

*K. Ulrich Petry¹ und Henning Kühnle², Frauenklinik des Klinikums der Stadt Wolfsburg (1),
Abteilung gynäkologische Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover (2)*

20. September 2004

Wird der Nachweis humaner Papillomviren die Krebsvorsorge und die gynäkologische Praxis verändern? – Eine Standortbestimmung.

Im kurzen Zeitraum von 1983 bis 2003 ist unser Wissen um die Genese des Zervixkarzinoms in einer zuvor nicht gekannten Weise vertieft worden. Der Gebärmutterhalskrebs ist heute der am besten verstandene maligne epitheliale Tumor des Menschen. Voraussetzung für die Entstehung dieses Karzinoms ist die Infektion der Zervix uteri mit bestimmten humanen Papillomviren (HPV). Prototypen dieser sogenannten Hochrisiko-HPV sind die Typen 16 und 18, die 1983 und 1984 erstmalig von der Heidelberger Arbeitsgruppe um Manfred zur Hausen in invasiven Zervixkarzinomen entdeckt wurden.

Im Verlauf der Infektion mit den Hochrisiko(HR)-HPV-Typen werden bestimmte Onkoproteine (E6, E7) freigesetzt, die im Gegensatz zu den entsprechenden Proteinen anderer HPV-Typen wichtige zelluläre Regulationsproteine wie pRB und p53 mit hoher Affinität neutralisieren können. Dies kann nach einer langen Latenzzeit zur malignen Transformation der infizierten Zelle führen. 99,6% aller invasiven Zervixkarzinome von 5 Kontinenten enthielten in einer Untersuchung HPV-Viren.

Eine HPV-unabhängige Genese darf lediglich für seltene histologische Entitäten des Gebärmutterhalskrebses, wie etwa das klarzellige Adenokarzinom, angenommen werden. Die 4 Hochrisikotypen HPV 16, HPV 18, HPV 45 und HPV 31 sind mit ca. 80% aller invasiven Karzinome assoziiert, HPV 16 allein lässt sich in der Hälfte aller Karzinome nachweisen, während die verbleibenden 20 HR-Typen deutlich seltener an der Karzinogenese beteiligt sind. Das Nachweis genitaler HPV erfolgt durch Detektion viraler DNA im Abstrich- oder Biopsiematerial mittels Hybridisierung. Etablierte Standardverfahren sind die Polymerasekettenreaktion (PCR) oder das Hybrid Capture II (HC2) Verfahren. Alle anderen Methoden, insbesondere der immunhistochemische Nachweis viraler Kapsidproteine sowie serologische Nachweismethoden sind als experimentell zu betrachten und nicht für die gynäkologische Praxis geeignet.

Die Entstehung eines Zervixkarzinoms ist nicht der Regelfall sondern die sehr seltene Folge einer zervikalen HPV-Infektion. Genitale HR-HPV-Infektionen sind häufig. Meist handelt es sich aber um transiente Infektionen, die ohne jegliche klinische Symptomatik in ca. 80% aller Fälle binnen 18

Monaten folgenlos ausheilen.

Die Häufigkeit dieser harmlosen Infektionen varriert stark zwischen verschiedenen ethnischen und sozialen Gruppen, so liegt die Prävalenz in der weiblichen Normalbevölkerung Nordvietnams bei 2%, beträgt dagegen 40% bei Studentinnen in den USA. Nur das Risiko für die Neuerkrankung an diesen transienten Infektionen wird durch das Sexualverhalten unmittelbar determiniert. In Europa sind genitale HPV-Infektionen in der Altersgruppe zwischen 18 und 25 Jahren mit einer Prävalenz von ca. 20% am häufigsten, sie fällt in Deutschland ab auf ca. 10% bei den 30-35-Jährigen und auf ca. 5% bei den Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. 0

Entscheidender zweiter Schritt der Carcinogenese ist die Persistenz der HR-HPV Infektion

