echter niet gevonden. Een overzicht van de studie is te vinden in Bijlage 3 tabel B.

Kwaliteit van bewijs

De GRADE-bewijskracht voor onderzoeksvraag 1B is verlaagd tot 'zeer laag' gezien het hoge risico op bias door de patiëntselectie en onvoldoende correctie voor relevante voorspellers.

Conclusie

Er is weinig vertrouwen in de schatting over een dosis-effect relatie van roken, waarbij meer dan 20 sigaretten per dag een significant verhoogd risico toont op het persisteren van een HPV-infectie.

1C: Is stoppen met roken effectief voor het normaliseren van het risico, en zo ja, na hoeveel tijd is het risico genormaliseerd?**Studiekenmerken**

Een drietal studies, reeds genoemd bij vraag 1A, heeft gedifferentieerd tussen vrouwen die op het moment van de studie nog roken, en vrouwen die vroeger gerookt hebben. Morgan et al. en Nielsen et al. beschrijven niet hoe 'vroeger gerookt' gedefinieerd is [12,14]. Fu et al. definieert rokend als minimaal één sigaret per dag gedurende één maand of langer [9]. Vroeger gerookt was gedefinieerd als ooit eerder voldaan aan deze definitie, echter op het moment niet meer. Een overzicht van de studies is te vinden in Bijlage 3 tabel C.

Risk of bias

De studie van Nielsen et al. toont weinig risk of bias, bij Morgan et al. bestaat er risico op bias door mogelijk onduidelijk gedefinieerde of niet goed gemeten uitkomstmaat en bij Fu et al. bestaat risk of bias op het gebied van patiëntselectie bij een mogelijk niet-representatieve of onduidelijk gedefinieerde studiepopulatie. Een overzicht van risk of bias in deze studies is te vinden in Bijlage 4.

Relatie stoppen met roken en normaliseren van risico

In de drie studies over deze onderzoeksvraag tonen Nielsen et al. en Morgan et al. initieel al geen relatie tussen roken en het persisteren van een HPV-infectie. Er wordt dan ook geen relatie met stoppen met roken gevonden. In een populatie van 222 vrouwen, beschrijft Fu et al. een lagere odds ratio van 1.36 (95% CI 1.12-1.66) na stoppen met roken, in vergelijking met vrouwen die nog roken ten tijde van de studie (odds ratio 1.3 met 95% CI 1.21-2.18). Deze daling van risico na stoppen met roken is echter niet significant.

Kwaliteit van bewijs

De GRADE-bewijskracht voor onderzoeksvraag 1C is verlaagd tot 'zeer laag' gezien het hoge risico op bias door de patiëntselectie en onvoldoende correctie voor relevante voorspellers. Daarnaast is de definitie van 'vroeger gerookt' niet eenduidig in de verschillende studies (indirectheid).

Conclusie

Er is weinig vertrouwen in de schatting over de eventuele relatie tussen het stoppen met roken en normaliseren van het risico op persisterende hrHPV-infectie. Twee studies tonen geen relatie met stoppen met roken, een derde studie toont een niet significant lager risico na stoppen met roken, echter in een kleine patiëntenpopulatie zonder beoordeling van een tijd-effectrelatie.

Onderzoeksvraag 2

2A: Is roken een onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van CIN, en zo ja, wat is het risico?

Studiekenmerken

Een totaal van 21 studies in onze search richtte zich op roken als onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van CIN. Daarnaast zijn er een 14-tal studies die zich gericht hebben op roken als eventuele risicofactor voor het ontwikkelen van CIN-laesies inclusief carcinomen. Gezien dit waardevolle data is voor deze review, maar niet differentieert tussen het risico op CIN dan wel cervixcarcinoom, hebben we deze studies in een aparte paragraaf binnen onderzoeksvraag 2A meegenomen.

Studiekenmerken CIN

Van de 21 studies betreft het zes cross-sectionele studies, waarvan Poomtavorn et al. de kleinste studie is met 266 vrouwen met cytologie-uitslagen overeenkomend met atypical cells of undetermined significance (ASC-US) [15]. Russo et al. heeft met statusonderzoek een groep van 531 Braziliaanse vrouwen geselecteerd tussen 2002 en 2004 [16]. De auteurs beschrijven dat het hierbij gaat om een populatie met hoog risico op CIN en seksueel overdraagbare aandoeningen. Daily et al. hebben een groep van 1.058 jonge vrouwen, tussen de 21 en 24 jaar, met laaggradige cytologische afwijkingen onderzocht [17]. Met de SUCCEED-studie hebben Wang et al. in de Verenigde Staten gekeken naar een groep van 1.378 vrouwen van 18 tot 81 jaar [18]. In een observationele cross-sectionele studie van Luhn et al. wordt gekeken naar risicofactoren voor het ontwikkelen van CIN2 en CIN3 bij 2.783 vrouwen met een leeftijd van 18 jaar of ouder [19]. De grootste cross-sectionele studie betreffende deze onderzoeksvraag is de studie van Longatto-Filho die populatie-gebaseerd, cross-sectioneel en deels prospectief gekeken heeft naar 12.048 vrouwen tussen 14-67 jaar in Brazilië en Argentinië [20]. Deze groep vrouwen had een mediane leeftijd van 37.7 jaar en de groep met hooggradige laesies werd gedurende gemiddeld 38 maanden opgevolgd.

In een populatie van 572 vrouwen van 18 jaar en ouder bestudeert Vidal et al. de HPV-distributie bij Europees-Amerikaanse vrouwen en Afrikaans-Amerikaanse vrouwen [21]. De focus van de observationele studie met 211 vrouwen tussen 18 en 50 jaar van Xi et al. ligt met name op associatie tussen methylering van HPV16-DNA en het risico op CIN2 en CIN3 [22]. Roken wordt hierbij als studiekenmerk meegenomen. Spiryda et al. leggen met hun studie de focus op hooggradige cytologische afwijkingen en eventuele risicofactoren voor ontwikkeling van CIN2 en CIN3 in een kleine groep van 89 vrouwen [23].

Negen case-control studies met aantallen van 186 tot 4.522 patiënten hebben zich ook gericht op deze vraagstelling. Een observationele case-control studie van Dimitrov et al. beschrijft 186 vrouwen in Macedonië, waarvan 136 met histologisch bevestigde CIN-laesies en 50 controle-vrouwen zonder cervicale afwijkingen [24]. De Italiaanse groep van Palma et al. heeft in een groep van 192 vrouwen van 20 tot 77 jaar gekeken naar het effect van verschillende Glutathione-S-transferases (GSTs) polymorfismen en hun eventuele invloed op ontwikkeling van cervicale afwijkingen [25]. Ze hebben hierbij gekeken of roken een factor van invloed zou kunnen zijn. Kim et al. schetst een Koreaanse populatie van 215 vrouwen met CIN-laesies en cervixcarcinoom in een observationele case-control studie en Bassal et al. doet hetzelfde voor 258 Joodse vrouwen in Israël [26,27]. Zhang et al. doet onderzoek naar single nucleotide polymorphisms in een groep van 329 Chinese vrouwen van 24 tot 79 jaar [28]. Ze onderzoeken associaties tussen bepaalde single nucleotide polymorphisms en het ontwikkelen van cervixcarcinoom. Daarbij wordt roken als variabele meegenomen in de studie. In een prospectieve case-control studie onderzoeken Grimm en collega's een eventuele link tussen vascular endothelial growth factor (VEGF) gen polymorfismen en het ontwikkelen van CIN [29]. Ook hierbij wordt roken als eventuele risicofactor meegenomen. Oh et al. en Tomita et al. beschrijven beiden een observationele case-control studie met respectievelijk 678 vrouwen tussen 35 en 55 jaar en 684 vrouwen

tussen 21 en 65 jaar [30,31]. Tomita et al. richt zich hierbij op het effect van groenten en fruit in combinatie met roken op de ontwikkeling van CIN en Oh richt zich op de combinatie tussen roken en het gebruik van orale anticonceptiemiddelen. De grootste case-control studie binnen deze vraagstelling is die van Xu et al. en richt zich ook op ontwikkelen van CIN en de eventuele effecten van roken en orale anticonceptiemiddelen [32]. In deze Australische studie worden 4.522 vrouwen met een leeftijd tussen 30 en 44 jaar onderzocht. Naast bovenstaande studies zijn er nog twee longitudinale studies verricht en een grote prospectieve cohortstudie in 10 landen. De twee longitudinale studies zijn uitgevoerd door Guarisi et al. en Collins et al. en betreffen respectievelijk 659 vrouwen waarvan 21 uiteindelijk binnen 36 maanden een CIN-laesie ontwikkelden en een groep van 1.485 vrouwen tussen 15-19 jaar waarvan de impact van roken op ontwikkeling van CIN centraal stond [33,34]. Het grootste prospectieve cohort van Roura et al. is een multicenter-studie met 10 Europese landen, waaronder ook Nederland [35]. Vrouwen tussen 35 en 37 jaar oud zijn geïncludeerd met als doel om een eventuele associatie tussen roken en ontwikkeling van CIN-laesies en cervixcarcinoom te onderzoeken. De gemiddelde follow-up tijd was negen jaar.

Studiekenmerken CIN en Cervixcarcinoom gecombineerd

Van de 14 studies die zich richten op CIN en cervixcarcinoom gecombineerd, betreft het negen studies die het effect van roken bestuderen op CIN2+. Het gaat hierbij om een observationele studie van Zhang et al. met 1.315 Chinese vrouwen van 21 tot 68 jaar [36]. Boldrini et al. bestuderen de prevalentie van factoren geassocieerd met hooggradige cervicale laesies en cervixcarcinoom in een observationele cross-sectionele studie bij 291 vrouwen [37]. Lee et al. hebben een community-based case-control studie verricht onder 1.523 vrouwen waarbij de focus ligt op een risico-scoringsstelsel waarin roken als risicofactor op ontwikkeling van CIN2+ meegenomen wordt [38]. Een Spaanse studie van Mazarico et al. heeft prospectief, cross-sectioneel gekeken naar de relatie tussen roken en CIN en cervixcarcinoom bij 1.007 vrouwen [39]. Een observationeel cohort van 1.236 vrouwen tussen 25 en 39 jaar met negatieve cytologie wordt beschreven door Girianelli et al. [40]. Een drietal case-control studies in China, Verenigde Staten en Brazilië zijn verricht met verschillende studiedoelen. Jia et al. onderzoeken het dieet van vrouwen met CIN2+ en bekijken roken als gecombineerde risicofactor [41]. Het betreft hier een groep van 1.040 vrouwen met een leeftijd tussen 28 en 61 jaar. De onderzoeksgroep van Morgan et al. uit de Verenigde Staten had als doel om het risico op CIN2+ bij vrouwen met een atopische dermatitis te onderzoeken [14]. Het betreft een retrospectieve case-control studie bij 1.160 vrouwen. Tavares et al. onderzochten in een Braziliaanse populatie van 84 vrouwen tussen 20 en 73 jaar of TNF alfa en interleukine 18 gen polymorfismen gecorreleerd zijn met het risico op HPV-infecties [42]. Sarian et al. hebben een grote multicenter population-based cohortstudie verricht in Brazilië en Argentinië waarbij 12.076 vrouwen geïncludeerd zijn [43]. Meer dan 1.000 vrouwen zijn opgevolgd voor een periode van 36 maanden. Zij differentiëren tussen vrouwen die nooit gerookt hebben, vrouwen die vroeger gerookt hebben en vrouwen die nog steeds roken.

Een vijftal studies richt zich op het effect van roken op het ontwikkelen van CIN3+, waaronder CIN3 en cervixcarcinoom vallen. Binnen een colposcopie-populatie bestuderen Gargano et al. 1.658 vrouwen tussen 18 en 69 jaar middels een observationeel longitudinaal onderzoek in de Verenigde Staten [44]. Hierbij richten ze zich op verschillende HPV-types en risicofactoren voor CIN3+. Twee prospectieve cohortstudies in China en Denemarken van Fang et al. en Jensen et al. richten zich op het effect van roken op ontwikkeling van CIN3+ bij respectievelijk 1.531 vrouwen van 21 tot 23 jaar en 8.656 vrouwen van 22 tot 32 jaar [45,46]. Castro et al. onderzoeken verschillende genetische varianten en het risico op het ontwikkelen van cervixcarcinoom en CIN3 en gebruikten hierbij een nested case-control studie bij 2.736 patiënten [47]. Jurczyk et al. richt zich op lifestyle effecten en mogelijke correlatie met cervixcarcinoom [48]. Een overzicht van de studies is te vinden in Bijlage 3 tabel D.

Risk of bias

Risk of bias CIN

Van de 21 studies betreffende het eventuele risico op CIN wordt er voor 18 studies een laag risico op bias beschreven door patiëntselectie. Drie studies, waaronder Daily et al., Bassal et al. en Dimitrov et al. tonen een hoog risico op bias ten gevolge van een niet-representatieve of onduidelijk gedefinieerde studiestudiepopulatie. Bias ten gevolge van een te korte of incomplete follow-up, of verschillen in follow-up tussen onderzoeksgroepen was niet van toepassing op 17 studies, twee studies tonen laag risico op bias, Guarisi et al. toont hoog risico op bias en Longatto-Filho toont een onbekend risico op bias op dit gebied. Een hoge bias door onduidelijk gedefinieerde of niet goed gemeten uitkomstmaat wordt bij geen van de studies gezien. Negen studies tonen een onbekend risico en 12 studies tonen een laag risico op bias. Bij bias voor onvoldoende correctie voor relevante voorspellers scoren 10 van de 21 studies een hoog risico, negen studies tonen een laag risico op bias en voor twee studies is het risico onbekend.

Risk of bias CIN en cervixcarcinoom gecombineerd

Voor de CIN2+ populatie was het overall risico op bias laag op het gebied van mogelijke onvoldoende correctie voor relevante voorspellers. Alleen Jia et al. en Mazarico et al. tonen een hoog risico op bias op dit gebied en Sarian et al. toont een onduidelijke risico op bias. Lee et al. beschrijft geen risk of bias. Op het gebied van bias door mogelijk onduidelijk gedefinieerde of slecht gemeten uitkomstmaat tonen Boldrini et al., Girianelli et al., Mazarico et al., Tavares et al. en Zhang et al. een lage risk of bias. Sarian et al. en Morgan et al. tonen hoge risk of bias op dit gebied. Voor patiëntselectie toont Tavares et al. een hoge risk of bias ten gevolge van een niet-representatieve of onduidelijk gedefinieerde studiestudiepopulatie, Girianelli et al. en Mazarico et al. tonen een onbekende risk of bias. Bias ten gevolge van een te korte of incomplete follow-up, of verschillen in follow-up tussen onderzoeksgroepen wordt gezien bij Girianelli et al.

Voor de CIN3+ groep was sprake van een overall laag risico op bias, behoudens de studie van Jurczyk et al. die een verhoogde risk of bias op 3 van de 4 gebieden toont. Castro et al. tonen een verhoogd risico op bias ten gevolge van onvoldoende correctie voor relevante voorspellers. Voor Fang et al. is er risico op bias op het gebied van de uitkomstmaat en Gargano et al. toont bias op basis van onvoldoende lange of incomplete follow-up. Een overzicht van risk of bias is te vinden in Bijlage 4.

Relatie tussen roken en CIN-laesies

Deze subgroep bevat 21 studies waarvan het grootste deel niet differentieert tussen CIN2 en CIN3. Een klein aantal differentieert wel voor CIN3. Deze studies zijn hieronder apart beschreven.

Negen studies beschrijven een verhoogd risico op CIN2/CIN3 ten gevolge van roken. Ze zijn hieronder weergegeven op volgorde van grootte van de totale studie. De kleinste twee studies door Dimitrov et al. met 186 vrouwen en Xi et al. met 211 vrouwen, tonen een verhoogd relatief risico van 1.72 (95% CI 1.08-2.73) en een percentage CIN2/3 van 56.4 voor rokers en 43.6 voor niet-rokers ($p < 0.05$). Kim et al. vindt een odds ratio van 2.49 (95% CI 1.21-5.15) voor CIN2/3 bij vrouwen die ooit gerookt hebben of nog roken, in vergelijking met vrouwen die nooit gerookt hebben. Dit wordt bevestigd door Grimm et al., Russo et al., Guarisi et al. in een studie onder respectievelijk 412 vrouwen, 531 vrouwen, 1.011 vrouwen, waarbij odds ratios van 3.4 (95% CI 2.1-5.5) en 1.92 (95% CI 1.07-4.35) en een significant verhoogd risico met p-waarde van 0.04 voor CIN2/3 gevonden worden. Een significant verhoogde odds ratio voor CIN2/3 bij rokers wordt ook gevonden door Daily et al.. Middels een univariate analyse wordt een odds ratio van 1.64 (95% CI 1.02-4.01) beschreven. Een tweetal grote studies van Collins et al. en Xu et al. met respectievelijk 1.485 vrouwen en 4.522 vrouwen beschrijven een verhoogd risico op het ontwikkelen van CIN2/3 voor rokers. Collins et al. beschrijft een verhoogd risico op CIN2/3 bij vrouwen die op het moment van het onderzoek rookten. Xu et al. vinden een odds ratio van 1.43 (95% CI 1.14-1.80) voor CIN2/3 bij rokers.

Zeven studies beschrijven geen verhoogd risico op CIN2/CIN3 ten gevolge van roken. Oh et al. vinden een odds ratio van 1.56 (95% CI 0.72-3.41). Net als bij Vidal et al. is dit een niet-significant verhoogd risico. Vidal et al. richten zich met hun studie op een eventueel verschil in HPV-distributie tussen Afrikaans-Amerikaanse vrouwen en Europees-Amerikaanse vrouwen. Zij vinden geen significant verschil tussen de groepen, namelijk 73% van vrouwen met CIN-laesies (inclusief CIN1) is op het moment van de studie een actieve roker. In de groep vrouwen zonder CIN-laesies is dit 15% ($p=0.25$). Poomtavorn en Zhang et al. vinden beiden ook geen correlatie tussen roken en CIN2/3. Zij hebben echter maar respectievelijk vier en 14 rokers geïnccludeerd in hun studie, wat maakt dat hier geen betrouwbare uitspraak over gedaan kan worden. Spiryda et al. en Palma et al. tonen beiden ook geen correlatie aan tussen CIN2/3 en roken. Spiryda concludeert juist dat vrouwen die niet roken een tweemaal groter risico hadden op ontwikkeling van CIN2/3. Dit is gebaseerd op een studie van 89 vrouwen met een hooggradig cytologisch uitstrijkje, waarvan 22 CIN2/3-laesies onder rokers en 78 CIN2/3-laesies onder niet-rokers. Palma et al. concluderen uit een case-control studie met 192 vrouwen dat roken alleen geen significante risicofactor is voor CIN2/3 met een odds ratio van 1.16 (95% CI 0.59-2.27). De vraagstelling van deze studie was gericht op het effect van verschillende Glutathione-S-transferases (GSTs) polymorfismen en hun eventuele invloed op ontwikkeling van cervicale afwijkingen. Longatto-Filho et al. combineren gebruik van orale anticonceptiemiddelen met roken met betrekking tot het risico op hooggradige CIN-laesies. Zij tonen een odds ratio voor roken en CIN2/3-laesies van 1.01 (95% CI 0.67-1.51).

Van de studies die differentiëren voor CIN3, toont Roura et al. een significant verhoogde hazard ratio voor CIN3 bij vrouwen die ooit gerookt hebben van 1.8 (95% CI 1.5-2.0). Voor vrouwen die op het moment van de studie nog roken is de hazard ratio ook significant verhoogd met 2.1 (95% CI 1.8-2.5). In een studie gericht op het risico op CIN, afhankelijk van intake van groenten en fruit, wordt roken als risicofactor meegenomen door Tomita et al. Zij concluderen dat de odds ratio voor het ontwikkelen van CIN ten gevolge van roken in combinatie met lage inname van groenten en fruit verhoogd is (1.83 met 95% CI 1.74-8.57), in vergelijking met vrouwen die niet roken en een hogere inname van groenten en fruit hebben. Bassal et al. is een derde studie die zich richt op het risico op CIN3. Zij tonen een significant verhoogde odds ratio voor CIN3 bij vrouwen die roken van 2.4 (95% CI 1.3-4.4, $p<0.01$). De observationele cross-sectionele studie onder 2.783 vrouwen van Luhn et al. toont een verhoogd risico op CIN3 in vergelijking tot CIN2 bij vrouwen die ooit gerookt hebben. De odds ratio is 1.95 (95% CI 1.48-2.58). Wang et al. beschrijft een 2.5 keer verhoogd risico op CIN3 (95% CI 1.8 -3.6) bij vrouwen die roken, in vergelijking met vrouwen die niet roken. Voor een HPV16-positieve populatie die rookten, wordt een verhoogd risico gezien op CIN3 met een odds ratio van 2.7 (95% CI 1.6-4.6).

