Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Achim Rody

Stellenwert der gynäkologischen Exfoliativzytologie in der Prävention des Zervixkarzinoms bei schwangeren Patientinnen – eine Vergleichsstudie an der Universitätsfrauenklinik Lübeck

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von Claudia Barop

aus Bonn-Duisdorf

Lübeck 2015

1. **Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Alexander Beyer**
2. **Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Heinz-Wolfram Bernd**

Tag der mündlichen Prüfung: 26.07.2016

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 26.07.2016

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 5
1.1 Das Zervixkarzinom 5
1.1.1 Epidemiologie 5
1.1.2 Klassifikation 5
1.1.3 Aufbau und Hormonabhängigkeit der Vaginal- und Zervixschleimhaut 7
1.1.4 Vorstufe des Zervixkarzinoms: Die Dysplasie 7
1.2 Das Zervixkarzinom und seine Vorstufen in der Schwangerschaft 8
1.3 Ätiologie und Kanzerogenese 10
1.3.1 HPV 10
1.3.2 Infektionsweg 10
1.3.3 Verlauf einer Infektion 11
1.3.4 Weitere Risikofaktoren 12
1.4 Prävention 12
1.4.1 Entwicklung der Zytologie 12
1.4.2 Der zytologische Abstrich 13
1.4.3 Anforderungen an ein Zytologielabor 16
1.4.4 Dünnschichtzytologie 16
1.4.5 Immunhistochemische Färbungen 17
1.4.6 Dysplasiezentren/Dysplasiesprechstunden 18
1.4.7 HPV-Nachweis 18
1.4.8 Impfung 19
1.4.9 Prävention des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft 20
1.5 Diagnostik bei Schwangeren mit Dysplasie oder Zervixkarzinom 20
1.6 Therapie der Dysplasie und des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft 20
2. Fragestellung 24
3. Material und Methoden 25
3.1 Patientenkollektiv 25
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien 26
3.3 Angewandte Methoden 29
3.3.1 Anamnese 29
3.3.2 Der Pap-Abstrich 29
3.3.3 Zytologisches Scoring-System für Veränderungen der Zervix uteri 33
3.3.4 Die Kolposkopie 34

3.3.5 Sicherung durch histologischen Befund 34
3.3.6 Der HPV-Test 35
3.3.7 Die Dysplasiesprechstunde 35
3.4 Vorgehen des UFK Lübeck bei Dysplasien und Zervixkarzinomen während der Schwangerschaft 36
3.5 Ethikvotum 37
3.6 Datenaufarbeitung 37
3.7 Statistik 38
3.8 Fallzahlanalyse 38
4. Ergebnisse 39
4.1 Patientinnencharakteristika 39
4.2 Auswirkungen einer bestehenden Schwangerschaft auf den zytologischen Befund 40
4.2.1 Zellbild im Präparat 40
4.2.2 Zeichen einer Entzündung im Präparat 41
4.2.3 Proliferationsgrad nach Schmitt 42
4.2.4 Qualität der Abstriche 43
4.2.5 Folgen einer Abstrichentnahme bei schwangeren Patientinnen 44
4.3 Häufigkeiten der Dysplasien 45
4.3.1 Ergebnisse der Zytologie 45
4.3.2 Ergebnisse der Differentialkolposkopie 46
4.3.3 Ergebnisse der Histologie 47
4.3.4 Ergebnisse des HPV-Tests 47
4.4 Kofaktoren aus der Anamnese 48
4.4.1 Der Nikotinkonsum 48
4.4.2 Der Familienstand 48
4.4.3 Vorangegangene Geburten 49
4.4.4 Genitales Mikrobiom 49
4.4.5 Abhängigkeit eines pathologischem Zytologiebefundes von Kofaktoren 50
4.4.6 Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen 51
4.5 Vergleich von zytologischen und histologischen Untersuchungsergebnissen 51
4.5.1 Berechnung der Sensitivität und Spezifität der Zytologie 51
4.5.2 Qualität der zytologischen Untersuchungsergebnisse 52
4.5.3 Korrelation der zytologischen Untersuchungsergebnisse mit der Histologie 53
4.5.4 Vergleich der unklaren Abstriche mit der Histologie 54
4.6 Zusammenhang von Abstrichergebnis und therapeutischer Konsequenz 54
4.7 Ergebnisse der Anwendung des Zytologischen Scoring-Systems 55

4.7.1 Total Score von schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen 55
4.7.2 Vergleich von Score mit histologischem Ergebnis 55
4.7.3 ROC-Analyse des Scoring- Systems bei Schwangeren 56
4.8 Ergebnisse des Methodenvergleichs von München III und II 58
5. Beantwortung der Fragen 59
6. Diskussion 62
7. Zusammenfassung 71
8. Literaturverzeichnis 74
9. Abbildungsverzeichnis 81
10. Tabellenverzeichnis 82
11. Abkürzungen 84
12. Anhang 87
13. Danksagung 93
14. Curriculum vitae 94
15. Publikation 95

1. Einleitung

1.1 Das Zervixkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Weltweit ist das Zervixkarzinom das dritthäufigste Malignom der Frau (Ferlay et al., 2010). Das Robert Koch-Institut veröffentlichte 2013 epidemiologische Daten für das Jahr 2010 und schätzte die Anzahl an Neuerkrankungen des Zervixkarzinoms in Deutschland auf 4.660 und die Anzahl der Todesfälle auf 1.524 (Caspritz et al., 2013). Davon sind über 85% in den Entwicklungsländern zu verzeichnen (Ferlay et al., 2010). In Deutschland wurde im gleichen Jahr die Inzidenz maligner Tumorerkrankungen der Frau auf 224.900 geschätzt. Das Zervixkarzinom macht demnach 2010 in Bezug auf die Häufigkeit 2,1% aller Tumorerkrankungen der Frau aus. Betrachtet man die Häufigkeiten aller Malignome der Frau 2010, liegt es so an 12. Stelle (Caspritz et al., 2013). In Schleswig-Holstein waren im gleichen Jahr 188 Neuerkrankungen und 29 Todesfälle zu verzeichnen (Pritzkuleit, 2014). Gebärmutterhalskrebs weist hinsichtlich seiner Inzidenzen zwei Altersgipfel auf. Der erste ist zwischen 35 und 39 Jahren und der zweite zwischen 60 und 64 Jahren zu beobachten (Diedrich, 2007). In den 1980er Jahren waren die höchsten Neuerkrankungsraten bei älteren Frauen festzustellen, wohingegen heutzutage die Tendenz dahin geht, dass Frauen immer früher die Diagnose eines Zervixkarzinoms erhalten. Insgesamt waren die Inzidenzen des Zervixkarzinoms über viele Jahre regressiv. Auch die Sterberaten haben sich in den letzten 30 Jahren um mehr als die Hälfte reduziert (Seedat, 2007).

1.1.2 Klassifikation

Den größten Teil der invasiven Zervixkarzinome machen die verhornenden oder nicht verhornenden Plattenepithelkarzinome mit ca. 75% aus. Adenokarzinome sind mit bis zu 20% seltener (Caspritz et al., 2013). Andere Entitäten wie das adenosquamöse, seröse, klarzellige, kleinzellige, muzine oder endometroide Zervixkarzinom sind dagegen nur sehr selten. Das Zervixkarzinom kann durch unterschiedliche Klassifikationen in Stadien unterteilt werden. Die Angabe des Stadiums stellt die wichtigste Voraussetzung dar, um eine adäquate Therapieplanung festlegen zu können. Die FIGO Stadien (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) werden anhand von klinisch-diagnostischen Verfahren festgelegt, die die Ausdehnung des Tumors untersuchen sollen. Im Vordergrund stehen hier die gynäkologische Untersuchung und, wenn erforderlich, auch bildgebende Verfahren. Die TNM-Klassifikation demgegenüber basiert auf histopathologischen Daten. Die beiden Einteilungen sind beinahe deckungsgleich und lassen sich gut in Beziehung setzen:

TNM	FIGO-Stadium	Kriterien
TX		Primärtumor nicht beurteilbar
T0		kein Anhalt für den Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ
T1	I	Zervixkarzinom begrenzt auf die Zervix
T1a	IA	präklinisch invasives Karzinom: Stromainvasion maximal 5 mm (mikroskopische Diagnose)
T1a1	IA1	minimale mikroskopische Stromainvasion <3mm
T1a2	IA2	Tumor mit invasiver Komponente <5mm (in der Tiefe)oder <7 mm (in horizontaler Ausbreitung)
T1b	IB	makroskopisch erkennbar, begrenzt auf Zervix oder subklinisch aber > IA-Läsionen
T1b1	IB1	makroskopisch erkennbar ≤4cm
T1b2	IB2	makroskopisch erkennbar >4cm
T2	II	Zervixkarzinom infiltriert außerhalb des Uterus (nicht bis Beckenrand, nicht bis zum unteren Drittel der Vagina)
T2a	IIA	keine Infiltration Parametrium
T2a1	IIA1	keine Infiltration Parametrium, ≤4cm
T2a2	IIA2	keine Infiltration Parametrium, >4cm
T2b	IIB	Infiltration Parametrium (nicht bis Beckenrand)
T3	III	Zervixkarzinom infiltriert bis Beckenwand und/oder befällt unteres Drittel der Vagina und/oder bedingt Hydronephrose/ stumme Niere
T3a	IIIA	Befall des unteren Drittels Vagina, keine Ausbreitung bis Beckenwand
T3b	IIIB	Befall bis Beckenwand und/oder bedingt Hydronephrose/Nierenausfall
T4	IV	Befall der Blase/ Rektum, Fernmetastasen
	IVA	Tumor infiltriert Blasen- oder Rektumschleimhaut und/oder überschreitet Grenzen des kleinen Beckens
T4	IVB	Fernmetastasen
Nx		Beurteilung Lymphknotenmetastasen nicht möglich
N0		keine Metastasen in regionären Lymphknoten
N1		Metastasen in regionären Lymphknoten
M0		keine Fernmetastasen nachweisbar (nach Autopsie)
M1		Fernmetastasen histologisch nachweisbar

Tab. 1 Stadieneinteilung nach FIGO und TNM (modifiziert nach Beckmann et al., 2014)