Nur chronische Infektionen desselben HPV-Typs können zur Entstehung hochgradiger Präkanzerosen und schließlich eines invasiv wachsenden Tumors führen. Abbildung 1 veranschaulicht, dass die Risikofaktoren für diesen Schritt Multiparität, Langzeiteinnahme von Ovulationshemmern, Zigarettenabusus, ein Lebensalter über 30 und Immundefizienz sind. Das Sexualverhalten spielt hierbei keine Rolle. Aus diesem vereinfachten Modell der HPV-induzierten Genese lassen sich folgende für zukünftige Strategien zur Prävention, Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms relevante Aussagen ableiten:

Nahezu alle invasiven Karzinome und alle obligaten Präkanzerosen sind mit HPV-DNA assoziiert. Die in älteren Publikationen vertretene Vorstellung HPV-negativer zervikaler intraepitheler Neoplasie Grad 3 (CIN3) ist falsch. Scheinbar HPV-negative schwere Dysplasien und Carcinomata in situ sind entweder durch eine Fehldiagnose, Fehlabbahme oder einen Fehler des eingesetzten HPV-Tests bedingt. Fehlabbahmen und falsch negative Befunde ergeben für den von der FDA zugelassenen HC2-Test eine falsch negative Rate von lediglich 1,2%.

Die durchschnittliche Latenzzeit zwischen initialer HPV-Infektion und invasivem Karzinom beträgt 15 bis 30 Jahre. Aufgrund molekularbiologischer und epidemiologischer Untersuchungen beträgt die minimale Latenzzeit offensichtlich 8 Jahre.

Für die Prävention des Gebärmutterhalskarzinoms bedeutet dies zum einen, dass eine Impfung gegen alle HR-HPV die Entstehung dieses Tumors verhindern würde. Tatsächlich schützte die Impfung mit einer HPV-16-Vakzine auch hochsignifikant vor chronischen HPV-16-Infektionen und assoziierten Präkanzerosen.

Impfschutz strikt typenspezifisch

Die gleiche Untersuchung konnte allerdings auch belegen, dass der Schutz strikt typenspezifisch ist. Die Häufigkeit der Infektion mit anderen HR-HPV und resultierenden Neoplasien wurde durch die HPV-16-Schutzimpfung nicht verändert. Da auch mittelfristig bestenfalls eine gegen 4 HR-HPV-Typen gerichteten Vakzine zu Verfügung stehen wird, würde diese allein lediglich einen ca. 80%igen Schutz vor dem Zervixkarzinom bedeuten und damit in etwa dem Effekt einer regelmäßigen Teilnahme an der auf der Zytologie basierenden Krebsfrüherkennung entsprechen. Somit wird auf längere Zeit selbst für eine HR-HPV geimpfte Population eine optimale Prävention nur durch eine zusätzliche Krebsvorsorge möglich sein.

Aus den o.a. Aussagen ergibt sich auch, dass ein negativer HPV-DNA-Test bei Einsatz einer optimalen Nachweismethode sowohl das aktuelle Vorliegen hochgradiger Neoplasien als auch die Entstehung eines invasiven Zervixkarzinoms für viele Jahre nahezu vollständig ausschließt. Dies kann der etablierte Vorsorgetest, der nach Papanicolaou gefärbte Exfoliativabstrich von der

Zervix, nicht.

R. Leinmüller löste mit ihrem Artikel „Der Pap-Test stößt an seine Grenzen“ im Deutschen Ärzteblatt 1998 eine emotional geprägte Debatte um die Zukunft der Prävention des Zervixkarzinoms und damit um einen so empfundenen Eckpfeiler der gynäkologischen Tätigkeit aus, die bis heute im Frauenarzt als Dauerkontroverse fortgeführt wird.

