

FORUM

Das offizielle Magazin der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Elektronischer Sonderdruck für K.U. Petry

Ein Service von Springer Medizin

FORUM 2015 · 30:34–37 · DOI 10.1007/s12312-015-1260-1

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

K.U. Petry

Risikoadaptiertes Screening für eine bessere Prävention des Zervixkarzinoms

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Risikoadaptiertes Screening für eine bessere Prävention des Zervixkarzinoms

Das Zervixkarzinom wird in Industrieländern nicht mehr als große Bedrohung wahrgenommen, in Deutschland ist dieser Tumor mit ungefähr 5000 Neuerkrankungen relativ selten. Eine aktuelle Untersuchung zur globalen Last durch Krebserkrankungen ergab dagegen, dass außer Brustkrebs kein anderes Karzinom zu so viel Verlust an Lebensjahren und Lebensqualität bei Frauen führt wie das Zervixkarzinom. In weiten Teilen der Dritten Welt steht das Zervixkarzinom sogar auf Platz 1 dieser negativen Statistik [1]. Der deutliche Rückgang der Neuerkrankungen an Gebärmutterhalskrebs in Ländern mit Vorsorgeprogrammen belegt deren Effizienz. Im Weiteren soll dies detailliert dargestellt und ein Ausblick auf ein optimiertes Präventionsprogramm gegeben werden.

Kein anderes Karzinom bietet so gute Chancen für eine primäre und sekundäre Prävention wie das Zervixkarzinom. Grundlage für den effektiven Schutz vor einer Erkrankung an Gebärmutterhalskrebs sowohl durch Impfung als auch durch Vorsorgeuntersuchungen ist seine monokausale, sehr langsame Genese. Von exotischen Ausnahmen abgesehen kann ein Zervixkarzinom nur als Folge einer chronischen Infektion mit bestimmten

humanen Papillomaviren (HPV) entstehen. Die Genese braucht vom initialen HPV-Infekt über die chronische Infektion mit Ausbildung von Krebsvorstufen bis zur Entstehung eines invasiven Tumors meist Jahrzehnte, die minimale Latenzzeit scheint bei ungefähr 7 Jahren zu liegen [2, 3]. Die Entstehung von hochgradigen Vorstufen und Gebärmutterhalskrebs geht fast ausschließlich von der HPV-Infektion einer kleinen Zellpopulation („squamocolumnar junction cells“, SCJ-Zellen) in der Epithelgrenze zwischen Gebärmutterhals und Gebärmuttermund aus. Die hohe Anfälligkeit der in diesem Übergangsbereich lokalisierten „embryonalen Zellen“ für eine HPV-induzierte Karzinogenese erklärt, dass Zervixkarzinome so sehr viel häufiger sind als primäre Karzinome der Vagina, obwohl die HPV-Exposition für Vagina und Zervix identisch ist [4]. Bei Stellung der Diagnose Gebärmutterhalskrebs sind die Patientinnen im Durchschnitt gut 50 Jahre alt, jünger als bei jedem anderen Karzinom. Im Gegensatz zu Prostata-, Endometrium- oder Brustkrebs finden sich nur wenige klinisch inapparente Zervixkarzinome. Während die Entstehung dieses Karzinoms sich über einen langen Zeitraum hinzieht, ist der klinische Verlauf des invasiven Gebärmutterhalskrebses ohne Therapie typischerweise fulminant mit einer hohen Mortalitätsrate [5].