Relatie tussen roken en CIN en Cervixcarcinoom gecombineerd

Van de 14 studies die zich richten op de relatie tussen roken en aanwezigheid van CIN en cervixcarcinoom gecombineerd, beschrijven negen studies een significant verhoogd risico op ontwikkeling van CIN2+ bij rokers. Tavares et al. toont een significant verhoogde odds ratio van 3.57 (95% CI 1.10 – 11.59) aan voor de aanwezigheid van hooggradige CIN-laesies en cervixcarcinoom. Sarian et al. beschrijft een verhoogd risico op diagnosticeren van CIN2+ bij vrouwen. Voor ontwikkeling van CIN2 bij vrouwen die op het moment van de studie rookten wordt een odds ratio van 1.8 (95% CI 1.3-2.5) beschreven. Het ging hierbij om 32 invasieve carcinomen, 86 CIN3-laesies en 57 CIN2-laesies. Bij vrouwen met een negatief resultaat in de cytologie wordt een verhoogd risico op het ontwikkelen van CIN2+ beschreven bij vrouwen die roken. De adjusted hazard ratio voor vrouwen die op het moment van de studie rookten was 7.7 (95% CI 2.0-29.6). Een significant verhoogde odds ratio voor CIN2+ wordt ook beschreven door Mazarico et al. Vrouwen die roken tonen een verhoogd risico op aanwezigheid van CIN2+ met een odds ratio van 1.64 (95% CI 1.32-1.88). Vrouwen in deze studie rookten gemiddeld zeven sigaretten. Lee et al. gebruikten verschillende scoringssystemen om risico's op cervixcarcinoom in kaart te brengen. Het risico op CIN2+ bij vrouwen die roken was verhoogd met een odds ratio van 5.1 (95% CI 1.7-15.7). Wanneer een correctie voor confounders en voor hrHPV-DNA load toegepast

werd, was de odds ratio 5.5 (95 % CI 1.4-21.7). Een zesde studie die een verhoogd risico op CIN2+ toonde was de studie van Zhang et al. Zij tonen een odds ratio van 6.78 (95 % CI 1.20-38.23) aan voor vrouwen die roken. De gemiddelde leeftijd van 1.315 vrouwen in de studie was 41 jaar. Ook in de relatief kleine studie van Boldrini et al. wordt bij 291 vrouwen een odds ratio van 2.4 (95% CI 1.14-5.18) gevonden voor ontwikkeling van CIN2+ bij vrouwen die ooit gerookt hadden of op het moment van de studie nog rookten. In de specifieke groep vrouwen met atopische dermatitis beschrijven Morgan et al. een niet-significant verhoogd risico op aanwezigheid van CIN2+ bij vrouwen die ooit gerookt hebben met een odds ratio van 1.52 (95% CI 0.90-2.58). Dit betrof 31 vrouwen met een CIN2+ laesie. Ook in de studie van Jia et al. wordt geen significant effect van roken op CIN2+ aangetoond. Het primaire doel van deze studie was de beoordeling van het effect van dieet op ontwikkeling van cervixcarcinoom. De beschreven odds ratio voor vrouwen die ooit gerookt hebben was 0.92 (95% CI 0.41-2.06) in een univariate analyse.

Alle vijf de studies die zich gericht hebben op de relatie tussen roken en aanwezigheid van CIN3+ beschrijven een significant verhoogd risico op ontwikkeling van CIN3+ bij rokers. Jurczyk et al. vindt bij 100 vrouwen met CIN3+ middels een Chi-kwadraat test een verhoogd risico bij vrouwen die roken met een p-waarde van 0.045. In de studie van Fang et al. wordt binnen een cohort van 7.129 vrouwen voor 1.531 vrouwen een follow-up na acht jaar bekeken. 276 CIN3+ laesies (18%) worden beschreven, waarvan 191 bij vrouwen die ooit gerookt hadden en 85 bij vrouwen die nooit gerookt hadden. Zonder correctie voor confounders leidde dit tot een hazard ratio van 1.41 (95% CI 1.07-1.85) voor vrouwen die ooit gerookt hadden, ten opzichte van vrouwen die nooit gerookt hadden. Voor vrouwen die op dat moment nog rookten was de hazard ratio met correctie 1.44 (95% CI 1.04-1.89). De tweede studie is die van Jensen et al. Zij richten zich op het risico op CIN3+ ten gevolge van roken bij vrouwen met een hrHPV-infectie. In een groep van 8.656 vrouwen in Denemarken wordt in een hrHPV-positieve groep vrouwen een hazard ratio van 1.36 (95% CI 1.00-1.76) gevonden voor het ontwikkelen van CIN3+ bij vrouwen die ooit gerookt hadden. Als vrouwen op het moment van de studie nog rookten was de hazard ratio 1.47 (95% CI 1.03-1.87). Bij vrouwen met een persisterende hrHPV-infectie wordt een niet-significant verhoogde hazard ratio gevonden van 1.54 (95% CI 0.89-1.45). Deze groep met persisterende infecties omvat een groep van 312 vrouwen, ten opzichte van 1.353 vrouwen in de hrHPV-positieve groep. Castro et al. hebben in hun studie de focus gelegd op genetische varianten en het risico op ontwikkelen van CIN3+. Zij beschrijven een odds ratio van 3.01 (95% CI 2.38-3.80) voor het ontwikkelen van CIN3+ bij vrouwen die op het moment van de studie rookten, ten opzichte van vrouwen die nooit gerookt hadden. De studie van Gargano et al. beschrijft risk ratio's voor het ontwikkelen van CIN3+. Zij tonen een risk ratio van 1.5 (95% CI 1.1-2.1) bij hrHPV-positieve vrouwen die rookten.

Kwaliteit van bewijs

De GRADE-bewijskracht voor onderzoeksvraag 2A is verlaagd tot 'zeer laag' gezien het hoge risico op bias door onvoldoende correctie voor relevante voorspellers en onvoldoende beschrijving van de CIN/carcinoom bepaling. Daarnaast is CIN en cervixcarcinoom vaak samengenomen en zijn er verschillende soorten controlegroepen gebruikt in verschillende studies, wat kan leiden tot indirectheid.

Conclusie

Er is weinig vertrouwen in de schatting van het wisselende verhoogde risico van roken op CIN2/3 in bovengenoemde studies. In vergelijking wordt bij een groter aantal studies met relatief meer patiënten wel een correlatie gevonden, echter een zestal studies toont deze correlatie niet. Het risico op CIN3 alleen is overtuigend verhoogd voor vrouwen die roken. Het risico op CIN3+ (inclusief cervixcarcinoom) is significant verhoogd in nagenoeg alle studies. Voor CIN2+ wordt dit verhoogde risico beschreven in zeven van de negen studies. De twee studies die het verhoogde risico niet tonen, waren initieel gericht op een andere vraagstelling. Relatief weinig studies richtten zich op CIN1.

2B: Is roken een onafhankelijke risicofactor voor het verergeren van CIN, en zo ja, wat is het risico voor de ontwikkeling naar CIN2 en CIN3?**Studiekenmerken**

Twee studies hebben een beperkte hoeveelheid data betreffende deze vraag onderzocht. Inamine et al. is een subanalyse van een prospectieve cohortstudie van vrouwen van 24 tot 48 jaar uit Japan [49]. In deze studie zijn biopsies van 64 vrouwen onderzocht waarbij de focus lag op VEGF-C expressie in CIN. Middels follow-up is gekeken naar progressie of regressie van de laesies. Roken is hierbij als determinant meegenomen. Munk et al. is een Noorse studie met als doel het effect van condoomgebruik op regressie dan wel progressie van CIN te beoordelen [50]. Het is een populatie-gebaseerde cohortstudie waarin 145 vrouwen van 25 tot 40 jaar die gedurende drie colposcopie-bezoeken opgevolgd werden. Een overzicht van de studies is te vinden in Bijlage 3 tabel E.

Risk of bias

Munk et al. toont een zeer lage risk of bias op alle vlakken. Inamine toont een risk of bias op het gebied van patiëntenpopulatie gezien de geselecteerde populatie en een verhoogde risk of bias op het gebied van onvoldoende correctie voor relevante voorspellers. Een overzicht van risk of bias is te vinden in Bijlage 4.

Relatie roken en verergeren van CIN

De studie van Inamine et al. is een studie met focus op VEGF-C expressie in CIN-laesies. Zij namen echter ook roken mee als determinant van progressie of regressie van CIN en tonen aan dat 36.7% van de laesies in de groep met rokers persisteerden na gemiddeld 45-55 maanden, terwijl dit 17.6% van de CIN-laesies was in de groep niet-rokers. De mediane tijd tot regressie was 14.8 maanden in de groep rokers en 9.9 maanden in de niet-rokers groep. Deze verschillen tonen een trend tot meer en snellere regressie voor vrouwen die niet roken, echter waren de verschillen niet significant. Munk et al. richten zich op het effect van condoomgebruik op progressie of regressie van CIN. Ze namen roken als klinische variabele mee in deze studie. In een hrHPV16-negatieve groep ging 24% van de laesies bij niet-rokers in histologische regressie, tegenover maar 9% bij rokers, bij de hrHPV16-positieve populatie was het juist andersom. Het gaat hierbij om kleine aantallen van in totaal 91 patiënten. Beide verschillen zijn niet statistisch significant.

Kwaliteit van bewijs

De GRADE-bewijskracht voor onderzoeksvraag 2B is verlaagd tot 'zeer laag'. De reden is het risico op bias bij één van de twee studies. Daarnaast zijn er weinig deelnemers in de studies wat kan leiden tot imprecisie.

Conclusie

Er is weinig vertrouwen in de schatting, zodat er onvoldoende uitspraak kan worden gedaan over of roken een onafhankelijke risicofactor is voor het verergeren van CIN.

2C: Is er een verband tussen het aantal gerookte sigaretten en het ontwikkelen of verergeren van CIN (dosis-effect relatie)?**Studiekenmerken**

Tien studies, allen reeds beschreven in onderzoeksvraag 2A onderzochten de vraag of het aantal gerookte sigaretten een verband heeft met het ontwikkelen of verergeren van CIN. Het betreft vier studies die zich richten op CIN2/CIN3 als gezamenlijke categorie. Het gaat hierbij om drie case-control studies van Oh et al., Dimitrov et al. en Xu et al. [24,30,32]. De studie van Collins et al. is een longitudinale studie met 1.485 vrouwen [34]. Roura et al. en Wang et al. leggen de focus alleen op het risico op CIN3, waarvan Wang ook nog het risico op CIN2 apart beschrijft [18,35]. Twee cohortstudies van Fang et al. en Jensen et al. bestuderen het risico op CIN3+ inclusief cervixcarcinoom voor een totaal cohort van 10.187 vrouwen [45,46]. De studies van Mazarico et al. en Lee et al. richten zich op het risico op

CIN2+ inclusief cervixcarcinoom bij totaal 2.530 vrouwen [38,39]. Een overzicht van de studies is te vinden in Bijlage 3 tabel F.

Risk of bias

Voor bias ten gevolge van een niet-representatieve of onduidelijk gedefinieerde studiepopulatie wordt een laag risico gezien. Alleen Dimitrov et al. toont hierbij een verhoogd risico en Mazarico et al. een onbekend risico. Bias ten gevolge van een te korte of incomplete follow-up is bij veel studies in deze categorie niet van toepassing. Bias ten gevolge van onduidelijk gedefinieerde of slecht gemeten uitkomstmaat wordt gezien bij Fang et al. en bias ten gevolge van onvoldoende correctie voor relevante voorspellers is van toepassing op Dimitrov et al. en Mazarico et al. Voor Lee et al. zijn alle gedefinieerde risk of bias categorieën niet van toepassing. Een overzicht van de risk of bias is te vinden in Bijlage 4.

Relatie tussen het aantal gerookte sigaretten en CIN (dosis-effect relatie)

Wang et al. beschrijft een 2.5 keer verhoogd risico op CIN3 (95% CI 1.8 -3.6) bij vrouwen die roken, in vergelijking met vrouwen die niet roken. Er wordt een significant verhoogde odds ratio voor CIN3 beschreven bij vrouwen die 10 jaar of meer roken (odds ratio 2.47, 95% CI 1.76-3.48) en vrouwen die 5 tot 15 pack-years¹ gerookt hebben (odds ratio 1.98, 95% CI 1.34-2.91) en meer dan 15 pack-years gerookt hebben (odds ratio 2.73, 95% CI 1.66-4.49). Deze significante dosis-effect relatie wordt ook gevonden voor detectie van CIN2.

Een verhoogd risico op CIN3 wordt ook beschreven door Roura et. al waarbij ook een relatie getoond werd tussen de duur van het roken met een oplopende hazard ratio van 1.3 (95% CI 1.0-1.6) voor vrouwen die minder dan 10 jaar rookten en 1.8 (95% CI 1.5-2.3) voor vrouwen die 10 tot 19 jaar rookten, 2.0 (95% CI 1.6-2.5) voor vrouwen die 20 tot 29 jaar roken en een hazard ratio van 2.3 (95% CI 1.8-3.0) voor vrouwen die meer dan 30 jaar roken. Ook ten aanzien van het aantal sigaretten per dag wordt een dosis-effectrelatie beschreven met een hazard ratio van 1.7 (95% CI 1.4-2.2) bij minder dan 10 sigaretten per dag en 2.1 (95% CI 1.5-2.8) voor vrouwen die 20 of meer sigaretten per dag roken. Collins et al. tonen een verhoogd risico op hooggradige CIN-laesies bij jonge vrouwen die roken, er wordt echter geen significante dosis-effect relatie gevonden ten aanzien van duur van roken. Het aantal sigaretten toonde wel een significante dosis-effect relatie met een hazard ratio van 1.90 (95% CI 0.99-3.66) voor één tot negen sigaretten per dag en een hazard ratio van 2.21 (95% CI 1.19-4.12) voor 10 of meer sigaretten per dag (p trend = 0.008). Xu et al. vinden een odds ratio van 1.43 (95% CI 1.14-1.80) voor CIN2/3 bij rokers. Zij tonen een minimale dosis-effect relatie aan met een significant verhoogde odds ratio voor CIN2/3 bij vrouwen die 10 jaar of meer rookten, ten opzichte van een niet-significant verhoogd risico bij vrouwen die minder dan 10 jaar rookten. Voor vrouwen die minder dan vijf sigaretten per dag rookten was de odds ratio niet significant verhoogd ten opzichte van vrouwen die niet rookten. Als vrouwen meer dan vijf sigaretten per dag rookten, was de odds ratio 1.77 (95% CI 1.36-2.31). Dimitrov et al. tonen een verhoogd relatief risico van 1.72 (95% CI 1.08-2.73) op CIN2/3 bij vrouwen die rookten, ten opzichte van niet-rokers in een multivariate analyse. In een univariate analyse wordt een dosis-effectrelatie beschreven voor het aantal sigaretten per dag. Vrouwen die meer dan 10 sigaretten rookten per dag hadden een relatief risico van 2.39 (95% CI 1.02-5.61), bij minder dan 10 sigaretten per dag was het relatieve risico verhoogd echter niet significant verhoogd ten opzichte van vrouwen die niet roken met een relatief risico van 1.17 (95% CI 0.61-2.27).

Oh et al. tonen geen significant verhoogd risico op CIN2/3 voor vrouwen die roken. Er wordt een stijgende trend gezien in odds ratio voor roken van acht sigaretten per dag ten opzichte van minder dan acht sigaretten per dag, echter dit verschil was niet significant en het betrof een kleine patiëntenpopulatie.

¹ Pack-years is het aantal jaren dat iemand gerookt heeft, maal het aantal pakjes per dag.

Relatie tussen het aantal gerookte sigaretten en CIN en Cervixcarcinoom gecombineerd (dosis-effect relatie)

Mazarico et al. beschrijft een odds ratio van 1.64 (95% CI 1.32-1.88) voor CIN2+ inclusief carcinomen, voor rokers ten opzichte van niet-rokers. Er wordt een dosis-effect relatie beschreven met een gemiddeld aantal sigaretten per dag van 6.33 voor CIN1, 8.32 voor CIN2/3 en 7.43 voor carcinomen ($p < 0.05$). Lee et al. gebruikte verschillende scoringssystemen om risico's op cervixcarcinoom in kaart te brengen. Het risico op CIN2+ bij vrouwen die meer dan 11 pack-years rookten was verhoogd met een odds ratio van 5.1 (95% CI 1.7-15.7); wanneer een correctie voor confounders en voor hrHPV-DNA load toegepast werd, was de odds ratio 5.5 (95% CI 1.4-21.7). Voor vrouwen die één tot 10 pack-years rookten was dit risico kleiner met een odds ratio van 2.1 (95% CI 0.8-5.7) en na correctie voor hrHPV-DNA load was de odds ratio 1.2 (95% CI 0.4-3.6). Deze twee studies geven beiden aanleiding tot een dosis-effect relatie van het aantal gerookte sigaretten op het ontwikkelen van CIN inclusief cervixcarcinoom.

In de studie van Fang et al. wordt een hazard ratio van 1.41 (95% CI 1.07-1.85) gevonden voor CIN3+ (CIN3 inclusief carcinomen) bij vrouwen die ooit gerookt hebben, in vergelijking met vrouwen die nooit gerookt hebben. Vrouwen die 10 jaar of meer gerookt hadden, hadden een hogere hazard ratio met 1.51 (95% CI 1.09-2.11) in vergelijking met vrouwen die nooit gerookt hadden, dan vrouwen die 0 tot 4 jaar gerookt hadden (hazard ratio 1.28, 95% CI 0.81-2.09) en vrouwen die 5 tot 9 jaar gerookt hadden (hazard ratio 1.30, 95% CI 0.92-1.83).

Ook het aantal sigaretten per dag blijkt een risicofactor. Een significant verhoogde hazard ratio wordt gevonden voor vrouwen die meer dan 10 sigaretten per dag rookten van 1.39 (95% CI 1.01-1.93) voor vrouwen die 10 tot 20 sigaretten per dag rookten. Voor vrouwen die meer dan 20 sigaretten per dag rookten was de hazard ratio 1.58 (95% CI 1.10-2.21). De tweede studie met een focus op het risico op CIN3+ in relatie tot roken is die van Jensen et al. Zij bevestigen bovenstaande resultaten in een hrHPV-positieve populatie, met een hazard ratio van 1.45 (95% CI 1.04-2.02) voor vrouwen die 10 jaar of meer roken, in vergelijking met een hazard ratio van 1.25 (95% CI 0.89-1.74) voor vrouwen die 5 tot 9 jaar roken. Ook het effect van het aantal sigaretten werd bevestigd met een hazard ratio van 1.51 (95% CI 1.06-2.16) voor 20 sigaretten of meer per dag, in vergelijking met een ratio van 1.15 (95% CI 0.78-1.71) en 1.33 (0.96-1.85) voor vrouwen die één tot negen sigaretten per dag of vijf tot negen sigaretten per dag rookten. De dosis-effect relatie van het aantal sigaretten per dag wordt ook gezien in een groep vrouwen met een persisterende hrHPV-infectie. Concluderend kan gesteld worden dat bovenstaande twee studies een significante dosis-effect relatie vinden voor het aantal gerookte sigaretten per dag, waarbij de afkapwaarde tussen 10 en 20 sigaretten per dag zou liggen. Ook voor de duur van het roken vonden ze beiden een significante dosis-effectrelatie, waarbij 10 jaar of meer roken een afkapwaarde leek te zijn voor significantie. Een overzicht van de studies is te vinden in Bijlage 3.

Kwaliteit van bewijs

De GRADE-bewijskracht voor onderzoeksvraag 2C is verlaagd tot 'zeer laag' gezien diverse vormen van risico op bias bij de geïnccludeerde studies. Daarnaast zijn er veel studies die geen statistisch significant resultaat laten zien, wat kan leiden tot imprecisie.

Conclusie

Er is weinig vertrouwen in de schatting van de relatie tussen het aantal gerookte sigaretten en het ontwikkelen of verergeren van CIN (dosis-effect relatie). Behalve een studie die initieel al geen effect van roken op CIN2/3 ontwikkeling liet zien, tonen alle studies een dosis-effectrelatie met roken op het gebied van duur van roken en/of het aantal sigaretten per dag. Bij de duur van roken lag de grens van een significant verhoogd risico bij het grootste deel van de studies op minimaal 10 jaar roken, met bij sommige studies een significant verschil onder de 10 jaar, of pas bij 20 jaar roken. In de meeste studies wordt bij 10 sigaretten of meer per dag een significant verschil gevonden, met daarbij ook studies die

bij 5 sigaretten per dag dan wel pas bij 20 sigaretten per dag een significant verschil aantonen. Bij het aantal pack-years wordt een significant verschil gevonden bij meer dan vijf pack-years dan wel meer dan 10 pack-years.

2D: Is stoppen met roken effectief voor het normaliseren van het risico, en zo ja, na hoeveel tijd is het risico genormaliseerd?

Studiekenmerken

Tien studies geven antwoord op deze onderzoeksvraag. Het grootste deel van de studies differentieert hierbij tussen vrouwen die op het moment van de studie nog roken en vrouwen die eerder gerookt hebben. Het gaat hierbij om Collins et al., Fang et al., Gargano et al., Girianelli et al., Jensen et al., Luhn et al., Sarian et al. en Wang et al., die allen al eerder beschreven werden [18-19,34,40,43-46]. Alleen Roura et al. en Xu et al. hebben een tijdsaspect meegenomen in stoppen met roken [32,35]. Een overzicht van de studies is te vinden in Bijlage 3 tabel G.

Risk of bias

Bias ten gevolge van een niet-representatieve of onduidelijk gedefinieerde studiepopulatie is onduidelijk bij Girianelli et al. Gargano et al. Daarnaast toont Girianelli et al. een verhoogd risico op bias ten gevolge van een te korte of incomplete follow-up. Risico op bias ten gevolge van onduidelijk gedefinieerde of niet goed gemeten uitkomstmaten wordt gezien in Fang et al. en Sarian et al. Alleen Dimitrov et al. toont een risico op bias ten gevolge van onvoldoende correctie voor relevante voorspellers. De studies van Roura et al., Xu et al., Jensen et al., Luhn et al. en Collins et al. tonen een algeheel laag risico op bias met maximaal een onduidelijk risico op één van de punten. Een overzicht van de risk of bias is te vinden in Bijlage 4.