Wir hatten in einer Stellungnahme 1998 an dieser Stelle eine Versachlichung der Diskussion angemahnt, die Durchführung von Studien zur Klärung der besten Vorsorgestrategien für Deutschland gefordert und daraufhingewiesen, dass der HPV-Test nicht geeignet ist, den Pap-Test zu ersetzen, sondern zu ergänzen. Inzwischen liegen die Ergebnisse von zahlreichen Studien zur Krebsvorsorge aus dem In- und Ausland vor. Aus unserer Sicht ist eine an wissenschaftlicher Evidenz orientierte Auseinandersetzung mit den Daten dieser Studien von hohem berufspolitischen und volkswirtschaftlichen Interesse.

Anforderungen an einen Screeningtest

Für erfolgreiche Vorsorgeprogramme aller Art sollte ein Suchtest (Screeningtest) zu Verfügung stehen, der mit hoher Sensitivität und Spezifität die gesuchte Krankheit erkennt und dessen Kosten bei Massenuntersuchungen unter denen der durch die Früherkennung vermiedenen volkswirtschaftlichen Kosten liegen. Suchtestergebnisse sollten weiterhin einfach in der Durchführung sein, wenig unklare Befunde liefern und eine gute Reproduzierbarkeit besitzen. Schließlich muss für die durch die Screeninguntersuchung erkannten Früh- oder Vorstufen ein suffizientes therapeutisches Konzept vorliegen. Suchtestergebnisse sind keine Diagnosen und müssen dies auch nicht sein, dies ist etwa bei der Screening-Mammographie leicht nachvollziehbar.

Erfüllt der HPV-Test die aufgeführten Anforderungen an einen Suchtest, was könnte er bei der Prävention des Zervixkarzinoms leisten? Untersucht wurden bisher der sekundäre Einsatz bei unklaren zytologischen Befunden der Klassen Pap III, IIID sowie Pap IIw und äquivalenten Befunden im angelsächsischen Sprachraum (borderline atypia, ASCUS, LGSIL) als sogenannter sekundärer Screening- oder Triage-Test sowie zur Ergänzung der Zytologie in der primären Vorsorge. Die größte und solideste Untersuchung zur Wertigkeit des HPV-Tests im sekundären Screening erfolgte durch den ALTS-Trial, eine in den USA durchgeführte kontrolliert randomisierte dreiarmlige Studie, die ergab, dass der HPV-Test (Hybrid Capture II) bei ASCUS- nicht aber bei LGSIL-Befunden am sensitivsten und effizientesten eine Selektion von hochgradigen Neoplasien ermöglicht.

Wertigkeit des HPV-Tests

Die Schlussfolgerungen sind nicht ohne weiteres auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar, allerdings konnte die im weiteren ausführlicher dargestellte Hannover-Tübingen-Studie zeigen, dass der HPV-Test bei Pap IIw Befunden vorliegende CIN II und CIN III effizienter identifizierte als im ALTS-Trial. Eindeutig belegt ist allerdings, dass ein HPV-Test bei rezidivierenden Pap IIID Befunden nicht sinnvoll ist, da zum einen mit einer hohen Rate von CIN III und invasiven Karzinomen gerechnet werden muss und zum anderen in der Mehrzahl dieser Fälle HR-HPV nachgewiesen werden kann.

Bei Untersuchungen zum Einsatz des HPV-Tests in der primären Vorsorge nimmt Deutschland mit zwei unabhängig voneinander durchgeführten großen Studien eine Vorreiterrolle ein. Die

Arbeitsgruppe von A. Schneider untersuchte die Wertigkeit des HPV-Tests, der Zytologie und der Kolposkopie im primären Screening bei 4761 Frauen in Thüringen. Die Sensitivität der Zytologie war mit 20%, die der Kolposkopie mit 18% für die Detektion von CIN 2/3 und Ca unerwartet deutlich schlechter als die des HPV-Tests mit 89%. Es wurde allerdings kritisch bewertet, dass eine aufwendige HPV-Nachweismethode (PCR, GP5/GP5), die in einem spezialisierten Labor durchgeführt wurde mit zytologischen und kolposkopischen Routinebefunden verglichen wurde.