Der Wirkmechanismus der Sekundärprävention oder Krebsvorsorge ist die Entdeckung von Krebsvorstufen und deren operative Entfernung. Hierdurch wird der natürliche Zyklus der Karzinogenese unterbrochen und die Entstehung des Zervixkarzinoms aktiv verhindert. Bei vollständiger Entfernung der Vorstufe und der SCJ-Zellen besteht nachfolgend quasi kein Risiko mehr für die Entstehung eines Gebärmutterhalskarzinoms [6]. Damit unterscheidet sich die Sekundärprävention des Zervixkarzinoms grundlegend von der Früherkennung etwa beim Mamma- und Prostatakarzinom, die lediglich auf eine Reduktion der Krebsmortalität zielt. Möglich ist eine Detektion der Präkanzerosen des Zervixkarzinoms durch die vor 40 Jahren eingeführte zytologische Früherkennung, noch effektiver gelingt die Prävention durch ein organisiertes HPV-Screening bei Frauen ab 30 Jahren.

Zytologische Früherkennung

In den meisten Industrieländern, die zytologiebasierte Vorsorgeprogramme eingeführt haben, ist es zu einem deutlichen Rückgang der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms gekommen, während in Ländern ohne Vorsorge keine Änderungen eingetreten sind. Ohne Vorsorge beträgt das Lebensrisiko für die Erkrankung am Zervixkarzinom 3–5% [7], in manchen Regionen sogar mehr als 6,5% [5], dagegen gibt das Robert Koch-Institut für Deutschland nur ein Risiko von 0,9% an. Formal fehlt für die Effektivität des Zytologiescreenings ein hohes Evidenzniveau (Level I). Dennoch

Autor



Prof. Dr. K.U. Petry

Frauenklinik
Klinikum Wolfsburg

» Das invasive Zervixkarzinom verläuft unbehandelt klinisch fulminant

belegen gute Kohortenstudien überzeugend den Erfolg des zytologischen Screenings. So erfolgte in New Mexico bereits in den 1960er Jahren die Einführung des Vorsorgeprogramms für die weiße Bevölkerungsmehrheit; erst 10 bis 15 Jahre später wurde das Programm auf die in der gleichen Region lebenden Hispanics und mit nochmaliger Verzögerung auf Indianerinnen ausgedehnt. Alle drei Bevölkerungsgruppen wiesen vor Einführung des Programms eine ähnlich hohe Inzidenz von 20–30/100.000 Frauen auf. Erst nach Einführung der Früherkennung kam es in allen drei Gruppen zeitversetzt im Lauf von 20 Jahren zur Senkung der Inzidenz auf 10/100.000 Frauen. Dieser zeitversetzte Effekt lässt sich nur durch die Einführung des Zytologiescreenings erklären [8].

Krebsvorsorge mit HPV-Screening

Angesichts der bereits dargestellten kausalen Rolle von HPV bei der Entstehung des Zervixkarzinoms erschien bereits in den 1990er Jahren der HPV-Nachweis als ein potenziell geeigneter Vorsorgetest. Ein negativer Test sollte für mehrere Jahre jegliches Risiko für die Erkrankung am Zervixkarzinom ausschließen. Die Veröffentlichungen von 6 randomisierten kontrollierten Studien („randomized controlled trials“, RCT) mit mehr als einer Viertelmillion Teilnehmerinnen und Verlaufsbeobachtungen von bis zu 8 Jahren bestätigten neben sehr guten Kohortenstudien auf höchstem Evidenzniveau übereinstimmend, dass mit der HPV-Testung eine bessere Erfassung von Krebsvorstufen gelingt als mit einem zytologischen Screening [9]. Alle RCT wurden unabhängig von Industrieinteressen durchgeführt. Die gemeinsame Metaanalyse von 4 der 6 RCT mit mehr als 176.000 Teilnehmerinnen mit einem akribischen Follow-up der nationalen Krebsregister führte inzwischen zu einer Lancet-Publikation, die eine hochsignifikant bessere Prävention des Zervixkarzinoms belegt [10]. Auch der Nutzenbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) konstatierte eine bessere Effektivität des HPV-Screenings im Vergleich

zur Vorsorge mittels Zytologie, sowohl bei der Detektion echter Krebsvorstufen (CIN 3) als auch bei der Prävention des Zervixkarzinoms.