1.1.3 Aufbau und Hormonabhängigkeit der Vaginal- und Zervixschleimhaut

Das unverhornte Plattenepithel der Vagina lässt sich in 4 Schichten gliedern, die sich jeweils aus Basal-, Parabasal-, Intermediär-, und Superfizialzellen zusammensetzen. Auf der Höhe der Portio geht das unverhornte Plattenepithel in das einreihige Zylinderepithel des Zervikalkanals über. Das Zylinderepithel weist einzelne sekretorische Zellen und Flimmerzellen auf. Der zytologische Aufbau der Schleimhaut unterliegt dem Einfluss des weiblichen Hormonzyklus und ist in Abhängigkeit vom Alter und den hormonellen Schwankungen der Frau variabel. In der ersten Hälfte des Menstruationszyklus findet unter Östrogeneinfluss eine Proliferation des Vaginalepithels statt, bei der viele polygonale Superfizialzellen mit pyknotischem Kern zu finden sind. In der Lutealphase dominieren unter Progesteroneinfluss eher kleine Intermediärzellen das Zellbild (Hinney und Emons, 2007). Eine grobe Beurteilung der hormonell bedingten Veränderungen des Epithels lässt sich mit der Einteilung des Proliferationsgrades (Grad 1-4) nach Schmitt vornehmen. Es werden Zellbilder mit hohem (4-3; 3-4; 3), mittlerem (3-2; 2-3; 2) und niedrigem (2-1; 1-2; 1) Proliferationsgrad differenziert. Außerdem können Mischbilder (Grad 2-3-4) und ein atrophisches Zellbild abgegrenzt werden. Dabei werden folgende Zellen den jeweiligen Graden zugeordnet:

Proliferations-Grad	**Zugeordnete Zellen**
Grad 1	Parabasalzellen
Grad 2	kleine Intermediärzellen
Grad 3	große Intermediärzellen
Grad 4	Superfizialzellen

Tab. 2 Proliferationsgrad nach Schmitt

1.1.4 Vorstufe des Zervixkarzinoms: Die Dysplasie

Unter einer Dysplasie versteht man zelluläre Atypien mit einer Fehlentwicklung des Gewebeaufbaus. Die Zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) ist eine Dysplasie der Zervix uteri. Diese treten etwa 50-100fach häufiger auf als invasive Karzinome (Beckmann et al., 2005). In Abb. 1 sind die in Deutschland gültige Münchner- und die amerikanische Bethesda-Nomenklatur zur Stadieneinteilung der Dysplasien zusammengefasst. Hier ist die alte Nomenklatur München II der neuen, seit dem 1.Juli 2014 gültigen Münchner Nomenklatur III gegenübergestellt. In der neuen Münchner Nomenklatur wird zusätzlich eine Aussage über den Ursprung des Epithels der beschriebenen Zellen getroffen und eine Differenzierung zwischen Pap IIID1 und Pap IIID2 macht sie mit der international angewandten Bethesda-Nomenklatur vergleichbar (Griesser et al., 2013). Weitere Aspekte der neuen Nomenklatur werden im Rahmen eines Methodenvergeichs der beiden Nomenklaturen in einem Nebenaspekt dieser Arbeit diskutiert.

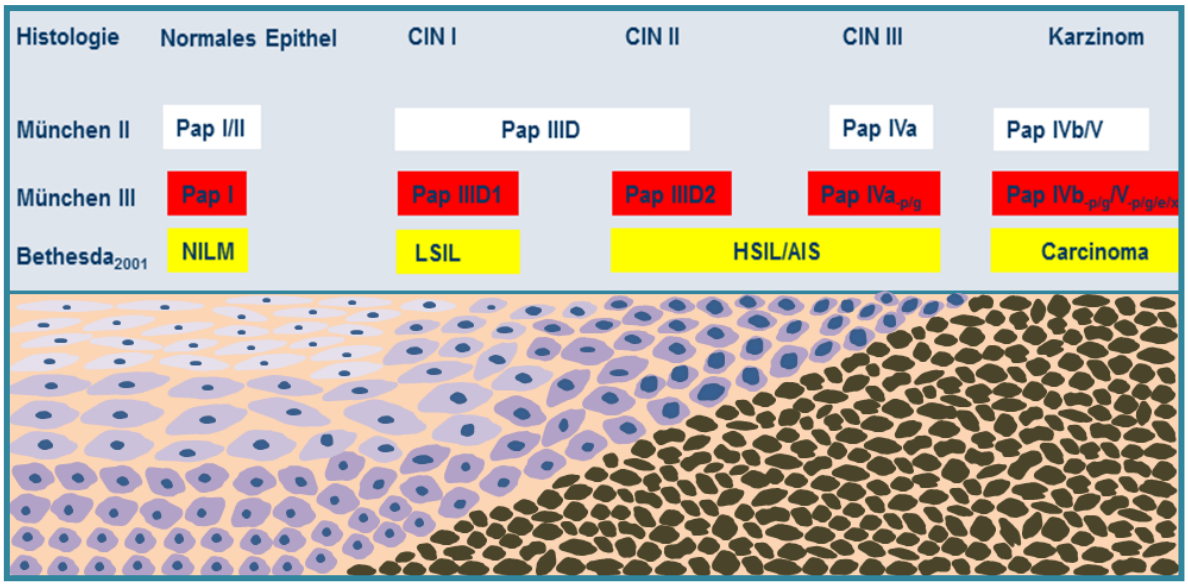


Abb. 1 Einteilung der Dysplasie (modifiziert nach Lowy und Schiller, 2006)

Dysplasien treten vorwiegend in der Transformationszone auf, in der stetig Umbauprozesse stattfinden. Sie bildet die Grenze zwischen Platten- und Zylinderepithel und ist bei der geschlechtsreifen Frau eher an der Portiooberfläche, bei der postmenopausalen Frau eher im Zervikalkanal zu finden (Schiffman et al., 2007). Eine herabgesetzte lokale Immunität durch die an dieser Stelle vorherrschenden sehr ausgeprägten Proliferationseigenschaften der Zellen qualifiziert diesen Ort als ideal für eine HPV-Infektion, welche, wie in Abschnitt 1.4.1 ausgeführt, eine zentrale Rolle in der Kanzerogenese des Zervixkarzinoms spielt (Seedat et al., 2007). Das Progressionsrisiko der Dysplasien nimmt, nicht nur mit dem Schweregrad (vgl. Tab. 3), sondern auch mit der Dauer der Persistenz der Veränderung zu.

	Regression	Persistenz	Progression (zu CIS)	Progression (Invasion)
CIN I	57%	32%	11%	1%
CIN II	43%	35%	22%	5%
CIN III	32%	<56%	--	>12%

Tab. 3 Regressions-, Persistenz- und Progressionswahrscheinlichkeiten einer CIN (Ostör, 1993)

1.2 Das Zervixkarzinom und seine Vorstufen in der Schwangerschaft

Die gleichzeitige Inzidenz einer Schwangerschaft und einer malignen Erkrankung beträgt etwa 1:1000. Durch seinen im Vergleich zu anderen Malignomen frühen ersten Altersgipfel zwischen 35 und 39 Jahren betrifft das Zervixkarzinom zu einem hohen Prozentsatz Frauen im reproduktionsfähigen Alter (Hoellen et al., 2012). Somit ist es eines der häufigsten in der Schwangerschaft diagnostizierten Malignome und der Anteil der Schwangeren an den neudiagnostizierten Zervixkarzinomen beträgt fast 3% (Morice et al., 2012; McIntyre-Seltman et al., 2008). Die Tendenz von Frauen, in einem höheren

Alter Mutter zu werden und gleichzeitig die Tatsache, dass parallel die Anzahl von Krebserkrankungen mit dem Alter zunimmt, bedingen eine steigende Inzidenz von Karzinomen während der Schwangerschaft (Hoellen et al., 2012). Der Anteil auffälliger Abstriche und somit Hinweise auf (prä)kanzeröse Läsionen wird auf 1-8% der Schwangerschaften geschätzt (Morice et al., 2012; Gonçalves et al., 2009). Die Inzidenz des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft liegt Schätzungen zu Folge zwischen 1 und 12 pro 10.000 (Morice et al., 2012). Die Risikofaktoren für das Auftreten eines Zervixkarzinoms sind dieselben wie die einer nichtschwangeren Frau (Strauss et al., 2011). Einen negativen Einfluss auf die Prognose der Krebserkrankung hat die Schwangerschaft als solche wohl auch nicht (Morice et al., 2012).

Durch die physiologischen Veränderungen der Zervix während der Schwangerschaft kommt es zu einigen Veränderungen, die die Diagnostik der Läsionen beeinflussen können. Durch den Anstieg der Östrogene und Gestagene kommt es neben einem Ödem und einer vermehrten Durchblutung der Portio, zu einer Hypertrophie und Hyperplasie der Zervikaldrüsen. Letzteres wiederum führt zu einer vermehrten Schleimsekretion. Das Vaginalsekret hat neben einem erhöhten Säuregehalt einen erhöhten Anteil an Glykogen. Der höhere Säuregehalt des Vaginalsekrets kann zwar Infektionen vorbeugen, der höhere Glykogengehalt hingegen kann bakteriellen Infektionen Vorschub leisten. Die genannten Veränderungen können die kolposkopische Diagnostik der Zervix erschweren (Baldauf et al. 1995; Lellé und Küppers, 2014). Auch der Pap-Abstrich kann durch die veränderte Histologie während der Schwangerschaft beeinflusst werden. Der auf das 800- bis 1.000fache Anstieg der Gesamtöstrogene und der erhöhte Gestagenspiegel führen zu einem veränderten morphologischen Aufbau des Vaginalepithels. Zusätzlich zu einer Verbreiterung der Parabasalschicht, ist eine Dickenzunahme der Intermediärschicht auffällig. Sie ist vor allem bedingt durch die aufgelockert liegenden Intermediärzellen, welche durch vermehrte Glykogenspeicherung an Volumen zunehmen. Durch das Glykogen wird das Zytoplasma der Zellen verdrängt. Der Zellrand wirkt somit verdickt und weist eine Fältelung auf, die den Zellen eine „kahnartige“ Morphologie verleiht. Der Begriff „Navikularzellen“ wurde durch genanntes Phänomen geprägt. 60-70% aller vaginalen Abstriche ab der 10. SSW weisen ein solches, für die Schwangerschaft charakteristisches Zellbild auf. Die oberflächliche Zellschicht ist durch die zunehmende Zellabschilferung sehr dünn, die Abstriche sind hingegen besonders zellreich. Zu einem späteren Zeitpunkt während der Schwangerschaft kann sich außerdem ein durch Zellzytolyse geprägtes Bild im Präparat einer Schwangeren zeigen. Bedingt durch die guten Bedingungen für Döderlein-Bakterien ist mit diesem Zellbild in ca. 15% der Fälle zu rechnen (Soost und Baur, 1990). Eine „Arias-Stella-Reaktion“ kann die zytologische Diagnostik außerdem beeinflussen. Bei einer solchen Reaktion zeigt das Gewebe deziduale Veränderungen mit vergrößerten, hyperchromatischen Kernen auf. Zusätzlich können zytoplasmatische Veränderungen oder eine zentronukleäre Vacuolenbildung beobachtet werden (Arias-Stella, 2002). Alle genannten

Veränderungen können eine Schwierigkeit bei der Suche einer Atypie darstellen und eventuell die Befundung zytologischer Abstriche bei einer bestehenden Schwangerschaft erschweren.

