

# Prise en charge des lésions de bas grade du col

S. DOUVIER  
(Dijon)

## Résumé

*Les lésions intraépithéliales de bas grade (LSIL) représentent un groupe hétérogène d'anomalies cytologiques reflétant l'infection virale ou évoquant une dysplasie légère (CIN1). Elles correspondent pour beaucoup à une réalité histologique de CIN1 mais également dans 15 à 20 % des cas à une CIN2 ou 3. Les recommandations des sociétés française, européenne ou américaine de colposcopie encouragent soit à refaire un frottis de contrôle 6 mois plus tard, soit à avoir d'emblée recours à la colposcopie. Si le test viral est d'un faible apport dans la prise en charge des LSIL du fait du taux élevé de présence d'HPV (58 à 88 %) et de sa moins bonne spécificité que la cytologie, de nouveaux tests proposent une alternative à cette prise en charge. Ainsi la p16<sup>INC4A</sup> présente une sensibilité de 83,6 % et une spécificité de 65,7 % dans la détection des CIN2+ sous-jacentes à un frottis LSIL. La sensibilité est moindre que le test d'Hybride capture (test qui individualise la présence d'un HPV à haut risque) mais la spécificité est bien meilleure. Le test Aptima (ARNm) opposé au double marquage cytologique avec*

CHU Dijon - Service de chirurgie gynécologique et oncologique - 21000 Dijon

Correspondance : serge.douvier@chu-dijon.fr

la p16<sup>INC4A</sup> et le Ki67 (CINtec plus) donne une meilleure sensibilité à prévoir une évolution vers une CIN2 ou 3 (69 % versus 56 %) mais une moins bonne spécificité (36,1 % versus 51,3 %). Le génotypage, en particulier l'identification d'HPV 16 et 18, permet de détecter un plus haut risque cumulatif de CIN2+ que les autres types viraux. Toutefois de nombreuses patientes éliminent leur HPV 16 sans faire de lésions et d'autres avec un virus non 16 non 18 feront une CIN2+. Ce qui fait qu'il nous semble utile de ne pas surenchérir dans les examens complémentaires et limiter leurs usages aux cas difficiles de LSIL avec une colposcopie non satisfaisante.

*Mots clés : lésions intraépithéliales de bas grade, LSIL, conduite à tenir*

#### *Abstract*

*The low-grade intraepithelial lesions (LSIL) are heterogeneous cytologic abnormalities with viral abnormalities and cytologic signs of mild dysplasia. The histological reality is most often CIN1 but in 15 to 20% CIN2 or 3 are found. European and American guidelines recommend repeat smear at 6 months or colposcopy examination. The viral test is not useful in the LSIL triage because of the high positive rate (58 to 88%) and the lowest specificity than repeat cytology. Other new tests were proposed for LSIL triage. The sensitivity of p16<sup>INC4A</sup> is lower than the test hybrid capture 2 but the specificity is higher. The Aptima test (mRNA) has a better sensitivity than the double staining with p16<sup>INC4A</sup> and Ki67 but a lower specificity. HPV16 and 18 genotyping detect a higher risk of cumulative CIN2+ but all will not have a CIN2+ and CIN2+ will develop with other HPV type. We prefer not to bid higher with more test and restrict their use to particular situation like LSIL and unsatisfactory colposcopy.*

*Keywords: low grade intraepithelial lesions, LSIL, management*

#### **Déclaration publique d'intérêt**

L'auteur déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

## INTRODUCTION

Les anomalies cytologiques retrouvées au frottis cervical de dépistage sont classées selon la classification de Bethesda revue en 2001. Pour les anomalies malpighiennes, elle décrit les frottis ASCUS (atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée), ASCH (atypies des cellules malpighiennes ne pouvant exclure une néoplasie sous-jacente), LSIL (lésions de bas grade), HSIL (lésions de haut grade) et suspicion de cancer [1, 2]. Les lésions de bas grade (LSIL) regroupent des anomalies cytologiques évoquant une infection virale (koilocyte) et celles en rapport avec une dysplasie légère (CIN1). Les LSIL représentent environ 1 à 3 % des frottis en France [3]. Un frottis bas grade ne signifie pas forcément présence d'une CIN1. En effet dans la littérature on trouve entre 35 et 70 % de bonne corrélation, mais dans 15 à 25 % des cas il s'agit de CIN2 ou 3 et dans 5 à 20 % des cas, le col est normal [4, 5].

