

## Prävention des Zervixkarzinoms

Leitlinie der DGGG und DKG (S3-Level, AWMF-Register-Nummer 015/027OL, Dezember 2017) – Teil 2 mit Abklärung, Therapie und Nachbetreuung

## Prevention of Cervical Cancer

Guideline of the DGGG and the DKG (S3 Level, AWMF Register Number 015/027OL, December 2017) – Part 2 on Triage, Treatment and Follow-up



### Autoren

Peter Hillemanns<sup>1</sup>, Klaus Friese<sup>2</sup>, Christian Dannecker<sup>3</sup>, Stefanie Klug<sup>4</sup>, Ulrike Seifert<sup>5</sup>, Thomas Iftner<sup>6</sup>, Juliane Hädicke<sup>6</sup>, Thomas Löning<sup>7</sup>, Lars Horn<sup>8</sup>, Dietmar Schmidt<sup>9</sup>, Hans Ikenberg<sup>10</sup>, Manfred Steiner<sup>11</sup>, Ulrich Freitag<sup>12</sup>, Uwe Siebert<sup>13,34</sup>, Gaby Sroczynski<sup>13</sup>, Willi Sauerbrei<sup>14</sup>, Matthias W. Beckmann<sup>15</sup>, Marion Gebhardt<sup>16</sup>, Michael Friedrich<sup>17</sup>, Karsten Münstedt<sup>18</sup>, Achim Schneider<sup>19</sup>, Andreas Kaufmann<sup>20</sup>, K. Ulrich Petry<sup>21</sup>, Axel P. A. Schäfer<sup>22</sup>, Michael Pawlita<sup>23</sup>, Joachim Weis<sup>24</sup>, Anja Mehnert<sup>25</sup>, Mathias Fehr<sup>26</sup>, Christoph Grimm<sup>27</sup>, Olaf Reich<sup>28</sup>, Marc Arbyn<sup>29</sup>, Jos Kleijnen<sup>30</sup>, Simone Wesselmann<sup>31</sup>, Monika Nothacker<sup>32</sup>, Markus Follmann<sup>33</sup>, Thomas Langer<sup>33</sup>, Matthias Jentschke<sup>1</sup>

### Institute

- |   |  |
|---|--|
| 1 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover   | 16 Frauenselbsthilfe nach Krebs, Forchheim   |
| 2 Klinik Bad Trissl GmbH, Oberaudorf  | 17 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Helios Klinikum Krefeld, Krefeld   |
| 3 Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, München   | 18 Frauenklinik, Ortenau Klinikum Offenburg-Gengenbach, Offenburg  |
| 4 Lehrstuhl für Epidemiologie, Technische Universität München, München  | 19 Medizinisches Versorgungszentrum im Fürstenberg-Karree, Berlin  |
| 5 Tumorepidemiologie, Universitäts KrebsCentrum (UCC), Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden   | 20 Klinik für Gynäkologie, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin  |
| 6 Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen   | 21 Frauenklinik, Klinikum Wolfsburg, Wolfsburg   |
| 7 Institut für Pathologie, Albertinen-Krankenhaus Hamburg, Hamburg  | 22 Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Berlin   |
| 8 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig  | 23 Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg  |
| 9 Institut für Pathologie, Referenzzentrum für Gynäkopathologie, Mannheim   | 24 Klinik für Tumorbiologie, Klinik für Onkologische Rehabilitation – UKF Reha gGmbH, Freiburg   |
| 10 CytoMol – MVZ für Zytologie und Molekularbiologie, Frankfurt   | 25 Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig                               |
| 11 Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Ihringen  | 26 Gynäkologie & Geburtshilfe in Frauenfeld, Spital Thurgau AG, Frauenfeld, Schweiz  |
| 12 Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Wismar  | 27 Privatklinik Döbling, Wien, Österreich  |
| 13 Institute of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment, Department of Public Health, Health Services Research and Health Technology Assessment, UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i.T., Österreich | 28 Privatklinik Graz Ragnitz, Graz, Österreich   |
| 14 Institut für Med. Biometrie und Statistik (IMBI), Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg  | 29 Cancer Center, Sciensano, Brüssel   |
| 15 Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen  | 30 Kleijnen Systematic Reviews Ltd, York, Vereinigtes Königreich   |
|   | 31 Deutsche Krebsgesellschaft, Berlin  |
|   | 32 AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Marburg  |
|   | 33 Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Berlin  |
|   | 34 Division of Health Technology Assessment and Bioinformatics, ONCOTYROL – Center for Personalized Cancer Medicine, Innsbruck, Österreich |

**Schlüsselwörter**

Zervixkarzinom, zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN), zervikale Präkanzerosen, HPV

**Key words**

cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), cervical precancerous condition, HPV

eingereicht 21. 8. 2018

revidiert 20. 12. 2018

akzeptiert 20. 12. 2018

**Bibliografie**

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0828-7722>

Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 160–176 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

**Korrespondenzadresse**

Univ.-Prof. Dr. Peter Hillemanns  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover  
Hillemanns.Peter@mh-hannover.de

**ZUSAMMENFASSUNG**

**Ziele** Seit 1971 erfolgt in Deutschland die jährliche, opportunistische Früherkennungsuntersuchung des Zervixkarzinoms. Durch die Etablierung dieser S3-Leitlinie wird zum einen eine wichtige Forderung des Nationalen Krebsplans zum Zervixkarzinom-Screening erfüllt. Zum anderen kann die S3-Leitlinie wesentliche Informationen und Hilfestellungen für das geplante organisierte Zervixkarzinomscreening in Deutschland geben.

**Methoden** Mit finanzieller Unterstützung durch die Deutsche Krebshilfe wurden durch 21 Fachgesellschaften evidenzbasierte Statements und Empfehlungen (GRADE-System) zu Screening, Management und Behandlung von Zervixkarzinom-Vorstufen erarbeitet. Zwei unabhängige wissenschaftli-

che Institute haben systematische Reviews für diese Leitlinie erarbeitet.

**Empfehlungen** Der zweite Teil dieser Kurzzusammenfassung behandelt u. a. Abklärung, Therapie und Nachbetreuung zervikaler Dysplasien. Im Hinblick auf Nichtteilnehmerinnen am Screening empfiehlt die Leitliniengruppe erneute Einladungsschreiben oder eine HPV-Selbstabnahme. Ab einer Zytologie von Pap II-p in Kombination mit einem positiven HPV-Befund sollte eine Kolposkopie zur weiteren Abklärung durchgeführt werden, ebenso bei einem positiven HPV 16 oder HPV 18 Screening Test. Ein alleiniger auffälliger Pap-Abstrich sollte eine Triage mittels HPV-Test oder p16/Ki67 Dual-stain zur Folge haben.

**ABSTRACT**

**Aims** Annual opportunistic screening for cervical carcinoma has been done in Germany since 1971. The creation of this S3 guideline meets an important need, outlined in the National Cancer Plan, with regard to screening for cervical cancer, as this guideline aims to provide important information and support for planned organized screening for cervical cancer in Germany.

**Methods** With the financial support of German Cancer Aid, 21 professional societies developed evidence-based statements and recommendations (classified using the GRADE system) for the screening, management and treatment of precancerous conditions of the cervix. Two independent scientific institutes compiled systematic reviews for this guideline.

**Recommendations** The second part of this short summary deals with the triage, treatment and follow-up care of cervical dysplasia. With regard to those women who do not participate in screening, the guideline authors recommend sending out repeat invitation letters or an HPV self-collection kit. Colposcopy should be carried out for further investigation if cytology findings are Pap II-p and HPV test results are positive or if the results of an HPV 16 or HPV 18 screening test are positive. A single abnormal Pap smear should be triaged and investigated using HPV testing or p16/Ki67 dual staining.

## I Leitlinieninformationen

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG.

Informationen dazu am Ende des Artikels.