1.3 Ätiologie und Kanzerogenese

1.3.1 HPV

Humane Papillomaviren sind unbehüllte, doppelsträngige DNA-Viren mit einem Genom, das etwa 8000 Basenpaare umfasst (Schiffman et al., 2007). Von den zahlreichen Genotypen des Virus sind über 100 im Detail charakterisiert. 40 dieser Typen können Pathologien an Genitalorganen hervorrufen. Den kausalen Zusammenhang zwischen einer HPV-Infektion und der Entstehung des Zervixkarzinoms konnte erstmals 1983 durch die Forschungsarbeit des Nobelpreisträgers Harald zur Hausen bewiesen werden (Dürst et al. 1983). Die genannten 40 HPV-Typen werden in zwei Gruppen unterteilt: In sogenannte „low-" bzw. „high-risk" Gruppen (LR- bzw. HR-Gruppe). Der Unterschied der Gruppen besteht in der Assoziation der HR-Gruppe mit einer malignen Transformation, die bei den LR-HPV-Typen nicht zu finden ist. Epidemiologische Studien belegen, dass nahezu alle Zervixkarzinome, das heißt 99,7%, mit den so genannten „High-risk-HPV" assoziiert sind (Ault, 2006). Bei 13 dieser HR-HPV Typen (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66) gilt der Zusammenhang als gesichert. Bei 5 weiteren HPV-Typen wird eine Beteiligung vermutet (26, 53, 68, 73, 82). Außerdem werden, als Verursacher niedriggradiger Dysplasien und Genitalwarzen, 11 „low-risk-HPV" beschrieben, von denen die Typen 6 und 11 besonders häufig nachgewiesen werden (Cogliano et al., 2005). In einer Studie von Sung Jong Lee et al. wurde von 28.339 untersuchten Patientinnen, die an einer Routineuntersuchung mit einem Pap- und einem HPV-Test teilnahmen, eine Prävalenz einer HR-HPV-Infektion von 24,15% detektiert. Die Prävalenz der Infektion bei jungen, sexuell aktiven Frauen zwischen 20 und 29 Jahren war mit 32,3% am höchsten (Lee et al., 2012). Laut dem Robert Koch-Institut tritt bei etwa 70% aller sexuell aktiven Frauen im Laufe ihres Lebens eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus auf (Seedat et al., 2007).

1.3.2 Infektionsweg

Anogenitale HPV-Viren werden hauptsächlich durch Sexualkontakt übertragen. Dies macht sich unter anderem in der Altersverteilung der Infektion bemerkbar: Ein Häufigkeitsgipfel der HPV-Infektion liegt – wie der von anderen sexuell übertragbaren Krankheitserregern auch – im Durchschnittsalter der Aufnahme sexueller Aktivität (Schiffman et al., 2007). Aufgrund ihrer Resistenz gegenüber Austrocknung können sie außerdem durch eine Schmierinfektion, über kontaminierte Gegenstände oder Körperkontakt übertragen werden. Wirtszellen der Viren sind Keratinozyten von Haut und Schleimhäuten. Im Bereich einer Schleimhautverletzung bindet das Virus mit der L1-Komponente der Virushülle an die freigelegte Basalmembran. Durch eine dadurch ausgelöste Konformitätsänderung wird eine L1-Kapsidkomponente freigelegt, der es wiederum möglich ist, an Rezeptoren des erwachsenen Regeneratepithels zu binden und nach mehreren Stunden die Internalisierung des Virus

einzuleiten. Dann wird der Virus durch zellulären Transport späten Endosomen zugeführt, indem eine Abspaltung der L1-Komponente erfolgt. An eine L2-Komponente des Kapsids gebunden, kann das Virusgenom nun in den Zellkern gelangen, repliziert werden und eine persistierende Infektion induzieren. Normalerweise werden nur ca. 100 episomale Kopien repliziert. Durch das Zusammenwirken verschiedener Virus-Gene werden der Erhalt der Infektion, eine gesteigerte Amplifikation des Virusgenoms (auf mehrere tausend Kopien), die Produktion des viralen Kapsids und die Persistenz der Infektion sichergestellt. Das Virus kann nun mit den Zellen der Superfizialschicht abgeschilfert und auf andere Zellen oder von Mensch zu Mensch weiter übertragen werden. Durch das virale Gen E2 unterliegt die Replikation des Genoms einer relativ strikten Kontrolle, sodass Virusproteine in möglichst geringen Mengen exprimiert werden. Die Lyse und der Übergang in den Blutkreislauf der Viren bleiben vermutlich aus. Studienergebnisse hierzu stehen noch aus. Alle drei genannten Mechanismen helfen dem Virus, dem Immunsystem standzuhalten. E6- und E7-Proteine von „high-risk" HP-Viren sind für die maligne Transformation der Zellen entscheidend. Neben der Suppression von Vorgängen des angeborenen und des erworbenen Immunsystems, tragen sie durch die Interaktion mit verschiedenen intrazellulären Signalwegen zum Erhalt der dauerhaften Teilungsfähigkeit der infizierten Zellen bei. Durch ihr Zusammenspiel werden Signalwege der Tumorsuppression gehemmt, sodass eine Apoptose der Zelle unterbunden wird und Mutationen eine genetische Instabilität auslösen. So kann es in der Folge zu einer malignen Transformation der Zelle kommen (Assmann und Sotlar, 2011).

1.3.3 Verlauf einer Infektion

Die anogenitale HPV-Infektion bleibt dann entweder klinisch inapparent oder führt, abhängig vom Virustyp, zu gering- oder mäßiggradigen Dysplasien oder gutartigen Condylomen. Voraussetzung für eine maligne Transformation der Epithelzelle ist die persistierende Infektion mit onkogenen humanen Papillomaviren der „high-risk" Gruppe. In 90% der Fälle ist das Immunsystem imstande, die HPV-Infektion in 12-18 Monaten selbst zu eliminieren. In den übrigen 10% kommt es zur Persistenz der Viren und es kann sich über mehrere Vorstufen ein Karzinom entwickeln (Assmann und Sotlar, 2011). Die Vorstufen können im Einzelnen alle erfolgreich therapiert werden. Die Karzinogenese läuft also über die virale Persistenz und die Progression der infizierten Zellen bis hin zur Invasion über die Basalmembran hinaus. Hier muss die Infektion dem Immunsystem standhalten und das Virus kann sich gegebenenfalls mit seiner DNA in die der Wirtszelle integrieren. Die Dauer der Entwicklung von einer normalen Epithelzelle zu einer Krebszelle beträgt meist 7-10 Jahre. Eine kürzere Latenzzeit ist jedoch nicht auszuschließen (Baltzer, 2001). Leichte Dysplasien kann das Immunsystem bis zu einem gewissen Grad selbst ausheilen. Eine operative Intervention ist also nicht in jedem Fall indiziert.

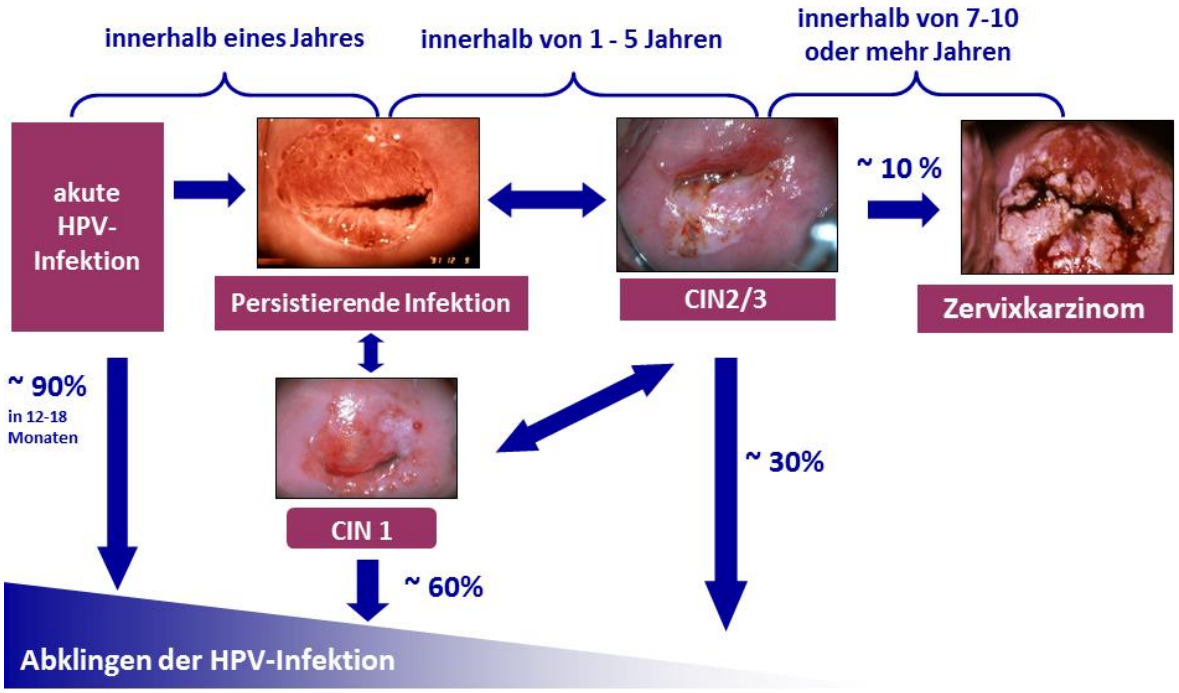


Abb. 2 Verlauf einer HPV-Infektion, Bilder mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Hampl (Assmann und Sotlar, 2011; Ostör et al., 1993; Centers for Disease Control and Prevention, 2009; Wentzensen und Klug, 2008; Braaten und Laufer, 2008)