Relatie stoppen met roken met het normaliseren van het risico op CIN

Collins et al. tonen een significant verhoogd risico op CIN2/3 aan bij vrouwen die ten tijde van de studie rookten. Voor vrouwen die ooit roker geweest zijn, is de hazard ratio echter niet significant verhoogd met een p-waarde van 0.61. Fang et al., Girianelli et al. en Sarian et al. laten alle drie hetzelfde beeld zien. Vrouwen die op het moment van de studie rookten hadden een significant verhoogd risico op CIN3+ dan wel CIN2+ in vergelijking met vrouwen die ondertussen gestopt waren met roken waarbij er geen significant verhoogd risico meer gevonden werd. Gargano et al. en Luhn et al. vinden geen effect van stoppen met roken met een significant verhoogd risico op CIN3+ inclusief cervixcarcinoom dan wel CIN2/CIN3. Wang et al. tonen een significant verhoogd risico op CIN3 aan na het stoppen met roken, waarbij de vrouwen die op het moment van de studie nog rookten wel een hogere odds ratio hadden dan de vrouwen die reeds gestopt waren. Voor het ontwikkelen van CIN2 nam het risico wel af na het stoppen met roken. De hazard ratio voor CIN3+ bij Jensen et al. is hoger bij vrouwen die op het moment van de studie rookten dan bij vrouwen die vroeger gerookt hadden, echter dit verschil was niet significant. Zoals bij vraagstelling 2A reeds weergegeven, tonen Xu et al. een verhoogde odds ratio van 1.43 (95% CI 1.12-1.82) voor vrouwen die op het moment van de studie rookten en ook al 10 jaar of langer rookten. Vrouwen die gestopt waren met roken tonen geen significant verhoogd risico meer op ontwikkeling van CIN2/3. Er wordt een trend gezien richting snellere afname van het risico als vrouwen minder dan 10 jaar gerookt hadden, dit was echter niet significant. Roura et al. was de enige onderzoeksgroep die tijd tot stoppen met roken meegenomen heeft in het onderzoek en dit relateerde aan het risico op CIN. De resultaten laten een niet-significante afname zien van risico op CIN3 bij vrouwen die meer dan twintig jaar gestopt zijn met roken. Het betreft echter kleine groepen vrouwen. Een overzicht van de studies is te vinden in Bijlage 3 tabel G.

Kwaliteit van bewijs

De GRADE-bewijskracht voor onderzoeksvraag 2D is verlaagd tot 'zeer laag' gezien het hoge risico op bias door onvoldoende omschrijving van de studiepopulatie, incomplete follow-up, en het onvoldoende corrigeren voor relevante voorspellers. Daarnaast tonen niet

alle studieresultaten een significante daling van het risico op het ontwikkelen van CIN (imprecisie).

Conclusie

Er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect van stoppen met roken op het ontwikkelen van CIN. Vijf van de 10 studies tonen een significante daling aan van het risico op het ontwikkelen van CIN als vrouwen stoppen met roken. Drie studies tonen een trend richting daling van het risico op CIN, echter dit verschil was niet significant. Twee studies tonen een aanhoudend significant verhoogd risico op CIN, ook na het stoppen roken. Concluderend kan gesteld worden dat de meerderheid van het wetenschappelijk bewijs een afname van het risico op CIN na het stoppen met roken laat zien. In de literatuur is echter onvoldoende bewijs voor een tijdsindicatie tot normalisatie van dit verhoogde risico.

Onderzoeksvraag 3

3A: Is roken een onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van cervixcarcinoom, en zo ja, wat is het risico?

Studiekenmerken

Een totaal van 19 studies geeft antwoord op de vraag of roken een onafhankelijke risicofactor is voor het ontwikkelen van cervixcarcinoom. Het gaat hierbij om 12 studies met een ander onderzoeksdoel, maar waarbij ook een overzicht van roken ten opzichte van cervixcarcinomen benoemd wordt. Deze studies omvatten over het algemeen een geselecteerde patiëntenpopulatie. Voor het overgrote deel zijn dit observationele case-control studies waarbij een bepaalde risicofactor onderzocht werd, en dit in relatie tot roken weergegeven werd. Het gaat hierbij om studies van Abbas et al., Fernandes et al., Gutman et al., Meng et al., Palma et al., twee studies van Roszak et al., Sharma et al., Singh et al., Singhal et al., Zhang et al. en Zidi et al. [25,28,51-60]. Daarnaast zijn er zeven studies die als primair onderzoeksdoel keken naar roken als eventuele risicofactor voor het ontwikkelen van cervixcarcinoom. De gemaakte case-control studie van Zhang et al. omvat 165 vrouwen tussen 35-65 jaar [61]. Kim et al. focust op HPV-genotypen en cofactoren die bijdragen aan ontwikkeling van cervixcarcinoom bij Koreaanse vrouwen [26]. In een observationele case-control studie bestudeerden Bassal et al. en Zidi et al. risicofactoren en beschermende factoren voor ontwikkelen van cervixcarcinoom [27,62]. Bij Bassal et al. worden 40 cases en 40 gemaakte controles vergeleken en Zidi et al. hebben 600 vrouwen geïnccludeerd. Reis et al. hebben een case-control studie verricht met 1259 Turkse vrouwen [63]. De twee grootste studies zijn van Currin et al.; een observationele studie in het Verenigd Koninkrijk met 2.232 vrouwen tussen 25-64 jaar, en Roura et al.; een prospectieve cohortstudie in 10 landen met in totaal 308.036 vrouwen tussen 35-37 jaar [35,64]. Een overzicht van de studies is te vinden in Bijlage 3 tabel H.

Risk of bias

Op het gebied van mogelijke onvoldoende correctie voor relevante voorspellers is de risk of bias verhoogd bij een groot aantal van de studies waaronder Abbas et al., Bassal et al., Currin et al., Gutman et al., Meng et al., Palma et al., Reis et al., Sharma et al., Singh et al., Singhal et al., Zhang et al. uit 2012 en ook bij Zhang et al. uit 2013 was dit het geval. Bias door een te korte of incomplete follow-up is voor veel studies niet van toepassing of laag. Een hoge risk of bias ten gevolge van een niet-representatieve of onduidelijk gedefinieerde studiepopulatie wordt gezien bij Bassal et al., Fernandes et al., Gutman et al. en Roszak et al. Een mogelijk onduidelijk gedefinieerde of niet goed gemeten uitkomstmaat wordt gevonden bij Singh et al. Een overzicht van de risk of bias is te vinden in Bijlage 4.

Roken als onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van cervixcarcinoom

Van de 12 studies waarbij de primaire doelstelling anders was dan beoordelen wat de relatie is tussen roken en ontwikkelen van cervixcarcinoom, waardoor dit een geselecteerde patiëntenpopulatie betreft, tonen twee studies van Zhang et al. en Palma et al. geen link tussen roken en cervixcarcinoom. De overige 10 studies tonen wel een link tussen roken en

cervixcarcinoom. Het gaat hierbij om Singh et al., Roszak et al. uit 2014 en 2016, Zidi et al., Singhal et al., Sharma et al., Meng et al., Gutman et al., Fernandes et al. en Abbas et al. Dit zijn echter relatief kleine studies in een selecte patiëntenpopulatie waarvan roken alleen als extra risicofactor meegenomen werd en beoordeling van roken op ontwikkeling van cervixcarcinoom geen primair onderzoeksdoel was. Deze studies moeten daarom met enige voorzichtigheid gebruikt worden voor uitspraken ten aanzien van roken als risicofactor. Zhang et al. benoemt dat er geen correlatie gevonden is, echter in een kleine populatie met zeer beperkte weergave van resultaten. Kim et al. en Bassal et al. tonen beiden een correlatie tussen roken en ontwikkelen van cervixcarcinoom met een odds ratio van 3.42 (95% CI 1.59-7.38) en 4.2 (95% CI 1.3-14.0), respectievelijk. Ook Zidi et al. en Reis et al. tonen een link aan tussen roken en een verhoogd risico op cervixcarcinoom. In de observationele studie met 2.231 vrouwen tussen 25-64 jaar, wordt een significante positieve correlatie gevonden tussen de incidentie van cervixcarcinoom en de prevalentie met een p-waarde van <0.001. Ook de grootste studie van Roura et al. onder 308.036 vrouwen tussen 35-37 jaar oud, vindt een significante associatie tussen roken en het risico op invasief cervixcarcinoom met een hazard ratio van 1.9 (95% CI 1.4-2.5) voor vrouwen die op het moment van de studie nog rookten.

Kwaliteit van bewijs

De GRADE-bewijskracht voor onderzoeksvraag 3A is verlaagd tot 'zeer laag' gezien het hoge risico op bias door het onvoldoende corrigeren voor relevante voorspellers bij vele studies en onvoldoende omschrijving van de studiepopulatie bij enkele studies.

Conclusie

Er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect van roken op het ontstaan van cervixcarcinoom. Het overgrote deel van de studies toont aan dat roken een onafhankelijke risicofactor is voor het ontstaan van cervixcarcinoom. Dit wordt echter door enkele kleinere studies met een geselecteerde patiëntenpopulatie niet bevestigd.

3B: Is er een verband tussen het aantal gerookte sigaretten en het ontwikkelen van cervixcarcinoom (dosis-effect relatie)?

Studiekenmerken

De studie van Roura et al. betreft een groot prospectieve cohortstudie waaraan 10 landen hebben bijgedragen. In totaal zijn 308.036 vrouwen geïnccludeerd met een leeftijd tussen 35-37 jaar oud. In deze studie worden resultaten van het EPIC-cohort beschreven waarbij de focus ligt op roken als risicofactor voor cervixcarcinoom en CIN. Ze namen hierbij de duur van het roken, de intensiteit van het roken en de leeftijd van het starten met roken mee als variabelen. Een overzicht van de studies is te vinden in Bijlage 3 tabel I.

Risk of bias

De studie van Roura et al. toont een zeer lage risk of bias op alle vier de gescoorde gebieden. Een overzicht van de risk of bias is te vinden in Bijlage 4.

Relatie tussen het aantal gerookte sigaretten en cervixcarcinoom (dosis-effect relatie)

Roura et al. beschrijft een verband tussen het aantal gerookte sigaretten en het ontwikkelen van cervixcarcinoom. Vrouwen die 30 jaar of langer roken hadden een significant verhoogde odds ratio van 2.1 (95% CI 1.4-3.1), ten opzichte van vrouwen die niet roken. Ook vrouwen die 20-29 jaar roken hadden een significant verhoogde odds ratio van 1.5 (95% CI 1.0-2.2). Gekeken naar de pack-years, werd een significant verhoogd risico op cervixcarcinoom gezien bij vrouwen die 10 pack-years of meer hadden. De odds ratio hiervoor is 1.7 (95% CI 1.1-2.7) voor 10-19 jaar en 2.2 (95% CI 1.4-3.4) voor 20 pack-years of meer. De levenslange intensiteit van roken toont een significant verhoogde kans op cervixcarcinoom vanaf 10 sigaretten per dag, met een odds ratio van 1.9 (95% CI 1.3-2.9).

Kwaliteit van bewijs

De GRADE-bewijskracht voor onderzoeksvraag 3B werd niet verlaagd en is 'laag' omdat het een observationele studie betreft.

Conclusie

Er is beperkt vertrouwen in de schatting van een dosis-effect relatie voor roken op het ontwikkelen van cervixcarcinoom. In één grote prospectieve cohortstudie met weinig risk of bias wordt een dosis-effect relatie beschreven voor roken en het ontwikkelen van cervixcarcinoom. De afkapwaarde voor een significant verhoogd risico lag bij deze studie op 10 pack-years of meer, 10 sigaretten per dag en duur van roken van 20 jaar of meer.

3C: Is stoppen met roken effectief voor het normaliseren van het risico, en zo ja, na hoeveel tijd is het risico genormaliseerd?**Studiekenmerken**

Het betreft dezelfde studie van Roura et al., zoals reeds genoemd bij vraag 3B. Een overzicht van de studie is terug te vinden in Bijlage 3 tabel J.

Risk of Bias

De studie van Roura et al. toont een zeer lage risk of bias op alle vier de gescoorde gebieden. Een overzicht van de risk of bias is te vinden in Bijlage 4.

Relatie stoppen met roken met het normaliseren van het risico op cervixcarcinoom

Roura et al. beschrijft tevens de relatie tussen stoppen met roken en het normaliseren van het risico op het ontwikkelen van cervixcarcinoom. Het risico op het ontwikkelen van cervixcarcinoom bij vrouwen die op het moment van het onderzoek rookten, is verhoogd met een odds ratio van 1.9 (95% CI 1.4-2.5). Als vrouwen stoppen met roken daalde de odds ratio tot de rand-significant verhoogde odds ratio van 1.5 (95% CI 1.1-2.1). Als vrouwen tot vier jaar voor de studie gestopt waren, was de odds ratio 1.2 (95% CI 0.7-2.0) en niet-significant, dit risico nam af met een significante odds ratio van 0.4 (95% CI 0.2-0.8) als vrouwen 20 jaar of meer geleden gestopt waren.

Kwaliteit van bewijs

De GRADE-bewijskracht voor onderzoeksvraag 3C werd niet verlaagd en is 'laag' omdat het een observationele studie betreft.

Conclusie

Er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect van stoppen met roken op het ontwikkelen van cervixcarcinoom. In één grote prospectieve cohortstudie met weinig risk of bias wordt een significante relatie gevonden tussen stoppen met roken en normaliseren van het risico op het ontwikkelen van cervixcarcinoom. Twintig jaar na stoppen met roken was het verhoogde risico op ontwikkelen van cervixcarcinoom ten gevolge van roken, weer genormaliseerd.

4. Conclusie

Deze systematische search naar literatuur van 2009-2018 over eventuele risico's van roken op ontwikkeling van cervicale afwijkingen heeft 4.011 artikelen geïdentificeerd. Na exclusie zijn 62 artikelen geselecteerd die antwoord geven op de onderzoeksvragen.

In de door ons gevonden literatuur worden wisselende resultaten gepubliceerd over de rol van roken ten aanzien van het persisteren van een HPV-infectie, waarbij de relatie tussen roken en persisteren van een HPV-infectie niet eenduidig bevestigd wordt. In verband met een hoge risico op bias en imprecisie van gevonden resultaten is het vertrouwen in de resultaten voor deze correlatie zeer laag. Voor de relatie tussen het aantal gerookte sigaretten en het persisteren van een HPV-infectie wordt een dosis-effect relatie gevonden,

echter met weinig vertrouwen in de schatting van de effectmaat bij een hoog risico op bias. Effectiviteit van stoppen met roken wordt niet bevestigd door de gevonden literatuur.

Voor het risico op CIN2/3 en CIN2+ ten gevolge van roken toont de literatuur een verhoogd risico in het grootste deel van de studies. Roken toont een evident verhoogd risico op CIN3 en CIN3+ in nagenoeg alle studies. De bewijskracht voor deze correlatie is verlaagd tot 'zeer laag' in verband met indirectheid, een hoog risico op bias door onvoldoende correctie voor relevante voorspellers en onvoldoende beschrijving van de CIN/carcinoom bepaling. Er is onvoldoende data om te beoordelen of roken een onafhankelijke risicofactor is voor het verergeren van CIN. Wel kan (met weinig vertrouwen) worden bevestigd dat er sprake is van een dosis-effect relatie met toename van risico op CIN bij toename van duur van roken, aantal pack-years en het aantal sigaretten per dag. De bestudeerde literatuur geeft aanleiding voor een trend richting daling van het verhoogde risico op CIN bij stoppen met roken, zonder hiervoor een tijdsindicatie te kunnen geven. Relatief weinig studies richtten zich op CIN1.

De correlatie tussen roken en aanwezigheid van cervixcarcinoom wordt door het grootste deel van de geïnccludeerde studies bevestigd. Er is weinig vertrouwen in de effectmaten, ten gevolge van onvoldoende corrigeren voor relevante voorspellers en onvoldoende omschrijving van de studiepopulatie bij enkele studies. Eén grote cohortstudie toont een dosis-effect relatie tussen roken en cervixcarcinoom en een correlatie tussen stoppen met roken en normaliseren van het risico op cervixcarcinoom. Er is echter beperkt vertrouwen in de effectmaat, gezien het gaat om een observationele studie.

Concluderend kan – met voorzichtigheid – gesteld worden dat roken een verhoogd risico geeft op baarmoederhalsafwijkingen. Echter, gezien het lage vertrouwen in de effectmaten in de gevonden literatuur, is beter onderzoek naar het risico van roken op baarmoederhalsafwijkingen nodig. In toekomstig onderzoek is het belangrijk dat gecorrigeerd wordt voor relevante voorspellers, dat het rookgedrag en dosis-effectrelaties en tijd-effectrelaties tussen roken en baarmoederhalsafwijkingen meer in detail in kaart worden gebracht en dat methoden van onderzoek nauwkeurig worden gerapporteerd.

Tot slot kan gesteld worden dat, gezien de vele nadelige gezondheidseffecten van roken die eerder op vele gebieden zeer overtuigend zijn aangetoond, stopadvies bij vrouwen die roken ook zonder sterk bewijs ten aanzien van de invloed op baarmoederhalsafwijkingen aan te bevelen is.

5. Referenties

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Ebisch RM, Siebers AG, Bosgraaf RP, Massuger LF, Bekkers RL, Melchers WJ. Triage of high-risk HPV positive women in cervical cancer screening. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(10):1073-85.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.
4. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338(7):423-8.
5. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(7):513-7.
6. Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: A review of the literature. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(8):597-604.
7. Bosch FX, de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers.* 2007;23(4):213-27.
8. Brinton LA, Schairer C, Haenszel W, Stolley P, Lehman HF, Levine R, et al. Cigarette smoking and invasive cervical cancer. *JAMA.* 1986;255(23):3265-9.
9. Fu TC, Fu Xi L, Hulbert A, Hughes JP, Feng Q, Schwartz SM, et al. Short-term natural history of high-risk human papillomavirus infection in mid-adult women sampled monthly. *Int J Cancer.* 2015;137(10):2432-42.
10. Schmeink CE, Melchers WJG, Siebers AG, Quint WGV, Massuger LFAG, Bekkers RLM. Human papillomavirus persistence in young unscreened women, a prospective cohort study. *PLoS ONE.* 2011;6(11).
11. Sammarco ML, Del Riccio I, Tamburro M, Grasso GM, Ripabelli G. Type-specific persistence and associated risk factors of human papillomavirus infections in women living in central Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;168(2):222-6.
12. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Osler M, Iftner T. Persistence of high-risk human papillomavirus infection in a population-based cohort of Danish women. *J Med Virol.* 2010;82(4):616-23.
13. Maucourt-Boulch D, Plummer M, Castle PE, Demuth F, Safaeian M, Wheeler CM, et al. Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer.* 2010;126(3):684-91.
14. Morgan TK, Hanifin J, Mahmood M, Larson B, Baig-Lewis S, Long T, et al. Atopic Dermatitis Is Associated with Cervical High Risk Human Papillomavirus Infection. *J Lower Genital Tract Dis.* 2015;19(4):345-9.
15. Poomtavorn Y, Suwannarurk K, Thaweekul Y, Maireang K. Risk Factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) papanicolaou smears. *Asian Pac J Cancer Preven.* 2011;12(1):235-8.
16. Russo E, Kupek E, Zanine RM. Vaginal delivery and low immunity are strongly associated with high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a high-risk population. *J Lower Genital Tract Dis.* 2011;15(3):195-9.
17. Daily LR, Erickson BK, Pasko DN, Straughn JM, Huh WK, Leath CA. High Rates of High-Grade Cervical Dysplasia in High-Risk Young Women with Low-Grade Cervical Cytology. *J Lower Genital Tract Dis.* 2018;22(3):207-11.
18. Wang SS, Zuna RE, Wentzensen N, Dunn ST, Sherman ME, Gold MA, et al. Human papillomavirus cofactors by disease progression and human papillomavirus types in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(1):113-20.