**Zitationsformat**

Prevention of Cervical Cancer – Guideline of the DGGG and the DKG (S3 Level, AWMF Register Number 015/027OL, December 2017) – Part 2 on Triage, Treatment and Follow-up. Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 160–176

**Leitliniendokumente**

Die vollständige Langversion mit einer Aufstellung der Interessenkonflikte aller Autoren und eine Kurzversion können auf der Homepage der AWMF eingesehen werden:

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-027OL.html> oder [www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## Leitliniengruppe

Federführende Fachgesellschaft bei der Leitlinienerstellung ist die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, Mandatsträger Univ.-Prof. Dr. Peter Hillemanns, Hannover). Herausgeber der Leitlinie ist das Onkologische Leitlinienprogramm. Jede beteiligte Fachgesellschaft hat einen Mandatsträger benannt, der schriftlich vom jeweiligen Vorstand bestätigt wurde. In ▶ **Tab. 1** sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten Fachgesellschaften und andere Organisationen sowie deren mandatierte

Vertreter aufgeführt. Stimmberechtigt in den Abstimmungsprozessen (Konsensusverfahren) waren nur die von den teilnehmenden Fachgesellschaften und Organisationen benannten Mandatsträger nach Offenlegung und Ausschluss von Interessenkonflikten. Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung einer Patientenvertreterin erstellt. Frau Marion Gebhardt (Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V.) war von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahm mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

▶ **Tab. 1** Beteiligte Fachgesellschaften und andere Organisationen.

beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Christian Dannecker
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	Stefanie Klug
Deutsche Gesellschaft für Virologie e. V. (GfV)	Thomas Iftner
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)	Thomas Löning Lars Horn (Stellvertreter) Dietmar Schmidt (Stellvertreter)
Deutsche STI-Gesellschaft e. V. (DSTIG)	Hans Ikenberg
Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)*	Heinrich Neumann (bis 14.08.2013) Volker Schneider (bis 12.05.2014)
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS)	Uwe Siebert Willi Sauerbrei (Stellvertreter)
Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie der DKG, AGO	Matthias Beckmann
Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V.	Marion Gebhardt Heidmarie Haase (Stellvertreterin)
Berufsverband der Frauenärzte e. V., BVF*	Manfred Steiner Ulrich Freitag (Stellvertreter)
Arbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe e. V. (BLFG)	Michael Friedrich
Berufsverband zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland e. V. (AZÄD)*	Klaus Neis Bodo Jordan (Stellvertreter)
Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie der DGGG*	Wolfgang Kühn Michael Menton (Stellvertreter)
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO), DKG Sektion B	Karsten Münstedt
HPV-Management-Forum (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie PEG e. V.)	Achim Schneider Andreas Kaufmann (Stellvertreter)
Studiengruppe Kolposkopie e. V.	K. Ulrich Petry
Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie der DGGG (AGII)	Axel P.A. Schäfer
DKFZ	Magnus von Knebel-Doeberitz (bis 25.06.2013) Michael Pawlita
<b>internationale Organisationen</b>	
Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie und Brustgesundheit (AGO) der (SGGG)**	Mathias Fehr
Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) der (OEGGG)**	Christoph Grimm Olaf Reich (Stellvertreter)
European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)***	Rainer Kimmig Martin Heubner (Stellvertreter)

\* AG-CPC, AZÄD, BVF und DGZ traten am 12.05.2014 von der Mitarbeit an der Leitlinie zurück. Nach den konstruktiven Diskussionen in der Ad-hoc-Kommission ist der BVF der Leitliniengruppe am 04.09.2017 wieder beigetreten.

\*\* Die internationalen Fachgesellschaften nahmen ohne Stimmrecht im Konsensusprozess teil.

\*\*\* Die ESGO hat zwar einen Mandatsträger und einen Stellvertreter benannt, diese haben sich jedoch nicht an der Leitlinienarbeit beteiligt.

## II Leitlinienverwendung

### Fragen und Ziele

Durch die Etablierung dieser S3-Leitlinie wird zum einen eine wichtige Forderung des Nationalen Krebsplans zum Zervixkarzinom-Screening erfüllt. Zum anderen kann die S3-Leitlinie wesentliche Informationen und Hilfestellungen für das geplante organisierte Zervixkarzinomscreening in Deutschland geben.

Die Ziele der alten S2k-Leitlinie „Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale“ werden fokussiert auf den Gebärmutterhals. Leitlinienempfehlungen zur primären Prävention werden aus der aktualisierten S3-Leitlinie „082/002 Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien“ übernommen, allerdings ergänzt bezüglich der Auswirkungen, die eine HPV-Impfung auf das Screening haben kann. Die 2014 fertig gestellte S3-Leitlinie „032/033OL Zervixkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge“ umfasst alle Aspekte des invasiven Zervixkarzinoms.

### Versorgungsbereich

Diese S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms legt die Aspekte zur Prävention des Zervixkarzinoms und zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge bis einschließlich der hochgradigen präinvasiven Läsionen dar. Wesentliche Ziele der Leitlinie sind die Analyse der vorhandenen Daten nach Optimierung der Krebsfrüherkennung des Zervixkarzinoms hinsichtlich der Testverfahren, der Organisationsstruktur, des Abklärungsalgorithmus, der Therapie und die Klärung der Frage, wie die Vorsorgeverweigererinnen zur Teilnahme stimuliert werden können. Daneben gilt es, die Auswirkung der HPV-Impfung auf die Krebsfrüherkennung-Strategie zu untersuchen.

### Patienten/innenzielgruppe

Diese S3-Leitlinie richtet sich an alle Frauen ab einem Alter von 20 Jahren.

### Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Ärzte und Angehörigen von Berufsgruppen, die mit der Früherkennung des Zervixkarzinoms befasst sind, vor allem an Gynäkologen, Pathologen bzw. Zytologen, sowie alle Mitarbeiter von Dysplasiesprechstunden und -zentren.

Weitere Adressaten sind:

- medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände, die mit der Früherkennung des Zervixkarzinoms befasst sind,
- Interessenvertretungen von Frauen (Frauengesundheitsorganisationen, Patienten- und Selbsthilfeorganisationen),
- Qualitätssicherungseinrichtungen und -projekte auf Bundes- und Länderebene,
- gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene,
- Kostenträger,
- die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

### Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer vom 31.12.2017 bis 31.12.2020. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusam-

menhänge geschätzt. Der Bedarf zur Aktualisierung der Leitlinie ergibt sich zudem aus der Existenz neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Weiterentwicklung in der Leitlinienmethodik. Zudem ist in regelmäßigen Abständen eine redaktionelle und inhaltliche Prüfung und Überarbeitung der Kernaussagen und Empfehlungen der Leitlinie erforderlich.

## III Leitlinienmethodik

### Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 1.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische evidenzrecherchebasierte (S2e) oder strukturelle konsensbasierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren. Diese Leitlinie entspricht der Stufe: S3.

### Evidenzgraduierung

Zur Graduierung der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das von der GRADE Working Group [1] ([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)) entwickelte System (GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) angewendet (► Tab. 2).

► Tab. 2 Schema der Evidenzgraduierung nach GRADE.

GRADE	Beschreibung	Symbol
hohe Qualität	Wir sind uns sehr sicher, dass der wahre Effekt nah an der Schätzung liegt. <i>„We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.“</i>	⊕⊕⊕⊕
moderate Qualität	Wir sind uns relativ sicher mit der Abschätzung des Effekts: Der wahre Effekt liegt wahrscheinlich nah an der Schätzung, allerdings besteht auch die Möglichkeit eines substantiellen Unterschieds. <i>„We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.“</i>	⊕⊕⊕⊖
niedrige Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist eingeschränkt: Der wahre Effekt könnte sich substantiell vom Effektschätzer unterscheiden. <i>„Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.“</i>	⊕⊕⊖⊖
sehr niedrige Qualität	Wir haben nur sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt unterscheidet sich wahrscheinlich substantiell vom Effektschätzer. <i>„We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.“</i>	⊕⊖⊖⊖

## Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [2] (Details im Leitlinienreport). Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen Angaben zur Evidenzgraduierung der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie entsprechend dem AWMF-Regelwerk [2] 3 Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln (► **Tab. 3**).

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

► **Tab. 3** Schema der Empfehlungsgraduierung.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

## Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen (► **Tab. 4**).

► **Tab. 4** Konsensstärke.

Konsensstärke	prozentuale Zustimmung
starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95% der Stimmberechtigten
mehrheitliche Zustimmung	> 50–75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

## Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für die Graduierung der Expertenkonsens wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in ► **Tab. 3**.