1.3.4 Weitere Risikofaktoren

Zusätzliche Risikofaktoren, die im Sinne einer multifaktoriellen Entwicklung des Zervixkarzinoms eine Rolle spielen sollen, sind neben Rauchen auch mangelnde Sexualhygiene und häufige Infektionen im Genitalbereich. Die Besiedlung durch Chlamydien- oder HS-Viren werden hier zum Beispiel als Risikofaktoren diskutiert. Weitere Faktoren, die eine Tumorentstehung zu begünstigen scheinen, sind eine frühe Kohabitarche und ein niedriger sozioökonomischer Status. Hohe Parität und ein stark geschwächtes Immunsystem könnten der Kanzerogenese weiteren Vorschub leisten (Seedat et al., 2014; Strauss et al. 2011).

1.4 Prävention

1.4.1 Entwicklung der Zytologie

Um 1600 schufen Hans und Zacharias Janssen mit der Entwicklung des Mikroskops die entscheidende Grundlage in der Geschichte der Zytologie. Mit inzwischen sehr viel weiterentwickelten Mikroskopen identifizierte Karl Ernst von Baer 1827 daraufhin den ersten menschlichen Eifollikel. Den Weg hin zur klinischen Zytologie ebnete 1838 Johannes Müller aus Berlin durch die Veröffentlichung einer Monographie über maligne Tumorzellen. Etwa 10 Jahre später führten vaginalzytologische Untersuchungen von Felix Pouchet die Entwicklung einen weiteren Schritt voran. George N. Papanicolaou und Traut erreichten mit ihrer berühmten Veröffentlichung „The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus“ den Durchbruch in der gynäkologischen Zytologie (Papanicolaou und Traut, 1997). Die Gründung Zytologischer Gesellschaften, wie zum Beispiel die

Deutsche Gesellschaft für angewandte Zytologie, dienten in den folgenden Jahren ihrer Verbreitung (Nauth, 2002).

1.4.2 Der zytologische Abstrich

Bei der zytologischen Diagnostik, die eine sehr wichtige Säule der Früherkennung des Zervixkarzinoms darstellt, werden Zellabstriche mit einer Bürste oder einem Spatel sowohl von der Portiooberfläche als auch aus dem Zervikalkanal entnommen. Anschließend wird das gewonnene Zellmaterial möglichst zeitnah auf einem Objektträger ausgestrichen und mit 96-prozentigem Alkohol fixiert. Dann werden die Zellabstriche nach der Papanicolaou-Methode gefärbt und mit einem Lichtmikroskop untersucht. Die Sensitivität, Zellveränderungen zu erkennen, beträgt bei dieser Methode der Früherkennung 55,4% (Mayrand et al., 2007). Die Befundung der Abstriche erfolgt seit dem 1. Juli 2014 entsprechend der Münchner Nomenklatur III. Der Abstrich soll gemäß genannter Nomenklatur auf die Qualität des Abstriches, den Proliferationsgrad (Einteilung nach Schmitt) und die Besiedlung durch Mikroorganismen untersucht werden. Außerdem wird der Befund in unten aufegeführtes Klassifikationsschema eingeordnet (vgl. Tab. 4). Seit 1971 haben Frauen in Deutschland als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung gemäß § 25 Abs. 2 SGB V ab dem Alter von 20 Jahren einen Anspruch auf eine jährliche Früherkennungsuntersuchung. Diese umfasst neben genannter Abstrichentnahme eine gezielte Anamnese, eine Inspektion der Portio, eine gynäkologische Tastuntersuchung und eine Beratung über die Untersuchungsergebnisse. Die Aufnahme des jährlichen Screenings wird generell ab dem 21. Lebensjahr oder 3 Jahre nach dem ersten Sexualkontakt empfohlen (Lee et al., 2012). So konnte eine Senkung der Inzidenz von 70% erreicht werden (Schneider, 2012).

Gruppe München III	Bedeutung	Bethesda	Konsequenz
0	**unzureichendes Material**	unsatisfactory for evaluation	Abstrichwiederholung
I	**unauffälliger Befund**	NILM	Abstrich: Vorsorgeintervall
IIa	unauffälliger Befund, auffällige Anamnese	NILM	ggf. zytologische Kontrolle (auffälliger Anamnese)
II	**Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert**		ggf. zytologische Kontrolle (Berücksichtigung der
IIp	Plattenepithelzellen mit geringer-gradigen Kernveränderungen als CIN I	ASC-US	Anamnese und Befund (ggf. nach Theapie der Entzündung, und/oder
IIg	zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, (geht über Spektrum reaktiver Veränderungen hinaus)	AGC endocervial NOS	hormoneller Aufhellung; ggf. Kolposkopie und/oder additive Methoden)
IIe	Endometriumzellen bei Frauen >40. Lebensjahr (in 2. Zyklushälte)	endometrial Cells	klinische Kontrolle
III	**Unklarer bzw. zweifelhafter Befund**		Differentialkolposkopie (ggf. additive Methoden, kurzfristige zytolog.
IIIp	CIN2/CIN 3/Plattenepithelkarzinom nicht auszuschließen	ASCH	Kontrolle nach Theapie der Entzündung, hormoneller

IIIg	ausgeprägte Atypien des Drüsenepithels, Adenocarcinoma in situ/invasives Adenokarzinom nicht auszuschließen	AGC endocervical favor neoplastic	Aufhellung)
IIIe	abnorme endometriale Zellen	AGC endometrial NOS	weiterführende klinische Diagnostik (ggf. histologische Klärung)
IIIx	zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs	AGC favor neoplastic	weiterführende Diagnostik (fraktionierte Abrasio; ggf. additive Methoden, Differentialkolposkopie)
IIID	**Dysplasie mit Regressionsneigung**		
IIID1	Zellbild einer leichten Dysplasie (CIN I)	LSIL	zytologische Kontrolle in 6 Monaten, bei Persistenz > ein Jahr, ggf. Differential-kolposkopie, additive Methoden
IIID2	Zellbild einer mäßigen Dysplasie (CIN II)	HSIL	zytologische Kontrolle in 3 Monaten, bei Persistenz > sechs Monate: Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden
IV	**Unmittelbare Vorstufen Zervixcarzinom**		
IVa-p	Zellbild einer schweren Dysplasie: CIS/CIN III	HSIL	Differentialkolposkopie und Therapie
IVa-g	Zellbild Adenocarcinoma in situ	AIS	
IVb-p	Zellbild CIN III, Invasion nicht auszuschließen	HSIL with features suspicious for invasion	
IVb-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ, Invasion nicht auszuschließen	AIS with features suspicious for invasion	
V	**Malignome**		
V-p	Plattenepithelkarzinom	squamous cell carcinoma	weiterführende Diagnostik mit Histologie und Therapie
V-g	endozervikales Adenokarzinom	endocervical adenocarcinoma	
V-e	endometriales Adenokarzinom	endocervical adenocarcinoma	
V-x	andere Malignome, auch unklaren Ursprungs	other malignant neoplasms	

Tab. 4 Klassifikation nach München III und Bethesda (modifiziert nach Griesser et al., 2013)

Die Tendenz zu rückläufigen Fallzahlen stagniert jedoch seit einigen Jahren (siehe Abb. 3).

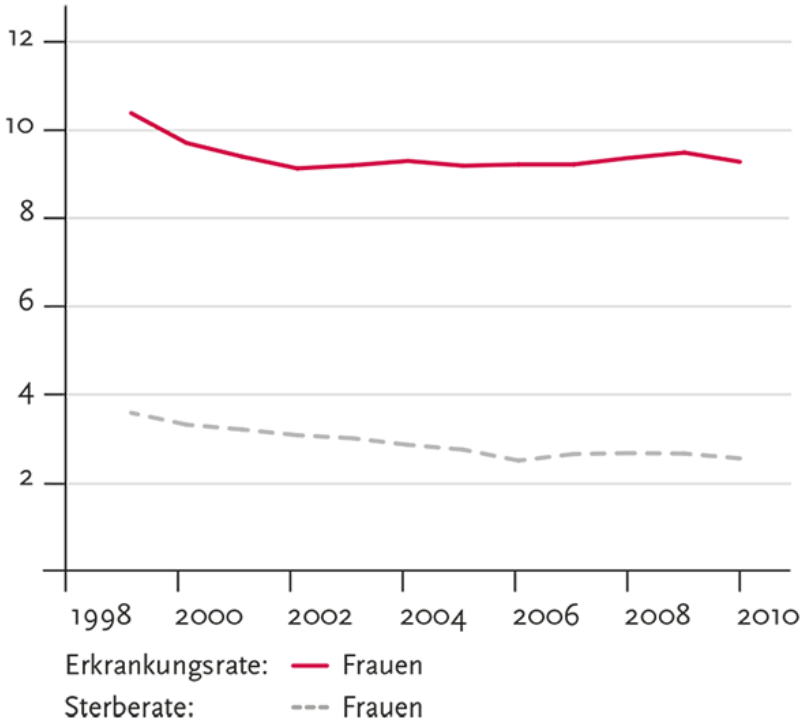


Abb. 3 Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C53, Deutschland 1999 – 2008, je 100.000 mit freundlicher Genehmigung des Robert Koch-Institutes

Einen Grund für diese Stagnation stellt unter anderem die unbefriedigende Teilnahmerate an dem Screening dar. Anders als beispielsweise bei dem in Deutschland flächendeckend durchgeführten Mammographie-Screening, das Brustkrebs vorbeugen soll, müssen Frauen die Leistungen der Früherkennungsuntersuchung des Zervixkarzinoms aktiv in Anspruch nehmen und werden nicht zu der Diagnostik eingeladen. Die Teilnahmerate der jährlichen Früherkennungsuntersuchung lag in Deutschland für das Jahr 2009 bei nur etwa 50% (Schneider, 2012). Könnte man die Teilnahmezahlen anheben, wären noch größere Erfolge mit der Vorsorge zu erzielen. Ein weiterer Hinweis auf die erfolgreiche Früherkennung scheint nicht nur der genannte Rückgang der invasiven Karzinome zu sein, sondern auch die viel häufiger diagnostizierten In-situ-Karzinome, die laut Robert Koch-Institut mit einem mittleren Erkrankungsalter von 36 Jahren heutzutage nicht nur sehr früh, sondern auch drei- bis viermal häufiger als das invasive Karzinom diagnostiziert werden (Seedat et al., 2007).