Il est bien admis actuellement la relation obligatoire de certains virus du genre papillomavirus humains (papillomavirus à haut risque : HPVhr) dans la genèse des lésions précancéreuses et cancéreuses [6]. Le statut viral du frottis LSIL a été évoqué pour trier les patientes à risque de lésions plus graves sous-jacentes.

Le problème essentiel lors d'un résultat de frottis LSIL est, en effet, de ne pas négliger une lésion plus grave sous-jacente. L'âge de la patiente semble influencer ce risque, avec plus de lésions de haut grade chez les patientes de plus de 50 ans que chez les patientes de moins de 35 ans. Ainsi Massad [7] note sur 47 LSIL 30 % de CIN2+ pour sa population de plus de 50 ans contre 18 % chez 731 LSIL de moins de 35 ans. Ce taux de 15 à 20 % de lésions de haut grade sous-jacentes explique les recommandations actuelles de réaliser une colposcopie d'emblée [2], qui en permet le diagnostic, ou de refaire un frottis à 6 mois. La colposcopie est un examen qui, dans certains pays, coûte cher, et qui, bien que sensible, est parfois critiqué pour son manque de spécificité [8, 9]. Il était donc logique d'essayer d'autres pistes d'approche diagnostique. Ces approches doivent tenir compte du risque, outre de négliger des lésions plus graves sous-jacentes, de voir évoluer péjorativement les lésions. Dans ces approches le facteur viral et de nouveaux marqueurs cellulaires devront être intégrés.

Le **risque évolutif** de ces frottis LSIL a été étudié par Melnikow [10]. Le risque cumulé de progression vers un frottis HSIL était de 6,6 % à 6 mois et de 20,8 % à 24 mois. Pour Holowaty [11], 44,3 % des frottis LSIL régressent en 24 mois alors que 0,6 % progressent vers une

CIN3 et 0,4 % vers un cancer. Les tableaux 1 et 2 récapitulent l'évolution de LSIL ou de CIN1 dans différentes études [10-13]. Les facteurs intervenant dans ce risque évolutif sont, entre autres, la démarche diagnostique et l'âge de la patiente. Silfverdal, sur une étude cas-témoins suédoise, a montré qu'il y avait moins de cancer du col chez les patientes ayant eu une LSIL pour lesquelles une démarche histologique a été réalisée que chez celles qui avaient eu un suivi cytologique [14]. Moscicki, sur une population de 187 jeunes filles (13 à 22 ans) suivies sur 61 mois, a montré un taux de régression d'un frottis LSIL de 61 % à 1 an et de 91 % à 36 mois, et ce quel que soit le statut viral au moment de l'inclusion dans l'étude de suivi [15]. Pretorius, sur une cohorte de 2 490 patientes avec un LSIL ou une CIN1, a noté que dans les critères d'évolution vers un CIN3+ intervenait l'âge. En effet le risque était de 2,7 % pour les plus de 35 ans, de 1,7 % pour les 20 à 29 ans et 0,4 % pour les moins de 20 ans [16].