19. Luhn P, Walker J, Schiffman M, Zuna RE, Dunn ST, Gold MA, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):265-70.
20. Longatto-Filho A, Hammes LS, Sarian LO, Roteli-Martins C, Derchain SFM, Eren M, et al. Hormonal contraceptives and the length of their use are not independent risk factors for high-risk HPV infections or high-grade CIN. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;71(2):93-103.
21. Vidal AC, Smith JS, Valea F, Bentley R, Gradison M, Yarnall KSH, et al. HPV genotypes and cervical intraepithelial neoplasia in a multiethnic cohort in the southeastern USA. *Cancer Causes Control*. 2014;25(8):1055-62.
22. Xi LF, Jiang M, Shen Z, Hulbert A, Zhou XH, Lin YY, et al. Inverse association between methylation of human papillomavirus type 16 DNA and risk of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 or 3. *PLoS ONE*. 2011;6(8).
23. Spiryda LB, Brown M, Creek KE, Pirisi-Creek L. HSIL pap test and risk factors predicting acquisition of CIN 2/3 on colposcopy-directed biopsies. *J S C Med Assoc*. 2009;105(7):281-6.
24. Dimitrov G, Džikova E, Dimitrov G, Babushku G, Antovska V. The influence of HPV16, smoking and coitarche in the development of cervical dysplasia in the stage where conization is the treatment of choice. *Acta Fac Med Naissensis*. 2012;29(4):181-6.
25. Palma S, Novelli F, Padua L, Venuti A, Prignano G, Mariani L, et al. Interaction between glutathione-S-transferase polymorphisms, smoking habit, and HPV infection in cervical cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(7):1101-9.
26. Kim J, Kim BK, Lee CH, Seo SS, Park SY, Roh JW. Human papillomavirus genotypes and cofactors causing cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Korean women. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(9):1570-6.
27. Bassal R, Schejter E, Bachar R, Perri T, Korach J, Jakobson-Setton A, et al. Risk Factors for Cervical Cancer and CIN3 in Jewish Women in Israel - Two Case Control Studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):2067-73.
28. Zhang L, Ruan Z, Hong Q, Gong X, Hu Z, Huang Y, et al. Single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and risk of cervical cancer: A case-control study. *Oncol Lett*. 2012;3(2):351-62.
29. Grimm C, Watrowski R, Polterauer S, Baumühlner K, Natter C, Rahhal J, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):597-601.
30. Oh HY, Kim MK, Seo SS, Lee JK. Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use With Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women. *J Epidemiol*. 2016;26(1):22-9.
31. Tomita LY, Roteli-Martins CM, Villa LL, Franco EL, Cardoso MA. Associations of dietary dark-green and deep-yellow vegetables and fruits with cervical intraepithelial neoplasia: Modification by smoking. *Br J Nutr*. 2011;105(6):928-37.
32. Xu H, Egger S, L SV, D LOC, Banks E, Darlington-Brown J, et al. Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30–44 years: A case-control study in New South Wales, Australia. *Cancer Epidemiol*. 2018;55:162-9.
33. Guarisi R, Sarian LO, Hammes LS, Longatto-Filho A, Derchain SFM, Roteli-Martins C, et al. Smoking worsens the prognosis of mild abnormalities in cervical cytology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(5):514-20.
34. Collins S, Rollason TP, Young LS, Woodman CBJ. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: A longitudinal study. *Eur J Cancer*. 2010;46(2):405-11.
35. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014;135(2):453-66.
36. Zhang Q, Xie W, Wang F, Li RH, Wang H, et al. Epidemiological investigation and risk factors for cervical lesions: Cervical cancer screening among women in rural areas of Henan Province China. *Med Sci Monit*. 2016;22:1858-65.

37. Boldrini NT, Freitas LB, Coutinho AR, Loureiro FZ, Spano LC, Miranda AE. High-grade cervical lesions among women attending a reference clinic in Brazil: Associated factors and comparison among screening Methods. PLoS ONE. 2014;9(7).
38. Lee CH, Peng CY, Li RN, Chen YC, Tsai HT, Hung YH, et al. Risk evaluation for the development of cervical intraepithelial neoplasia: Development and validation of risk-scoring schemes. Int J Cancer. 2015;136(2):340-9.
39. Mazarico E, Gómez-Roig MD, Guirado L, Lorente N, Gonzalez-Bosquet E. Relationship between smoking, HPV infection, and risk of cervical cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2015;36(6):677-80.
40. Giranelli VR, Azevedo e Silva G, Thuler LCS. Factors associated with the risk of progression to precursor lesions or cervical cancer in women with negative cytologic findings. Int J Gynecol Obstet. 2009;107(3):228-31.
41. Jia Y, Hu T, Hang CY, Yang R, Li X, Chen ZL, et al. Case-control study of diet in patients with cervical cancer or precancerosis in wufeng, a high incidence region in China. Asian Pac J Cancer Preven. 2012;13(10):5299-302.
42. Tavares MC, de Lima Júnior SF, Coelho AV, Marques TR, de Araújo DH, Heráclio Sd.e A, et al. Tumor necrosis factor (TNF) alpha and interleukin (IL) 18 genes polymorphisms are correlated with susceptibility to HPV infection in patients with and without cervical intraepithelial lesion. Ann Hum Biol. 2016;43(3):261-8.
43. Sarian LO, Hammes LS, Longatto-Filho A, Guarisi R, Derchain SFM, Roteli-Martins C, et al. Increased risk of oncogenic human papillomavirus infections and incident high-grade cervical intraepithelial neoplasia among smokers: Experience from the latin american screening study. Sex Transm Dis. 2009;36(4):241-8.
44. Gargano JW, Nisenbaum R, Lee DR, Ruffin IMT, Steinau M, Horowitz IR, et al. Age-group differences in human papillomavirus types and cofactors for cervical intraepithelial neoplasia 3 among women referred to colposcopy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(1):111-21.
45. Fang JH, Yu XM, Zhang SH, Yang Y. Effect of smoking on high-grade cervical cancer in women on the basis of human papillomavirus infection studies. J Cancer Res Ther. 2018;14(8):S184-S9.
46. Jensen KE, Schmiedel S, Frederiksen K, Norrild B, Iftner T, Kjær SK. Risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in relation to smoking among women with persistent human papillomavirus infection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(11):1949-55.
47. Castro FA, Haimila K, Sareneva I, Schmitt M, Lorenzo J, Kunkel N, et al. Association of HLA-DRB1, interleukin-6 and cyclin D1 polymorphisms with cervical cancer in the Swedish population - A candidate gene approach. Int J Cancer. 2009;125(8):1851-8.
48. Jurczyk MU, Chmaj-Wierzchowska K, Kaminska M. Effect of lifestyle on the occurrence of precancerous conditions and cervical cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2018;39(4):609-614.
49. Inamine M, Nagai Y, Mitsunashi A, Nagase S, Yaegashi N, Yoshikawa H, et al. Cigarette smoke stimulates VEGF-C expression in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 and 2 lesions. Int J Clin Oncol. 2012;17(5):498-504.
50. Munk AC, Øvestad IT, Gudlaugsson E, Løvsløtt K, Fiane B, Van Diermen-Hilde B, et al. Consistent condom use increases spontaneous regression in high-risk non-HPV16 but not in HPV16 CIN2-3 lesions, a prospective population-based cohort study. Infect Agents Cancer. 2012;7(1).
51. Abbas M, Srivastava K, Imran M, Banerjee M. Association of CYP1A1 gene variants rs4646903 (T>C) and rs1048943 (A>G) with cervical cancer in a North Indian population. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;235:81-87.
52. Fernandes JV, Meissner RV, Carvalho MGF, Fernandes TAADM, Azevedo PRM, Azevedo JWVD, Araújo JMGD. Human papillomavirus prevalence in women with normal cytology and with cervical cancer in Natal, Mol Med Report. 2011;4:1321-6.
53. Gutman G, Morad T, Peleg B, Peretz C, Bar-Am A, Safra T, Grisaru D. CYP1A1 and CYP2D6 gene polymorphisms in Israeli Jewish women with cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2009;19:1300-2.

54. Meng F, Song H, Luo C, Yin M, Xu Y, Liu H, et al. Correlation of LAPTM4B polymorphisms with cervical carcinoma. *Cancer*. 2011;117(12):2652-8.
55. Roszak A, Lianeri M, Sowinska A, Jagodzinski PP. CYP1A1 Ile462Val polymorphism as a risk factor in cervical cancer development in the Polish population. *Mol Diagn Ther*. 2014;18:445-50.
56. Rozak A, Lutkowska A, Lianeri M, Sowinska A, Jagodzinski PP. Involvement of myeloperoxidase gene polymorphism 463G>A in development of cervical squamous cell carcinoma. *Int J Biol Markers*. 2016;31(4):e440-e3445.
57. Sharma A, Gupta S, Sodhani P, Singh V, Sehgal A, Sardana S, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, cigarette smoking and HPV infection in precancerous and cancerous lesions of the uterine cervix. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(15):6429-38.
58. Singh H, Jain M, Mittal B. Role of TGF-beta1 (-509C>T) promoter polymorphism in susceptibility to cervical cancer. *Oncol Res*. 2009;18(1):41-5.
59. Singhal P, Sharma U, Hussain S, Nag A, Bharadwaj M. Identification of genetic variants in TNF receptor 2 which are associated with the development of cervical carcinoma. *Biomarkers*. 2016;21(7):665-72.
60. Zidi S, Stayoussef M, Alsaleh BL, Gazouani E, Mezlini A, Ebrahim BH, et al. Relationships between common and novel interleukin-6 gene polymorphisms and risk of cervical cancer: a case control study. *Pathol Oncol Res*. 2017;23:385-92.
61. Zhang B, Zhou AF, Zhu CC, Zhang L, Xiang B, Chen Z, et al. Risk factors for cervical cancer in rural areas of Wuhan China: a matched case-control study. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2013;14:7595-00.
62. Zidi S, Sahli M, Mezlini A, Yacoubli-Loueslati B. Association of combined tobacco smoking, hormonal contraceptive use and status matrimonial with cervical cancer evolution in Tunisian women. *Pathol Oncol Res*. 2018 [Epub ahead of print].
63. Reis N, Beji NK, Kilic D. Risk factors for cervical cancer: results from a hospital-based case-control study. *Int J Hematol Oncol*. 2011;3(21):153-8.
64. Currin LG, Jack RH, Linklater KM, Mak V, Moller H, Davies EA. Inequalities in the incidence of cervical cancer in South East England 2001-2005: an investigation of population risk factors. *BMC Public Health*. 2009;62(9):2458-62.

Bijlagen

Bijlage 1: Volledige zoekstrategie

Embase.com: 2829

('smoking'/exp OR 'smoking cessation'/de OR 'smoking reduction'/de OR (smoking* OR tobacco* OR cigarette* OR cigar* OR smoker* OR nicotin* OR smoke):ab,ti) **AND** (((('papillomavirus infection'/exp OR 'alphapapillomavirus'/exp OR (HPV OR ((human OR alpha*) NEAR/3 (papilloma*)) OR alphapapillomavir*):ab,ti) **AND** ('uterine cervix disease'/mj/exp OR 'uterine cervix'/exp OR (cervic* OR cervix OR CIN2 OR CIN3):ab,ti)) OR 'uterine cervix disease'/mj/exp OR (((cervic* OR cervix) NEAR/4 (cancer* OR neoplas* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR diseas* OR infecti* OR inflammati* OR dyplasia* OR erosio* OR ulcerati* OR lesion* OR hypertroph* OR atypia*)) OR cervicitis OR CIN2 OR CIN3):ab,ti) **NOT** ('Conference Abstract'/it OR Editorial/it) **AND** English:la

Medline Epub (Ovid): 2472

(exp Smoking/ OR Smoking Cessation/ OR (smoking* OR tobacco* OR cigarette* OR cigar* OR smoker* OR nicotin* OR smoke).ab,ti.) **AND** (((exp *Papillomavirus Infections/ OR exp *Alphapapillomavirus/ OR (HPV OR ((human OR alpha*) ADJ3 (papilloma*)) OR alphapapillomavir*).ab,ti.) **AND** (exp *Uterine Cervical Diseases/ OR *Cervical Intraepithelial Neoplasia/ OR Cervix Uteri/ OR (cervic* OR cervix OR CIN2 OR CIN3).ab,ti.)) OR exp *Uterine Cervical Diseases/ OR *Cervical Intraepithelial Neoplasia/ OR (((cervical OR cervix) ADJ4 (cancer* OR neoplas* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR diseas* OR infecti* OR inflammati* OR dyplasia* OR erosio* OR ulcerati* OR lesion* OR hypertroph* OR atypia*)) OR cervicitis OR CIN2 OR CIN3).ab,ti.) **NOT** ((congresses OR editorial).pt.) **AND** English.lg.

Cochrane Central (trials): 115

((smoking* OR tobacco* OR cigarette* OR cigar* OR smoker* OR nicotin* OR smoke):ab,ti) **AND** (((((HPV OR ((human OR alpha*) NEAR/3 (papilloma*)) OR alphapapillomavir*):ab,ti) **AND** ((cervic* OR cervix OR CIN2 OR CIN3):ab,ti)) OR (((cervic* OR cervix) NEAR/4 (cancer* OR neoplas* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR diseas* OR infecti* OR inflammati* OR dyplasia* OR erosio* OR ulcerati* OR lesion* OR hypertroph* OR atypia*)) OR cervicitis OR CIN2 OR CIN3):ab,ti)

Web of Science: 2380

TS=((smoking* OR tobacco* OR cigarette* OR cigar* OR smoker* OR nicotin* OR smoke)) **AND** (((((HPV OR ((human OR alpha*) NEAR/2 (papilloma*)) OR alphapapillomavir*)) **AND** ((cervic* OR cervix OR CIN2 OR CIN3))) OR (((cervic* OR cervix) NEAR/4 (cancer* OR neoplas* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR diseas* OR infecti* OR inflammati* OR dyplasia* OR erosio* OR ulcerati* OR lesion* OR hypertroph* OR atypia*)) OR cervicitis OR CIN2 OR CIN3))) **AND** DT=Article **AND** LA=english

Google Scholar: 300 (top relevant refs)

Smoking|tobacco|smoker|nicotine "cervical|cervix cancer|neoplasm|neoplasia|malignant|tumor|tumour|carcinoma|disease|infection|papillomavirus"|cervicitis|HPV

Bijlage 2: Exclusie artikelen per exclusiereden

Tabel A. Codering reden exclusie en aantal geëxcludeerd per reden.

Code	Reden exclusie	Aantal
1.	Geen persistentie van HPV-infectie	38
2.	Geen ontwikkeling of verergering van CIN	11
3.	Geen ontwikkeling van cervixcarcinoom	16
4.	Geen relatie met actief roken van tabak	34
5.	Geen gebruik van originele data	20
7.	Andere reden	33
8.	20% of meer van de onderzoekspopulatie heeft HIV	4
9.	20% of meer van de onderzoekspopulatie is zwanger of postnataal	2
	Totaal	158

Tabel B. Geëxcludeerde artikelen en exclusiereden.

Authors	Year	Title	Journal	Reason for exclusion
No authors listed	2010	Cigarette smoking linked to increased human papillomavirus DNA load	CA Cancer J Clin	5
Abulizi, G., Li, H., Mijiti, P., Abulimiti, T., Cai, J., Gao, J., Meng, D., Abula, R., Abudereyimu, T., Aizezi, A. and Qiao, Y. L.	2017	Risk factors for human papillomavirus infection prevalent among Uyghur women from Xinjiang, China	Oncotarget	1
Alhamlan, F. S., Khayat, H. H., Ramisetty-Mikler, S., Al-Muammar, T. A., Tulbah, A. M., Al-Badawi, I. A., Kurdi, W. I., Tulbah, M. I., Alkhenizan, A. A., Hussain, A. N., Ahmed, M. and Al-Ahdal, M. N.	2016	Sociodemographic characteristics and sexual behavior as risk factors for human papillomavirus infection in Saudi Arabia	Int J Infect Dis	1
Almonte, M., Silva, I. D. S., Asare, A., Gilham, C., Sargent, A., Bailey, A., Turner, A., Desai, M., Kitchener, H. C. and Peto, J.	2011	Sexual behavior and HPV infection in British women, by postal questionnaires and telephone interviews	J Med Virol	1
Ardhaoui, M., Ennaifer, E., Letaief, H., Salsabil, R., Lassili, T., Chahed, K., Bougatef, S., Bahrini, A., Fehri, E. E., Ouerhani, K., Jimenez, A. P., Guizani, I., Boubaker, M. S. and Alaya, N. B. É B.	2016	Prevalence, genotype distribution and risk factors for cervical human papillomavirus infection in the grand Tunis region, Tunisia	PLoS ONE	1
Banister, C. E., Messersmith, A. R., Chakraborty, H., Wang, Y., Spiryda, L. B., Glover, S. H., Pirisi, L. and Creek, K. E.	2013	HPV prevalence at enrollment and baseline results from the Carolina Women's Care Study, a longitudinal study of HPV persistence in women of college age	Int J Womens Health	1
Barrington, D. A., Dilley, S. E., Landers, E. E., Thomas, E. D., Boone, J. D., Straughn, J. M., McGwin, G. and Leath, C. A.	2016	Distance from a Comprehensive Cancer Center: A proxy for poor cervical cancer outcomes?	Gynecol Oncol	3
Bedoya, A. M., Gaviria, A. M., Baena, A., Borrero, M., Duarte, D. F., Combata, A. L., Castano, J., Grisales, H. and Sanchez, G. I.	2012	Age-Specific Seroprevalence of Human Papillomavirus 16, 18, 31, and 58 in Women of a Rural Town of Colombia	Int. J. Gynecol. Cancer	1
Bowser, B. S., Alam, S. and Meyers, C.	2011	Treatment of a human papillomavirus type 31b-positive cell line with benzo[a]pyrene	J Virol	7 (overbehandel-effect)

		increases viral titer through activation of the Erk1/2 signaling pathway		
Brassard, P., Jiang, Y., Severini, A., Goleski, V., Santos, M., Chatwood, S., Lys, C., Johnson, G., Wong, T., Kotaska, A., Kandola, K., Morrison, H. and Mao, Y.	2012	Factors associated with human papillomavirus infection among women in the Northwest Territories	Can J Public Health	1
Bumbuliene, Z. and Alisauskas, J.	2012	Sexual behavior and high-risk human papillomavirus in 15- to 22-year-old Lithuanian women	Acta Obstet Gynecol Scand	1
Calleja-Macias, I., Osann, K., Remedios-Chan, M., Barrera-Saldana, H. A., Illades-Aguir, B., Anton-Culver, H., Chikova, A. K., Grando, S. A. and Bernard, H. U.	2012	Association of single nucleotide polymorphisms of nicotinic acetylcholine receptor subunits with cervical neoplasia	Life Sci	4
Calleja-Macias, I. E., Kalantari, M. and Bernard, H. U.	2009	Cholinergic signaling through nicotinic acetylcholine proliferation of cervical cancer cells: An explanation for the molecular role of tobacco smoking in cervical carcinogenesis?	Int J Cancer	4
Campaner, A. B., Eras, A. E., Paganini, C. B. and Galvao, M. A.	2011	The effect of cigarette smoking on cell proliferation in normal uterine cervix epithelium	Arch Gynecol Obstet	4
Campaner, A. B., Nadais, R. F. and Galvao, M. A. L.	2009	The Effect of Cigarette Smoking on Cervical Langerhans Cells and T and B Lymphocytes in Normal Uterine Cervix Epithelium	Int. J. Gynecol. Pathol.	2
Castle, P. E., Schiffman, M., Wheeler, C. M., Wentzensen, N. and Gravitt, P. E.	2010	Human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia grade 3	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	1
Cercato, M. C., Mariani, L., Vocaturo, A., Carrone, A., Terrenato, I., Morano, G., Benevolo, M., Rollo, F., Germelli, C., Paolini, F. and Venuti, A.	2010	Predictors of human papilloma virus (HPV) infection in Italian women	J Med Virol	1
Chatzistamatiou, K., Moysiadis, T., Vryzas, D., Chatzaki, E., Kaufmann, A. M., Koch, I., Soutschek, E., Boecher, O., Tsertanidou, A., Maglaveras, N., Jansen-Duerr, P. and Agorastos, T.	2018	Cigarette smoking promotes infection of cervical cells by high-risk human papillomaviruses, but not subsequent E7 oncoprotein expression	Int J Mol Sci	1
Chelimo, C., Wouldes, T. A., Cameron, L. D. and Elwood, J. M.	2013	Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer	J Infect	5
Chen, L. and Wang, H.	2019	Nicotine promotes human papillomavirus (HPV)-immortalized cervical epithelial cells (H8) proliferation by activating RPS27a-Mdm2-P53 pathway in vitro	Toxicol Sci	7 (studie op celniveau, geen onderzoeks-populatie (labstudie))
Ciavattini, A., Clemente, N., Tsioglou, D., Sopracordevole, F., Serri, M., Delli Carpini, G., Papiccio, M. Cattani, P.	2017	Follow up in women with biopsy diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL): how long should it be?	Arch Gynecol Obstet	2

Clark, L. H. and Kim, K. H.	2015	Tobacco Use and Outcomes in Gynecologic Malignancy	Curr Obstetric s and Gynecol Rep	5
Coker, A. L., DeSimone, C. P., Eggleston, K. S., Hopenhayn, C., Nee, J. and Tucker, T.	2009	Smoking and survival among Kentucky women diagnosed with invasive cervical cancer: 1995-2005	Gynecol Oncol	3
Da Silva, I. F., Koifman, R. J. and Mattos, I. E.	2009	Epidemiological characteristics related to treatment failure of preinvasive cervical intraepithelial neoplasia among brazilian women	Int J Gynecol Cancer	2
Dagosloveanu, C. and Vladareanu, R.	2015	Predictive factors for persistent and recurrent cervical dysplasia after loop electrosurgical excision procedure in postmenopausal women	Gineco eu	7 (recidiefkans na behandeling)
Das, C. M., Shah, N., Ghor, A., Khursheed, F. and Zaheen, Z.	2013	Prevalence and risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in patients attending gynecological outpatient department of Tertiary care hospital	J Liaquat Univ Med Health Sci	2
Dasari, S. Rajendra, W. Valluru, L.	2014	Epidemiological survey of risk factors and prevalence of cervical cancer in Andhra Pradesh, India	Curr Trends Biotechnol Pharm	3
de Andrade, A. C. V., Luz, P. M., Velasque, L., Veloso, V. G., Moreira, R. I., Russomano, F., Chicarino-Coelho, J., Pires, E., Levi, J. E., Grinsztejn, B. and Friedman, R. K.	2011	Factors associated with colposcopy-Histopathology confirmed cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women from Rio de Janeiro, Brazil	PLoS ONE	8
de Araujo-Souza, P. S., Ramanakumar, A. V., Candeias, J. M., Thomann, P., Trevisan, A., Franco, E. L. and Villa, L. L.	2014	Determinants of baseline seroreactivity to human papillomavirus type 16 in the Ludwig-McGill cohort study	BMC Infect Dis	1
De Castro-Sobrinho, J. M., Rabelo-Santos, S. H., Figueiredo-Alves, R. R., Derchain, S., Sarian, L. O. Z., Pitta, D. R., Campos, E. A. and Zeferino, L. C.	2016	Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women	Diagn Cytopathol	4
de Mello Silva, M. V. Coutinho, I. C. de Andrade Heraclio, S. Fittipaldi, H. M., Jr. Katz, L.	2014	Factors associated with the persistence/recurrence of CIN2/3 in women submitted to loop electrosurgical excision procedure in a teaching hospital in northeastern Brazil: a case-control study	J Low Genit Tract Dis	7 (persisteren na behandeling)
de Sanjosé, S., Brotons, M. and Pavón, M. A.	2018	The natural history of human papillomavirus infection	Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol	5
Domingo, E. J. and Dy Echo, A. V. V.	2009	Epidemiology, prevention and treatment of cervical cancer in the Philippines	J Gynecol Oncol	5
Dorton, B. J., Vitonis, A. F. and Feldman, S.	2015	Comparing cervical cytology and histology among human papillomavirus-vaccinated and -unvaccinated women in an academic colposcopy clinic	Obstet Gynecol	4