In allen Stadien der zytologischen Diagnostik von der Entnahme des Abstriches, über die Präparation und Färbung im Labor, die Diagnostik durch den Zytologen und letztendlich bis hin zur Dokumentation der Ergebnisse existiert eine Vielzahl von Fehlerquellen. Dies hat zur Folge, dass bei einer Reihe von Frauen trotz regelmäßiger Abstriche ein falsch negatives Ergebnis vorliegt. So erkranken Frauen trotz regelmäßiger Untersuchungen und trotz eines negativen Befundes an Gebärmutterhalskrebs. Die Gründe für die falsch negativen Befunde lassen sich in zwei Kategorien unterteilen. Ungefähr zwei

Drittel der Fehler erfolgen bei der Abstrichentnahme (Ikenberg, 2011). Der Rest geht auf Fehler während des weiteren Procedere im Labor zurück (Ahr und Scharl, 2013).

1.4.3 Anforderungen an ein Zytologielabor

Um genau dieses Drittel der Fehler auf das Geringste minimieren zu können, muss das Procedere in einem Labor für gynäkologische Exfoliativzytologie einheitlich sein. Die Anwendung bewährter Methoden dient der Sicherung der Qualität. Das Labor soll die technische Bearbeitung, die Färbung der Präparate, ihre mikroskopische Beurteilung und die Archivierung der Befunde sicherstellen.

Zur Qualitätssicherung muss gemäß § 135 Abs. 2 SGB V in der Zervix-Zytologie standardisiert vorgegangen werden. Die „Qualitätssicherungsvereinbarung“, gestellt von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, zeigt zunächst die nötigen Vorkenntnisse und Qualifikationen des beteiligten zytologieverantwortlichen Arztes und des ggf. unter seiner Leitung und Aufsicht arbeitenden Präparatbefunders auf. Außerdem gibt es genaue Anweisungen zur apparativen und räumlichen Ausstattung der Labore: Sie müssen über einen Annahme-, Färbe-, Mikroskopier-, Archiv- und einen Lagerbereich verfügen. Der Färberaum muss von den anderen getrennt liegen. Ein binokulares Mikroskop mit 2 Objektiven und den dazu passenden Okularen sollte außerdem vorhanden sein. Eine weitere Anforderung gibt es an die Durchführung der Präparatbefundung: Zunächst ist hier zur Gewährleistung der Qualität wichtig, dass pro Arbeitsstunde maximal zehn Präparate beurteilt werden dürfen. Diese sollten sorgfältig zugeordnet werden, sodass das Abstrichmaterial zweifelsfrei den jeweiligen Patientendaten zugehörig ist. Die Präparate sind zehn Jahre lang aufzubewahren und auffällige Befunde sind getrennt zu lagern. Stichprobenartig wird das Procedere durch die Qualitätssicherungs-Kommission kontrolliert. Des Weiteren hat der zytologieverantwortliche Arzt eine Jahresstatistik zu führen, die jährlich der KV zu übermitteln ist. Auch Fortbildungen des Arztes sind zur Qualitässicherung in einem zytologischen Labor obligat.

1.4.4 Dünnschichtzytologie

Die Dünnschichtzytologie soll Zellüberlagerungen und Schleimbeimengungen durch spezielle Aufreinigung aus den Präparaten eliminieren und so eine bessere Bewertbarkeit der Präparate ermöglichen. Sie hat in vielen Ländern die konventionelle Zytologie abgelöst. Die am weitesten verbreitete Methode der Dünnschichtzytologie, zu der auch die breiteste Datenlage vorliegt, ist die ThinPrep-Methode. Angaben über Sensitivitäten und Spezifitäten unterscheiden sich in unterschiedlichen Beiträgen zur Forschungsliteratur. In der Mehrzahl der Angaben sind sich die Autoren jedoch einig: Eine Steigerung der Sensitivität kann durch die ThinPrep-Methode nicht erreicht werden (Confortini et al., 2010).

Die Steigerung der Sensitivität, Produktivität und die Reduktion oben erwähnter Screeningfehler könnten erst mit der neu entwickelten computerassistierten Analyse der Methode möglich werden.

Ein System ist das ThinPrep Imaging System, welches Kernveränderungen durch Dichtemessungen an den Dünnschichtpräparaten mit einem automatisierten Computer detektieren und die auffälligsten Veränderungen auf einem computerassistierten Mikroskop anzeigen kann (Ikenberg, 2011). Studien konnten zeigen, dass dieses System signifikant höhere Sensitivitäten für Dysplasien mäßigen Grades und Zellveränderungen eines höheren Grades erzielen konnte (Dzjura et al., 2006; Biscotti et al. 2005). Außerdem konnte eine erhöhte Produktivität aufgezeigt werden (Pacheco et al., 2008; Schledermann et al., 2007). Genannte Studien hatten jedoch ein retrospektives Design. Außerdem ist der technische Aufwand einer solchen Methode enorm hoch (Ikenberg, 2011).

1.4.5 Immunhistochemische Färbungen

Zur Ergänzung der zytologischen Diagnostik können unterschiedliche immunhistologische Marker verwendet werden. $P16^{INK4a}$ kommt hier am häufigsten zur Anwendung und findet bisher auch als einziger Biomarker Eingang in die aktuellen Leitlinien (Friese et al., 2010). Hier wird er zur Detektion höhergradiger Dysplasien bei unklarer Histopathologie empfohlen. Jedoch wird gleichzeitig auf den bisher noch nicht ausreichend abgesteckten Stellenwert bei der Triage hingewiesen. $P16^{INK4a}$ kann die onkogene Aktivität von HR-HPV-Typen, unabhängig davon, welcher Subtyp vorliegt, detektieren. Die HPV-Infektion bedingt eine deregulierte Zellzykluskontrolle mit einer übermäßigen Expression des $p16^{INK4a}$-Proteins. Die veränderten Zellen lassen sich mit einer Farbreaktion mittels Antikörper darstellen. Denton et al. konnten zeigen, dass sich mit Hilfe des Biomarkers im Vergleich zum alleinigen HPV-Nachweis bzw. der alleinigen Zytologie signifikant höhere Spezifitäten zur Detektion höhergradiger Dysplasien erreichen ließen. Getestet wurde an vorher unklaren zytologischen Befunden oder an vorher durch die Zytologie festgestellten leichtgradigen Dysplasien. Die Ergebnisse waren hinsichtlich der Sensitivität vergleichbar. Starke, diffuse Farbreaktionen können so zu den genannten hohen Spezifitäten führen. Ist die Reaktion jedoch herdförmig und mäßig, kann dies differerentialdiagnostisch auch auf eine Plattenepithelmetaplasie oder eine Tubenepithelmetaplasie hinweisen. Setzt man nun ausschließlich $p16^{INK4a}$ zur Detektion von Dysplasien ein, muss demnach bei einer positiven Farbreaktion unbedingt auch auf die zytologischen Morphologien der Zellen geachtet werden (Schmidt, 2011).

Um genau diese Fehlerquellen zu umgehen und die Anzahl der falsch positiven Testergebnisse zu minimieren, wird vermehrt versucht $p16^{INK4a}$ mit einem weiteren Biomarker, Ki-67 zu kombinieren. Ki-67 ist ein proliferationsassoziiertes Antigen. Es kann der Abgrenzung höhergradiger intraepithelialer Neoplasien dienen und ist hilfreich bei dessen Graduierung (Kruse et al., 2001). Eine Studie, die European Equivocal or Mildly Abnormal Pap Cytology Study, konnte aufzeigen, dass die Kombination der beiden Marker bei einer vergleichbaren Sensitivität zu einer noch höheren Spezifität führen konnte. Diese war noch höher als bei alleiniger HPV-Testung und auch höher als bei alleinigem Verwenden von $p16^{INK4a}$ (Schmidt et al., 2011).

Außerdem kann eine HPV-Infektion über den Nachweis des L1-Kapsid-Proteins, einem Hauptbestandteil der Virushülle, detektiert werden. Der Nachweis erfolgt über einen gegen das Protein gerichteten Antikörper und Voraussetzung für den Test ist ein vorher stattgefundener HPV-Nachweis. Da die Hüllproteine in der Phase der Virusvermehrung gebildet werden und genau zu diesem Zeitpunkt das Immunsystem in der Lage ist, die Infektion erkennen und eliminieren zu können, könnte ein positiver L1-Kapsid-Nachweis auf einen prognostisch günstigen Verlauf Hinweis geben (Rauber et al., 2008). Werden keine Proteine nachgewiesen, fällt der Test negativ aus und weist zugleich auf eine HPV-Infektion hin. Griesser et al. konnten aufzeigen, dass der Marker für die Detektion von leichtgradigen Dysplasien geeignet sein könnte. Bisher sind diese Annahmen jedoch nicht ausreichend geprüft (Griesser et al., 2004).