Tableau 1 - Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN [13]

Lésion	Régression	Persistance	Progression vers CIN >	Progression vers cancer invasif
CIN1	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN2	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN3	32 %	< 56 %	-	> 12 %

Tableau 2 - Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des LSIL [10-12]

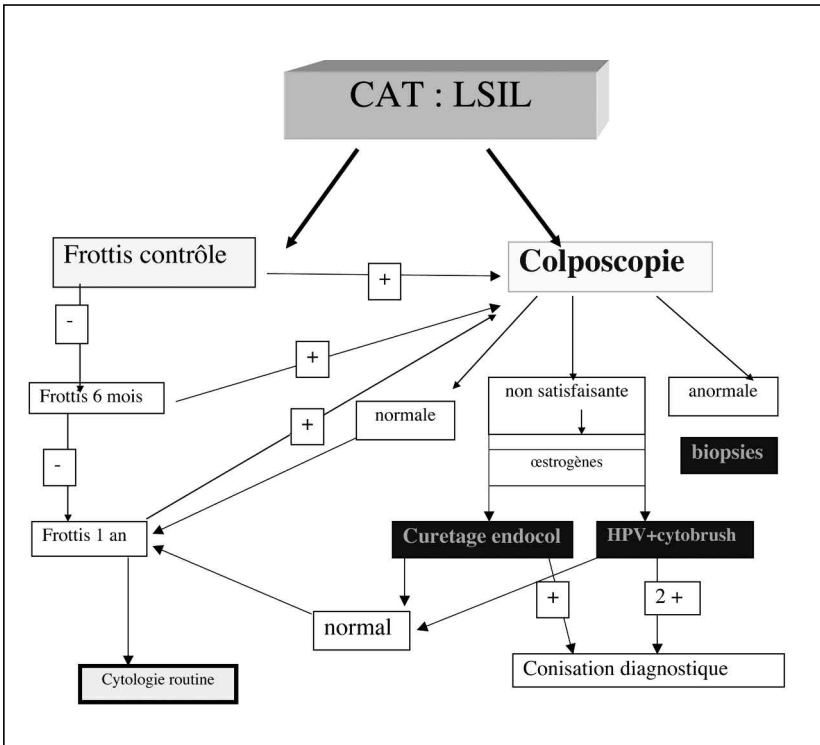
Études/durée	Régression	Persistance	Vers CIN 2+	Vers cancer invasif
Melnikow [10]/24 mois	47,4 %	21 %	20,8 %	0,15 %
Holowaty [11]/10 ans	87,7 %	19 %	2,8 %	0,4 %
ALTS [12]/24 mois	-	-	14-18 %	-

L'intérêt de la recherche d'un HPVhr a été évalué à deux niveaux : d'une part pour trier les 15 à 20 % de patientes susceptibles d'avoir une lésion plus importante sous-jacente, d'autre part pour prédire le risque évolutif péjoratif. Dans la plupart des études on trouve la présence d'un HPVhr dans plus de 80 % des patientes présentant un frottis LSIL : 83,4 % dans l'étude ALTS [12], 91,2 % sur une étude belge [17], 80,7 % pour une population de l'Oklahoma [18], 72,5 % pour une population italienne [19] et 64 % sur une population française [20]. Une méta-analyse d'Arbyn [21] trouve un taux « poolé » d'HPVhr positif de 76 %

chez les patientes ayant un frottis LSIL. Il signale un taux moindre en Europe qu'aux États-Unis.

Son usage en triage des patientes devant bénéficier d'une colposcopie ne paraît pas très pertinent, puisqu'il permettra d'économiser au mieux 24 % de colposcopies qui ne compenseront pas le surcoût du test viral. Ce test n'a donc pas été retenu dans les recommandations. Les recommandations de l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) devant une LSIL laissent le choix entre référer immédiatement en colposcopie ou refaire un frottis à 6 mois (Figure 1). Le typage viral n'aura un intérêt dans l'arbre décisionnel que pour les cas de colposcopies non satisfaisantes [2].

Figure 1 - Arbre décisionnel de prise en charge d'une LSIL (lésion de bas grade) [2]



## I. LES NOUVEAUX MARQUEURS

Plusieurs marqueurs d'activité cellulaire ou d'expression virale ont été testés : la p16<sup>INK4A</sup>, le Ki67, les mRNA et le génotypage.