» Mit der HPV-Testung werden Krebsvorstufen besser erfasst

Die angesichts dieser Datenlage in anderen Ländern, wie den Niederlanden, Schweden und Australien, beschlossene Umstellung auf ein HPV-basiertes Screening löst bei deutschen Zytologen Widerstände aus und führt zu einer teils polemisch geführten Debatte über den Nutzen eines solchen Screenings. Dazu trägt auch die schwer verständliche Terminologie der IQWiG-Bewertungen bei. Erkennt das IQWiG einen Nutzen für eine neue Therapie oder Screeningmethode an, muss der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zuständiges politisches Gremium dies bei seinen Beschlüssen würdigen. Wenn das IQWiG einen Nutzen feststellt, erfolgt eine Unterteilung in 3 Kategorien je nach Qualität der dem IQWiG möglichen Analysen. Die schwächste Kategorie ist „Anzeichen für einen Nutzen“, die zweithöchste „Hinweise für einen Nutzen“ und die höchste „Belege für einen Nutzen“. Für das HPV-Screening wurden Hinweise für einen Nutzen festgestellt, das IQWiG monierte die Heterogenität der RCT und konnte daher vom G-BA gestellte Fragen zum optimalen Screeningintervall und zu anderen Details nicht beantworten. Dennoch ist die Debatte um den Nutzen des HPV-Screenings müßig, da dieser Punkt durch die IQWiG-Empfehlung längst entschieden ist. Vor einer Änderung der bisherigen Vorsorge müssen aber die anderen Fragen zum optimalen Intervall, zum optimalen Test und zur optimalen Diagnostik geklärt werden.

Eine zuverlässige HPV-Testung ist aber nur mit standardisierten Methoden der DNA-Polymerasekettenreaktion (PCR) oder dem Hybrid Capture 2 (HC2, Qiagen) möglich. Nur für diese Verfahren liegen valide Zahlen aus großen Screening-Studien vor; andere, teils im Eigenbau entwickelte Verfahren („homebrewed“) sollten in der Vorsorge nicht verwendet werden [11].

Organisation der Vorsorge

In Europa finden sich zwei unterschiedliche Konzepte zur Organisation der Sekundärprävention. In Skandinavien, den Niederlanden und Großbritannien besteht ein zentral gesteuertes Screening. Teilnehmerinnen werden bisher ab einem Alter von 25 bis 35 Jahren alle 3 bis 5 Jahre zur Vorsorge eingeladen, die Befunde werden zentral registriert und die Abklärung auffälliger Befunde wird entsprechend evidenzbasierter Patiententypen organisiert. Das Screening endet bei einem Alter von 59 bis 65 Jahren. In den übrigen Ländern regeln Gesetze den Anspruch von Frauen auf eine Früherkennung, die Teilnahme muss aber von jeder berechtigten Frau selbst gewünscht und organisiert werden. Die Intervalle zwischen den Früherkennungsuntersuchungen sind in diesen dezentralen Programmen meist kürzer, in Deutschland und einigen anderen Staaten wird immer noch ein jährlicher Vorsorgeabstrich empfohlen.

Management auffälliger Befunde und Interventionen

In Deutschland hängt das Vorgehen bei auffälligen Befunden bisher stark vom Ermessen des betreuenden Gynäkologen ab. Dies resultiert in erheblichem Maße in Übertherapien, aber auch in der Entstehung eigentlich vermeidbarer Karzinome [12, 13]. In organisierten Programmen erfolgt bei auffälligen Vorsorgebefunden mit moderatem Risiko eine Überweisung zur Kolposkopie. Diese ermöglicht eine Visualisierung der oben beschriebenen Epithelgrenze und somit des Entstehungsorts von Krebsvorstufen und Karzinomen. Ein solches Vorgehen vermeidet Fehlbehandlungen und war auch in RCT kosteneffektiv [14].