## IV Leitlinie

### 1 Differenzialdiagnostik und Abklärungsalgorithmus

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
10.1.	Bei einem zytologischen Befund der Gruppe IIa sollte der behandelnde Gynäkologe darauf hingewiesen werden, dass in der Vergangenheit (2 Jahre) ein auffälliger Befund vorlag und die Patientin weiterhin beobachtet werden soll. Weitere differenzialdiagnostische Abklärungen sollen nur dann indiziert werden, wenn dies aufgrund der aktuellen Konstellation notwendig ist, um eine Überbehandlung zu vermeiden.	EK	

#### 1.1 Indikation zur Koloskopie in Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit für eine CIN 3

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
10.2.	Die Indikation zur kolposkopischen Abklärung sollte ab einer Post-Test-Wahrscheinlichkeit für ein durchschnittliches kumulatives CIN-3+-Risiko von 10% gestellt werden.	EK	

#### 1.2 Welche Abklärungsmethoden sind geeignet bei auffälliger Zytologie?

##### 1.2.1 Grenzwertige zytologische Auffälligkeiten (Pap II-p, II-g)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
10.3.	Bei Befunden der Gruppe II-p ~ ASC-US und II-g ~ AGUS im organisierten zytologischen Screening sollte ein HR-HPV-Test in 6 Monaten durchgeführt werden. Ist dieser HR-HPV-Test positiv, sollte eine kolposkopische Abklärung innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Bei HPV-Negativität sollte eine zytologische und HPV-Kontrolle nach 12 Monaten durchgeführt werden.	⊕⊕⊕⊕ B	[3–53]
10.4.	Bei Befunden der Gruppe II-p ~ ASC-US und II-g ~ AGUS im organisierten zytologischen Screening kann eine p16/Ki-67-Testung in 6 Monaten durchgeführt werden. Ist dieser p16/Ki-67-Nachweis positiv, sollte eine kolposkopische Abklärung innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Bei p16/Ki-67-Negativität sollte eine zytologische und HPV-Kontrolle nach 12 Monaten durchgeführt werden.	⊕⊕⊕⊕ 0	[43, 54–56]

### 1.2.2 Zytologischer Verdacht auf leichte Dysplasie (Pap IIID1)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
10.5.	Bei Befunden der Gruppe IIID1 ~ LSIL im organisierten zytologischen Screening sollte eine Abklärung mittels HR-HPV-Test in 6 Monaten erfolgen. Ist dieser HR-HPV-Test positiv, sollte eine kolposkopische Abklärung innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Bei HPV-Negativität sollte eine zytologische und HPV-Kontrolle nach 12 Monaten durchgeführt werden.	⊕⊕⊕⊕ B	[4, 5, 8, 10, 13, 17, 23, 26–29, 31, 32, 35, 39, 41–43, 45–49, 51–53, 57–68]
10.6.	Bei Befunden der Gruppe IIID1 ~ LSIL im organisierten zytologischen Screening kann eine Abklärung mittels p16/Ki-67-Testung in 6 Monaten erfolgen. Ist dieser p16/Ki-67-Nachweis positiv, sollte eine kolposkopische Abklärung innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Bei p16/Ki-67-Negativität sollte eine zytologische und HPV-Kontrolle nach 12 Monaten durchgeführt werden.	⊕⊕⊕⊕ 0	[43, 55, 56, 68, 69]

### 1.2.3 Unklare zytologische Befunde mit Pap III-p, III-g, III-x

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
10.7.	a) Bei Befunden der Gruppe III-p, III-x, III-e oder III-g im organisierten zytologischen Screening kann eine Abklärung mittels HR-HPV-Test oder p16/Ki-67-Immunzytochemie innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Ist dieser HR-HPV-Test oder der p16/Ki-67-Nachweis positiv, sollte eine kolposkopische Abklärung innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Bei Negativität der Abklärungstests sollte eine zytologische und HPV-Kontrolle nach 12 Monaten durchgeführt werden. b) Bei Befunden der Gruppe III-x, III-e und III-g sollte eine endometriumsspezifische Abklärung zum Ausschluss einer endometrialen Neoplasie erfolgen (Vaginalsonografie, Hysteroskopie, fraktionierte Abrasio etc.).	EK	

### 1.2.4 Mittel- und höhergradige zytologische Auffälligkeiten (Pap IIID2, Pap IVa, Pap IVb, Pap V)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
10.8.	Bei Befunden der Gruppen IIID2, IVa-p, IVa-g, IVb-p, IVb-g, V-p, V-g, V-e und V-x im organisierten zytologischen Screening soll eine kolposkopische Abklärung erfolgen.	EK	

### 1.3 Welche Abklärungsmethoden sind geeignet bei positivem HPV-Test im Screening > 30 Jahre?

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
10.9.	Bei einem positiven HPV-Screeningtest sollte eine weiterführende zytologische Abklärung erfolgen.	⊕⊕⊕⊕ B	[70–79]
10.10.	Bei einem positiven HPV-Screeningtest kann eine weiterführende Abklärung mittels p16/Ki-67-Testung erfolgen.	⊕⊕⊕⊕ 0	[72, 73]
10.11.	Bei einem positiven HPV-16/18 Testergebnis im HPV-basierten Screening sollte eine kolposkopische Abklärung erfolgen.	⊕⊕⊕⊕ B	[77, 79]
10.12.	Bei einem positiven HPV-Screeningtest und einem Befund ab II-p in der Abklärungszytologie bzw. im kombinierten HPV-Pap-Screening sollte eine kolposkopische Abklärung erfolgen.	EK	

## 2 Kolposkopie

### 2.1 Einsatz der Abklärungskolposkopie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
11.1.	Die Kolposkopie soll nicht als Screeningmethode eingesetzt werden.	EK	
11.2.	Bei hohem Verdacht auf CIN 3+ bzw. ACis/Adeno-Ca (Risiko $\geq 10\%$ *) soll eine Abklärungskolposkopie durchgeführt werden, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zur histologischen Sicherung von squamösen und glandulären Atypien/Neoplasien,</li> <li>▪ zur Festlegung der operativen Strategie.</li> </ul>	EK	
11.3.	Bei der Abklärungskolposkopie sollten bei Typ 1 und Typ 2 TZ kolposkopisch gesteuerte Biopsien aus der/den schwerstgradigen Läsion/en entnommen werden, bei Typ 3 TZ sollte eine endozervikale Curettage erfolgen.	EK	
* Post-Test-Wahrscheinlichkeit			

### 2.2 Qualitätsmerkmale einer Abklärungskolposkopie bzw. einer Dysplasiesprechstunde

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
11.4.	Die Kolposkopie soll als Abklärungskolposkopie in einer gemäß den Anforderungen der DKG/DGGG/AGO/AG-CPC/EFC zertifizierten Dysplasiesprechstunde/Dysplasieeinheit erfolgen.	EK	

## 3 Versorgungsstrukturen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
12.1.	An der seit 1971 empfohlenen Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU) des Gebärmutterhalskrebses in Deutschland beteiligen sich jährlich ca. 50% der Frauen. Rund 70% der Frauen beteiligten sich an der Vorsorge mindestens einmal innerhalb eines 3-jährlichen Intervalls.	EK	
12.2.	Bei der deutschen Zervixkarzinom-Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU) weisen Frauen mit niedrigem Sozialstatus und/oder hohem Alter eine geringere Teilnehmerate auf.	EK	
12.3.	Ein organisiertes Screening mit populationsbasierter Einladung und stringenter Qualitätssicherung kann zu einer effektiveren und sozial- wie altersbezogen ausgewogeneren Vorsorge führen.	EK	

## 4 Strategie bei Nichtinanspruchnahme der Vorsorge

### 4.1 Einladungsschreiben

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
13.1.	Wiederholte Einladungsschreiben im Rahmen eines organisierten Screenings erhöhen die Teilnehmerate von den Frauen, welche die reguläre Früherkennungsuntersuchung nicht in Anspruch genommen haben, geringfügig.	⊕⊕⊕⊕	[80–84]