### I.1. La p16<sup>INK4A</sup>

La p16<sup>INK4A</sup> est une protéine inhibitrice de la kinase cellulaire intervenant dans le cycle cellulaire. En présence des oncogènes E7 d'HPVhr, il y a une augmentation de la transcription de la protéine p16. Ainsi la surexpression de cette protéine est le reflet d'une infection virale « transformante ». Dans une méta-analyse récente portant sur différentes études comparant la performance de la p16<sup>INK4A</sup> par rapport au test Hybrid capture 2 (HC2) dans la détection d'une CIN2+ chez les patientes ayant un frottis ASCUS ou LSIL, Roelens a noté une sensibilité moindre de la p16<sup>INK4A</sup> (relative sensibilité de 0,87, IC à 95 % 0,81-0,94) et une meilleure spécificité (relative spécificité 2,74, IC à 95 % 1,99-3,76) qu'avec HC2 [22].

### I.2. Le Ki67

Le Ki67 est un antigène nucléaire marqueur de la prolifération cellulaire. Il a été utilisé récemment dans un test combiné avec la p16<sup>INK4A</sup> (CINtec Plus, Roche). Il s'agit d'un immuno-marquage cellulaire identifiant une dysrégulation de la prolifération cellulaire sans faire intervenir de critères morphologiques. Sur une série de 810 frottis ASCUS et LSIL, Schmitt rapporte une sensibilité de 95,8 % pour la détection de CIN3 chez les patientes ayant un LSIL [23]. Waldstrom, dans une étude portant sur 469 LSIL comparant p16<sup>INK4A</sup>/Ki67 et mRNA, trouve une sensibilité de 88,5 % et une spécificité de 51,3 % avec une VPP de 29,3 % et une VPN de 95,2 % du test CINtec Plus à détecter les CIN2+. La spécificité était meilleure pour la population de plus de 30 ans mais restait inférieure à 53 %. Enfin les variabilités inter-observateur et intra-observateur étaient respectivement un kappa de 0,43 et 0,46 lors d'un premier tour des observateurs puis de 0,66 et 0,78 lors d'un deuxième tour des mêmes observateurs [24].

### 1.3. mRNA

La majorité des infections virales sont transitoires, en particulier chez les jeunes filles [25]. La persistance de l'infection par un HPVhr est nécessaire au développement d'une CIN3 ou d'un cancer. Elle s'associe à une augmentation de l'expression des oncoprotéines E6 et E7. Différents tests permettent d'étudier l'expression de l'ARNm de E6 et/ou E7 de certains HPVhr (16, 18, 31, 33 et 45). Waldstrom, sur son travail comparatif cité plus haut, a trouvé pour le test mRNA (Aptima) une sensibilité de 92 % et une spécificité de 36 % à détecter une CIN2+. La VPP était de 24,7 % et la VPN de 95,2 %. La sensibilité était meilleure pour les moins de 30 ans mais avec une spécificité de seulement 24,4 % [24]. Dans une grande étude comparant sept tests différents, dont deux tests basés sur l'ARNm (Aptima et PreTect HPV Proofer), Szarewski a trouvé une sensibilité meilleure pour HC2 et Aptima pour détecter les CIN3+ que pour le PreTect (100 % *versus* 80,9 %). En revanche, la spécificité du PreTect était de 72,1 % alors que celle de HC2 n'était que de 19,9 % et celle d'Aptima de 29,1 %. Dans ce même travail la p16 avait une sensibilité de 83,7 % et une spécificité de 57,2 % [26].