Die Kolposkopie erfährt seit einigen Jahren eine Entwicklung von einer ärztlichen Kunst hin zu einer standardisierten und evidenzbasierten Methode. Das Management auffälliger Vorsorgebefunde, die histologische Diagnosesicherung und falls erforderlich die minimal-invasiven Therapien sollten möglichst im Rahmen spezialisierter Kolposkopie- oder Dysplasieprechstunden erfolgen. Die

verantwortlichen Ärzte sollten eine fundierte Ausbildung in Kolposkopie nachweisen können und den von der European Federation for Colposcopy (EFC) definierten Qualitätsanforderungen genügen [15].

Nebenwirkungen der Vorsorge

Trotz ihres unzweifelhaften Erfolgs weist die Zytologie Mängel auf. So ist die Sensitivität für hochgradige Vorstufen viel geringer als angenommen, in einer Metaanalyse mit mehr als 60.000 Frauen lag sie lediglich bei 53% [16]. Auch die Rate der falsch-positiven zytologischen Befunde ist relativ hoch; 2–3% aller an der jährlichen Vorsorge teilnehmenden gesunden Frauen erhalten durchschnittlich einen auffälligen zytologischen Befund [17]. Befürworter des jährlichen Abstrichs verweisen auf ein Markov-Modell, nach dem die Verlängerung des Intervalls auf 3 Jahre oder länger zu einer Steigerung der Inzidenz des Zervixkarzinoms führe [18], dies gilt aber nicht für ein HPV-basiertes Screening. Die Langzeitbeobachtung von 3406 HPV-negativen Frauen mit jährlichen zytologischen Abstrichen ergab nach 60 Monaten 14,4% falsch-positive Befunde teils mit unnötigen Interventionen, obwohl keine einzige dieser Frauen an einer höhergradigen Vorstufe oder gar einem Karzinom erkrankte und andererseits die operative Behandlung von Krebsvorstufen mit einem signifikant erhöhten Risiko für perinatale Mortalität und extreme Frühgeburtlichkeit assoziiert ist [19, 20].

Da HPV-Infektionen vor dem 30. Lebensjahr sehr häufig und in dieser Altersgruppe meist harmlos sind, würde ein HPV-Screening bei jungen Frauen zu vielen falsch-positiven Befunden führen. Es besteht daher Konsens, dass ein HPV-Screening erst ab 30 Jahren und dann mit Intervallen von 5 Jahren bei HPV-negativen Frauen erfolgen sollte [21, 22]. Das nachstehend dargestellte deutsche Pilotprojekt zeigt, dass bei Einhaltung dieser Punkte ein HPV-Screening nebenwirkungsarm ist.

FORUM 2015 · 30:34–37 DOI 10.1007/s12312-015-1260-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

K.U. Petry

Risikoadaptiertes Screening für eine bessere Prävention des Zervixkarzinoms

Zusammenfassung

Hintergrund. Unter allen gesundheitsökonomisch relevanten Krebserkrankungen bietet keine so gute Möglichkeiten zur Prävention wie das Zervixkarzinom. Es entwickelt sich aus einem über viele Jahre bis Jahrzehnte persistierenden Infekt mit humanen Papillomaviren (HPV), der in fast allen Fällen von einer spezifischen Zellpopulation der sog. Epithelgrenze des Muttermunds ausgeht.

Methoden. Die monokausale Genese dieses Tumors erlaubt sowohl eine primäre Prävention durch Impfung als auch eine sekundäre durch die Detektion von echten Krebsvorstufen und deren Behandlung. Bereits das aktuelle, auf jährlichen zytologischen Abstrichen basierende Vorsorgekonzept ist effektiv, führt aber in hohem Maße zu falsch-positiven Befunden und Fehlbehandlungen. Aufgrund der gut verstandenen Ätiologie und einer sehr guten Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien ist eine Verbesserung der Vorsorge durch Ablösung des aktuellen, zytologiebasierten Programms durch ein HPV-Screening möglich.