Dos Santos Melli, P. P., Duarte, G. and Quintana, S. M.	2016	Multivariate analysis of risk factors for the persistence of high-grade squamous intraepithelial lesions following loop electrosurgical excision procedure	Int J Gynecol Obstet	7 (gaat over behandel-effecten)
Durowade, K. A. Osagbemi, G. K. Salaudeen, A. G. Musa, O. I. Akande, T. M. Babatunde, O. A. Raji, H. O. Okesina, B. S. Fowowe, A. A. Ibrahim, O. O. K. Kolawole, O. M.	2012	Prevalence and risk factors of cervical cancer among women in an urban community of Kwara State, North Central Nigeria	J Prev Med Hyg	7 (cytologie)
El Khair, M. M., Mhand, R. A., El Mzibri, M. and Ennaji, M. M.	2009	Risk factors of invasive cervical cancer in Morocco	aCell Mol Biol	4
Eldridge, R. C., Schiffman, M., Wentzensen, N., Pawlita, M., Waterboer, T., Wilson, L., Castle, P. E. and Gravitt, P. E.	2017	Smoking and subsequent human papillomavirus infection: a mediation analysis	Ann Epidemiol	1
Ersan, G., Kose, S., Senger, S. S., Gunes, H., Sehirali, S. and Gurbuz, I.	2013	The prevalence and risk factors of human papillomavirus in female sex workers	Eurasian J Med	1
Faridi, R., Zahra, A., Khan, K. and Idrees, M.	2011	Oncogenic potential of human papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer	Virol J	5
Feng, R. M. Hu, S. Y. Zhao, F. H. Zhang, R. Zhang, X. Wallach, A. I. Qiao, Y. L.	2017	Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse	J Gynecol Oncol	5
Fernandes, J. V. Meissner Rde, V. de Carvalho, M. G. Fernandes, T. A. de Azevedo, P. R. Villa, L. L.	2009	Prevalence of HPV infection by cervical cytologic status in Brazil	Int J Gynaecol Obstet	7 (cytologie)
Fernandes, J. V. Meissner, R. V. Carvalho, M. G. Fernandes, T. A. Azevedo, P. R. Sobrinho, J. S. Prado, J. C. Villa, L. L.	2010	Prevalence of human papillomavirus in archival samples obtained from patients with cervical pre-malignant and malignant lesions from Northeast Brazil	BMC Res Notes	4
Ferreira da Silva, I. Koifman, R. J. Quinto Santos Souza, C. Ferreira de Almeida Neto, O. Koifman, S.	2010	TP53 genetic polymorphisms and environmental risk factors associated with cervical carcinogenesis in a cohort of Brazilian women with cervical lesions	J Toxicol Environ Health A	2
Fonseca, F. V., Tomasich, F. D. S. and Jung, J. E.	2011	High-grade intraepithelial cervical lesions: Evaluation of the factors determining an unfavorable outcome after conization	Rev Bras Ginecol Obstet	7 (behandel-effecten)
Fonseca-Moutinho, J. A.	2011	Smoking and cervical cancer	ISRN Obstet Gynecol	5
Franceschi, S., Plummer, M., Clifford, G., De Sanjose, S., Bosch, X., Herrero, R., Muñoz, N. and Vaccarella, S.	2009	Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level	Br J Cancer	4
Fujii, T., Takatsuka, N., Nagata, C., Matsumoto, K., Oki, A., Furuta, R., Maeda, H., Yasugi, T., Kawana, K., Mitsuhashi, A., Hirai, Y., Iwasaka, T., Yaegashi, N., Watanabe, Y., Nagai, Y., Kitagawa, T. and Yoshikawa, H.	2013	Association between carotenoids and outcome of cervical intraepithelial neoplasia: A prospective cohort study	Int J Clin Oncol	4
Fusco, F. M., Vichi, F., Bisanzi, S., Sani, C., Degli Esposti, A., Ble, C.,	2018	HPV infection and pre-neoplastic cervical lesions among 321 HIV+ women in	New Microbiol	8

Rossi, R., Pompeo, G., Carozzi, F. and Blanc, P.		Florence, Italy, 2006-2016: prevalence and associated factors		
Gadducci, A., Barsotti, C., Cosio, S., Domenici, L. and Riccardo Genazzani, A.	2011	Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: A review of the literature	Gynecol Endocrinol	5
Gallaway, M. S., Henley, S. J., Steele, C. B., Momin, B., Thomas, C. C., Jamal, A., Trivers, K. F., Singh, S. D. and Stewart, S. L.	2018	Surveillance for Cancers Associated with Tobacco Use - United States, 2010-2014	MMWR Surveill Summ	3
Ganesan, S. Subbiah, V. N. Michael, J. C.	2015	Associated factors with cervical pre-malignant lesions among the married fisher women community at Sadras, Tamil Nadu	Asia Pac J Oncol Nurs	4
Gangwar, R. Mittal, B. Mittal, R. D.	2009	Association of interleukin-6 -174G>C promoter polymorphism with risk of cervical cancer	Int J Biol Markers	4
Gangwar, R. Mittal, B. Srivastava, S. Singh, H. Mittal, R. D.	2010	Genetic variants of DNA repair gene XPC modulating susceptibility to cervical cancer in North India	Oncol Res	4
Gangwar, R. Pandey, S. Mittal, R. D.	2009	Association of interferon-gamma +874A polymorphism with the risk of developing cervical cancer in north-Indian population	BJOG	4
Gauri, A. Messiah, S. E. Bouzoubaa, L. A. Moore, K. J. Koru-Sengul, T.	2018	Cervical cancer sociodemographic and diagnostic disparities in Florida: a population-based study (1981-2013) by stage at presentation	Ethn Health	3
Gocze, K., Gombos, K., Kovacs, K., Juhasz, K., Gocze, P. and Kiss, I.	2015	MicroRNA expressions in HPV-induced cervical dysplasia and cancer	Anticancer Res	4
Guillaud, M., Buys, T. P. H., Carraro, A., Korbelik, J., Follen, M., Scheurer, M., Storthz, K. A., Van Niekerk, D. and MacAulay, C. E.	2014	Evaluation of HPV infection and smoking status impacts on cell proliferation in epithelial layers of cervical neoplasia	PLoS ONE	2
Guo, L., Zhu, H., Lin, C., Che, J., Tian, X., Han, S., Zhao, H., Zhu, Y. and Mao, D.	2015	Associations between antioxidant vitamins and the risk of invasive cervical cancer in Chinese women: A case-control study	Sci Rep	4
Güth, U., Hadwin, R. J., Schötzau, A. and McCormack, M.	2012	Clinical outcomes and patterns of severe late toxicity in the era of chemo-radiation for cervical cancer	Arch Gynecol Obstet	3
Heinzelmann-Schwarz, V. A., Kind, A. B. and Jacob, F.	2014	Management of human papillomavirus-related gynecological malignancies	Curr Probl Dermatol	4
Hosono, S. Kawase, T. Matsuo, K. Watanabe, M. Kajiyama, H. Hirose, K. Suzuki, T. Kidokoro, K. Ito, H. Nakanishi, T. Yatabe, Y. Hamajima, N. Kikkawa, F. Tajima, K. Tanaka, H.	2010	HLA-A alleles and the risk of cervical squamous cell carcinoma in Japanese women	J Epidemiol	3
Iftner, T., Eberle, S., Iftner, A., Holz, B., Banik, N., Quint, W. and Straube, A. N.	2010	Prevalence of low-risk and high-risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: an epidemiological observational study	J Med Virol	1
Imai, H., Nakao, H., Shinohara, H., Watarai, M., Matsumoto, N.,	2015	Prevalence, potential predictors, and genotype-specific prevalence of human	PLoS ONE	1

Yamagishi, T., Saito, M. and Kitamura, T.		papillomavirus infection among sexually active students in Japan		
Indarti, J., Aziz, M. F., Sutrisna, B., Siregar, N. C., Suryawati, B. and Harahap, A.	2010	Demographic characteristics, risk factors and immunocytochemistry of p16INK4a, KI-67, MCM5, and survivin as predictors for the progress of cervical precancer lesion	Med J Indonesi a	4
Iwata, T. Fujii, T. Morii, K. Saito, M. Sugiyama, J. Nishio, H. Morisada, T. Tanaka, K. Yaguchi, T. Kawakami, Y. Aoki, D.	2015	Cytokine profile in cervical mucosa of Japanese patients with cervical intraepithelial neoplasia	Int J Clin Oncol	7 (cytologie)
Jiang, J., Pang, H., Liu, B., Nasca, P. C., Zhang, B., Wu, Y., Han, W., Gates, M., Lu, T., Zou, X., Xue, F., Hou, L., Wang, Z., Wang, Y., Chen, Y. and Li, J.	2015	Effects of active, passive, and combined smoking on cervical cancer mortality: a nationwide proportional mortality study in Chinese urban women	Cancer Causes Control	3
Kalmár, L., Deák, J., Thurzó, L., Pál, A., Bernad, E. and Nyári, T. A.	2010	Epidemiological modelling of risk factors of human papilloma virus in women with positive cytology in the county of Csongrád	Eur J Gynaecol Oncol	1
Kapeu, A. S. Luostarinen, T. Jellum, E. Dillner, J. Hakama, M. Koskela, P. Lenner, P. Love, A. Mahlamaki, E. Thoresen, S. Tryggvadottir, L. Wadell, G. Youngman, L. Lehtinen, M.	2009	Is smoking an independent risk factor for invasive cervical cancer? A nested case-control study within Nordic biobanks	Am J Epidemiol	9
Karuri, A. R., Kashyap, V. K., Yallapu, M. M., Zafar, N., Kedia, S. K., Jaggi, M. and Chauhan, S. C.	2017	Disparity in rates of HPV infection and cervical cancer in underserved US populations	Front Biosci Sch	5
Kasap, B., Yetimalar, H., Keklik, A., Yildiz, A., Cukurova, K. and Soylu, F.	2011	Prevalence and risk factors for human papillomavirus DNA in cervical cytology	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	1
Koeneman, M. M. van Lint, F. H. M. van Kuijk, S. M. J. Smits, L. J. M. Kooreman, L. F. S. Kruitwagen, R. F. P. M. Kruse, A. J.	2017	A prediction model for spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, based on simple clinical parameters	Hum Pathol	5
Kordi Tamandani, D. M., Shekari, M. and Suri, V.	2009	Interleukin-12 gene polymorphism and cervical cancer risk	Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials	4
Kristina, S. A., Endarti, D., Sendjaya, N. and Pramestuty, O.	2016	Estimating the Burden of Cancers Attributable to Smoking Using Disability Adjusted Life Years in Indonesia	Asian Pac J Cancer Prev	3
Lee, P. N., Thornton, A. J. and Hamling, J. S.	2016	Epidemiological evidence on environmental tobacco smoke and cancers other than lung or breast	Regul Toxicol Pharmacol	5
Li, L., Tian, Y. L., Lv, X. M., Yu, H. F., Xie, Y. Y., Wang, J. D. and Shi, W.	2015	Association analysis of IL-17A and IL-17F polymorphisms in Chinese women with cervical cancer	Genet Mol Res	3
Liang, X., Carroll, X., Zhang, W., Zhang, W., Liu, G., Li, S. and Leeper-Woodford, S.	2018	Socioeconomic and lifestyle factors associated with HPV infection in pregnant women: A matched case-control study in Beijing, China	Reprod Health	1

Lindstrom, A. K. Hellberg, D.	2014	Immunohistochemical LRIG3 expression in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell cervical cancer: association with expression of tumor markers, hormones, high-risk HPV-infection, smoking and patient outcome	Eur J Histochem	4
Liu, Y. and Xu, L. Z.	2012	Meta-analysis of association between GSTM1 gene polymorphism and cervical cancer	Asian Pac J Trop Med	5
Louie, K. S., Castellsague, X., De Sanjos, S., Herrero, R., Meijer, C. J., Shah, K., Munoz, N. and Bosch, F. X.	2011	Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: Pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control studies	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	4
Lukac, A. Sulovic, N. Smiljic, S. Ilic, A. N. Saban, O.	2018	The Prevalence of the Most Important Risk Factors Associated with Cervical Cancer	Mater Sociomed	2
Lutkowska, A. Roszak, A. Lianeri, M. Sowinska, A. Sotiri, E. Jagodzinski, P. P.	2017	Analysis of rs8067378 Polymorphism in the Risk of Uterine Cervical Cancer from a Polish Population and its Impact on Gasdermin B Expression	Mol Diagn Ther	3
Marcellusi, A., Capone, A., Favato, G., Mennini, F. S., Baio, G., Haeussler, K., Bononi, M., Crocetti, A., De Cesare, A., Miccini, M., Sapienza, P., Da Mosto, M. C., Boscolo-Rizzo, P., Stellin, M., Fuson, R., Palamara, G., Giuliani, M., Picardo, M., Panatto, D., Sasso, T., Gasparini, R., Cristoforoni, P., Di Capua, E., De Vincenzo, R., Ricci, C., Conte, C., Scambia, G. and Ferrandina, G.	2015	Health utilities lost and risk factors associated with HPV-induced diseases in men and women: The HPV Italian collaborative study group	Clin Ther	7 (HPV-induced diseases samengenomen, ook in hoofd-halsgebied)
Matsumoto, K. Oki, A. Furuta, R. Maeda, H. Yasugi, T. Takatsuka, N. Hirai, Y. Mitsuhashi, A. Fujii, T. Iwasaka, T. Yaegashi, N. Watanabe, Y. Nagai, Y. Kitagawa, T. Yoshikawa, H. Japan, H. P. V. Cervical Cancer Study, Group	2010	Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities	Cancer Sci	7 (cytologie en histologie door elkaar)
Matsumoto, K. Yoshikawa, H.	2013	Human papillomavirus infection and the risk of cervical cancer in Japan	J Obstet Gynaecol Res	5
Mayadev, J. Lim, J. Durbin-Johnson, B. Valicenti, R. Alvarez, E.	2018	Smoking Decreases Survival in Locally Advanced Cervical Cancer Treated With Radiation	Am J Clin Oncol	7 (behandelresultaten)
Mileshkin, L., Paramanathan, A., Kondalsamy-Chennakesavan, S., Bernshaw, D., Khaw, P. and Narayan, K.	2014	Smokers with cervix cancer have more uterine corpus invasive disease and an increased risk of recurrence after treatment with chemoradiation	Int J Gynecol Cancer	7 (ernst carcinoom en recidief ziekte na behandeling)
Misson, D. R., Abdalla, D. R., Borges, A. M., Shimba, D. S., Adad, S. J., Michelin, M. A. and Candido Murta, E. F.	2011	Cytokine serum levels in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade II-III treated with intralesional interferon- α 2b	Tumori	7 (behandel-effecten)

Moktar, A., Ravoori, S., Vadhanam, M. V., Gairola, C. G. and Gupta, R. C.	2009	Cigarette smoke-induced DNA damage and repair detected by the comet assay in HPV-transformed cervical cells	Int J Oncol	1
Moktar, A., Singh, R., Vadhanam, M. V., Ravoori, S., Lillard, J. W., Gairola, C. G. and Gupta, R. C.	2011	Cigarette smoke condensate-induced oxidative DNA damage and its removal in human cervical cancer cells	Int J Oncol	7 (labstudie, geen onderzoeks-populatie)
Momenimovahed, Z. and Salehiniya, H.	2017	Incidence, mortality and risk factors of cervical cancer in the world	Biomed Res Ther	5
Montalvo, M. T., Lobato, I., Villanueva, H., Borquez, C., Navarrete, D., Abarca, J. and Calaf, G. M.	2011	Prevalence of human papillomavirus in university young women	Oncol Lett	1
Moralejo, D.	2009	Smoking increased risk of cervical cancer, independent of infection with high-risk HPV types	Evid Based Nurs	5
Namujju, P. B., Pajunen, E., Simen-Kapeu, A., Hedman, L., Merikukka, M., Surcel, H. M., Kirnbauer, R., Apter, D., Paavonen, J., Hedman, K. and Lehtinen, M.	2014	Impact of smoking on the quantity and quality of antibodies induced by human papillomavirus type 16 and 18 AS04-adjuvanted virus-like-particle vaccine - a pilot study	BMC Res Notes	1
Natphopsuk, S., Settheetham-Ishida, W., Sinawat, S., Pientong, C., Yuenyao, P. and Ishida, T.	2012	Risk Factors for Cervical Cancer in Northeastern Thailand: Detailed Analyses of Sexual and Smoking Behavior	Asian Pac J Cancer Preven	4
Ndisang, D., Khan, A., Lorenzato, F., Sindos, M., Singer, A. and Latchman, D. S.	2010	The cellular transcription factor Brn-3a and the smoking-related substance nicotine interact to regulate the activity of the HPV URR in the cervix	Oncogene	4
Neamtiu, I. A., Bloom, M. S., Dumitrascu, I., Roba, C. A., Pop, C., Ordeanu, C., Balacescu, O. and Gurzau, E. S.	2016	Impact of exposure to tobacco smoke, arsenic, and phthalates on locally advanced cervical cancer treatment-preliminary results	PeerJ	7 (behandel-effecten)
Nugent, E. K., Case, A. S., Hoff, J. T., Zigelboim, I., DeWitt, L. L., Trinkhaus, K., Mutch, D. G., Thaker, P. H., Massad, L. S. and Rader, J. S.	2010	Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: An analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors	Gynecol Oncol	3
Odigie, E. B. and Achukwu, P. U.	2018	Regular condom use tends to decrease cervical lesions in resident-commercial sex workers in Sub-Saharan Africa	Universa Med.	4
Omran, O. M. and AlSheeha, M.	2014	Human Papilloma Virus Early Proteins E6 (HPV16/18-E6) and the Cell Cycle Marker P16 (INK4a) are Useful Prognostic Markers in Uterine Cervical Carcinomas in Qassim Region- Saudi Arabia	Pathol Oncol Res	4
Ozer, A., Albayrak, M. and Kanat-Pektas, M.	2016	Pap Smear Abnormalities in Women Admitted to a Tertiary Health Center in Southeast Turkey	J. Clin. Anal. Med.	2
Paaso, A., Koskimaa, H. M., Welters, M. J. P., Grénman, S., Syrjänen, K., van der Burg, S. H. and Syrjänen, S.	2015	Cell mediated immunity against HPV16 E2, E6 and E7 peptides in women with incident CIN and in constantly HPV-negative women followed-up for 10-years	J Transl Med	2
Pandey, S., Mittal, R. D., Srivastava, M., Srivastava, K. and Mittal, B.	2010	Cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and risk of cervical cancer in a North Indian population	Int J Gynecol Cancer	4

Pandey, S., Mittal, R. D., Srivastava, M., Srivastava, K., Singh, S., Srivastava, S. and Mittal, B.	2009	Impact of Toll-like receptors [TLR] 2 (-196 to -174 del) and TLR 4 (Asp299Gly, Thr399Ile) in cervical cancer susceptibility in North Indian women	Gynecol Oncol	4
Parnell, E. A., Calleja-Macias, I. E., Kalantari, M., Grando, S. A. and Bernard, H. U.	2012	Muscarinic cholinergic signaling in cervical cancer cells affects cell motility via ERK1/2 signaling	Life Sci	7 (labstudie, geen onderzoeks-populatie)
Patrelli, T. S., Gizzo, S., Peri, F., Franchi, L., Volpi, L., Esposito, F., Pedrazzi, G., Antoni, A. D. and Modena, A. B.	2014	Impact of highly active antiretroviral therapy on the natural history of cervical precancerous lesions: A 17-year institutional longitudinal cohort study	Reprod Sci	8
Prokopczyk, B., Sinha, I., Trushin, N., Freeman, W. M. and El-Bayoumy, K.	2009	Gene expression profiles in HPV-immortalized human cervical cells treated with the nicotine-derived carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone	Chem - Biol Interact	4
Rahkola-Soisalo, P., Mikkola, T. S., Vuorento, S., Ylikorkala, O. and Väisänen-Tommiska, M.	2013	Smoking is accompanied by a suppressed cervical nitric oxide release in women with high-risk human papillomavirus infection	Acta Obstet Gynecol Scand	1
Ramanakumar, A. V., Goncalves, O., Richardson, H., Tellier, P., Ferenczy, A., Coutlée, F. and Franco, E. L.	2010	Human papillomavirus (HPV) types 16, 18, 31, 45 DNA loads and HPV-16 integration in persistent and transient infections in young women	BMC Infect Dis	1
Remschmidt, C., Kaufmann, A. M., Hagemann, I., Vartazarova, E., Wichmann, O. Delere, Y.	2013	Risk factors for cervical human papillomavirus infection and high-grade intraepithelial lesion in women aged 20 to 31 years in Germany	Int J Gynecol Cancer	7 (cytologie)
Ripabelli, G., Grasso, G. M., Del Riccio, I., Tamburro, M. and Sammarco, M. L.	2010	Prevalence and genotype identification of human papillomavirus in women undergoing voluntary cervical cancer screening in Molise, Central Italy	Cancer Epidemiol	1
Rizzuto, I. Nalam, M. Jiang, J. Linder, A. Rufford, B.	2018	Risk factors for HPV persistence and cytology anomalies at follow-up after treatment for cervical dysplasia	Int J Gynaecol Obstet	7 (persisteren na behandeling)
Roik, E., Sharashova, E., Kharkova, O., Nieboer, E., Postoev, V. and Odland, J. Ø	2018	Sociodemographic characteristics, sexual behaviour and knowledge about cervical cancer prevention as risk factors for high-risk human papillomavirus infection in Arkhangelsk, North-West Russia	Int J Circumpolar Health	1
Roset Bahmanyar, E. Paavonen, J. Naud, P. Salmeron, J. Chow, S. N. Apter, D. Kitchener, H. Castellsague, X. Teixeira, J. C. Skinner, S. R. Jaisamram, U. Limson, G. A. Garland, S. M. Szarewski, A. Romanowski, B. Aoki, F. Schwarz, T. F. Poppe, W. A. De Carvalho, N. S. Harper, D. M. Bosch, F. X. Raillard, A. Descamps, D. Struyf, F. Lehtinen, M. Dubin, G. Hpv Patricia Study Group	2012	Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial	Gynecol Oncol	7 (cytologie en histologie door elkaar)
Roszak, A., Lianeri, M., Sowińska, A. and Jagodziński, P. P.	2012	Involvement of toll-like receptor 9 polymorphism in cervical cancer development	Mol Biol Rep	4