### 1.4. Génotypes

Les cancers sont associés dans plus de 70 % à la présence de deux génotypes d'HPV, surtout l'HPV16 et de façon moindre l'HPV18. Les CIN1 ou les frottis LSIL ne sont pas associés majoritairement à des HPV16. Wentzensen [19] a trouvé sur 431 CIN1, 22,5 % d'HPV16 et 58,2 % d'autres HPV à haut risque. Le taux est respectivement de 24,5 % et 47,1 % pour les lésions qualifiées < CIN1. Dans un travail français sur des frottis LSIL, Pretet a trouvé 21,4 % d'HPV16 [20] alors que Schmitt en notait 25,4 % et 10,5 % d'HPV18 [17].

Ce taux faible d'HPV16 et/ou 18 dans les LSIL laisse suggérer un faible effet discriminant du génotypage pour ces lésions mineures.

### 1.5. Conclusions sur les nouveaux marqueurs

Tous ces nouveaux marqueurs ont pour la plupart une grande sensibilité à détecter une lésion de haut grade sous-jacente ou à venir. Toutefois leur spécificité est faible et dans tous les cas moindre que le frottis répété. En effet, le frottis répété avec comme seuil un frottis

anormal (au moins ASCUS ou plus) a une aussi bonne sensibilité que le test viral ou les autres marqueurs que nous avons vus pour dépister le risque cumulé de CIN3 et une spécificité meilleure. Ainsi dans l'étude ALTS, la sensibilité du premier frottis est de 83,4 % et du troisième frottis de 97,2 % pour une sensibilité de 92,4 % pour HC2, et la spécificité est respectivement de 58,1 % et 72,7 % pour les frottis répétés et de 53,1 % pour le test HC2 [12].

Dans certaines situations de l'arbre décisionnel (Figure 1), en particulier les cas avec colposcopie non satisfaisante, ces marqueurs, au même titre que la recherche d'HPVhr, pourront peut-être éviter des conisations inutiles.

## II. DANS L'ARBRE DÉCISIONNEL, QUEL CHOIX ENTRE LE FROTTIS RÉPÉTÉ ET LA COLPOSCOPIE D'EMBLÉE ?

Le frottis répété a montré sa pertinence surtout après deux ou trois contrôles. Dans le dépistage des CIN3 et en prenant pour seuil un frottis au moins ASCUS, nous avons vu que la sensibilité était au troisième contrôle de plus de 97 % avec une spécificité de plus de 72 % [12].

La colposcopie d'emblée expose à des problèmes de sous-évaluation. A-t-on diagnostiqué la lésion la plus grave ?

Cela revient à évaluer la concordance entre la colposcopie et la biopsie avec l'histologie définitive. La colposcopie est un examen relativement sensible [9] mais peu spécifique [8]. La biopsie de la zone la plus suspecte est sensée donner le bon diagnostic. Mais le diagnostic de CIN3 est manqué par la colposcopie dans près d'un tiers des cas [27] voire la moitié des cas [28]. Le nombre de biopsies augmente la spécificité de la colposcopie et pour certains auteurs une biopsie aux quatre quadrants a la même capacité à dépister une lésion de haut grade que des biopsies dirigées sous colposcopie [8]. La corrélation colposcopie, biopsie et histologie définitive pour les CIN1 n'est que peu étudiée car ces lésions sont habituellement simplement suivies sans traitement ou, s'il y a un traitement, il s'agit plus volontiers d'un traitement destructeur qu'une exérèse pour laquelle nous n'avons donc pas d'histologie. Molloy, sur une série de 69 CIN1, 2 ayant bénéficié d'une exérèse, trouve dans 26,1 % une lésion plus grave que la biopsie initiale [29]. Moss, sur une série de 68 colposcopies avec biopsie suite à des frottis ASCUS ou LSIL, a réalisé une exérèse à l'anse électrique



dans le même temps opératoire, donc sans connaître les résultats des biopsies. La biopsie n'a identifié le CIN2+ que dans 14 cas sur 21 en prenant comme « cut-off » toutes les biopsies dont la gravité était supérieure ou égale à une CIN1, soit 67 % [27]. Dans une méta-analyse portant sur 7 873 patientes ayant eu à la fois une biopsie et une histologie définitive, Underwood (2012) note une sensibilité de la biopsie pour diagnostiquer une CIN2+ de 91,3 % et une spécificité de 24,6 % pour un « cut-off » de CIN1+ [30].