Ergebnisse. Ein HPV-Screening ergibt eine verbesserte Prävention des Zervixkarzinoms um 70–80% bei weniger Screening-Untersuchungen und weniger Interventionen, wenn gut definierte Patientenpfade eingehalten werden und eine qualitätsgesicherte Kolposkopie als Goldstandard der minimal-invasiven Abklärung zu Verfügung steht. Mehrere Länder haben bereits eine Umstellung ihrer Vorsorgeprogramme auf HPV-Screening beschlossen und auch die offizielle Nutzenbewertung des HPV-Tests in Deutschland durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) fiel positiv aus. Die Einführung eines HPV-Screenings bedarf aber des Aufbaus einer neuen Logistik und Qualitätssicherung und ist daher kurzfristig nicht zu erwarten.

Schlüsselwörter

Humanes Papillomavirus · Zervixkarzinom · Zelltransformation · Screening · Prävention

Risk-adapted screening for a better prevention of cervical cancer

Abstract

Background. Cervical cancer is one of the best preventable malignancies. The genesis of this tumor depends essentially on an infection of the uterine cervix with human papillomavirus (HPV) that needs to persist for many years or even decades. Oncogenic cell transformation occurs almost exclusively in a discrete cell population at the squamous columnar junction (SCJ).

Methods. These peculiarities enable a primary prevention with HPV vaccination as well as a secondary prevention by detecting and treating true precursor lesions. The current screening program with annual cytology smears is already effective but results in a high number of false positive results and unnecessary treatment. Based on the good understanding of the etiology and high-level evidence from large randomized controlled trials, a further improvement in the prevention of cervical cancer by shifting to HPV screening is feasible.

Results. This would result in a further reduction of new cancer cases by 70–80% with less screening examinations and interventions when well-defined patient pathways are followed and colposcopy in accordance with international quality standards is used as the gold standard for the minimally invasive management of abnormal findings. In line with a number of countries that decided to shift to HPV screening, the official German assessment on the efficacy of such an approach was favorable. However a transition will need a new infrastructure and many details need to be clarified before HPV screening can be introduced in Germany.

Keywords

Human papillomavirus · Cervical cancer · Cell transformation · Screening · Prevention

Deutsches Pilotprojekt

Die Deutsche Betriebskrankenkasse startete im Februar 2006 in Wolfsburg ein Pilotprojekt, das alle oben dargestellten Elemente eines modernen HPV-Screenings umfasst. Weiblichen Versicherten ab dem 30. Lebensjahr wird eine sekundäre Prävention des Zervixkarzinoms mit HPV-Testung und Zytologie angeboten, bei negativen Befunden erfolgt das nächste Screening nach 5 Jahren. Abhängig von den Vorsorgebefunden ist das weitere Vorgehen zwischen den teilnehmenden Ärzten und dem Klinikum klar geregelt. Die in einem Fragebogen erhobenen Daten und die Vorsorgebefunde werden zur Kontrolle und Steuerung der vereinbarten Patientenpfade in einer im Klinikum Wolfsburg geführten zentralen Datenbank gespeichert. Bei auffälligen Befunden werden die betroffenen Frauen entweder sofort (auffällige Zytologie und positiver HPV-Test) oder bei persistierenden Auffälligkeiten nach 6 oder 12 Monaten in die Dysplasiesprechstunde überwiesen. Versicherte, die auch nach 2 Jahren noch nicht in das Projekt eingeschlossen waren, wurden angeschrieben.