Roszak, A., Misztal, M., Sowińska, A. and Jagodziński, P. P.	2015	Stromal cell-derived factor-1 G801A polymorphism and the risk factors for cervical cancer	Mol Med Rep	3
Roura, E., Iftner, T., Vidart, J. A., Kjaer, S. K., Bosch, F. X., Muñoz, N., Palacios, S., Rodriguez, M. S. M., Morillo, C., Serradell, L., Torcel-Pagnon, L., Cortes, J. and Castellsagué, X.	2012	Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study	BMC Infect Dis	1
Rudolph, S. E., Lorincz, A., Wheeler, C. M., Gravitt, P., Lazcano-Ponce, E., Torres-Ibarra, L., León-Maldonado, L., Ramírez, P., Rivera, B., Hernández, R., Franco, E. L., Cuzick, J., Méndez-Hernández, P., Salmerón, J., Wheeler, C., Lazcano, E., León, L., Méndez, P., Hernández, M., Wright, T. C., Moscicki, A. B., Flores, Y., Stoler, M. H., Carmona, E., Schmeler, K. M., Bishai, D., Hernández, P., Alvarez, D., Barrios, E., Mendiola, I. and González, V.	2016	Population-based prevalence of cervical infection with human papillomavirus genotypes 16 and 18 and other high risk types in Tlaxcala, Mexico	BMC Infect Dis	1
Rzymiski, P., Niedzielski, P., Rzymiski, P., Tomczyk, K., Kozak, L. and Poniedziałek, B.	2016	Metal accumulation in the human uterus varies by pathology and smoking status	Fertil Steril	4
Samir, R., Asplund, A., Tot, T., Pekar, G. and Hellberg, D.	2010	Tissue tumor marker expression in smokers, including serum cotinine concentrations, in women with cervical intraepithelial neoplasia or normal squamous cervical epithelium	Am J Obstet Gynecol	2
Sangwa-Lugoma, G., Ramanakumar, A. V., Mahmud, S., Liaras, J., Kayembe, P. K., Tozin, R. R., Lorincz, A. and Franco, E. L.	2011	Prevalence and determinants of high-risk human papillomavirus infection in women from a sub-Saharan African community	Sex Transm Dis	1
Schettino, M. T., Mainini, G., Ammatturo, F. P., De Franciscis, P., Torella, M., Grauso, F., Messalli, E., M. Balbi, G., Offi, M. F. Colacurci, N.	2018	The role of human papillomavirus in cervical pre-neoplastic lesions: The relationship between virus genotype and persistence or clearance of the infection	Eur J Gynaecol Oncol	7 (persisteren na behandeling)
Seda, J., Avellanet, Y., Roca, F. J., Hernández, E., Umpierre, S. A. and Romaguera, J.	2011	Risk factors for abnormal cervical cytology in pregnant women attending the high-risk obstetrics clinic at the university hospital in San Juan, Puerto Rico	Puerto Rico Health Sci J	9
Sengul, D., Altinay, S., Oksuz, H., Demirturk, H. and Korkmazer, E.	2014	Population-based cervical screening outcomes in Turkey over a period of approximately nine and a half years with emphasis on results for women aged 30-34	Asian Pac J Cancer Prev	7 (alleen cytologie beschreven, niet HPV of histologische diagnose)
Seppä, K., Pitkäniemi, J., Malila, N. and Hakama, M.	2016	Age-related incidence of cervical cancer supports two aetiological components: A population-based register study	BJOG Int J Obstet Gynaecol	4
Serati, M., Siesto, G., Carollo, S., Formenti, G., Riva, C., Cromi, A. and Ghezzi, F.	2012	Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: A 10-year study	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	7 (recidief ziekte na behandeling)

Shakya, S., Syversen, U., Åsvold, B. O., Bofin, A. M., Aune, G., Nordbø, S. A., Vaidya, K. M., Karmacharya, B. M., Afset, J. E. and Tingulstad, S.	2017	Prevalence of human papillomavirus infection among women in rural Nepal	Acta Obstet Gynecol Scand	1
Sharma, P. and Pattanshetty, S. M.	2018	A study on risk factors of cervical cancer among patients attending a tertiary care hospital: A case-control study	Clin. Epidemiol. Glob. Health	4
Shi, N., Lu, Q., Zhang, J., Li, L., Zhang, J., Zhang, F., Dong, Y., Zhang, X., Zhang, Z. and Gao, W.	2017	Analysis of risk factors for persistent infection of asymptomatic women with high-risk human papilloma virus	Hum Vaccines Immunother	1
Siegel, E. M., Patel, N., Lu, B., Lee, J. H., Nyitray, A. G., Craft, N. E., Frenkel, K., Villa, L. L., Franco, E. L. and Giuliano, A. R.	2012	Biomarkers of oxidant load and type-specific clearance of prevalent oncogenic human papillomavirus infection: Markers of immune response?	Int J Cancer	1
Silva, C. Almeida, E. C. Cobo Ede, C. Zeferino, V. F. Murta, E. F. Etchebehere, R. M.	2014	A retrospective study on cervical intraepithelial lesions of low-grade and undetermined significance: evolution, associated factors and cytohistological correlation	Sao Paulo Med J	7 (cytologie en histologie door elkaar)
Simen-Kapeu, A. La Ruche, G. Kataja, V. Yliskoski, M. Bergeron, C. Horo, A. Syrjanen, K. Saarikoski, S. Lehtinen, M. Dabis, F. Sasco, A. J.	2009	Tobacco smoking and chewing as risk factors for multiple human papillomavirus infections and cervical squamous intraepithelial lesions in two countries (Cote d'Ivoire and Finland) with different tobacco exposure	Cancer Causes Control	7 (cytologie)
Simões, R. B. and Campaner, A. B.	2013	Post-cervical conization outcomes in patients with high-grade intraepithelial lesions	APMIS	7 (recidief na behandeling)
So, K. A. Kim, S. A. Lee, Y. K. Lee, I. H. Lee, K. H. Rhee, J. E. Kee, M. K. Cho, C. H. Hong, S. R. Hwang, C. S. Jeong, M. S. Kim, K. T. Ki, M. Hur, S. Y. Park, J. S. Kim, T. J.	2018	Risk factors for cytological progression in HPV 16 infected women with ASC-US or LSIL: The Korean HPV cohort	Obstet Gynecol Sci	7 (cytologie)
Srivastava, S., Singh, S., Fatima, N., Mittal, B. and Srivastava, A. N.	2017	Pre-microrna gene polymorphisms and risk of cervical squamous cell carcinoma	J Clin Diagn Res	4
Sugawara, Y., Tsuji, I., Mizoue, T., Inoue, M., Sawada, N., Matsuo, K., Ito, H., Naito, M., Nagata, C., Kitamura, Y., Sadakane, A., Tanaka, K., Tamakoshi, A., Tsugane, S., Shimazu, T., Research Group for the D. and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in, J.	2019	Cigarette smoking and cervical cancer risk: an evaluation based on a systematic review and meta-analysis among Japanese women	Jpn J Clin Oncol	5
Tarney, C. M., Beltran, T. A., Klaric, J. and Han, J. J.	2018	Tobacco Use and Prevalence of Human Papillomavirus in Self-Collected Cervicovaginal Swabs Between 2009 and 2014	Obstet Gynecol	1
Tasic, D. Lazarevic, I. Knezevic, A. Tasic, L. Pikula, A. Perisic, Z. Jovanovic, T. Cupic, M.	2018	The impact of environmental and behavioural cofactors on the development of cervical disorders in HR-HPV-infected women in Serbia	Epidemiol Infect	7 (cytologie)

Thabet, M., Hemida, R., Hasan, M., Elshamy, M., Elfaraash, M. and Emam, M.	2014	Human papillomavirus (HPV) is not the main cause of preinvasive and invasive cervical cancer among patients in Delta Region, Egypt	J Exp Ther Oncol	1
Tran, L. T. H., Tran, L. T., Bui, T. C., Le, D. T. K., Nyitray, A. G., Markham, C. M., Swartz, M. D., Vu-Tran, C. B. and Hwang, L. Y.	2015	Risk factors for high-risk and multi-type Human Papillomavirus infections among women in Ho Chi Minh City, Vietnam: A cross-sectional study	BMC Women's Health	1
Trushin, N., Alam, S., El-Bayoumy, K., Krzeminski, J., Amin, S., Gullett, J., Meyers, C. and Prokopczyk, B.	2012	Comparative metabolism of benzo[a]pyrene by human keratinocytes infected with high-risk human papillomavirus types 16 and 18 as episomal or integrated genomes	J Carcinogenesis	7 (labstudie, geen onderzoeks-populatie)
Tsikis, S., Hoefer, L., Charnot-Katsikas, A. and Schneider, J. A.	2016	Human papillomavirus infection by anatomical site among Greek men and women: a systematic review Review	Eur J Cancer Prev	5
Underwood, J. M., Rim, S. H., Fairley, T. L., Tai, E. and Stewart, S. L.	2012	Cervical cancer survivors at increased risk of subsequent tobacco-related malignancies, United States 1992-2008	Cancer Causes Control	3
Ursu, R. G., Anton, A. C., Nemescu, D. and Iancu, L. S.	2015	Risk factors for high-risk human papilloma virus persistence after loop excision procedure as treatment of cervical dysplasia	Ginecologie	7 (recidief na behandeling)
Valasoulis, G., Koliopoulos, G., Founta, C., Kyrgiou, M., Tsoumpou, I., Valari, O., Martin-Hirsch, P., Daponte, A., Karakitsos, P. and Paraskevaidis, E.	2011	Alterations in human papillomavirus-related biomarkers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia	Gynecol Oncol	4
Vinodhini, K., Shanmughapriya, S., Das, B. C. and Natarajaseenivasan, K.	2012	Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world	Arch Gynecol Obstet	5
Waggoner, S. E., Darcy, K. M., Tian, C. and Lanciano, R.	2010	Smoking behavior in women with locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study	Am J Obstet Gynecol	3
Waggoner, S. E., Java, J., Monk, B. J., Michael, H., Penson, R. T., Leitao, M. M., Coleman, R. L., Mannel, R. S., Oaknin, A. and Tewari, K. S.	2015	Impact of smoking on survival among women treated with and without bevacizumab for advanced cervical cancer (CxCa): an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study	Gynecologic oncology.	7 (behandel-effecten)
Wang, C., Gu, W., Zhang, Y., Ji, Y., Wen, Y. and Xu, X.	2017	Nicotine promotes cervical carcinoma cell line HeLa migration and invasion by activating PI3k/Akt/NF-κB pathway in vitro	Exp Toxicol Pathol	7 (labstudie)
Wang, Z. L., Wang, J. T., Fan, J. R., Zhao, W. H., Yang, X., Wu, L. M., Li, D. Y., Ding, L., Wang, W., Xu, J. J., Stram, M., Zhao, C. Q. and Hao, M.	2017	Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Chinese women: large study in Jiexiu, Shanxi Province, China	J. Cancer	4
Wei, L., Griego, A. M., Chu, M. and Ozbun, M. A.	2014	Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes	Carcinogenesis	7 (labstudie)
Wilkerson, M. and Prosser, R.	2010	A comparison of risk factors for atypical squamous cells and squamous intraepithelial lesions in a sample of US- and African-born HIV-positive women	AIDS Care Psychol Socio-	8

			Med Asp AIDS HIV	
Worden, F. P., Hooton, J., Lee, J. and Eisbruch, A.	2009	Association of tobacco (T) use with risk of distant metastases (DM), tumor recurrence, and death in patients (pts) with HPV-positive (+) squamous cell cancer of the ...	Journal of Clinical Oncology	1
Xi, L. F., Koutsky, L. A., Castle, P. E., Edelstein, Z. R., Meyers, C., Ho, J. and Schiffman, M.	2009	Relationship between cigarette smoking and human papilloma virus types 16 and 18 DNA load	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	1
Xu, Z., Qi, F., Wang, Y., Jia, X., Lin, P., Geng, M., Wang, R. and Li, S.	2018	Cancer mortality attributable to cigarette smoking in 2005, 2010 and 2015 in Qingdao, China	PLoS ONE	3
Yetimalar, H., Kasap, B., Cukurova, K., Yildiz, A., Keklik, A. and Soylu, F.	2012	Cofactors in human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis	Arch Gynecol Obstet	1
Zhen, S., Hu, C. M. and Bian, L. H.	2013	Glutathione S-transferase polymorphism interactions with smoking status and HPV infection in cervical cancer risk: An evidence-based meta-analysis	PLoS ONE	5
Zivadinovic, R., Lilic, G., Lilic, V., Petric, A., Filipovic, S. and Todorovska, I.	2011	Recurrence of cervical intraepithelial neoplasias with negative cone margins: Risk factors	J BUON	2

Bijlage 3: Studiekarakteristieken geïnccludeerde studies per onderzoeksvraag

Tabel A. Studiekarakteristieken geïnccludeerde studies voor vraag 1A.

First author, publication date	Study design, setting, country	Number of participants, age range	Determinant	Outcome	Smoking results	Results
Fu, 2015	Longitudinal cohort study, University of Washington, USA	n=387, 30-50 years	Smoking status never, current	Repeated HR HPV detection	RR=1.40 (95%CI 1.05-1.87) ^{\$}	Compared to never smoking current smoking were associated with 40% (RR=1.40; 95%CI=1.05-1.87) increases in the proportion of HR HPV detections, respectively.
Maucourt-Boulch, 2010	Observational study, setting not reported, country not reported	n=2,408, age range not reported	Smoking, yes/no	HPV infection (persistence)	OR=1.01 (95% CI 0.90-1.12) [^]	There was no difference in persistence between current smokers and current non-smokers.
Morgan, 2015	Retrospective case-control study, University, USA	n=1,160, age range not reported	Smoking never, (former and current together)	Persistent hrHPV infection	OR=1.04 (95%CI 0.70-1.53)	A current or former smoking history did not increase the risk for persistent hrHPV infection (adjusted OR=1.04, 95%CI=0.70–1.53).
Nielsen, 2010	Cohort study, setting population based, Denmark	n=7,418, 20-29 years	Smoking status (current, previous, never)	Persistence HPV infection	OR=0.98 (95%CI 0.74-1.30)	Being a current smoker (OR=0.98 95%CI=0.74-1.30) did not increase the chance on persistence of HPV. Analyses were adjusted for age, HR HPV type at baseline, number of HR, HPV types at baseline, and use of oral contraceptives.
Sammarco, 2013	Observational longitudinal study, hospital, Italy	n=79, 22-53 years	Smoking, yes/no	HPV persistence	OR=0.94 (95%CI 0.32-2.72) [#]	No significant association was detected between persistence and smoking habits.
Schmeink, 2011	Prospective cohort study, mailed self-sample kits and questionnaires, the Netherlands	n=235, 18-29 years	Smoking, Yes/no	HPV persistence	OR=1.87 (95% CI=1.03–3.39)	Smokers have an almost twofold increased risk of persistence than non-smokers (OR=1.87, 95% CI=1.03–3.39, p=0.039)

^{\$} no exact numbers found to calculate OR; [^] analysis by infection; [#] Calculated with online tool: https://www.medcalc.org/calculators/odds_ratio.php

Tabel B. Studiekarakteristieken geïnccludeerde studies voor vraag 1B.

First author, publication date	Study design, setting, country	Number of participants, age range	Determinant	Outcome	Smoking results	Results
Maucourt-Boulch, 2010	Observational study, setting not reported, country not reported	n=2,408, age range not reported	Current smoking (yes → age start smoking, quantity smoking)	HPV infection (persistence)	OR=1.43 (95%CI 1.02–2.01)	Among current smokers an intake of >20 cigarettes per day was associated with higher risk of persistence to the next visit (OR=1.43; 95%CI= 1.02–2.01) compared to ≤10 cigarettes per day.

Tabel C. Studiekarakteristieken geïnccludeerde studies voor vraag 1C.

First author, publication date	Study design, setting, country	Number of participants, age range	Determinant	Outcome	Smoking results	Results
Fu, 2015	Longitudinal cohort study, University of Washington, USA	n=387, 30-50 years	Smoking status (never, former, current)	Repeated HR HPV detection	OR=1.36 (95%CI 1.12-1.66)	Compared to never smoking, former and current smoking were associated with 19% (RR=1.19; 95%CI=0.99-1.42) and 40% (RR=51.40; 95%CI=1.05-1.87) increases in the proportion of HR HPV detections, respectively.
Morgan, 2015	Retrospective case-control study, University, USA	n=1,160, age range not reported	Smoking (former or current)	Persistent hrHPV infection	OR=1.52 (95%CI 0.90-2.58)	Smoking history provided an adjusted OR of 1.52 (95%CI=0.90–2.58) with a p value of .12 for CIN 2+ (see Table 3).
Nielsen, 2010	Cohort study, setting population based, Denmark	n=7,418, 20-29 years	Smoking status (current, previous, never)	Persistence HPV infection	OR=1.35 (95%CI 0.82-2.22)	Being a previous smoker (OR 95%CI=0.82-2.22) or current smoker (OR 95%CI=0.74-1.30) did not increase the chance on persistence of HPV. Analyses were adjusted for age, HR HPV type at baseline, number of HR, HPV types at baseline, and use of oral contraceptives.

Tabel D. Studiekarakteristieken geïnccludeerde studies voor vraag 2A.