### 4.2 HPV-Selbstabnahme

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
13.2.	Mit dem HPV-Selbstabstrich lässt sich die Teilnehmerate bei den Frauen verdoppeln, die mittels Einladung nicht an der Krebsfrüherkennung teilgenommen haben.	⊕⊕⊕⊕ B	[85–94]
13.3.	Diesen Frauen (Non-Respondern) sollte daher die Möglichkeit zum Selbstabstrich gegeben werden.	⊕⊕⊕⊕ B	[85–94]
13.4.	Der HPV-Selbstabstrich im Screening soll den Frauen vorbehalten bleiben, die sich nicht an der Krebsvorsorgeuntersuchung beteiligen.	⊕⊕⊕⊕ A	[89, 95–127]



## 5 Therapie

### 5.1 Geeignete Therapieverfahren für die Behandlung der squamösen und glandulären zervikalen intraepithelialen Neoplasien

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
14.1.	Schlingenexzision und Laserexzision sollen die Methoden der Wahl für die Behandlung der squamösen und glandulären zervikalen intraepithelialen Neoplasie sein.	⊕⊕⊕⊕ A	[128–130]
14.2.	Die Messerkonisation kann bei der Behandlung glandulärer intraepithelialer Neoplasien als Alternative gewählt werden.	⊕⊕⊕⊕ 0	[128]
14.3.	Die Laservaporisation zur Behandlung von CIN 1, CIN 2 oder CIN 3 soll nach histologischer Abklärung durch Kniipsbiopsien nur durchgeführt werden, wenn alle folgenden Bedingungen erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>die komplette Transformationszone ist einsehbar (T-Zone Typ 1),</li> <li>kein Anhalt für Veränderungen des Drüsenepithels,</li> <li>kein Anhalt für ein invasives Geschehen,</li> <li>keine Diskrepanz zwischen zytologischer, kolposkopischer und histologischer Einschätzung der Biologie der Veränderung,</li> <li>die Patientin ist nicht älter als 50 Jahre.</li> </ul>	EK	

### 5.2 Therapie unter kolposkopischer Kontrolle

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
14.4.	Eine Therapie, ob Exzisions- oder Ablationsverfahren, soll unter kolposkopischer Kontrolle erfolgen.	EK	

### 5.3 Management der CIN

#### 5.3.1 Abwarten, Kontrolle oder Therapie der CIN 1

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
14.5.	Bei histopathologisch gesicherter CIN 1 soll abgewartet und die Patientin nach 6 Monaten wieder evaluiert werden*.	EK	
14.6.	Wenn eine CIN 1 mit einer Pap-Gruppe IVa oder schwergradiger assoziiert ist und die Läsion kolposkopisch nicht adäquat beurteilbar ist und sich in die Endozervix ausdehnt, soll eine histopathologische Evaluierung des Endozervikalkanals erfolgen.	EK	

\* Kommt eine exspektative Verlaufsbeobachtung oder ein rein ablatives Therapieverfahren zum Einsatz, wird empfohlen, dass eine kolposkopische Expertise mit einem positiven Vorhersagewert für CIN 2 oder CIN 3 von mindestens 65% besteht [130].

#### 5.3.2 Kontrolle oder Therapie der CIN 2

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
14.7.	Ist bei histopathologisch gesicherter CIN 2 durch komplettes Einsehen der Platten-Zylinderepithelgrenze die gesamte Läsion beurteilbar, soll abgewartet und die Patientin nach 6 Monaten wieder untersucht werden*.	EK	
14.8.	Ist die Platten-Zylinderepithelgrenze bei histopathologisch gesicherter CIN 2 nicht komplett einsehbar und/oder liegt mind. ein Pap IVa vor, soll eine histopathologische Evaluierung des Endozervikalkanals erfolgen.	EK	

\* Kommt eine exspektative Verlaufsbeobachtung oder ein rein ablatives Therapieverfahren zum Einsatz, wird empfohlen, dass eine kolposkopische Expertise mit einem positiven Vorhersagewert für CIN 2 oder CIN 3 von mindestens 65% besteht [130].

#### 5.3.3 Therapie der CIN 3

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
14.9.	Die histopathologisch gesicherte CIN 3 soll entfernt werden.	EK	



### 5.3.4 Therapieempfehlungen für Adolescentinnen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
14.10.	Bei Frauen bis 24 Jahren mit histopathologisch gesicherter CIN 2 soll, bei CIN 3 kann eine konservative Strategie verfolgt werden, vorausgesetzt <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die Läsion ist in ihrer gesamten Ausdehnung kolposkopisch überwachbar und</li> <li>▪ enthält keine atypische glanduläre Komponente und</li> <li>▪ ein invasives Geschehen ist mit hoher Sicherheit ausgeschlossen.</li> </ul> Bei Persistenz der CIN 2 für mehr als 24 Monate bzw. der CIN 3 für mehr als 12 Monate oder Ausdehnung der Läsion nach endozervikal sollte eine Therapie erfolgen. Die Therapie soll gewebeschonend durchgeführt werden*.	EK	
14.11.	Die konservative Behandlung der CIN 3 sollte bei Frauen bis 24 Jahren in einer zertifizierten Dysplasiesprechstunde (s. Kapitel 2 Kolposkopie) stattfinden.	EK	

\* Kommt eine expektative Verlaufsbeobachtung oder ein rein ablatives Therapieverfahren zum Einsatz, wird empfohlen, dass eine kolposkopische Expertise mit einem positiven Vorhersagewert für CIN 2 oder CIN 3 von mindestens 65% besteht [130].

### 5.3.5 Exzisionsverfahren vs. Hysterektomie beim zervikalen Adenocarcinoma in situ (ACIS)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
14.12.	Die definitive histopathologische Diagnose des ACIS (in Differenzialdiagnose zum invasiven Adenokarzinom) soll mittels eines Exzisionsverfahrens erfolgen. Für die definitive Behandlung des ACIS sollte bei abgeschlossener Familienplanung eine Hysterektomie durchgeführt werden. Bei nicht abgeschlossener Familienplanung soll eine Entfernung im Gesunden gefolgt von Nachbeobachtung mittels Kolposkopie, Zytologie und HPV-Nachweis erfolgen.	EK	

### 5.3.6 R0-Resektion und Vorgehen bei R1-Resektion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
14.13.	Die R0-Resektion der CIN 3 soll angestrebt werden.	EK	
14.14.	Bei einer R1-Situation nach chirurgischer Entfernung einer CIN 3 und fehlendem Verdacht auf ein invasives Karzinom soll primär die zytologische und HPV-basierte Nachkontrolle nach 6 Monaten erfolgen. Zeigen die Befunde der Nachbetreuung, dass eine Persistenz der CIN 3 vorliegt, soll erneut operiert werden.	EK	

## 6 Schwangerschaft

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
15.1.	Die Indikationen einer Kolposkopie (und ggf. Biopsie) im Rahmen einer Schwangerschaft sind dieselben wie die außerhalb einer Schwangerschaft.	EK	
15.2.	Eine Abklärung auffälliger Gebärmutterhalskrebscreening-Befunde sollte während einer Schwangerschaft in einer DKG/AG-CPC-zertifizierten Dysplasiesprechstunde stattfinden.	EK	
15.3.	Eine endozervikale Kürettage soll während einer Schwangerschaft nicht durchgeführt werden. Ein tiefer endozervikaler Abstrich sollte während einer Schwangerschaft nicht durchgeführt werden.	EK	
15.4.	Schließt die Abklärung (zytologisch, kolposkopisch, ggf. histologisch) das Vorliegen einer hochgradigen Dysplasie und eines Karzinoms aus, sind weitere kolposkopische und/oder zytologische Untersuchungen in der Schwangerschaft nicht erforderlich.	EK	

## 6.1 Vorgehen bei CIN 2/3 oder ACIS in der Schwangerschaft

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
15.5.	Während einer Schwangerschaft soll bei einer CIN 2/3 oder einem ACIS keine operative Therapie erfolgen, wenn das Vorliegen eines invasiven Karzinoms mit hoher Sicherheit ausgeschlossen wurde.	EK	
15.6.	Während einer Schwangerschaft sollen bei einer CIN 2/3 oder einem ACIS kolposkopische Kontrollen erfolgen. Das Intervall sollte 3 Monate betragen.	EK	
15.7.	Nur wenn in der Schwangerschaft ein invasives Karzinom durch Zytologie, Kolposkopie und Biopsie nicht mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden kann, besteht die Indikation zur histologischen Abklärung durch ein Exzisionsverfahren.	EK	