1.4.6 Dysplasiezentren/Dysplasiesprechstunden

Laut Leitline zur HPV-Infektion präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale aus dem Jahr 2010 entspricht die Differentialkolposkopie mit gezielter Probebiopsie bei einem auffälligen zytologischen Befund dem leitliniengerechten Vorgehen (Friese et al., 2010). 2004 beschloss die Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie (AG-CPC) die Gründung von sogenannten Dysplasiezentren. Aktuell gibt es 19 dieser Zentren bundesweit. Darüber hinaus stehen 130 Dysplasieprechstunden zu Verfügung. Sie beschäftigen sich mit der Diagnostik, der Vor- und der Nachsorge genitaler Zellveränderungen. Ihre jeweilige Zertifizierung entspricht dem europäischen Standard. Ziel dieser Zentrumsbildung ist, die Sicherstellung moderner Diagnose- und Therapiekonzepte für alle Patienten gleichermaßen erreichbar zu machen (Rinnau et al., 2010).

1.4.7 HPV-Nachweis

Etablierte Nachweisverfahren der humanen Papillomaviren sind die Polymerasekettenreaktion (PCR) und der Hybrid Capture 2 (HC2). Bei der PCR erfolgt nach einer Hybridisierung mit spezifischen Oligonukleotiden, den sogenannten „Primern“, eine Amplifikation in zyklischen Reaktionen. Bei der HC2 findet eine Hybridisierung mit RNA-Proben statt, die sich mit dem HPV-Genom weitgehend decken. Anschließend findet eine Signalamplifikation statt. So können die 13 HR-HPV und 5 Typen der low-risk-Gruppe nachgewiesen werden.

Im Vergleich weist die PCR eine höhere Sensitivität, aber eine niedrigere Spezifität als die HC2 Methode bei der Detektion von CIN I Läsionen oder unklaren Befunden auf. Bei der Detektion von hochgradigen Dysplasien ist die PCR- der Hybrid Capture 2-Methode jedoch sowohl in der Sensitivität, als auch in der Spezifität unterlegen (Luu et al., 2013).

Insgesamt ist der HPV-Test dem Pap-Test mit einer fast 40% höheren Sensitivität in der Detektion mäßiger und hochgradiger Dysplasien überlegen. Ein Kritikpunkt ist die im Vergleich etwas niedrigere Spezifität (Mayrand et al., 2007).

Ein Screening mittels einer HPV-Testung wird in den Leitlinien erst ab dem 30. Lebensjahr empfohlen, da die hohe Durchseuchung mit dem Virus bei jüngeren Frauen zu einem wenig effizienten Screening führen würde. HPV-positive Frauen sollen sich dann weiteren zytologischen und kolposkopischen Kontrollen unterziehen, während bei HPV-negativen Frauen das Screening-Intervall auf 5 Jahre verlängert werden kann (Friese et al., 2010).

Durch die Kombination von Zytologie und HPV-Nachweis lässt sich die Sensitivität auf 100% steigern. Eine Kombination beider Testverfahren führte zu einer Spezifität von 92,5% (Mayrand et al., 2007).

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt sowohl ein wie oben erläutertes Primärscreening ab dem 30. Lebensjahr, spricht sich aber auch für einen HPV-Nachweis bei auffälligen zytologischen oder kolposkopischen Befunden oder einem nicht einsehbaren bzw. sondierbaren Zervikalkanal als Sekundärdiagnostik aus (Friese et al., 2010).

1.4.8 Impfung

Dadurch, dass der Zusammenhang zwischen einer HPV-Infektion und der Entstehung des Zervixkarzinoms bewiesen war, bestand die Möglichkeit zur Entwicklung einer primären Prävention: Die Entwicklung eines Impfstoffes. Heute sind zwei Impfstoffe in Deutschland zugelassen. Da beide keine Virus-DNA enthalten, infizieren sie den Menschen nicht, sondern führen über die enthaltenen Hüllen des Virus, den „viruslike particles“, zur Antikörperbildung des Immunsystems. Harper et al. konnten zeigen, dass die nach erfolgter Impfung gemessenen Titer weit über denen nach einer natürlichen Infektion liegen. Die vom Immunsystem entwickelten Antikörper binden an die Viruskapside und verhindern so die Infektion der Zellen des Epithels. Seit 2006 ist ein tetravalenter Impfstoff (*Gardasil*), der vor Infektionen der HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 schützen soll, zugelassen. Der bivalente Impfstoff (*Cervarix*) hingegen, der in Europa ein Jahr später die Zulassung erhielt, schützt nur vor den HPV-Typen 16 und 18. Obwohl die Impfung vor vielen onkogenen Papillomaviren nicht schützen kann, ist ihr Beitrag zur Primärprävention entscheidend: HPV 16 konnte in mehr als 50% der Biopsien des Zervixkarzinoms und HPV 18 in fast 20% nachgewiesen werden. Die beiden Hochrisiko-HPV-Typen sind also für 70% aller invasiven Karzinome verantwortlich. Außerdem führen sie zu 50% der hochgradigen Dysplasien (CIN III) (Schiffman et al., 2007). Ein Vorteil des *Gardasil*-Impfstoffes liegt im zusätzlichen Schutz vor den HPV-Typen 6 und 11, die in über 90% für die anogenitalen Condylomata acuminata verantwortlich sind. Der bivalente Impfstoff auf der anderen Seite kann durch ein zusätzlich enthaltenes Adjuvans AS04, einem Bestandteil aus dem Bakterium Salmonella minnesota, höhere Antikörpertiter bewirken als der tetravalente Impfstoff (Giannini et al, 2006). Der Nutzen dieser Eigenschaft ist nicht hinreichend belegt.

Die Empfehlungen für eine HPV-Impfung sind von Land zu Land verschieden. Die ständige Impfkommission STIKO empfiehlt in Deutschland aktuell eine generelle Impfung gegen die HPV-Typen

16 und 18 für alle Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren. Spätestens bis zum 18. Lebensjahr sollen versäumte Impfungen nachgeholt werden. Auch bei über 17-jährigen Frauen kann von einer Impfung profitiert werden. In Australien, den USA und Kanada hingegen werden Schulimpfungen für Jungen und Mädchen durchgeführt. Erste Ergebnisse des Nutzens des Impfstoffes können am Beispiel der Ergebnisse aus Australien gezeigt werden. Im geimpften Kollektiv traten Kondylome und CIN II+-Läsionen signifikant seltener auf als im nichtvakzinierten Kollektiv. Bei jungen Mädchen unter 21 Jahren konnte seit dem Start des Impfprogramms 2007 mit *Gardasil* eine 90%-ige Reduktion von Neuerkrankungen an Genitalwarzen verzeichnet werden (Read et al., 2011). Eine Impfrate von über 70% bei unter 18-jährigen Mädchen führte zudem zu einer Reduktion der Inzidenz von CIN II+-Läsionen um die Hälfte (Brotherton et al., 2011).

1.4.9 Prävention des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft

Die Krebsfrüherkennung mit dem Pap-Abstrich ist routinemäßig ein essentieller Bestandteil des Erst-Trimester-Screenings in der Schwangerschaft. Damit wird die Diagnostik des Zervixkarzinoms auch Patientinnen zugänglich, die normalerweise die regelmäßige Krebsvorsorgeuntersuchung beim Frauenarzt meiden. Eine Folge dieses Umstandes könnte die bei schwangeren Patientinnen dreimal häufigere Diagnose eines Zervixkarzinoms im Frühstadium sein (Hoellen et al., 2012).

1.5 Diagnostik bei Schwangeren mit Dysplasie oder Zervixkarzinom

Ein Staging ist für das weitere Vorgehen richtungsweisend. Auffällige Abstriche sollten nun – genau wie bei nichtschwangeren Frauen – durch eine Kolposkopie weiter untersucht werden. Ist eine Probebiopsie indiziert, so ist eine Durchführung im 2. Trimenon zwischen der 14. und 20. SSW empfehlenswert, um das Risiko von Blutungen oder Fehlgeburten möglichst gering zu halten. Bei der weiteren Diagnostik sollte auf ionisierende Strahlung, das heißt auf Röntgen- und CT Untersuchungen an Beckenorganen verzichtet werden. Diese finden nur bei strenger Indikationsstellung und eingehender Gegenüberstellung des Nutzen-/Risikoprofils Anwendung. Den Goldstandard zum Staging in der Schwangerschaft stellt die Sonographie und ab dem 2. Trimenon darüber hinaus das MRT dar (Beckmann et al., 2014).

1.6 Therapie der Dysplasie und des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft

Die missliche Lage bei der Diagnose maligner Veränderungen während einer Schwangerschaft fordert ethisch schwierige und individuelle Entscheidungen, die die Folgen des weiteren Procedere für Mutter und Kind im Einzelnen abwägen müssen. Die Gefahr der Prognoseverschlechterung bei Erhalt der Schwangerschaft und der damit verbundene Verzicht auf bestimmte diagnostische und therapeutische Maßnahmen stehen hier der mit diesen Maßnahmen einhergehenden Gefahr der Fruchtschädigung gegenüber. Bis in die 80er Jahre war bei der Diagnose eines Zervixkarzinoms in den ersten beiden Trimestern ein Schwangerschaftsabbruch mit anschließender radikaler Therapie vorherrschender

Standard. Heute tendiert man - besonders bei frühen Tumorstadien und einem negativen Lymphknotenstatus - vor allem zum Erhalt der Schwangerschaft (Morice et al., 2012). Durch die eingeschränkte Datenlage und fehlenden hochqualifizierten Evidenzlevel gemäß dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine konnten jedoch noch keine gesicherten und einheitlichen Leitlinien erstellt werden (Morice et al., 2012).

Wird bei genannter Diagnostik eine Dysplasie (rezidivierende Pap IIID, Pap IVa oder ein auffälliger histologischer Befund) ohne Anhalt für Invasion festgestellt, kann eine Therapie auf die Periode nach der Geburt, idealerweise 6 Wochen post partum, verschoben werden. Bei einem solchen Vorgehen wird eine kolposkopische Kontrolle einmal im Trimester empfohlen. Weist diese auf eine Progression der Läsionen hin, sollte, wie oben erwähnt, eine Probebiopsie entnommen werden. Eine Geburtseinleitung ab der 38+0 SSW kann hier durch eine Indikation zu einer zeitnahen Konisation nach der Entbindung gerechtfertigt werden (Hoellen et al., 2012). Die Entbindung kann bei niedrig bis hochgradigen Dysplasien (CIN I- III) vaginal erfolgen (Beckmann et al., 2014). Eine Zervixkürettage bedeutet ein hohes Risiko für Mutter und Kind und ist während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert (Hoellen et al., 2012).