Hannover-Tübingen-Studie

Ziel der Hannover-Tübingen-Studie war die Evaluierung der Zytologie und des HPV-Tests in der real existierenden Routinevorsorge bei 8466 Frauen ab 30 Jahren. Es fanden keinerlei Änderungen des Untersuchungsablaufs statt, der HPV-Test wurde nach dem zytologischen Abstrich von den gleichen Untersuchern in gynäkologischen Praxen abgenommen. Mit Bedacht wurde der HC2 eingesetzt, da dieser kommerzielle HPV-Test in jedem Routinelabor durchgeführt werden kann. Sowohl die zytologischen als auch die HPV-Befunde wurden unter Routinebedingungen erhoben. Erst dann setzte eine ausgeklügelte Qualitätskontrolle ein zur einwandfreien Identifizierung von Teilnehmerinnen mit mindestens mittelgradigen Vorstufen (CIN2, CIN3 und Karzinom). Hierzu gehörte eine kolposkopisch-histologische Abklärung aller Frauen mit positivem HR-HPV-Test (HC2), positiver Zytologie, definiert als Pap IIw oder mehr sowie 5% aller Frauen mit negativen Ergebnissen. Diese Abklärung erfolgte in den UFK Tübingen und Hannover. Alle histologischen, kolposkopischen und zytologischen Befunde wurden durch geblindete externe Gutachter verifiziert.

Die Sensitivität der einmalig durchgeführten Routinezytologie für CIN 2/3 und Ca lag mit 43,5% erneut deutlich unter der des HPV-Tests mit 97,7%. Dagegen wies die Zytologie eine etwas höhere Spezifität auf (98% vs. 95,3% für den HC2). Während die Abweichung zwischen der primären histologischen und zytologischen Diagnose und der der Gutachter bestanden erhebliche Diskrepanzen, während die Übereinstimmung beim HPV-Test sehr hoch war.

Die Hannover-Tübingen Studie wird teils so interpretiert, dass sie eine besonders schlechte Qualität der deutschen Zytologie belege oder aber die erhobenen Daten werden als nicht glaubhaft schlecht angesehen. Tatsächlich weisen andere Studien, die den zytologischen Befund teils von einem fünfköpfigen Expertenpanel erheben ließen, eine höhere Sensitivität für den Pap-Test auf. Dies entspricht aber nicht der Alltagssituation. Wurde der zytologische Routinebefund evaluiert, fand sich dagegen in mehreren Untersuchungen eine schlechte Sensitivität des Pap-Tests von weniger als 50% für CIN2/3.

Es ist aber ein Irrtum anzunehmen, dass es Ziel dieser Studien gewesen sei, die Überlegenheit des HPV-Tests gegenüber der Zytologie zu beweisen. Hypothese aller Untersuchungen war, dass eine Kombination beider Methoden vorliegende hochgradige zervikale Neoplasien mit fast 100% Sicherheit detektiert und bei negativen Ergebnissen beider Tests auch für mehrere Jahre die Entwicklung von CIN 3 und invasiven Karzinomen ausschließt. Der erste Teil der Hypothese kann inzwischen als belegt angesehen werden. In einer Metaanalyse, die Studien mit weltweit mehr als 60.000 Frauen einschloss, die den Wert eines HC2-Tests in der Prävention des Zervixkarzinoms untersuchten, ergaben sich eine Sensitivität und ein negativer Vorhersagewert von nahezu 100% für die Kombination aus Zytologie und HC2, unabhängig von der Güte der Zytologie in den einzelnen Studien. 1

Zusätzlicher HPV-Test - größere Sicherheit in der Vorsorge?