## 6.2 Geburtsmodus bei CIN 2/3

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
15.8.	Das Vorliegen einer CIN 2/3 soll keinen Einfluss auf die Entscheidungsfindung hinsichtlich des Geburtsmodus haben.	EK	

## 6.3 Geburtshilfliche Komplikationen nach CIN-Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
15.9.	Exzisionsverfahren in der Schwangerschaft sind mit erheblichen geburtshilflichen Risiken wie Frühgeburt assoziiert. Vorangegangene Exzisionsverfahren sind auch für nachfolgende Schwangerschaften mit diesen Risiken assoziiert.	EK	
15.10.	Da die Messerkonisation mit dem höchsten geburtshilflichen Risiko assoziiert ist, soll sie bei Frauen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung nicht durchgeführt werden.	EK	

## 7 Nachbetreuung

### 7.1 HPV-Test und Zytologie in der Nachbetreuung nach Therapie einer CIN

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
16.1.	In der Nachbetreuung nach Therapie einer CIN/ACIS soll eine kombinierte Untersuchung mit HPV-Test und Zytologie durchgeführt werden.	⊕⊕⊕⊕ A	[131 – 146]
16.2.	Bei auffälligen Befunden (mindestens 1 Testverfahren positiv) sollte eine differenzierte Kolposkopie durchgeführt werden.	⊕⊕⊕⊕ B	[131 – 146]

#### 7.1.1 Zeitpunkt und Dauer der Nachbetreuung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
16.3.	Die kombinierte Nachbetreuungsuntersuchung mit HPV-Test und Zytologie sollte 6, 12 und 24 Monate nach Therapie erfolgen. Bei unauffälligen Befunden soll die Patientin weiterhin an den Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen.	EK	

### 7.2 Stellenwert der Biomarker in der Nachbetreuung nach CIN-Therapie

#### 7.2.1 Absetzungsrand als Prädiktor für ein Rezidiv einer therapierten CIN-Läsion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
16.4.	In der Nachbetreuung nach Therapie einer CIN/ACIS soll eine kombinierte Untersuchung mit HPV-Test und Zytologie durchgeführt werden.	⊕⊕⊕⊕	[134 – 136, 147 – 152]

## 7.2.2 Weitere Biomarker als Prädiktoren für ein Rezidiv einer therapierten CIN-2/3-Läsion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
16.5.	Biomarker (5-HPV-Typen mRNA, HPV-typenspezifische Persistenz) sollen in der Nachbetreuung von therapierten CIN-2/3-Läsionen nicht eingesetzt werden.	⊕⊕⊕⊕ A	[134, 137, 151, 153–157]

## 8 Komplementäre, alternative und integrative Medizin

### 8.1 Alternativmedizinische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
17.1.	Eine alternativmedizinische Diagnostik bei der Erkennung von Zervixdysplasien oder einer Disposition dazu soll nicht eingesetzt werden.	EK	

### 8.2 Alternativmedizinische Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
17.2.	Die alternativmedizinische Therapie von Dysplasien sollte abgelehnt werden.	EK	

### 8.3 Komplementärmedizinische Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
17.3.	Komplementärmedizinische Behandlungsempfehlungen lassen sich aufgrund des Mangels an aussagekräftigen Studien nicht aussprechen.	EK	

## 9 Aufklärung und Information, Umgang mit psychischer Belastung

### 9.1 Aufklärung und Information von Teilnehmerinnen an der Zervixkarzinomfrüherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
18.1.	Bei der Aufklärung von Teilnehmerinnen an der Früherkennung des Zervixkarzinoms sollen folgende Aspekte berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erklärung der Krankheit,</li> <li>▪ natürlicher Infektionsverlauf bei HPV und der assoziierten Zellveränderungen,</li> <li>▪ die verschiedenen HPV-Typen,</li> <li>▪ Risikofaktoren für das Zervixkarzinom,</li> <li>▪ Auswirkung auf Partner,</li> <li>▪ Beschreibung der Früherkennungsmaßnahme,</li> <li>▪ Angaben zu Nutzen und Schaden der Früherkennungsmaßnahme,</li> <li>▪ Angaben zur Qualität der Früherkennungsmaßnahme.</li> </ul>	EK	

### 9.2 Aufklärung über die Diagnose, Behandlungsmöglichkeiten und Nachbetreuung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
18.2.	Aufklärungsinhalte für Frauen mit abklärungsbedürftigem Screeningbefund sollen folgende Erläuterung enthalten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Befundergebnisse</li> <li>▪ Differenzialdiagnostik</li> <li>▪ Therapieoptionen</li> <li>▪ angestrebte Behandlungsziele</li> <li>▪ Dauer und die Durchführung der einzelnen Therapiemaßnahmen</li> <li>▪ Notwendigkeit zur Nachbetreuung</li> </ul>	EK	

## 10 Kosteneffektivität

Nr.	Empfehlungen/Statements	GRADE	Quellen
19.1.	Ein HPV-basiertes Screening alle 3 Jahre besitzt ein relativ günstiges Schaden-Nutzen-Verhältnis. Es erzeugt im Vergleich zum jährlichen zytologischen Screening einen vergleichbaren erwarteten Nutzen bei geringerem erwarteten Schaden (z. B. operative Eingriffe, Kolposkopien, psychische Belastung durch auffällige Befunde und Nachfolgeuntersuchungen).	⊕⊕⊕⊕	[s. Leitlinienreport und Evidenzbericht]
19.2.	Ein HPV-basiertes Screening mit Intervallen von 3–5 Jahren ist in Deutschland als kosteneffektiv zu bewerten. HPV-basierte Screeningverfahren mit Intervallen von 2 Jahren haben ein ungünstigeres Kosteneffektivitätsverhältnis. Screeningverfahren mit jährlichen Intervallen erhöhen deutlich die Kosten, ohne einen maßgeblichen Zusatznutzen zu generieren.	⊕⊕⊕⊕	[158]

### Interessenkonflikt

Siehe Leitlinienreport: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-027OLm\\_Praevention\\_Zervixkarzinom\\_2018-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-027OLm_Praevention_Zervixkarzinom_2018-01.pdf)

### Literatur

- Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401–406
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2012. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>; Stand: 10.11.2015
- Manos MM, Kinney WK, Hurley LB et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999; 281: 1605–1610
- Bergeron C, Jeannel D, Poveda J et al. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstet Gynecol* 2000; 95 (6 Pt 1): 821–827
- Lytwyn A, Sellors JW, Mahony JB et al. Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial. HPV Effectiveness in Lowgrade Paps (HELP) Study No. 1 Group. *CMAJ* 2000; 163: 701–707
- Shlay JC, Dunn T, Byers T et al. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 410–416
- Morin C, Bairati I, Bouchard C et al. Managing atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears. *J Reprod Med* 2001; 46: 799–805
- Rebello G, Hallam N, Smart G et al. Human papillomavirus testing and the management of women with mildly abnormal cervical smears: an observational study. *BMJ* 2001; 322: 893–894
- Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: Baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 293–299
- Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002; 288: 1749–1757
- Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ et al. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2011; 15: 180–188
- Cuzick J, Szarewski A, Cubie H et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003; 362: 1871–1876
- Guyot A, Karim S, Kyi MS et al. Evaluation of adjunctive HPV testing by Hybrid Capture II in women with minor cytological abnormalities for the diagnosis of CIN2/3 and cost comparison with colposcopy. *BMC Infect Dis* 2003; 3: 23
- Lonky NM, Felix JC, Naidu YM et al. Triage of atypical squamous cells of undetermined significance with hybrid capture II: colposcopy and histologic human papillomavirus correlation. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 481–489
- Ordi J, Puig-Tintore LM, Torne A et al. [Contribution of high risk human papillomavirus testing to the management of premalignant and malignant lesions of the uterine cervix]. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 441–445
- Wensveen C, Kagie M, Veldhuizen R et al. Detection of cervical intraepithelial neoplasia in women with atypical squamous or glandular cells of undetermined significance cytology: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 883–889
- Andersson S, Dillner L, Elfgrén K et al. A comparison of the human papillomavirus test and Papanicolaou smear as a second screening method for women with minor cytological abnormalities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 996–1000
- Dalla Palma P, Pojer A, Giraldo S. HPV triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance: a 3-year experience in an Italian organized programme. *Cytopathology* 2005; 16: 22–26
- Davis-Devine S, Day SJ, Freund GG. Test performance comparison of inform HPV and hybrid capture 2 high-risk HPV DNA tests using the Sure-Path liquid-based Pap test as the collection method. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 24–30
- Giovannelli L, Capra G, Lama A et al. Atypical squamous cells of undetermined significance-favour reactive compared to atypical squamous cells of undetermined significance-favour dysplasia: association with cervical intraepithelial lesions and human papillomavirus infection. *J Clin Virol* 2005; 33: 281–286
- Nieh S, Chen SF, Chu TY et al. Is p 16(INK4A) expression more useful than human papillomavirus test to determine the outcome of atypical squamous cells of undetermined significance-categorized Pap smear? A comparative analysis using abnormal cervical smears with follow-up biopsies. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 35–40
- Bergeron C, Cas F, Fagnani F et al. [Assessment of human papillomavirus testing on liquid-based Cyto-screen system for women with atypical squamous cells of undetermined significance. Effect of age]. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34: 312–316
- Holladay EB, Logan S, Arnold J et al. A comparison of the clinical utility of p16(INK4a) immunolocalization with the presence of human papillomavirus by hybrid capture 2 for the detection of cervical dysplasia/neoplasia. *Cancer* 2006; 108: 451–461