Liegen bioptische oder kolposkopische Hinweise auf Invasion vor oder zeigt sich eine höhere Dysplasie als Pap IVa, muss auch während einer Schwangerschaft eine Konisation erfolgen. Eine Konisation während der Schwangerschaft birgt viele Risiken. Verstärkte Blutungen, ein frühzeitiger Blasensprung, sowie das Risiko einer Früh- bzw. einer Fehlgeburt nehmen mit dem fortschreitenden Verlauf der Schwangerschaft zu. Eine Reduktion dieser Risiken kann auch an dieser Stelle dadurch erreicht werden, dass der Eingriff möglichst zwischen der 14. und 20. SSW stattfindet. Findet der genannte Eingriff vorher, das heißt während des ersten Trimenons statt, kommt es bei 33% zu einem Abort (Hoellen et al., 2012).

Gilt die Diagnose eines Zervixkarzinoms durch die Histologie als gesichert, sind die Ausdehnung des Tumors, der Lymphknotenstatus, das Alter der Schwangerschaft und der Tumortyp richtungsweisend für das weitere Procedere. In Abb. 5 sind Therapieoptionen für die verschiedenen Stadien in den unterschiedlichen Schwangerschaftswochen aufgeführt.

Läsion		**mögliche Therapieoption**
Mikroinvasives Karzinom (FIGO IA1)	→	14. - 20. SSW: Konisation
	oder	
	→	Kontrolle durch Kolposkopie 1x monatlich

	oder →	<16. SSW:keine Therapie-verzögerung, Beendigung der Schwangerschaft (radikale HE mit Fetus in utero, LNE)
Invasives Karzinom (FIGO IA2- IIA)	→	16. - 24.SSW: Lungenreife abwarten, dann stadiengerechte Therapie
	oder →	16. - 24. SSW mit FIGO IB1 und neg. Lymphknotenstatus: OP post partum
	oder →	16. - 24. SSW: Chemotherapie neoadjuvant mit Cisplatin
	oder →	>24. SSW: Sectio und anschließend stadiengerechte Therapie (radikale HE mit LNE)
	oder →	>24. SSW: IA2/ IB1: radikale Trachelektomie mit LNE und Erhalt von Uterus und Schwangerschaft
Invasives Karzinom (FIGO IIB- IV)	→	sofortige Beendigung der Schwangerschaft und Beginn der Strahlentherapie und Chemo-therapie mit Cisplatin
	oder →	Erstdiagnose im 2. Trimester: fetale Lungenreife kann abgewartet werden, dann stadiengerechte Therapie

Tab. 5 Stadienabhänige Therapieoptionen (modifiziert nach Hoellen et al., 2012 und aktualisiert mit der AWMF-Leitlinie 032/033OL (Stand 2014))

Goldstandard in Bezug auf den Geburtsmodus beim Vorliegen eines invasiven Karzinoms ist die Sectio caesarea. Bei einer vaginalen Geburt könnten eine Metastasierung über die Lymphe und starke Blutungen nicht ausgeschlossen werden. Einige Autoren konnten eine signifikant erhöhte Rezidivrate bei Patientinnen mit vaginaler Geburt feststellen (Sood et al., 2000). Ab der 25. SSW ist eine Steroidprophylaxe in Betracht zu ziehen, um das Kind auf eine eventuell nötige frühzeitige Entbindung vorzubereiten (Strauss et al. 2011).

Im Folgenden wird auf einzelne Therapieoptionen gesondert eingegangen. Eine Möglichkeit der Therapie eines invasiven Zervixkarzinoms stellt die neoadjuvante Chemotherapie dar. Sie ist nicht Teil der leitliniengerechten Therapie des Zervixkarzinoms, kann den Patientinnen aber einen

Schwangerschaftserhalt ermöglichen. Die chirurgische Therapie kann so auf einen Zeitpunkt verschoben werden, in dem das Kind einen Reifegrad erreicht hat, in dem es lebensfähig ist. Systemische antineoplastische Therapie sollte im 1. Trimenon der Schwangerschaft vermieden werden. Der Embryo ist hier besonders während der 2.-8. Woche nach Konzeption sehr verletzlich. Zu diesem Zeitpunkt treten ein Abort, Tod des Embryos und Fehlbildungen in bis zu 20 % der Fälle auf (Hoellen et al. 2012). Im 2. und 3. Trimenon ist das Risiko einer Fruchtschädigung bei einer Chemotherapie mit Cisplatin geringer. Zagouri et al. konnten in 47 betrachteten Schwangerschaften, die in ihrer Studie mit Cisplatin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Derivaten behandelt wurden, zu 67,4% vollkommen gesunde Kinder verzeichnen. In der Mehrheit der Fälle wurde die Chemotherapie gut vertragen und das mittlere progressionsfreie Überleben war 48,5 Monate. Auf der anderen Seite sollte jedoch bedacht werden, dass Cisplatin-Konzentrationen im Fruchtwasser und in der Nabelschnur bei zwischen 31% und 65% der Schwangeren nachgewiesen werden konnten und die Datenlage zu Langzeitfolgen für die Neugeborenen sehr limitiert ist (Zagouri et al., 2013).

Eine weitere Therapieoption stellt die radikale Trachelektomie mit pelviner Lymphonodektomie (LNE) dar. Mit dieser Operation kann heutzutage der Wunsch vieler junger Frauen mit der Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms, ihre Fertilität und ihre Schwangerschaft zu erhalten, erfüllt werden. In den Stadien IA2 und IB1 ist dieser Eingriff unter bestimmten Voraussetzungen möglich und kann vaginal, abdominal und robotergesteuert durchgeführt werden. Dadurch, dass 15% aller Zervixkarzinome insgesamt und 45% aller im Stadium IB behandelten Zervixkarzinome bei Patientinnen im Alter unter 40 Jahren auftreten, ist diese Alternative für viele Frauen bedeutungsvoll (Beiner und Convens, 2007). Der Tumor sollte weniger als 2 cm groß und die pelvinen Lymphknoten frei von Metastasen sein (Mejia-Gomez, 2012). Der Anteil der Patientinnen, bei denen es zu einem Abort oder zu einer Frühgeburtlichkeit nach einer Trachelektomie kam, muss bei Auswahl der Therapie mit berücksichtigt werden. In einer Übersichtsarbeit von Beiner und Convens lagen nach Auswertung mehrerer Studien der Anteil der Fehlgeburten im 2. Trimester bei 10% und die Frühgeburtlichkeit bei 20%. In genannter Arbeit wird die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Konzeption bei den in die untersuchten Studien eingeschlossenen Frauen mit Kinderwunsch nach einem solchen Eingriff auf etwa 41-79% geschätzt (Beiner und Convens, 2007). Die Raten, an einem Rezidiv zu erkranken, sind mit denen nach einer Hysterektomie vergleichbar (Mejia-Gomez, 2012). Insgesamt zeigen die vorliegenden Daten, dass eine radikale Trachelektomie nach Abwägung der Risiken eine vertretbare Alternative zur radikalen Hysterektomie mit bilateraler LNE darstellt (Mejia-Gomez, 2012; Beiner und Convens, 2007).

Eine individuelle Entscheidungsfindung bei der Therapieplanung erscheint in Anbetracht der stark emotionalen Situation, den fehlenden evidenzbasierten Leitlinien und den insgesamt variierenden Therapieempfehlungen umso bedeutsamer (Morice et al., 2012; Hoellen et al., 2012).

2. Fragestellung

Das Primärziel der vorliegenden Arbeit ist, herauszufinden, ob die Sekundärprävention des Zervixkarzinoms durch den zytologischen Abstrich während einer bestehenden Schwangerschaft den gleichen Stellenwert besitzt wie bei der nichtschwangeren Frau.

Die Fragestellungen der Arbeit lauten:

1. Welche Auswirkungen hat das Kriterium einer bestehenden Schwangerschaft auf den zytologischen Befund im Vergleich zur zytologischen Befunderhebung bei nichtschwangeren Patientinnen?

2. Ist bei Betrachtung der zytologischen, differentialkolposkopischen und histologischen Diagnostik hinsichtlich der relativen Häufigkeiten der intraepithelialen Dysplasien und des Zervixkarzinoms ein signifikanter Unterschied zwischen schwangeren und nichtschwangeren Frauen festzustellen?

3. Lässt sich eine Abhängigkeit eines auffälligen zytologischen Befundes von Kofaktoren wie Nikotinkonsum, dem Familienstand, genitalen Infektionen, einer hohen Parität oder einer bestehenden Schwangerschaft ableiten?

4. Wie ist die Teilnahmerate an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen bei schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen?

5. Kann beim Vergleich der zytologischen mit den histologischen Befunden ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen bei schwangeren und nichtschwangeren Frauen festgestellt werden?

6. Ist ein Zytologie-Scoring-System als Vorschlag zur zusätzlichen zytologischen Diagnostik in der Schwangerschaft geeignet?

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive und monozentrische Kohortenanalyse an der UFK Lübeck. Insgesamt wurden zwei Gruppen miteinander verglichen. Gruppe 1 wurde aus schwangeren und Gruppe 2 aus nichtschwangeren Patientinnen gebildet, bei denen an der UFK Lübeck ein Pap-Abstrich durchgeführt wurde. Die Probeneentnahmen der Gruppe der schwangeren Patientinnen fanden zwischen der 2. und 38. SSW post menstruationem statt. Der Zeitraum zur Datenexploration wurde vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2013 definiert. Insgesamt waren n=341 Patientinnen in Gruppe 1. Nach einem Matching entsprechend dem Alter und dem Untersuchungszeitraum wurde eine 2. Gruppe von n=350 Nichtschwangeren gebildet.