Die gleiche Metaanalyse wertete auch bisher vorliegende Langzeitbeobachtungen aus und konnte zeigen, dass bei negativem HPV-Test und unauffälliger Zytologie bei der Erstuntersuchung das Risiko für die Entwicklung einer CIN 3 signifikant niedriger lag als bei Frauen, die stets unauffällige zytologische Befunde bei drei aufeinander folgenden jährlichen Screening-Untersuchungen aufwiesen. Eine abschließende Bewertung des Langzeitschutzes durch einen negativen HPV-Test wird erst die Auswertung von 250.000 Beobachtungsjahren im Rahmen des von der Europäischen Gemeinschaft geförderten Cervical Cancer Consortium Europe (CCCE) erlauben, die für das Jahr 2005 zu erwarten ist. Sollte diese Analyse den Trend von Interimsanalysen aber bestätigen, würde ein zusätzlicher HPV-Test nach den Daten der HaT-Studie für 95,5% aller Frauen ab 30 eine größere Sicherheit des Vorsorgebefundes ergeben.

Frauen mit negativem HPV-Test und unauffälliger Zytologie (93,3%) könnten absolut sicher sein, nicht an hochgradigen Neoplasien der Zervix erkrankt zu sein und auch im Verlauf mehrerer (5-10?) Jahre kein Gebärmutterhalskarzinom entwickeln zu können. Frauen mit auffälliger Zytologie und negativem HPV-Test hätten ein so geringes Risiko für zervikale Präkanzerosen, dass ein konservatives Management ausreichend wäre. Frauen mit auffälliger Zytologie und positivem HPV-Test sollten dagegen histologisch abgeklärt werden. 4,5% aller Frauen würden dann pro Screeningrunde eine unauffällige Zytologie aber einen positiven HPV-Test aufweisen und einer weiteren Abklärung bedürfen. Dieser Anteil wäre bei jährlichen Vorsorgerunden zu hoch, schon bei 3-Jahresintervallen müssten aber weniger Vorsorgeteilnehmerinnen einer weitergehenden Diagnostik unterzogen werden als im derzeitigen Konzept.

Die Vorstellung von 5-jährigen Intervallen bei der Vorsorge des Zervixkarzinoms löst unter Frauenärzten und Zytologen existenzielle Befürchtungen aus und führt zu einer kritischen Bewertung des HPV-Tests.

Kontroversen

Die Argumentation gegen eine Einführung des HPV-Tests in die primäre Vorsorge lässt sich in folgenden Punkten zusammenfassen:

- Es sei sinnvoller, die Qualität der Vorsorge durch eine Verbesserung der Zytologie als durch die Einführung eines zusätzlichen Tests zu erreichen.

Die Zahlen der deutschen Studien aus Jena, Hannover und Tübingen zeigen jedoch, dass auch nach jahrzehntelangen Bemühungen um eine Verbesserung der Zytologie dies selbst bei Abstrichentnahme durch überdurchschnittlich motivierte Gynäkologen nicht erreicht wurde. Es fehlt jegliche Evidenz, dass dies flächendeckend durch weitere Bemühungen um eine Qualitätssteigerung der Routinezytologie nun gelingen sollte.

- Es sei sinnvoller einen molekularbiologischen Test für den sicheren Nachweis in die Krebsvorsorge einzuführen als den HPV-Test, der auch bei Frauen ohne Krebsvorstufen positiv ausfallen könne.

Funktion des HPV-Tests im Screening ist es anzuzeigen, ob überhaupt ein Risiko für die Entwicklung zervikaler Neoplasien besteht. Wie dargestellt schließt ein negativer Test dieses Risiko für viele Jahre aus. Ein molekularbiologischer Test, der mit hoher Sensitivität Neoplasien

detektiert, würde somit die Zytologie verdrängen und statt des Pap-Tests den HPV-Test in der Vorsorge optimal ergänzen.

- Es fehle ein Konzept, wie bei HPV-positiven Frauen mit unauffälliger korrespondierender Zytologie vorzugehen sei, andernfalls sei eine Welle diagnostischer Konisationen bei gesunden Frauen zu befürchten.