- [24] Kelly D, Kincaid E, Fansler Z et al. Detection of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions from cytologic samples using a novel immunocytochemical assay (ProEx C). *Cancer* 2006; 108: 494–500
- [25] Kiatpongsan S, Niruthisard S, Mutirangura A et al. Role of human papillomavirus DNA testing in management of women with atypical squamous cells of undetermined significance. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 262–265
- [26] Monsonego J, Pintos J, Semaille C et al. Human papillomavirus testing improves the accuracy of colposcopy in detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 591–598
- [27] Ronco G, Cuzick J, Segnan N et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007; 43: 476–480
- [28] De Francesco MA, Gargiulo F, Schreiber C et al. Comparison of the AMPLICOR human papillomavirus test and the hybrid capture 2 assay for detection of high-risk human papillomavirus in women with abnormal PAP smear. *J Virol Methods* 2008; 147: 10–17
- [29] Monsonego J, Pollini G, Evrard MJ et al. Detection of human papillomavirus genotypes among high-risk women: a comparison of hybrid capture and linear array tests. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 521–527
- [30] Siddiqui MT, Hornaman K, Cohen C et al. ProEx C immunocytochemistry and high-risk human papillomavirus DNA testing in papanicolaou tests with atypical squamous cell (ASC-US) cytology: correlation study with histologic biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1648–1652
- [31] Szarewski A, Ambroisine L, Cadman L et al. Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 3033–3042
- [32] Cattani P, Zannoni GF, Ricci C et al. Clinical performance of human papillomavirus E6 and E7 mRNA testing for high-grade lesions of the cervix. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3895–3901
- [33] Silverloo I, Andrae B, Wilander E. Value of high-risk HPV-DNA testing in the triage of ASCUS. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 1006–1010
- [34] Del Mistro A, Frayle-Salamanca H, Trevisan R et al. Triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US): results of an Italian multicentric study. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 77–81
- [35] Denton KJ, Bergeron C, Klement P et al. The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs. HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 12–21
- [36] Halfon P, Benmoura D, Agostini A et al. Stepwise algorithm combining HPV high-risk DNA-based assays and RNA-based assay for high grade CIN in women with abnormal smears referred to colposcopy. *Cancer Biomark* 2010; 7: 133–139
- [37] Alameda F, Pijuan L, Lloveras B et al. The value of p16 in ASCUS cases: a retrospective study using frozen cytologic material. *Diagn Cytopathol* 2011; 39: 110–114
- [38] Belinson JL, Wu R, Belinson SE et al. A population-based clinical trial comparing endocervical high-risk HPV testing using hybrid capture 2 and Cervista from the SHENCAST II Study. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 790–795
- [39] Clad A, Reuschenbach M, Weinschenk J et al. Performance of the Aptima high-risk human papillomavirus mRNA assay in a referral population in comparison with Hybrid Capture 2 and cytology. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1071–1076
- [40] Dufresne S, Sauthier P, Mayrand MH et al. Human papillomavirus (HPV) DNA triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance with Amplicor HPV and Hybrid Capture 2 assays for detection of high-grade lesions of the uterine cervix. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 48–53
- [41] Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *Int J Cancer* 2011; 129: 691–701
- [42] Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D et al. Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 557–564
- [43] Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ et al. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Cancer Cytopathol* 2011; 119: 158–166
- [44] Stoler MH, Wright TC jr., Sharma A et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 468–475
- [45] Szarewski A, Mesher D, Cadman L et al. Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: the Predictors 2 study. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1867–1873
- [46] Alaghebandan R, Fontaine D, Bentley J et al. Performance of ProEx C and PreTect HPV-Proofer E6/E7 mRNA tests in comparison with the hybrid capture 2 HPV DNA test for triaging ASCUS and LSIL cytology. *Diagn Cytopathol* 2013; 41: 767–775
- [47] Oliveira A, Verdasca N, Pista A. Use of the NucliSENS EasyQ HPV assay in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *J Med Virol* 2013; 85: 1235–1241
- [48] Denise Zielinski G, Snijders PJF, Rozendaal L et al. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 2001; 195: 300–306
- [49] Chen HS, Su TH, Yang YC et al. Human Papillomavirus Testing (Hybrid Capture li) to Detect High-Grade Cervical intraepithelial Neoplasia in Women with Mildly Abnormal Papanicolaou Results. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 44: 252–257
- [50] Cuschieri KS, Graham C, Moore C et al. Human Papillomavirus testing for the management of low-grade cervical abnormalities in the UK—Influence of age and testing strategy. *J Clin Virol* 2007; 38: 14–18
- [51] You K, Liang X, Qin F et al. High-risk human papillomavirus DNA testing and high-grade cervical intraepithelial lesions. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 141–144
- [52] Huang S, Erickson B, Tang N et al. Clinical performance of Abbott Real-Time High Risk HPV test for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal cytology. *J Clin Virol* 2009; 45 (Suppl. 1): S19–S23
- [53] Lee JK, Kim MK, Song SH et al. Comparison of Human Papillomavirus Detection and Typing by Hybrid Capture 2, Linear Array, DNA Chip, and Cycle Sequencing in Cervical Swab Samples. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 266–272
- [54] Edgerton N, Cohen C, Siddiqui MT. Evaluation of CINtec PLUS® testing as an adjunctive test in ASC-US diagnosed SurePath® preparations. *Diagn Cytopathol* 2013; 41: 35–40
- [55] Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4154–4162
- [56] Loghavi S, Walts AE, Bose S. CINtec® PLUS dual immunostain: a triage tool for cervical pap smears with atypical squamous cells of undetermined significance and low grade squamous intraepithelial lesion. *Diagn Cytopathol* 2013; 41: 582–587
- [57] Lee NW, Kim D, Park JT et al. Is the human papillomavirus test in combination with the Papanicolaou test useful for management of patients with diagnoses of atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions? *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1453–1457
- [58] Pretorius RG, Peterson P, Novak S et al. Comparison of two signal-amplification DNA tests for high-risk HPV as an aid to colposcopy. *J Reprod Med* 2002; 47: 290–296