First author, publication date	Study design, setting, country	Number of participants, age range	Determinant	Outcome	Smoking results	Results
Bassal, 2016	Observational (case-control studies), a tertiary hospital and a health maintenance organization, Israel	n=178, age range not reported	Smoking, never, ever	Study 2: CIN3	OR=2.1, 95%CI=1.1-4.1	Study 2: Ever smoking is associated with CIN3 in univariate analyses (OR=2.4, 95%CI=1.3-4.4, p<0.01) and in multivariate analyses (OR=2.1, 95%CI=1.1-4.1, p=0.02).
Boldrini, 2014	Observational (cross-sectional), University Hospital, Brazil	n=291, 30-48 years (interquartile range)	Smoking yes, no	High grade lesions/cervical cancer	OR=2.4, 95%CI=1.14-5.18	In the multivariate analyses, being a tobacco user (OR=2.4, 95%CI=1.14-5.18) was a factor associated to with high-grade lesions/cervical cancer.
Castro, 2009	Nested case-control study, the VIP project, Sweden	n=2,736, 20.1-69.7 years	Smoking never, former, current	CIN3, cervical cancer	OR=3.01, 95%CI=2.38-3.80	Being a former smoker (vs. never being a smoker) was a risk factor for CIN3/cervical cancer (OR=1.8, 95%CI=1.35-2.41). Begin a current smoker (vs. never being a smoker) was a risk factor for CIN3/cervical cancer (OR=3.01, 95%CI=2.38-3.80).
Collins, 2010	Longitudinal study, Birmingham Brook Advisory Centre, UK	n=1,485, 15-19 years	Smoking Never, ever	High grade CIN	HR=1.33 (95% CI 0.77-2.30) [#]	N=28 high grade CIN in incident cohort. N=56 high grade CIN in all women. Further results in table 1.
Daily, 2018	Observational (cross-sectional), Birmingham colposcopy clinic, Alabama USA	n=1,058, 21-24 years	Smoking (never, former, current, non-smoker, unknown)	CIN 2/3	OR=1.64 (95% CI 1.02-4.01)	Patients with and without CIN 2/3 differed in smoking history (p<.001) In univariate analysis, smoking (OR=1.64, 95% CI=1.02-4.01) was associated with CIN 2 or 3 on colposcopic biopsy.
Dimitrov, 2012	Observational case-control study, study setting not reported, Macedonia	n=186, age range not reported	Smoking	CIN	OR=1.718 (95%CI 1.080-2.734)	Smoking is associated with a higher risk of CIN. According to the table: RR=1.718, 95%CI=1.080-2.734, p<0.025 According to the text: RR=2.501, 95%CI=1.135-5.510, p<0.025
Fang, 2018	Prospective cohort study, hospital, China	n=1,531, 21-23 years	Smoking Never, ever	CIN3+ (=CIN3 or worse)	HR=1.41 (95%CI 1.07-1.85) [#]	We observed an increased risk for CIN3+ (HR=1.41; 95%CI=1.07-1.85) in women who had ever smoked in comparison to those who had never smoked. Current smokers observed a subsequent CIN3+ risk (HR=1.44; 95%CI=1.04-1.89; in the

						fully adjusted model) in comparison to former smokers.
Gargano, 2012	Observational longitudinal study, hospital, USA	n=1,658, 18-69 years	Smoking Never, former, current	CIN3+ versus ≤CIN2	RR=1.5 (95%CI 1.1-2.1) [#]	Smoking: All ages (n=812) RR (95%CI) -Current 1.5 (1.1 – 2.1) -Former 1.8 (1.2 – 2.5) -Never 1.0 Age <30 (n=556) RR (95% CI) -Current 1.6 (1.0 – 2.5) -Former 1.3 (0.7 – 2.5) -Never 1.0 Age ≥ 30 (n=256) (95% CI) -Current 1.5 (1.0 – 2.4) -Former 1.9 (1.3 – 3.0) -Never 1.0
Giriani, 2009	Observational study, Family Health Program of Duque de Caxias and Nova Iguaçu cities, Brazil	n=1,236, 25-59 years	Smoking never, former, present	Lesions CIN2 or higher	OR=4.29 (95%CI 1.28-14.37) ^{\$}	Being a present smoker increased the strength of the effect after adjustment, and the statistical significance remained unchanged (HR=7.7; 95%CI= 2.0–29.6).
Grimm, 2011	Case-control study (prospective), hospital, Austria	n=412, age range not reported	Smoking (yes/no)	CIN	OR=3.3 (95%CI= 1.6-6.6)	Smoking was independently associated (p=0.001) with a higher risk of CIN: OR=3.3; 95%CI=1.6-6.6.
Guarisi, 2009	Cohort study (prospective), hospital, Argentina/Brazil	n=150, age range not reported	Smoking Never, current/past	CIN1+ and/or CIN2+	OR=1.18 ; 95%CI=0.62-2.24 ^{\$}	Smoking history was not an independent predictor of incident CIN (adjusted HR=1.16; 95%CI=0.46-2.95).
Jensen, 2012	Cohort study (prospective), population-based, Denmark	n=1,353, 22-32 years	Smoking status (never, ever, former or current);	CIN3+	OR=1.37 (95CI 1.01-1.85) ^{\$}	Women who had ever smoked had an increased risk for CIN3p (HR unadjusted=1.36; 95%CI=1.03–1.80). After adjustment for length of schooling, ever given birth, and HPV type, the risk estimate was increased at borderline statistical significance (HR=1.32; 95%CI=1.00–1.76). When women who had ever smoked were divided into former smokers and current smokers, only those who were current smokers were significantly more likely to have a subsequent CIN3p in the fully adjusted model (HR=1.39; 95%CI= 1.03–1.87).
Jia, 2012	Matched case-control study, three towns in Wufeng, China	n=1,040, age range not reported	Smoking status never, ever	CIN II, CINIII, or cervical cancer	OR=0.92 (95%CI 0.4-2.0)	In this study, smoking and drinking history were not directly associated with the incidence of cervical cancer or CIN2/3 (p≥0.05).

Jurczyk, 2016	Case-control study, Gynaecological and Obstetrical Clinical Hospital and at the Greater Poland Centre of Oncology, Poland	n=200, age range not reported	Smoking No, yes	CIN III ,cervical cancer	OR=1.78 (95%CI 1.01-3.15)	Women with cervical cancer were more frequently smokers (OR=1.78, 95%CI=1.01-3.15, p=0.046)
Kim, 2012	Observational case-control study, The Center for Uterine Cancer and the Center for Cancer Prevention and Early Detection, Korea	n=392, 25 or older	Smoking Never, ever	CIN	OR=2.49 (95%CI= 1.21-5.15)	Smoking was associated with CIN (OR=2.49, 95%CI=1.21-5.15, p=0.014) compared to controls.
Lee, 2015	Observational (combination of case-control and cohort study), community/hospital, Taiwan	n=1,523 , 20-75 years	Pack-years of smoking 0, 1-10, >=11)	CIN2+	OR=5.1 (95%CI 1.7-15.7)	A smoking history of >=11 pack-years was a significant predictor of CIN2+ in the HPV-testing non included model (OR=5.1; 95%CI= 1.7-15.7). In the HPV-testing-contained model, women who had a smoking history of >=11 pack-years were more likely to develop CIN2+ (OR=5.5; 95%CI=1.4-21.7).
Longatto-Filho, 2011	Observational study (combination population-based, cross-sectional and prospective cohort study), clinics, Brazil and Argentina	n=12,048, 14-67 years	Smoking Never, ever	CIN2/3	OR=1.01 (95%CI 0.67-1.51)	Ever been a smoker was not significantly associated with CIN2/3 (AOR=1.01, 95%CI=0.67-1.51, p=0.963).
Luhn, 2013	Observational cross-sectional study, University Colposcopy Clinic, USA	n=2,783 , 18 or older	Smoking never, ever	CIN 3 vs CIN2	OR=1.95 (95%CI 1.48-2.58)	Compared to CIN2, CIN3 was positively associated with smoking (ever vs. never): OR=1.95 (95%CI=1.48-2.58).
Mazaricio, 2015	Prospective, cross-sectional descriptive study, hospital, Spain	n=1,007 , age range not reported	Smoking No, yes	CIN2, CIN3	OR=1.642 (95%CI 1.325 - 1.884)	Of the patients with infection by high-risk HPV genotypes (HPV-HR), 54.5% were smokers compared to 43.2% of patients with no infection by HPV-HR (p<0.05). The risk of infection by HPV-HR increases by 1.886 times among smoking women in contrast with non-smoking (OR=1.886, 95%CI=1.448- 2.457, p<0.05) (Table 2).

						CIN 1, CIN 2-3, and carcinoma, the average of cigarettes per day were 6.33, 8.32, and 7.43, respectively ($p < 0.05$). The risk of CIN 2-3 or cervical carcinoma increased 1.642 times among smoking women compared to non-smoking (OR=1.642, 95%CI=1.325 - 1.884, $p=0.05$).
Morgan, 2015	Retrospective case-control study, University, USA	n=1,160, age range not reported	Smoking Never vs Former/current	CIN2+	OR=1.52 (95%CI 0.90–2.58)	Smoking history provided an adjusted OR of 1.52 (95%CI=0.90–2.58) with a p value of .12 for CIN 2+.
Oh, 2016	Observational case-control study, university hospitals, Korea	n=678, <35 - ≥ 55 years	Smoking never, current and past	CIN status	OR=1.56 (95%CI 0.72-3.41)	The CIN groups included a higher proportion of tobacco smokers ($p=0.004$). In both multinomial and logistic regression analyses, smoking status was not associated with CIN grade
Palma, 2010	Case-control study, hospital, Italy	n=192, 20-77 years	Smoking no, yes	HSIL	OR=1.16 (95%CI 0.43-3.10)	Smokers did not have an an increased risk for LSIL (OR=1.41; 95%CI=0.48-4.14; OR adjusted for age=2.43; 95%CI=0.52-11.26), HSIL (OR=1.11; 95%CI=0.45-2.75; OR adjusted for age=1.16; 95%CI=0.43-3.10)
Poomta vorn, 2011	Observational (cross-sectional), hospital, Taiwan	n=266, 20-60 years	Smoking never, current	High grade dysplasia	OR=10.9 (95%CI 0.4-273.0) ^{\$}	There was no correlation between smoking history and high-grade dysplasia. The OR of high-grade dysplasia was 0.478 (95%CI=0.048-4.721) in never-smoking patients in comparison with current smokers.
Roura, 2014	Prospective cohort study, centres, Denmark, France, Germany, Greece, Italy, the Netherlands, Norway, Spain, Sweden, UK	n=308,036, 35-70 years	Smoking never, ever	CIN3/ CIS	OR=1.91 (95%CI 1.65-2.20) ^{\$}	Multivariate HR for the association between smoking-related variables and risk of CIN3/CIS in the analysis of data from the full cohort.
Russo, 2011	Cross-sectional study, hospital, Brazil	n=531, 18-48 years	Smoking never, ever	High-grade CIN	OR=1.92 (95%CI 1.13-3.27)	A bivariate analysis showed a statistically significant association between high-grade CIN and smoking. On average, the increase in the odds for high-grade CIN was 80% for smoking: crude OR=1.80; 95%CI=1.23-2.62; $p < .01$. A multivariate analysis confirmed that smoking was a risk factor (adjusted OR=1.92; 95%CI=1.13-3.27; $p=.02$).
Sarian, 2009	Multicenter population-based cohort study,	n=12,076, 15-60 years	Smoking never, current	CIN2+ at baseline	OR = 1.8 (95% CI 1.3–2.5)	Being a current smoker increased the risk of CIN2+ at baseline (OR = 1.8; 95% CI = 1.3–2.5, $p < 0.01$)

	centers, Argentina, Brazil					
Spiryda, 2009	Observational study, health women's center, USA	n=89, 15-59 years	Smoking No, yes	CIN1, CIN2/3	Not possible to estimate effect size	CIN1: Smokers: 45% , non smokers: 55%; p>0.05. No comparison group. CIN2/3: Smokers: 22%, non smokers: 78%; p<0.05. No comparison group.
Tavares , 2016	Observational case-control study, healthcare center, Brazil	n=234, age range not reported	Smoking No,yes	HSIL	OR=3.569 (95% CI 1.0994–11.5864)	We found an association of smoking with the susceptibility to HSIL in the study population (OR=3.569; 95% CI=1.0994–11.5864; p=0.03).
Tomita, 2011	Observational case-control study, hospital, Brazil	n=684, 21-65 years	Tobacco use never, current/former	CIN3	OR=3.40 (95%CI 2.42-4.78) ^{\$}	165 of 231 cases (71.4%) are former or current smokers. 192 of 453 controls (42.4%) are former or current smokers. No statistical test is performed for this difference.
Vidal, 2014	Observational study, university clinics, USA	n=572, 18 years or older	Smoking no,yes	CIN3	OR=2.3 (95%CI 0.9-5.8)	Seventy-three percent of women with CIN 1,2,3 reported being current cigarette smokers, compared with 15% of women without visible CIN lesions (p=0.25).
Wang, 2009	Cross-sectional study, university center, USA	n=1,378 , 18-81 years	Smoking Never, current	CIN3 vs CIN2	OR=2.8 (95%CI 2.0-3.9)	-
Xi, 2011	Observational study, planned parenthood clinics, USA	n=211, 18-50 years	Smoking No, yes	CIN2/3	OR=1.73 (95%CI 1.00-3.00) ^{\$}	Women with, compared to without, CIN2/3 were more likely to self-report as current smokers (p=0.05).
Xu, 2018	Case-control study, setting not applicable, Australia	n=4,522 , 30-44 years	Smoking Never, current	CIN2/3	OR=1.43 (95%CI 1.14–1.80)	Current-smokers had higher risk of CIN 2/3 than never-smokers (OR=1.43; 95%CI=1.14–1.80).
Zhang, 2012	Observational case-control study, hospital, China	n=329, 24-79 years	Smoking No, yes	CIN	OR=29.8 (95%CI 1.05-85.0)	0% of CIN patients smoked and 5.6% of controls. The difference in smoking between CIN patients and controls was not significant (p=0.067).
Zhang 2016	Observational study, setting not reported, China	n=1,315 , 21-68 years	Smoking No, yes	Cervical lesions	OR=6.778 (95% CI 1.202–38.226)	Smoking was significantly associated with cervical lesions (OR=6.778, 95% CI= 1.202–38.226, p=0.030).

no absolute number, OR calculation not possible; \$ self calculated

Tabel E. Studiekarakteristieken geïnccludeerde studies voor vraag 2B.

First author, publication date	Study design, setting, country	Number of participants, age range	Determinant	Outcome	Smoking results	Results
Inamine, 2012	Observational cohort study, hospital, Japan	n=64, 24-48 years	Smoking no, yes	Persistence CIN lesion	OR=2.7 (95%CI 0.85-8.56) [#]	CIN lesions were regressed in 47 patients and persistent in 17 patients, including 11 (36.7%) patients in the smoking group and 6 (17.6%) patients in the non-smoking group. The median time to regression was 14.8 months (range 3.8–48.3 months) in the smoking group and 9.9 months (range 4.1–31.3 months) in the non-smoking group. No significant differences were observed between the groups for these characteristics.
Munk, 2012	Prospective cohort study, university hospital, Norway	n=91, 25-41 years	Smoking no,yes	Regression from CIN2-3 to CIN1	OR=3.23 (95%CI 0.68-13.30) [#]	In the hrHPV16+ group none of the examined factors was significantly correlated to regression. Other factors such as age, interval between biopsy and cone excision, single or multiple hrHPV infections, number of sexual partners, sexual activity span, parity and smoking did not significantly affect regression rate in the hrHVP16-group.

[#] self-calculated

Tabel F. Studiekarakteristieken geïnccludeerde studies voor vraag 2C.

First author, publication date	Study design, setting, country	Number of participants , age range	Determinant	Outcome	Smoking results	Results
Collins, 2010	Longitudinal study, Birmingham Brook Advisory Centre, UK	n=1,485, 15-19 years	Smoking number of cigarettes	High grade CIN	1-9 cig per day HR= 1.90 (95%CI 0.99–3.66) [#] 10+ cig per day: HR= 2.21 (95%CI 1.19–4.12) [#] P trend=0.008	N=28 high grade CIN in incident cohort. N=56 high grade CIN in all women. Further results in table 1.

Dimitrov, 2012	Observational case-control study, study setting not reported, Macedonia	n=186, age range not reported	Smoking number of cigarettes:	CIN	Current <10 cig/day OR=1.17 (95%CI 0.61-2.27) Current >10 cig/day OR=2.39 (95%CI 1.02-5.61)	-
Fang, 2018	Prospective cohort study, hospital, China	n=1,531, 21-23 years	Smoking Number of cigarettes	CIN3+	0-10 cig per day: HR=1.19 (95%CI 0.82-1.79) # 10-20 cig/day HR=1.39 (95%CI 1.01-1.93) # 20+ cig/day HR=1.58 (95%CI 1.10-2.21) #	Smokers since more than a decade (≥ 10) to have CIN3+ (HR=1.51; 95%CI=1.09–2.11) compared to never smokers. women who began smoking in between 16 and 19 years of age had a significantly higher risk for CIN3+ (HR=1.53; 95%CI=1.11–2.09) than never smokers.
Jensen, 2012	Cohort study (prospective), population-based, Denmark	n=1,353, 22-32 years	Smoking Number of cigarettes	CIN3+	1-9 cig per day OR=1.17 (95%CI 0.76-1.80) \$ 10-19 cig per day OR=1.42 (95%CI 0.99-2.03) \$ 20+ cig per day OR=1.58 (95%CI 1.08-2.33) \$	Women who had smoked for 10 or more years (HR=1.45; 95%CI=1.04–2.02) had a significantly greater likelihood of CIN3p than those who had never smoked. Women who were 15 to 18 years old when they began smoking had a significantly higher risk for CIN3+ than those who had never smoked (HR=1.47; 95%CI=1.08–2.00). Increased risks were also observed with current smoking and longer smoking duration; however, they did not reach statistical significance.
Lee, 2015	Observational (combination of case-control and cohort study), community/hospital, Taiwan	n=1,523, 20-75 years	Pack-years of smoking 0, 1-10, ≥ 11)	CIN2+	1=10 packyears OR=1.2 (95%CI 0.4-3.6) ≥ 11 packyear	-

					s OR=5.5 (95%CI 1.4-21.7).	
Mazarico, 2015	Prospective, cross-sectional descriptive study, hospital, Spain	n=1,007, age range not applicable	Smoking + cigarettes per day	CIN1	No effect size, no absolute numbers	CIN 1, CIN 2-3, the average of cigarettes per day were 6.33, 8.32, respectively (p<0.05)
Oh, 2016	Observational case-control study, university hospitals, Korea	n=678, <35 - ≥ 55 years	Smoking number of cigarettes per day)	CIN1,2,3	<8 cig per day: OR=1.76 (95%CI 0.80-3.89) >=8 cig per day OR=1.51 (95%CI 0.61-3.75)	In both multinomial and logistic regression analyses, smoking more than 8 cigarettes per day was not associated with CIN grade.
Roura, 2014	Prospective cohort study, centres, Denmark, France, Germany, Greece, Italy, the Netherlands, Norway, Spain, Sweden, UK	n=308,036, 35-70 years	Smoking number of cigarettes per day)	CIN3/ CIS	<10 cig per day OR=1.7 (95%CI 1.1-2.8) 10-19 cig per day OR=2.1 (95%CI 1.4-3.3) 20+ cig per day OR=2.5 (95%CI 1.3-4.8)	Smoking status, duration, intensity, pack-years, and, to a lesser extent and inversely years since quitting, were all associated with CIN3/CIS risk.
Wang, 2009	Cross-sectional study, university center, USA	n=1,378, 18-81 years	Smoking Pack years	CIN2	5-15 packyears: OR 1.98 (95%CI% 1.66-4.49) >15 packyears OR=2.73 (95%CI% 1.66-4.49)	-
Xu, 2018	Case-control study, setting not applicable, Australia	n=4,522, 30-44 years	Smoking number of cigarettes per day)	CIN2/3	Current <5 cig/day OR=1.00 (95%CI= 0.70-1.43)	Risks for current smokers varied significantly according to number of cigarettes/day (p=0.02). In particular, current-smokers who smoked ≥5 cigarettes/day were more likely to be diagnosed with CIN 2/3 than never-smokers (OR=1.77;

					Current ≥5 cig/day OR=1.77 (95%CI= 1.36– 2.31)	95%CI=1.36–2.31). Current- smokers who smoked ≥5 cigarettes/day were also at higher risk of CIN 2/3 than ex- smokers of ≥5 cigarettes/day (p=0.013)
--	--	--	--	--	--	--

no absolute number, OR calculation not possible \$ self-calculated

Tabel G. Studiekarakteristieken geïnccludeerde studies voor vraag 2D.

First author, publication date	Study design, setting, country	Number of participants, age range	Determinant	Outcome	Smoking results	Results
Collins, 2010	Longitudinal study, Birmingham Brook Advisory Centre, UK	n=1,485, 15-19 years	Current smoking status	High grade CIN	No effect size for ex-smokers	N=28 high grade CIN in incident cohort. N=56 high grade CIN in all women.
Fang, 2018	Prospective cohort study, hospital, China	n=1,531, 21-23 years	Smoking (ex-smokers, never)	Having CIN3+ (=CIN3 or worse)	Ex versus never smoking: HR = 1.26 (95% CI 0.91-1.79) [#] Current versus never smoking: HR=1.44 (95%CI 1.04-1.89) [#]	HR for ex-smokers among women (n=1531) having high-risk human papillomavirus-presence adjusted for ever given birth, schooling length and HPV type 1.26 (95% CI 0.91-1.79) HR for ex-smokers among women (n=348) having persistent infection of high-risk human papillomavirus adjusted for ever given birth, schooling length and HPV type 1.27 (95% CI 0.69-2.27)
Gargano, 2012	Observational longitudinal study, hospital, USA	n=1,658, 18-69 years	Smoking status former vs never	CIN3+ versus ≤CIN2	All ages RR (95%CI) RR=1.8 (95%CI 1.2 – 2.5) [#]	Smoking: All ages (n=812) RR (95%CI) • Current 1.5 (1.1 – 2.1) • Former 1.8 (1.2 – 2.5) • Never 1.0 Age <30 (n=556) RR (95% CI) • Current 1.6 (1.0 – 2.5) • Former 1.3 (0.7 – 2.5) • Never 1.0 Age ≥= 30 (n=256) (95% CI) • Current 1.5 (1.0 – 2.4) • Former 1.9 (1.3 – 3.0) • Never 1.0

Girianelli, 2009	Observational study, Family Health Program of Duque de Caxias and Nova Iguaçu cities, Brazil	n=1,236, 25-59 years	Smoking status (former vs never)	Lesions CIN2 or higher	Former vs never: Unadj OR= 1.29 (95%CI 0.24-7.09) ^{\$}	Former smokers vs never smokers: adjusted HR=1.51 (95% CI=0.27-8.58)
Jensen, 2012	Cohort study (prospective), population-based, Denmark	n=1,353, 22-32 years	Smoking status (never, ever, former or current)	CIN3+	Former vs never: Unadj OR= 1.15 (95%CI 0.77-1.72)	When women who had ever smoked were divided into former smokers and current smokers, only those who were current smokers were significantly more likely to have a subsequent CIN3+ in the fully adjusted model (HR=1.39; 95%CI= 1.03–1.87).
Luhn, 2013	Observational cross-sectional study, University Colposcopy Clinic, USA	n=2,783, 18 or older	Smoking (ever/never, current, former)	CIN3 vs CIN2	OR (95% CI) 1.29 (0.66–2.50)	Current and former smoking was associated with an increased risk of cervical cancer and CIN3 compared with <CIN2.
Roura, 2014	Prospective cohort study, centres, Denmark, France, Germany, Greece, Italy, the Netherlands, Norway, Spain, Sweden, UK	n=308,036, 35-70 years	Smoking status (never, ever, past current); Time since quitting smoking	CIN3/ CIS	Cohort study: HR 1.5 95% CI: 1.2–1.8 Time since quitting smoking (yrs): ≤ 4 OR=0.6 95%CI(0.3-1.4) 5–9 OR=0.6 95%CI(0.3-1.4) 10–19 OR=0.7 95%CI(0.3-1.3) ≥ 20 OR=0.5 95%CI(0.2-1.1)	Multivariate hazard ratios for the association between smoking-related variables and risk of CIN3/CIS ... in the cohort study: smoking status: • Never: non-cases: 170,511; CIN3/CIS: 325; HR: 1 (ref.) • Ever: non-cases: 128,802; CIN3/CIS: 468; HR 1.8 95% CI: 1.5–2.0 • Past: non-cases: 68,524; CIN3/CIS: 198; HR 1.5 95% CI: 1.2–1.8 • Current: non-cases: 60,278; CIN3/CIS: 270; HR 2.1 95% CI: 1.8–2.5 Time since quitting smoking (yrs): • Current smokers: non-cases: 60,278; CIN3/CIS: 270; HR 1 (ref.) • ≤ 4: non-cases: 12,663; CIN3/CIS: 60; HR 0.8 95% CI 0.6–1.1