Dieser Einwand ist berechtigt. In Deutschland hat sich aus Misstrauen vor möglichen Fehlern bei der histologischen Diagnosestellung durch kolposkopisch gezielte Biopsien, die diagnostische Konisation als Standard bei der Abklärung auffälliger Zytologien etabliert. Bei der Diagnostik des Mammakarzinoms wird als ein Qualitätsmerkmal gefordert, dass unklare Befunde überwiegend durch sonographisch oder radiologisch gezielte Biopsien abgeklärt werden sollten, in ähnlicher Weise gilt dies in den USA und Großbritannien auch für die kolposkopisch gesteuerte Abklärung unklarer Zervixbefunde als Goldstandard. Der deutsche Standard mit einer relativ langen und nicht klar definierten Observationsphase etwa bei Pap-IIID-Befunden, die schließlich durch Konisation abgeklärt werden, resultiert regelmäßig in Unter- und Übertherapie. Hier bedarf das deutsche Vorsorgekonzept aus unserer Sicht in jedem Fall einer Änderung. Sowohl auffällige zytologische als auch positive HR-HPV-Befunde sollten in Dysplasiezentren, die den europäischen Richtlinien entsprechen abgeklärt werden (Information auf der Website der AG Zervixpathologie und Kolposkopie: www.ag-cpc.de). Der Aufbau eines Netzes solcher Zentren in Deutschland ist dringend erforderlich, wenn die Qualität der Vorsorge hierzulande tatsächlich verbessert werden soll.

- Die Kosten eines zusätzlichen HPV-Tests im Screening seien volkswirtschaftlich nicht vertretbar.

Diese Befürchtung ist nur dann richtig, wenn der HPV-Test zusätzlich in die bestehende Vorsorge eingeführt würde. Eine aufwendige ökonomische Evaluierung ergab, dass die Kombination aus HPV-Test und Zytologie die Inzidenz und Mortalität am Zervixkarzinom und gleichzeitig die Kosten der Vorsorge in Deutschland senken würde. Unterstellt wurden die 2001 gültigen Kosten, eine Beibehaltung der jährlichen Vorstellungen beim Gynäkologen, allerdings ohne Abstrichkontrolle, für 5 Jahre bei Frauen mit negativem HPV Test und unauffälliger Zytologie.

- Eine Einführung des HPV-Tests sei erst nach Kenntnis der 5 jährigen CCCE-Auswertung und nur im Konsens mit allen an der Vorsorge Beteiligten möglich.

Dieser Einwand ist aus unserer Sicht völlig berechtigt. Die Zeit sollte allerdings bereits jetzt genutzt werden, um einen solchen Konsens herzustellen und einem konzeptlosen ungesteuerten Einsatz des HPV-Tests entgegenzuwirken.

Die Angst vieler Gynäkologen vor dem möglichen Verlust des jährlichen Zervixabstrichs als einem Standbein ihrer täglichen Praxis ist aus unserer Sicht nicht berechtigt. Jährliche Interventionen gelten bei der Prävention anderer Malignome als optimal. Nur Gynäkologen werden aber jährlich von einem erheblichen Anteil der gesunden weiblichen Bevölkerung aufgesucht. Es wäre wünschenswert, wenn diese evident günstige Konstellation genutzt würde, um die Prävention des Mamma-, Kolon- und Bronchialkarzinoms zu intensivieren.