- [59] Sherman ME, Schiffman M, Cox JT et al. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 102–107
- [60] Meyer JL, Hanlon DW, Andersen BT et al. Evaluation of p16INK4a expression in ThinPrep cervical specimens with the CINtec p16INK4a assay: correlation with biopsy follow-up results. *Cancer* 2007; 111: 83–92
- [61] Castle PE, Fetterman B, Thomas Cox J et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 76–84
- [62] Halford JA, Batty T, Boost T et al. Comparison of the sensitivity of conventional cytology and the ThinPrep Imaging System for 1,083 biopsy confirmed high-grade squamous lesions. *Diagn Cytopathol* 2010; 38: 318–326
- [63] Voss JS, Kipp BR, Campion MB et al. Assessment of fluorescence in situ hybridization and hybrid capture 2 analyses of cervical cytology specimens diagnosed as low grade squamous intraepithelial lesion for the detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Anal Quant Cytol Histol* 2010; 32: 121–130
- [64] Wu R, Belinson SE, Du H et al. Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 1411–1414
- [65] Heider A, Austin RM, Zhao C. HPV test results stratify risk for histopathologic follow-up findings of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia in women with low-grade squamous intra-epithelial lesion Pap results. *Acta Cytol* 2011; 55: 48–53
- [66] Levi AW, Harigopal M, Hui P et al. Use of high-risk human papillomavirus testing in patients with low-grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer Cytopathol* 2011; 119: 228–234
- [67] Tsoumpou I, Valasoulis G, Founta C et al. High-risk human papillomavirus DNA test and p16(INK4a) in the triage of LSIL: a prospective diagnostic study. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 49–53
- [68] Ziemke P, Marquardt K. [Immunocytochemistry of p16(INK4a) and Ki-67 as adjunctive method for routine gynecological cytology of mild and moderate dysplasia]. *Pathologie* 2013; 34: 323–328
- [69] Waldstrom M, Christensen RK, Ornskov D. Evaluation of p16(INK4a)/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytopathol* 2013; 121: 136–145
- [70] Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 765–774
- [71] Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 547–555
- [72] Carozzi F, Confortini M, Palma PD et al. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 937–945
- [73] Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 168–176
- [74] Kitchener HC, Almonte M, Gilham C et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess (Rockv)* 2009; 13: 1–150, iii–iv
- [75] Naucler P, Ryd W, Törnberg S et al. Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 88–99
- [76] Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: Final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 78–88
- [77] Dijkstra MG, van Niekerk D, Rijkaart DC et al. Primary hrHPV DNA Testing in Cervical Cancer Screening: How to Manage Screen-Positive Women? A POBASCAM Trial Substudy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 55–63
- [78] Leinonen MK, Anttila A, Malila N et al. Type- and age-specific distribution of human papillomavirus in women attending cervical cancer screening in Finland. *Br J Cancer* 2013; 109: 2941–2950
- [79] Castle PE, Stoler MH, Wright TC jr. et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 880–890
- [80] Black ME, Yamada J, Mann V. A systematic literature review of the effectiveness of community-based strategies to increase cervical cancer screening. *Can J Public Health* 2002; 93: 386–393
- [81] Camilloni L, Ferroni E, Cendales BJ et al. Methods to increase participation in organised screening programs: a systematic review. *BMC Public Health* 2013; 13: 464
- [82] Ferroni E, Camilloni L, Jimenez B et al. How to increase uptake in oncologic screening: a systematic review of studies comparing population-based screening programs and spontaneous access. *Prev Med* 2012; 55: 587–596
- [83] Tseng DS, Cox E, Plane MB et al. Efficacy of patient letter reminders on cervical cancer screening: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 563–568
- [84] Stone EG, Morton SC, Hulscher ME et al. Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 136: 641–651
- [85] Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J et al. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: An effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2007; 120: 1505–1510
- [86] Gök M, Heideman DA, van Kemenade FJ et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ* 2010; 340: c1040
- [87] Castle PE, Rausa A, Walls T et al. Comparative community outreach to increase cervical cancer screening in the Mississippi Delta. *Prev Med* 2011; 52: 452–455
- [88] Giorgi-Rossi P, Marsili LM, Camilloni L et al. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomised controlled trial (ISRCTN96071600). *Br J Cancer* 2011; 104: 248–254
- [89] Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A et al. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): A community-based randomised controlled trial. *The Lancet* 2011; 378: 1868–1873
- [90] Szarewski A, Cadman L, Mesher D et al. HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attenders for cervical screening – a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2011; 104: 915–920
- [91] Virtanen A, Nieminen P, Luostarinen T et al. Self-sample HPV tests as an intervention for nonattendees of cervical cancer screening in Finland: a randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1960–1969
- [92] Gok M, van Kemenade FJ, Heideman DA et al. Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. *Int J Cancer* 2012; 130: 1228–1235



- [93] Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O et al. Comparison of use of vaginal HPV self-sampling and offering flexible appointments as strategies to reach long-term non-attending women in organized cervical screening. *J Clin Virol* 2013; 58: 155–160
- [94] Sancho-Garnier H, Tamalet C, Halfon P et al. HPV self-sampling or the Pap-smear: A randomized study among cervical screening nonattenders from lower socioeconomic groups in France. *Int J Cancer* 2013; 133: 2681–2687
- [95] Morrison EAB, Goldberg GL, Hagan RJ et al. Self-administered home cervicovaginal lavage: A novel tool for the clinical-epidemiologic investigation of genital human papillomavirus infections. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 104–107
- [96] Hillemanns P, Kimmig R, Hüttemann U et al. Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet* 1999; 354: 1970
- [97] Sellors JW, Lorincz AT, Mahony JB et al. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *CMAJ* 2000; 163: 513–518
- [98] Wright TC jr., Denny L, Kuhn L et al. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000; 283: 81–86
- [99] Belinson J, Qiao YL, Pretorius R et al. Shanxi province cervical cancer screening study: A cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 439–444
- [100] Lorenzato FR, Singer A, Ho L et al. Human papillomavirus detection for cervical cancer prevention with polymerase chain reaction in self-collected samples. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 962–968
- [101] Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, Van den Brule AJC et al. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol* 2002; 55: 435–439
- [102] Garcia F, Barker B, Santos C et al. Cross-sectional study of patient- and physician-collected cervical cytology and human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 266–272
- [103] Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A et al. Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 505–512
- [104] Brink AATP, Meijer CJLM, Wiegerinck MAHM et al. High concordance of results of testing for human papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2518–2523
- [105] Daponte A, Pournaras S, Mademtzis I et al. Evaluation of HPV 16 PCR detection in self- compared with clinician-collected samples in women referred for colposcopy. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 463–466
- [106] Girianelli VR, Thuler LCS, Szklo M et al. Comparison of human papillomavirus DNA tests, liquid-based cytology and conventional cytology for the early detection of cervix uteri cancer. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15: 504–510
- [107] Holanda F jr., Castelo A, Veras TM et al. Primary screening for cervical cancer through self sampling. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95: 179–184
- [108] Seo SS, Song YS, Kim JW et al. Good correlation of HPV DNA test between self-collected vaginal and clinician-collected cervical samples by the oligonucleotide microarray. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 67–73
- [109] Szarewski A, Cadman L, Mallett S et al. Human papillomavirus testing by self-sampling: Assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. *J Med Screen* 2007; 14: 34–42
- [110] Qiao YL, Sellors JW, Eder PS et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol* 2008; 9: 929–936
- [111] Bhatla N, Dar L, Patro AR et al. Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? *Cancer Epidemiol* 2009; 33: 446–450
- [112] Balasubramanian A, Kulasingam SL, Baer A et al. Accuracy and cost-effectiveness of cervical cancer screening by high-risk human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14: 185–195
- [113] Gustavsson I, Sanner K, Lindell M et al. Type-specific detection of high-risk human papillomavirus (HPV) in self-sampled cervicovaginal cells applied to FTA elute cartridge. *J Clin Virol* 2011; 51: 251–254
- [114] Taylor S, Wang C, Wright TC et al. A comparison of human papillomavirus testing of clinician-collected and self-collected samples during follow-up after screen-and-treat. *Int J Cancer* 2011; 129: 879–886
- [115] Twu NF, Yen MS, Lau HY et al. Type-specific human papillomavirus DNA testing with the genotyping array: A comparison of cervical and vaginal sampling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156: 96–100
- [116] Wikström I, Lindell M, Sanner K et al. Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: A randomised study. *Br J Cancer* 2011; 105: 337–339
- [117] Belinson JL, Du H, Yang B et al. Improved sensitivity of vaginal self-collection and high-risk human papillomavirus testing. *Int J Cancer* 2012; 130: 1855–1860
- [118] Dijkstra MG, Heideman DAM, van Kemenade FJ et al. Brush-based self-sampling in combination with GP5+/6+-PCR-based hrHPV testing: High concordance with physician-taken cervical scrapes for HPV genotyping and detection of high-grade CIN. *J Clin Virol* 2012; 54: 147–151
- [119] Longatto-Filho A, Naud P, Derchain SFM et al. Performance characteristics of Pap test, VIA, VILI, HR-HPV testing, cervicography, and colposcopy in diagnosis of significant cervical pathology. *Virchows Archiv* 2012; 460: 577–585
- [120] Van Baars R, Bosgraaf RP, Ter Harmsel BWA et al. Dry storage and transport of a cervicovaginal self-sample by use of the Evalyn Brush, providing reliable human papillomavirus detection combined with comfort for women. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3937–3943
- [121] Zhao FH, Lewkowitz AK, Chen F et al. Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA test as a cervical cancer primary screening method. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 178–188
- [122] Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O et al. Vaginal self-sampling without preservative for human papillomavirus testing shows good sensitivity. *J Clin Virol* 2013; 56: 52–56
- [123] Geraets DT, van Baars R, Alonso I et al. Clinical evaluation of high-risk HPV detection on self-samples using the indicating FTA-elute solid-carrier cartridge. *J Clin Virol* 2013; 57: 125–129
- [124] Guan Y, Gravitt PE, Howard R et al. Agreement for HPV genotyping detection between self-collected specimens on a FTA cartridge and clinician-collected specimens. *J Virol Methods* 2013; 189: 167–171
- [125] Jentschke M, Lange V, Soergel P et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for p16INK4a – A new triage test for the detection of cervical intraepithelial neoplasia? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 160–164
- [126] Jentschke M, Soergel P, Hillemanns P. Evaluation of a multiplex real time PCR assay for the detection of human papillomavirus infections on self-collected cervicovaginal lavage samples. *J Virol Methods* 2013; 193: 131–134
- [127] Nieves L, Enerson CL, Belinson S et al. Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 513–518
- [128] World Health Organization. WHO Guidelines for Treatment of cervical intraepithelial Neoplasia 2–3 and Adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, large Loop Excision of the Transformation Zone, and Cold Knife Conization. Geneva: World Health Organization; 2014