						5–9: non-cases: 11,535; CIN3/CIS: 54; HR 1.0 95% CI 0.7–1.3 10–19: non-cases: 21,141; CIN3/CIS: 46; HR 0.5 95% CI 0.4–0.8 >= 20: non-cases: 20,387; CIN3/CIS: 28; HR 0.5 95% CI 0.3–0.7 In both analyses, women who stopped smoking 20 or more years before recruitment showed a reduced risk of disease, but it did not reach statistical significance (OR=50.5, 95%CI=0.2–1.1, for CIN3/CIS; OR=50.3, 95%CI=0.1–1.2, for ICC cases). Similarly, quitting for at least 20 years was associated with a similar risk of disease to that of never smokers (OR of 0.9 for CIN3/CIS and OR of 0.8 for ICC; data not shown).
Sarian, 2009	Multicenter population-based cohort study, centers, Argentina, Brazil	n=12,076, 15-60 years	Smoking (never, current, past), Time since stop smoking	CIN2+ at baseline	OR=0.8; 95%CI =0.5-1.4, p=0.46 Time since the smoking habit had ceased had no relation to the baseline detection of CIN2+ (p=0.43). Incident CIN2+: HR=3.6; 95%CI=1.6 – 9.8 The incidence of CIN2+ was significantly higher among past (3.19/1000 WMR)	1) Being a current smoker increased the risk of CIN2+ at baseline (OR = 1.8; 95% CI = 1.3–2.5, p<0.01), being a past smoker did not (OR=0.8; 95%CI =0.5-1.4, p=0.46). 2) Years of being smoker had no statistically significant association with the detection CIN2+ at the baseline examination among current smokers (p=0.59) nor among past smokers (p=0.18). 3) Within the group of past smokers, the time since the smoking habit had ceased had no relation to the baseline detection of CIN2+ (p=0.43). 1) For incident CIN2+ during the follow-up, being a past smoker (HR=3.6; 95%CI=1.6 –9.8) and current smoker (HR=3.6; 95%CI=1.5– 8.6) were the significant independent predictors.

					smokers) as calculated by the incidence rate ratio test, $p=0.01$, no difference was found between the past and current smokers.	2) The incidence rates [per 1000 women months at risk (WMR) [of CIN2+ in the 3 smoking categories ($n=1011$) are compared. Compared with never smokers (0.75/1000 WMR), the incidence of CIN2+ was significantly higher among past (3.19/1000 WMR) and current smokers (3.01/1000 WMR) as calculated by the incidence rate ratio test, $p=0.01$ and $p=0.01$, respectively, whereas no difference was found between the past and current smokers. 3) Univariate (Kaplan-Meier) survival analysis showing the cumulative incidence of CIN2+ among baseline hr-HPV+ women stratified according to their smoking status is shown in Figure 1. Current and past smokers had a significantly increased risk of incident CIN2+. Survival curves deviate from each other starting after the second FU visit, when smokers start rapidly accumulating incident CIN2+ (log-rank; $p=0.0105$).
Wang, 2009	Cross-sectional study, university center, USA	$n=1,378$, 18-81 years	Smoking status (former vs never)	CIN3 vs <CIN1	OR=1.84 (95%CI(1.14-2.95) \$	-
Xu, 2018	Case-control study, setting not applicable, Australia	$n=4,522$, 30-44 years	Smoking status (current, former, never), Time since quitting	Risk of CIN2/3	OR (95% CI): 1.07 (0.89 - 1.29) Time since quitting: ≥ 10 yrs OR=0.83 (0.62 - 1.12) 5-9 yrs. OR= 1.07 (0.80 - 1.43) 1-4 yrs. OR= 1.30 (1.01 - 1.65)	Although ex-smokers had similar risks overall as never-smokers (OR=1.07; 95%CI=0.89–1.29), there was some evidence that risks for ex-smokers varied according to time since quitting ($p=0.04$).

no absolute number for controls, so no OR could be calculated \$ self calculated

Tabel H. Studiekarakteristieken geïnccludeerde studies voor vraag 3A.

First author, publication date	Study design, setting, country	Number of participants, age range	Determinant	Outcome	Smoking results	Results
Abbas, 2014	Observational (case-control), Medical University, India	n=408, 30-70 years	never, ever smoking	Cervical cancer risk	Active vs never smoking p=0.066 (no effect size or exact numbers, only figure)	Association of SNPs with tobacco smoking status of subjects showed that the risk of cervical cancer in active smokers and passive smokers with AG/GG and TC/CC genotypes was 8–11 and 2.95–4.32-fold higher with significant association in multivariate analyses.
Bassal, 2016	Observational (case-control study), a tertiary hospital and a health maintenance organization, Israel	n=80, age range not reported	never, ever smoking	Cervical cancer	OR adj = 2.4 (95% CI 0.3-17.2)	Ever smoking is associated with cervical cancer in univariate analysis (OR=4.2, 95%CI=1.3-14.0, p=0.02) and in multivariate analyses controlled for age and depression/anxiety (OR=5.5, 95%CI=1.2-25.8, p=0.03), but not in multivariate analyses controlled for age, age at first intercourse, and depression/anxiety (OR=2.4, 95%CI=0.3-17.2, p=0.38).
Curran, 2009	Observational study, cancer registries, UK	n=2,231, 25-64 years	Smoking prevalence, no individual data	Cervical cancer at PCT level	IRR=1.02 (95%CI 1.00-1.02) #	There was a significant positive correlation between the age-standardised incidence of cervical cancer and smoking prevalence at PCT level (Spearman r=0.62; p<0.001). Table 2 presents the results from the Poisson regression analyses. In the univariate analysis each individual population variable significantly predicted the PCT incidence of cervical cancer (adjusted for age). However, when the four variables were considered together in the multivariate analysis, the only predictor which remained independently significant was smoking prevalence (p<0.05). Univariate: Smoking prevalence IRR=1.04 (95%CI=1.02-1.06). Multivariate: Smoking prevalence IRR=1.02 (95%CI=1.00-1.02).

Fernandes, 2011	Observational case-control study, hospital, Brazil	n=158, 15-65 years	no, yes smoking	Cervical cancer	OR adj=1.25, 95%CI=0.35-4.53).	Women who were smokers, presented a higher risk of developing cervical cancer (OR=11.24, 95%CI=5.09-24.83) that was not significant in a multivariate analysis (adjusted OR=1.25, 95%CI=0.35-4.53).
Gutman, 2009	Case-control study, Medical Center, Israel	n=166, age range not reported	No details on smoking data	Cervical cancer	No effect size	Smoking was the only independent risk factor for cervical cancer ($\chi^2=13.1083$, $p=0.0003$).
Kim, 2012	Observational case-control study, The Center for Uterine Cancer and the Center for Cancer Prevention and Early Detection, Korea	n=392, 25 or older	Never, ever smoking	Cervical cancer	OR=3.42 (95%CI=1.59-7.38)	Smoking was associated with ICC (OR=3.42; 95%CI=1.59-7.38, $p=0.002$) compared to controls.
Meng, 2011	Observational case-control study, medical university, China	n=733, age range not reported	No, yes smoking	Cervical cancer	OR=3.94 (95%CI 2.76-5.62) ^	39.4% of cases were smoker, 14.2% of controls were smoker. This difference was significant ($p<0.001$)
Palma, 2010	Case-control study, hospital, Italy	n=192, 20-77 years	No, yes smoking	cervical cancer	OR adj for age=1.91 (95%CI=0.54-6.82)	Smokers did not have an an increased risk for cervical cancer (OR=1.06; 95%CI=0.40-2.80; OR adjusted for age=1.91; 95%CI=0.54-6.82).
Reis, 2011	Case-control study, hospital, Turkey	n=1,259, age range not reported	Never , ever* smoking	Cervical cancer	OR=1.62 (95%CI 1.16-2.27) ^	Univariate analysis showed the following: cases smoking vs. controls smoking: 28,7% vs. 19,9%; $\chi^2=8,040$, $p=.004$ In multivariate analysis, however, smoking was not found to increase the risk of cervical cancer (it was not reported amongst other significant predictors).
Roszak, 2014	Case-control study, cancer center or university hospital, Poland	n=741, age range not reported	Never, ever smoking	Cervical cancer	OR=1.10 (95%CI 0.84-1.44) ^	An increase in cervical cancer risk was seen among patients with a positive history of tobacco smoking and parity. In patients with a positive history of tobacco smoking, the adjusted OR for the Ile/Val vs. Ile/Ile genotype was

						2.978 (95%CI=1.382–6.418, p=0.0052).
Roszak, 2017	Case-control study, cancer center, Poland	n=969, age range not reported	Never, ever smoking	Cervical cancer risk	OR=1.09 (95%CI 0.84-1.43) [^]	35.3% of cases with cervical cancer ever smoked; 33.3% of controls ever smoked. No statistical analyses were performed.
Roura, 2014	Prospective cohort study, centres, Denmark, France, Germany, Greece, Italy, the Netherlands, Norway, Spain, Sweden, UK	n=308,036, 35-70 years	never, ever, past, current smoking	Cervical cancer	OR ever vs never=1.8 (95%CI 1.1-2.8) OR current vs never= 2.0 (95%CI 1.2-3.2)	See table G
Sharma, 2011	Observation study, hospital, India	n=617, age range not reported	No, yes smoking	Cervical cancer	OR=2.09 (95%CI=1.19-3.67)	The risk of cervical cancer was found to be twice in smokers and almost eight times in HPV positive individuals (OR=2.09, 95%CI=1.19-3.67; p=0.01 and OR=7.78, 95%CI=5.09-11.89; p<0.0001) respectively. Smokers with null GSTT1 genotype had a higher risk of cervical cancer as compared to non-smokers (OR=3.01, 95%CI=1.10-8.23; p=0.03). The results further showed that a significant increased risk of cervical cancer was observed in HPV positive smoker women with GSTT1 (OR=4.36, 95%CI=1.27-15.03; p=0.02) and GSTM1T1 (OR=3.87, 95%CI=1.05-14.23; p=0.04) homozygous null genotypes as compared to HPV positive non smokers.
Singh, 2009	Case-control study, medical university, India	n=310/312, age range not reported	No, yes tobacco use (in any form)	Cervical cancer	OR=4.66 (95%CI 2.55-8.52) [^]	Among cervical cancer cases 37.2% were tobacco users while only 11.6% females in control group used tobacco
Singhal, 2016	Case-control study, two hospitals, India	n=300, age range not reported	No, yes smoking	Pre-cancer and cancer together	No effect size for cancer only	Smoking cases (pre-cancer and cancer together) versus controls: OR=11.3 (95%CI=4.3-29.4)

Zhang, 2012	Observational case-control study, hospital, China	n=329, 24-79 years	No, yes smoking	Cervical cancer	OR=0.88 (95%CI 0.27-2.89) ^	5.0% of cervical cancer patients and 5.6% of controls smoked. (p=1.000).
Zhang, 2013	Matched case-control comparison study, maternal and child service center, China	n=165, 35-65 years	Almost, sometimes, hardly smoking	Cervical cancer	OR=12.71 (95%CI 0.001-145.27) however, none of the cases smoked	In this study, living habit (smoking, drinking history, physical training) and social psychological factors (adverse event of life, moodiness, emotion regulation capacity) were not directly associated with cervical cancer
Zidi, 2017	Observational case-control study, oncology institute, Tunisia	n=276, age range not reported	No, yes smoking	Cervical cancer	OR=7.12 (95%CI 2.97-17.04)	There was a significant association between the incidence of CC and smoking (p<0.001; OR=7.12; 95%CI=2.97-17.04).
Zidi, 2018	Case-control study, clinic/hospital, Tunisia	n=600, age range not reported	No, yes smoking	Cervical cancer	Early FIGO stage: OR adj age:=14 (95%CI 7.82-25.32) Advanced FIGO stage: OR=23.85 (95%CI 13.52-42.06)	Smoking habit (early figo stages: p=0.000; OR=14; 95%CI=7.82-25.32 or advanced figo stages: p=0.000; OR=23.85; 95%CI=13.52-42.06) is a significant factor for cervical cancer clinical course modulation. The patients with smoking habit have a higher probability (approximately 2 times greater) to rapid evolution of cervical cancer into more severe FIGO stages (p=0.016; OR=1.69; 95%CI=1.06-2.68).

no individual data; ^ self-calculated; *Ever= smoked at least one cigarette a day for at least one year

Tabel I. Studiekarakteristieken geïnccludeerde studies voor vraag 3B.

First author, publication date	Study design, setting, country	Number of participants, age range	Determinant	Outcome	Smoking results	Results
Roura, 2014	Prospective cohort study, centres, Denmark, France, Germany, Greece, Italy, the Netherlands, Norway, Spain, Sweden, UK	n=308,036, 35-70 years	Smoking pack-years	ICC	< pack-years OR=1.6 (95%CI 0.8-3.2) 10-19 pack-years OR=2.0 (95CI 0.9-4.5) ≥20 pack-years OR=2.7 (95%CI 1.2-6.1)	In a model restricted to smokers, and mutually adjusted for either smoking intensity and duration or for pack-years, no differences were observed in the risk estimates according to duration, intensity, age at starting and time since quitting (data not shown). Furthermore, years of smoking appeared to be more strongly associated with CIN3/CIS and ICC risk than number of cigarettes smoked

Tabel J. Studiekarakteristieken geïnccludeerde studies voor vraag 3C.

First author, publication date	Study design, setting, country	Number of participants, age range	Determinant	Outcome	Smoking results	Results
Roura, 2014	Prospective cohort study, centres, Denmark, France, Germany, Greece, Italy, the Netherlands, Norway, Spain, Sweden, UK	n=308,036, 35-70 years	Smoking status (never, past)	ICC	Past: OR=1.6 (95%CI 0.9-2.7) Time since quitting ≤ 4 years OR=2.0 (95%CI 0.6-6.4) 5-9 years OR=0.5 (95%CI 0.1-1.9) 10-19 years OR=0.6 (95%CI 0.2-1.8) ≥ 20 years OR=0.3 (95%CI 0.1-1.2)	Women who stopped smoking 20 or more years before recruitment showed a reduced risk of disease, but it did not reach statistical significance (OR=50.3, 95%CI=0.1–1.2, for ICC cases). Similarly, quitting for at least 20 years was associated with a similar risk of disease to that of never smokers (OR of 0.8 for ICC).

Bijlage 4: Risk of bias

Onderzoeksvraag 1

	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome?	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?
Fu 2015	+	?	+	+
Maucort-Boulch 2010	+	+	+	+
Morgan 2015	+	?	+	+
Nielsen 2010	+	+	+	+
Sammarco 2013	+	+	+	+
Schmeink 2011	+	+	+	+

Onderzoeksvraag 2

	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome?	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?
Bassal 2016	+	+	+	+
Boldrini 2014	+	+	+	+
Castro 2009	+	+	+	+
Collins 2010	+	+	+	+
Daily 2018	+	+	+	+
Dimitrov 2012	+	+	+	+
Fang 2018	+	+	+	+
Gargano 2012	+	+	+	+
Giranielli 2009	+	+	+	+
Grimm 2011	+	+	+	+
Guarisi 2009	+	+	+	+
Inamine 2012	+	+	+	+
Jensen 2012	+	+	+	+
Jia 2012	+	+	+	+
Jurczyk 2016	+	+	+	+
Kim 2012	+	+	+	+
Lee 2015	+	+	+	+
Longatto-Filho 2011	+	+	+	+
Luhn 2013	+	+	+	+
Mazarico 2015	+	+	+	+
Morgan 2015	+	+	+	+
Munk 2012	+	+	+	+
Oh 2016	+	+	+	+
Palma 2010	+	+	+	+
Poomtavorn 2011	+	+	+	+
Roura 2014	+	+	+	+
Russo 2011	+	+	+	+
Sarian 2009	+	+	+	+
Spiryda 2009	+	+	+	+
Tavares 2016	+	+	+	+
Tomita 2011	+	+	+	+
Vidal 2014	+	+	+	+
Wang 2009	+	+	+	+
Xi 2011	+	+	+	+
Xu 2018	+	+	+	+
Zhang 2012	+	+	+	+
Zhang 2016	+	+	+	+

Onderzoeksvraag 3

	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome?	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?
Abbas 2014	+	+	+	+
Bassal 2016	+	+	+	+
Curran 2009	+	+	+	+
Fernandes 2009	+	+	+	+
Gutman 2009	+	+	+	+
Kim 2012	+	+	+	+
Meng 2011	+	+	+	+
Palma 2010	+	+	+	+
Reis 2011	+	+	+	+
Roszak 2014	+	+	+	+
Roszak 2017	+	+	+	+
Roura 2014	+	+	+	+
Sharma 2011	+	+	+	+
Singh 2009	+	+	+	+
Singhal 2016	+	+	+	+
Zhang 2012	+	+	+	+
Zhang 2013	+	+	+	+
Zidi 2017	+	+	+	+
Zidi 2018	+	+	+	+

Bijlage 5: Data-extractieformulier

Data-extractie formulier voor systematische review roken en baarmoederafwijkingen

Data extraction form	
General information	
Reviewer	
Date form completed (dd/mm/yyyy)	
Relevant for review research question(s) (1A-3C)	
Title	
Authors (all)	
Study year	
Country	
Conflict(s) of interest	
Study funding	
Aim of study	
Methods	
<i>General</i>	
Design (e.g. experimental, observational, etc.)	
Study population (from which study participants are drawn)	
Study duration	
Study setting (description location, number of locations, etc.)	
<i>Participants</i>	
Method of recruitment of participants (e.g. phone, mail, clinic patients)	
Response rate (%)	
Reasons for not participating	
Inclusion criteria	
Exclusion criteria	
<i>Baseline measurement</i>	
Number of participants	
Age (M, SD, and/or median)	
Smoking behavior (e.g. current smoking status, number of cigarettes per day, etc.)	
HPV status	
CIN status	
Cervixcarcinoom type	

Co-morbidities (other diseases)	
Other (important) sociodemographics (e.g. SES, lifestyle behaviors)	
<i>Experimental group</i>	
Intervention	
Number of participants in experimental group	
Description intervention	
<i>Control group</i>	
Control group	
Number of participants in control group	
Description	
Sign. differences between experimental groups at baseline?	
<i>Follow up measurement</i>	
Follow up measurement?	
Time period	
Drop out (%)	
<i>Measurement</i>	
Instrument(s)/method(s)	
Reliability/validity	
Analyses	
<i>Outcome 1</i>	
Outcome	
Type of analysis	
Determinant (e.g. current smoking, number of cigarettes per day, etc.)	
Confounders (e.g. HPV status, relationship status, sexual behavior, educational level/SES, etc.)	
Subgroup analyses (if applicable)	
<i>Outcome 2</i>	
Outcome	
Type of analysis	
Determinant	
Confounders	
Subgroup analyses (if applicable)	
Results	
Outcome 1	
Outcome 2	
Other	
Remarks/notes	

Bijlage 6: Risk of bias formulier

Risk of bias form	
Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?²	
Low/high/unclear/not applicable	
Support for judgement (include direct quotes where available with explanatory comments)	
Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)	
Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?³	
Low/high/unclear/not applicable	
Support for judgement (include direct quotes where available with explanatory comments)	
Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)	
Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome?⁴	
Low/high/unclear/not applicable	
Support for judgement (include direct quotes where available with explanatory comments)	
Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)	
Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?⁵	
Low/high/unclear/not applicable	
Support for judgement (include direct quotes where available with explanatory comments)	
Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)	

² Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.

³ Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.

⁴ Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.

⁵ Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis. Important prognostic factors for our review: HPV status (research questions 2A-3D), relationship status, (sexual) risk behavior, low SES, anticonception,...

Other bias	
Description	
Low/high/unclear/not applicable	
Support for judgement (include direct quotes where available with explanatory comments)	
Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)	
Selective outcome reporting? (reporting bias)⁶	
Low/high/unclear/not applicable	
Support for judgement (include direct quotes where available with explanatory comments)	
Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)	
Incomplete outcome data (attrition bias)⁷	
Low/high/unclear/not applicable	
Support for judgement (include direct quotes where available with explanatory comments)	
Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)	
Selection bias⁸	
Low/high/unclear/not applicable	
Support for judgement (include direct quotes where available with explanatory comments)	
Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)	
Detection bias⁹	
Low/high/unclear/not applicable	
Support for judgement (include direct quotes where available with explanatory comments)	
Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)	

⁶ The selection of a subset of the original variables recorded, on the basis of the results, for inclusion in publication. Outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported. If non-significant results are mentioned but not reported adequately, bias in a meta-analysis is likely to occur.

⁷ Systematic differences between groups in withdrawals from a study, unacceptable reasons for missing data, no intention-to-treat analyses.

⁸ Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.

⁹ Systematic differences between groups in how outcomes are determined.



Onderzoek
naar welzijn,
zorg &
verslaving

Rapportage