La colposcopie d'emblée ne dispense pas du suivi car les CIN1 peuvent évoluer. Pretorius [16], sur une série de 1 239 femmes ayant une CIN1 à la biopsie ou au curetage endocervical, avec un suivi médian de 26,3 mois, note un taux de 2 % d'évolution d'une CIN1 vers une CIN3 (25/1 239). Cox, dans l'étude ALTS, sur le même suivi de deux ans, trouve 12 % de progression vers une CIN2/3 (95 CIN2-3/733 CIN1) [4]. Ce risque persiste, même après un traitement, qu'il soit par destruction ou par excision. Ainsi dans l'étude de cohorte de la British Columbia [31], le risque cumulé de CIN2/3 dans les 6 ans d'une CIN1 traitée est de 5,6 %. Ce risque est d'autant plus important que le traitement a été une destruction par laser ou par cryothérapie, et ce quelle que soit la tranche d'âge. Toutefois Guido dans l'étude ALTS, sur une série de 881 CIN1, a montré que les taux de progression à deux ans n'étaient pas significativement différents qu'il y ait ou non présence d'un HPV à haut risque : respectivement 11 % et 8 %.

### III. PRISE EN CHARGE DES LÉSIONS DE BAS GRADE

Au niveau européen et aux États-Unis les recommandations vont dans le même sens qu'en France. Une lésion LSIL doit être explorée par colposcopie sauf pour les jeunes femmes de moins de 25 ans pour lesquelles un suivi cytologique est envisageable pour éviter de mettre en évidence des lésions qui vont majoritairement disparaître dans les deux ans. Une CIN1 diagnostiquée à la biopsie devra être surveillée jusqu'à sa disparition. Un traitement est proposé après 18 mois de persistance ou en cas d'aggravation de la lésion.

La place des différents tests doit s'intégrer dans le contexte médico-économique de chaque pays dans la mesure où les coûts d'une colposcopie peuvent décupler d'un pays à l'autre. Pour notre part nous voyons la place de ces marqueurs plutôt comme une aide à la décision dans le cas d'une colposcopie non satisfaisante.

## CONCLUSION

Le taux de près de 20 % de lésions de haut grade trouvé après un frottis LSIL nous impose une prise en charge active de ces frottis. Le faible risque évolutif et la bonne sensibilité des frottis répétés nous orientent plutôt vers la réalisation de deux frottis de contrôle à 6 mois d'intervalle puis un frottis à 1 an qui, s'ils sont négatifs, permettront de passer au frottis triennal. La colposcopie est une autre option que l'on proposera plus volontiers aux personnes de plus de trente ans, et bien entendu dans les cas de frottis de contrôle anormaux. L'utilisation du test viral, avec identification d'HPVhr, n'améliore pas la prise en charge et ne sera donc pas retenu sauf pour le cas de colposcopie non satisfaisante avec persistance d'un frottis LSIL. Les autres marqueurs sont à évaluer, en particulier dans les situations difficiles et en fonction de l'âge.