- [129] Massad LS, Einstein MH, Huh WK et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17 (5 Suppl. 1): S1–S27
- [130] Luesley D, Leeson S. Colposcopy and programme management Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. 2010; 2: [NHSCSP Publication No 20]. Online: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/436873/nhscsp20.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/436873/nhscsp20.pdf); Stand: 15.01.2016
- [131] Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2–3. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 631–636
- [132] Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF et al. Cervical Intraepithelial Neoplasia Outcomes After Treatment: Long-term Follow-up From the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 721–728
- [133] Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ* 2014; 348: f7361
- [134] Tropé A, Jonassen CM, Sjøborg KD et al. Role of high-risk human papillomavirus (HPV) mRNA testing in the prediction of residual disease after conisation for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 257–262
- [135] Ryu A, Nam K, Kwak J et al. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 217–225
- [136] Verguts J, Bronselaer B, Donders G et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG* 2006; 113: 1303–1307
- [137] Kang WD, Oh MJ, Kim SM et al. Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 72.e1–72.e6
- [138] Cecchini S, Carozzi F, Confortini M et al. Persistent human papilloma virus infection as an indicator of risk of recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by the loop electrosurgical excision procedure. *Tumori* 2004; 90: 225–228
- [139] Ang C, Mukhopadhyay A, Burnley C et al. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. *BJOG* 2011; 118: 685–692
- [140] Flannely G, Bolger B, Fawzi H et al. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG* 2001; 108: 1025–1030
- [141] Prato B, Ghelardi A, Gadducci A et al. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 90–94
- [142] Castle PE, Schiffman M, Herrero R et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005; 191: 1808–1816
- [143] Aerssens A, Claeys P, Garcia A et al. Natural history and clearance of HPV after treatment of precancerous cervical lesions. *Histopathology* 2008; 52: 381–386
- [144] Sarian LO, Derchain SF, Pitta Dda R et al. Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *J Clin Virol* 2004; 31: 270–274
- [145] Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007; 335: 1077
- [146] Jeong NH, Lee NW, Kim HJ et al. High-risk human papillomavirus testing for monitoring patients treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 706–711
- [147] Chua KL, Hjerpe A. Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 108–113
- [148] Houfflin Debarge V, Collinet P, Vinatier D et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 587–592
- [149] Chao A, Lin CT, Hsueh S et al. Usefulness of human papillomavirus testing in the follow-up of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1046–1051
- [150] Fambrini M, Penna C, Pieralli A et al. PCR detection rates of high risk human papillomavirus DNA in paired self-collected urine and cervical scrapes after laser CO2 conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 59–64
- [151] Aerssens A, Claeys P, Beerens E et al. Prediction of recurrent disease by cytology and HPV testing after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cytopathology* 2009; 20: 27–35
- [152] Torné A, Fusté P, Rodríguez-Carunchio L et al. Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: a pilot study. *BJOG* 2013; 120: 392–399
- [153] Persson M, Brismar Wendel S, Ljungblad L et al. High-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA and L1 DNA as markers of residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Oncol Rep* 2012; 28: 346–352
- [154] Tinelli A, Guido M, Zizza A et al. The mRNA-HPV test utilization in the follow up of HPV related cervical lesions. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 1458–1465
- [155] Kreimer AR, Guido RS, Solomon D et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 908–914
- [156] Brismar S, Johansson B, Borjesson M et al. Follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by human papillomavirus genotyping. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 17.e1–17.e8
- [157] Heymans J, Benoy IH, Poppe W et al. Type-specific HPV genotyping improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *International journal of cancer. Int J Cancer* 2011; 129: 903–909
- [158] Sroczynski G, Siebert U. Evidence Report: Decision Analysis to evaluate Benefits, Harms and Cost-effectiveness of different cervical Cancer Screening Strategies to inform the S3 clinical Guideline “Prevention of Cervical Cancer” in the Context of the German Health Care System. Hall i.T., Austria: UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology; 2015

## Leitlinienprogramm

### Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften



#### Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften  
Hausvogteiplatz 12, DE-10117 Berlin  
info@dggg.de  
<http://www.dggg.de/>

#### Präsident der DGGG

Prof. Dr. med. Anton Scharl  
Direktor der Frauenkliniken  
Klinikum St. Marien Amberg  
Mariahilfbergweg 7, DE-92224 Amberg  
Kliniken Nordoberpfalz AG  
Söllnerstraße 16, DE-92637 Weiden

#### DGGG-Leitlinienbeauftragte

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann  
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik  
Universitätsstraße 21–23, DE-91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin  
Kirrberger Straße, Gebäude 9, DE-66421 Homburg

#### Leitlinienkoordination

Dr. med. Paul Gaß, Dr. med. Gregor Olmes, Christina Meixner  
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik  
Universitätsstraße 21–23, DE-91054 Erlangen  
fk-dggg-leitlinien@uk-erlangen.de  
<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen>



#### Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Frankgasse 8, AT-1090 Wien  
stephanie.leutgeb@oeggg.at  
<http://www.oeggg.at>

#### Präsidentin der OEGGG

Prof. Dr. med. Petra Kohlberger  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien  
Währinger Gürtel 18–20, AT-1090 Wien

#### OEGGG-Leitlinienbeauftragte

Prof. Dr. med. Karl Tamussino  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz  
Auenbruggerplatz 14, AT-8036 Graz

Prof. Dr. med. Hanns Helmer  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien  
Währinger Gürtel 18–20, AT-1090 Wien



#### Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Gynécologie Suisse SGGG  
Altenbergstraße 29, Postfach 6, CH-3000 Bern 8  
sekretariat@sggg.ch  
<http://www.sggg.ch/>

#### Präsident der SGGG

Dr. med. David Ehm  
FMH für Geburtshilfe und Gynäkologie  
Nägelligasse 13, CH-3011 Bern

#### SGGG-Leitlinienbeauftragte

Prof. Dr. med. Daniel Surbek  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
Geburtshilfe und feto-maternale Medizin  
Inselspital Bern  
Effingerstraße 102, CH-3010 Bern

Prof. Dr. med. René Hornung  
Kantonsspital St. Gallen, Frauenklinik  
Rorschacher Straße 95  
CH-9007 St. Gallen