Nach 8 Jahren war die Einhaltung der Patientenpfade mit 91–95% sehr gut, nur 3,8% der Teilnehmerinnen mussten zur Kolposkopie überwiesen werden, dagegen wurde die Detektion von CIN 3 und invasiven Karzinomen signifikant verbessert, 95 der 172 CIN-3-Vorstufen bzw. Karzinome wurden bei Frauen mit unauffälligen zytologischen Befunden diagnostiziert. Alle Karzinome und 139 der 152 CIN-3-Vorstufen wurden bei der ersten kolposkopischen Untersuchung diagnostiziert. Die als unerwünschtes Ereignis anzusehende operative Behandlung von Patientinnen mit nur leichten Zellveränderungen lag deutlich unter dem von der EFC definierten Wert von 15% aller Behandlungen.

Zusammenfassend belegt das Pilotprojekt eine hohe Akzeptanz von Teilnehmerinnen und niedergelassenen Frauenärzten für ein strukturiertes Vorsorgeprogramm mit definierten Patientenpfaden, zentraler Qualitätssicherung, HPV-Testung und Intervallverlängerung [23].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K.U. Petry

Frauenklinik, Klinikum Wolfsburg
Sauerbruchstr. 7, 38440 Wolfsburg
gyn@klinikum.wolfsburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K.U. Petry erhält Vortragshonore von Becton Dickinson, er ist gelegentlich als Berater für Roche Diagnostics tätig und bezieht Rednerhonorare.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM et al (2012) Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet* 380(9856):1840–1850
2. Hildesheim A, Hadjimihael O, Schwartz P et al (1999) Risk factors for rapid onset cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 180:571–577
3. Liebrich C, Brummer O, Von WR et al (2009) Primary cervical cancer truly negative for high-risk human papillomavirus is a rare but distinct entity that can affect virgins and young adolescents. *Eur J Gynaecol Oncol* 30(1):45–48
4. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A et al (2012) A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(26):10516–10521
5. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjosé S et al (2011) Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 22(12):2675–2686
6. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J et al (2011) Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 12(5):441–450
7. Siebert U, Sroczynski G, Hillemanns P et al (2006) The German cervical cancer screening model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany. *Eur J Public Health* 16(2):185–192
8. Chao A, Becker TM, Jordan SW, et al (1996) Decreasing rates of cervical cancer among American Indians and Hispanics in New Mexico (United States). *Cancer Causes Control* 7:205–213
9. Arbyn M, Ronco G, Anttila A et al (2012) Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 30(Suppl 5):F88–F99
10. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM et al (2014) Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 383:524–532
11. Meijer CJ, Berkhof H, Heideman DA, Hesselink AT, Snijders PJ (2009) Validation of high-risk HPV tests for primary cervical screening. *J Clin Virol* 46(Suppl 3):S1–S4
12. Petry KU, Böhmer G, Iftner T et al (2002) Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 186:28–34
13. Petry KU, Breugelmans JG, Benard S et al (2008) Cost of screening and treatment of cervical dysplasia in Germany. *Eur J Gynaecol Oncol* 29(4):345–349
14. TOMBOLA Group (2009) Options for managing low grade cervical abnormalities detected at screening: cost effectiveness study. *BMJ* 339:b2549
15. Moss EL, Arbyn M, Dollery E et al (2013) European Federation of Colposcopy quality standards Delphi consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 170(1):255–258
16. Czuzik J, Clavel C, Petry KU et al (2006) Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 119(5):1095–1101
17. Petry KU, Menton S, Menton M et al (2003) Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer* 88:1570–1577
18. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL et al (2003) Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med* 349(16):1501–1509
19. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C et al (2008) Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 337:a1284
20. Petry KU, Rinnau F, Bohmer G et al (2013) Annual Papanicolaou screening for 5 years among human papillomavirus-negative women. *BMC Cancer* 13:379
21. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C et al (2008) Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 9(5):425–434
22. Petry KU (2011) Management options for cervical intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 25(5):641–651
23. Luyten A, Buttman-Schweiger N, Luyten K et al (2014) Early detection of CIN3 and cervical cancer during long-term follow-up using HPV/Pap smear co-testing and risk-adapted follow-up in a locally organised screening programme. *Int J Cancer* 135(6):1408–1416