## Bibliographie

- [1] Solomon D, Davey D, Kurman R *et al.* The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
- [2] ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002. 2002.
- [3] Bergeron C, Cartier I, Guldner L, Lassale M, Savignoni A, Asselain B. Lésions précancéreuses et cancer du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical. Ile-de-France, enquête Crisap, 2002. *BEH* 2005;2:5-6.
- [4] Cox JT, Schiffman M, Solomon D. ASCUS-LSIL triage study (ALTS) group. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1406-12.
- [5] Dvorak KA, Finnemore M, Maksem JA. Histology correlation with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) cytology diagnoses: argument to ensure ASCUS follow-up that is as aggressive as that for LSIL. *Diagn Cytopathol* 1999;21:292-5.
- [6] Bosch X, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
- [7] Massad LS, Behbakht K, Collins YC, Cejtin HE. Histologic findings from the cervix among older women with abnormal cervical cytology. *Gynecol Oncol* 2003;88:340-44.
- [8] Gage JC, Hanson VW, Abbey K *et al.* Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006;108:264-72.
- [9] Massad LS, Jeronimo J, Katki HA, Schiffman M. The accuracy of colposcopic grading for detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2009;13:137-44.
- [10] Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727-35.
- [11] Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8.
- [12] ALTS. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1393-400.
- [13] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993 Apr;12(2):186-92.
- [14] Silfverdal L, Kemetti L, Andrea B *et al.* Risk of invasive cancer in relation to management of abnormal Pap smear results. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:188-94.
- [15] Moscicki A, Shibloski S, Hills NK *et al.* Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;356:1678-83.
- [16] Pretorius RG, Peterson P, Azizi F *et al.* Subsequent risk and presentation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN)3 or cancer after a colposcopic diagnosis of CIN1 or less. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1260-5.
- [17] Schmitt M, Depuydt C, Benoy I *et al.* Prevalence and viral load of 51 genital human papillomavirus types and 3 subtypes. *Int J Cancer* 2012 Oct 4. doi: 10.1002/ijc.27891.
- [18] Sideri M, Igidbashian S, Boveri S *et al.* Age distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2011; 121:510-13.
- [19] Wentzensen N, Schiffman M, Dunn T *et al.* Grading the severity of cervical neoplasia based on combined histopathology, cytopathology and HPV genotype distribution among 1700 women referred to colposcopy in Oklahoma. *Int J Cancer* 2009;124 :964-9.
- [20] Pretet JL, Jacquard AC, Saunier M *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN2/3 and invasive cervical cancer. The EDITH III study. *Gynecol Oncol* 2008;110:179-84.
- [21] Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med* 2009;13:648-59.
- [22] Roelens J, Reuschenbach M, Doeberitz

- MK *et al.* P16<sup>INK4A</sup> immunocytochemistry versus human papilloma virus testing for triage of women with minor cytologic abnormalities. *Cancer Cytopathology* 2012 Oct 25;120(5):294-307.
- [23] Schmitt D, Bergeron C, Denton KJ, Ridder R. European CINtec Cytology Study Group. P1616<sup>INK4A</sup>/Ki67 dual stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Cancer Cytopathology* 2011;119:158-66.
- [24] Waldstrom M, Christensen RK, Ormskov D. Evaluation of p16<sup>INK4A</sup>/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytology* 2012. On line.
- [25] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338 :423-8.
- [26] 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;50:1867-73.
- [27] Moss EL, Hadden P, Douce G, Jones PW, Arbyn M, Redman CWE. Is the colposcopically-directed punch biopsy a reliable diagnostic test in women with minor cytological lesions? *J Low Genit Tract Dis* 2012 Oct;16(4):421-6.
- [28] Chase DM, Kalouyan M, DiSaia PJ. Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008. *Am J Obstet Gynecol* 2009 May;472-80.
- [29] Molloy C, Dunton C, Edmonds P, Cunnane MF, Jenkins T. Evaluation of colposcopically directed cervical biopsies yielding a histologic diagnosis of CIN1, 2. *J Low Genit Tract Dis* 2002;6:80-3.
- [30] Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W *et al.* Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012 Oct;119(11):1293-301.
- [31] Melnikow J, MacGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:721-28.
- [32] Wright TC, Massad LS, Dunton CJ *et al.* 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:346-55.
- [33] Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M *et al.* European guidelines for the management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology* 2009;20:5-16.
- [34] Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology* 2008;19:342-54.