Quelle: Literatur Petry

1. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its

- prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1983;80:3812-15.
2. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cells derived from cervical cancer. *The EMBO J.* 1984;3:1151-57.
 3. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J.Pathol.* 1999;189:12-19.
 4. Munoz N, Bosch FX, de Sanjosè S, Herrero R, Castellsaguè X, Shah KV et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N.Engl.J.Med.* 2003;348:518-27.
 5. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N.Engl.J.Med.* 1998;338:423-28.
 6. Ho GYF, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J.Natl.Cancer Inst.* 1995;87:1365-71.
 7. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JMM et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-92.
 8. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1093-101.
 9. Petry KU, Scheffel D, Bode U, Gabrysiak T, Köchel H, Kupsch E et al. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. *Int.J.Cancer* 1994;57:836-40.
 10. Böhmer G, van den Brule AJ, Brummer O, Meijer CJ, Petry KU. No confirmed case of human papillomavirus DNA negative cervical intraepithelial neoplasia grade III (CIN III) or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients. *Am.J.Obstet.Gynecol* 2003;189:118-20.
 11. Hildesheim A, Hadjmichael O, Schwartz P, Wheeler CM, Barnes W, Lowell DM et al. Risk factors for rapid onset cervical cancer. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1999;180:571-77.
 12. zur Hausen, H. Impfungen zur Prävention und Therapie von Krebs. HPV 2003 Konferenz, Mai 2003 Theater am Aegi Hannover Germany. 2003.
- Ref Type: Personal Communication
13. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown D.R., Barr E, Alvarez FB et al. A Controlled Trial of a Human Papillomavirus Type 16 Vaccine. *N.Engl.J.Med.* 2002;347:1645-51.
 14. Petry KU, Kühnle H. Der Pap-Test und seine Grenzen. *Frauenarzt* 1998;39:1572-73.
 15. Cox JT, Lörincz A, Schiffman MH, Sherman M, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am.J.Obstet.Gynecol* 1995;172:946-54.
 16. Petry KU, Böhmer G, Linge G, Glaubitz M, Maschek H. Die HPV-DNA Hybridisierung ermöglicht eine Differenzierung zervikaler Läsionen bei Pap III Zytobefunden. *Geburtsh.&Frauenheilk.* 1996;56:509-12.
 17. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman M, Shieh-Ngai J, Kurman R et al. Identifying Women With Cervical Neoplasia. *JAMA* 1999;281:1605-10.
 18. 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;93:293-99.
 19. Petry KU, Böhmer G, Iftner T, Davies P, Brummer O, Kühnle H. 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.* 2002;186:28-34.

20. Petry KU, Menton S, Menton M, van Lonen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients . *Br.J.Cancer* 2003;88:1570-77.
21. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:945-51.
22. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistrizta S, Kühne-Heid R, Nindl I et al. Screening for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int.J.Cancer* 2000;89:529-34.
23. Clavel, C., Bory, J. P., Quereux, C., Gabriel, R., and Birembaut, P. HR-HPV Testing in Primary Screening of High-Grade Cervical Lesions with Hybrid Capture II and Follow-Up of a Cohort of 11,204 Women. 20th international papillomavirus conference, Paris and Okt.2002. 2002.
Ref Type: Personal Communication
24. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato MNP et al. Human Papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br.J.Cancer* 2001;84:1616-23.
25. Böhmer G, Petry KU, Iftner T, Brummer O, Günter HH, Flemming P et al. Der DNS-Nachweis humaner Papillomaviren mittels Hybrid Capture ist als sekundäre Screeningmethode bei rezidivierenden atypischen Abstrichen der Befundklasse Pap III d. *Zentralbl.Gynäk.u.Geburtshilfe* 2003;124:111-15.
26. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province in Costa Rica. *JAMA* 2000;283:87-93.
27. Kulangsingnam SL, Hughes JP, Kiviat N, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002;288:1749-57.
28. Lörincz A, Richart RM. Human Papillomavirus DNA Testing as an Adjunct to Cytology In Cervical Screening Programs. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:959-68.
29. Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int.J.Cancer* 2002;102:519-25.
30. Mittendorf T, Petry KU, Iftner T, von der Schulenburg J-M. Economic Evaluation of Human Papillomavirus-Screening for Germany. *Eur J Health Econom* 2003;3:209-15.