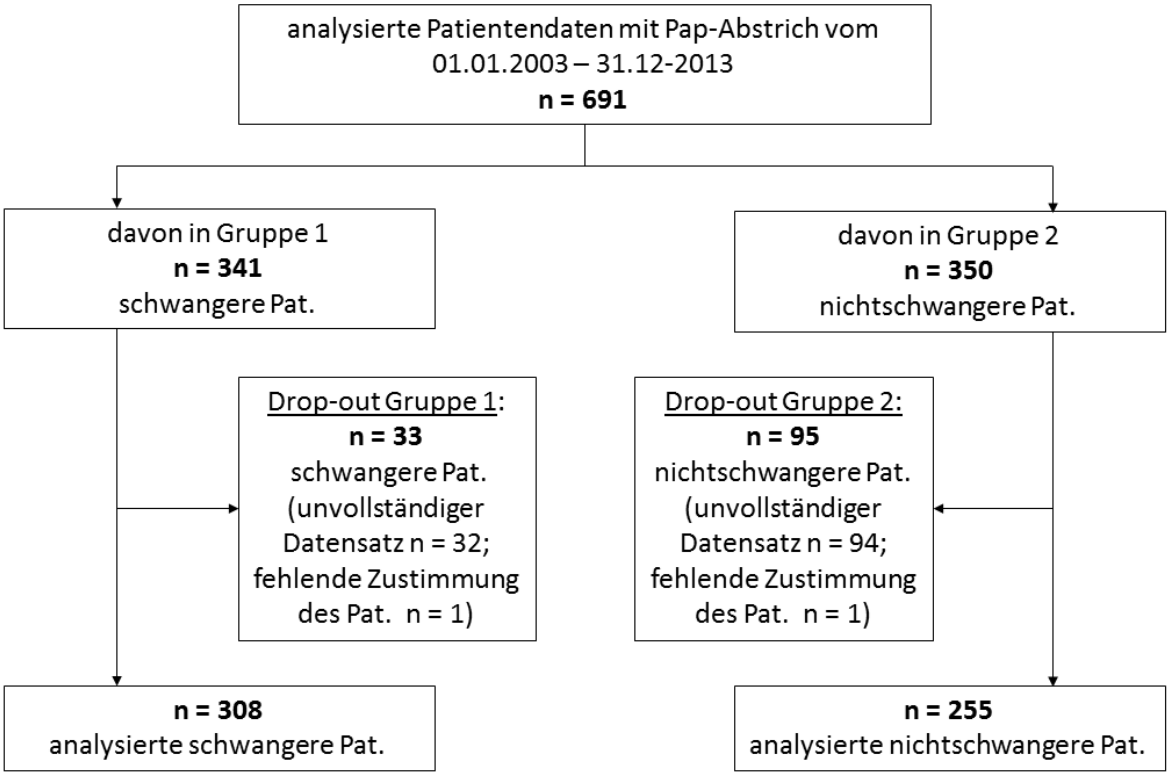


Abb. 4 Patientenkollektiv

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurde eine Registerstudie im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2013 durchgeführt. Eingeschlossen in die Studie waren alle Patientinnen, deren Pap-Abstriche in diesem Zeitraum im Register des Labors für gynäkologische Exfoliativzytologie (LGEZ) der Frauenklinik des UKSH erfasst waren. Außerdem musste zum Zeitpunkt der Abstrichentnahme eine Schwangerschaft bestehen. Eingeschlossen in die Kontrollgruppe waren nach Alter und Untersuchungszeitraum gematchte nichtschwangere Frauen, die in selbigem Zeitraum an der Frauenklinik einen Pap-Abstich durchführen ließen und ebenfalls in dem Register des LEGZ erfasst waren.

Nicht berücksichtigt wurden die Patientinnen, deren Datensatz unvollständig war (n=126), oder deren Einwilligung zur Datenweitergabe verweigert wurde (n=2).

Die nachfolgenden Tabellen beschreiben die für die analysierten Gruppen erhobenen und ausgewerteten Merkmale:

Kategorie	erhobene Daten
Anamnese	▪ Geburtsdatum ▪ Größe [m] ▪ Gewicht [kg] ▪ Gravida [zum Zeitpunkt der Abstrichentnahme] ▪ Para [zum Zeitpunkt der Abstrichentnahme] ▪ Familienstand [ledig/verheiratet/geschieden/keine Angaben] ▪ Krebsvorsorge [regelmäßig/unregelmäßig/keine Angaben] ▪ Nikotin [ja/nein] ▪ Alkoholanamnese
Zytologie	▪ Datum der Abstrichentnahme ▪ rezidivierender Befund [ja/nein] ▪ Erstdiagnose [ja/nein] ▪ SSW bei Probenentnahme ▪ Qualität des Abstriches ▪ Ursache mangelnder Qualität ▪ Proliferationsgrad [nach Schmitt] ▪ Pap-Gruppe ▪ entzündlich [leicht/mäßig/stark] ▪ kaum/keine Endozervikalzellen [ja/nein] ▪ Döderlein-Zytolyse [ja/nein] ▪ Zellen im Abstrich - Erythrozyten - Leukozyten - Histiozyten - Döderlein-Flora - Bakterien - Trichomonaden - Schollen - Superficialzellen - Intermediärzellen - Parabasalzellen - Nackte Kerne - Corpuszellen - Zervixzellen

Tab. 6.1 erhobene Daten

Kategorie	erhobene Daten
weitere Untersuchungen	Kolposkopiebefund: ▪ normal [ja/nein] ▪ abnorm [ja/nein] - minor changes [ja/nein] - major changes [ja/nein] - suspekt auf Invasion [ja/nein] - nicht spezifisch [ja/nein] HPV-Test ▪ HPV positiv [ja/nein] ▪ HPV negativ [ja/nein] ▪ HPV Typ Histologische Untersuchung ▪ PE ▪ CIN I [ja/nein] ▪ CIN II [ja/nein] ▪ CIN II [ja/nein] ▪ kein Anhalt für eine Epitheldysplasie [ja/nein]
Therapie	▪ Datum der Therapie ▪ aktuelle SSW ▪ Konisation [ja/nein] -CIN I -CIN II -CIN III -histologisch keinen Anhalt für eine Epitheldysplasie -in sano [ja/ nein] -non in sano [ja/nein] ▪ HPV Testung [ja/nein] ▪ HPV Ergebnis ▪ Re-Konisation [ja/nein] Konisation extern [ja/nein]

Tab. 6.2 erhobene Daten

3.3 Angewandte Methoden

3.3.1 Anamnese

Die Erhebung der für die Arbeit benötigten Anamnese erfolgte mit Hilfe der Anamnesebögen der Frauenklinik des UKSH (siehe Anhang).

3.3.2 Der Pap-Abstrich

3.3.2.1 Die Entnahmetechnik

Die zytologische Untersuchung begann mit der Abstrichentnahme. Hierzu wurden unter Spekulumeinstellung mit Hilfe des Pap*Cone*®-Simultaninstruments (Otto Bock PUR Life Science GmbH, Duderstadt) Zellen aus der Endo- und Ektozervix entnommen und auf einem Objektträger ausgestrichen. Sofort darauf wurde das Präparat mit Merckofix®-Fixationsspray (Merck KGaA, Darmstadt) 20-30 Minuten fixiert, um die Struktur der Zelle möglichst zu erhalten.

Abb. 5 Vorgehen bei Abstrichentnahme

3.3.2.2.Die Färbung nach Papanicolaou im Labor für gynäkologische Exfoliativzytologie der UFK Lübeck

Nach der Fixierung wurde das Präparat vom LGEZ registriert, um anschließend den dargestellten Färbeprozess zu durchlaufen:

	verwendete Substanz	**Dauer der Anwendung**
(1)	96% Alkohol	1 Min.
(2)	80% Alkohol	1 Min.
(3)	70% Alkohol	1 Min.
(4)	aq. dest.	2 Min.
(5)	HARRIS-Hämatoxylin	10 Min.
(6)	aq. dest.	2x kurz spülen
(7)	Salzsäure-Alkohol (1%ig)	
(8)	Warmes Leitungswasser (fließend wässern)	15 Min.
(9)	aq. dest.	1 Min.
(10)	50% Alkohol	1 Min.
(11)	70%Alkohol	1 Min.
(12)	80% Alkohol	1 Min.
(13)	96% Alkohol	1 Min.
(14)	Orange-G	1,5 Min.
(15)	96% Alkohol	Kurz eintauchen, ablaufen lassen
(16)	Polychrom	1,5 Min.
(17)	An der Luft röten lassen	nicht trocknen!
(18)	96% Alkohol	kurz eintauchen, ablaufen lassen
(19)	An der Luft röten lassen	nicht trocknen!
(20)	100% Alkohol	kurz spülen
(21)	Alkohol/Xylol (1:1-Gemisch)	kurz spülen, ablaufen lassen
(22)	Xylol	beliebig lange
(23)		mit Etikett eindecken

Tab. 7 Färbeprozess nach Papanicolaou im Labor für gynäkologische Exfoliativzytologie der UFK Lübeck

Abb. 6 Färbebank im Labor für gynäkologische Exfoliativzytologie der UFK Lübeck

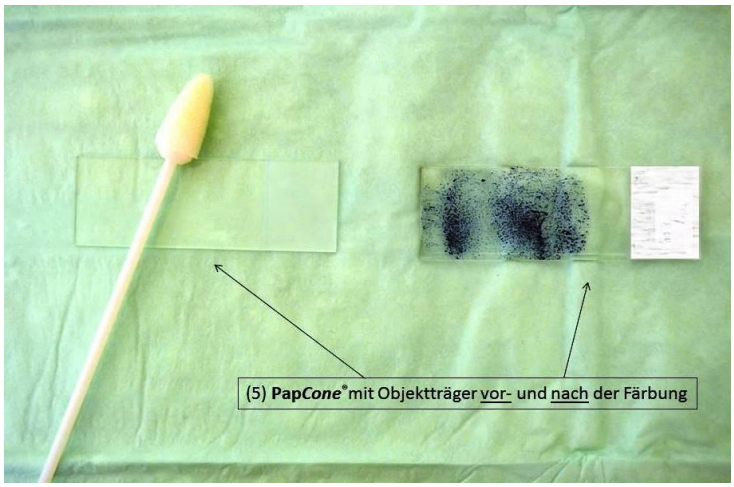


Abb. 7 Objektträger vor und nach der Färbung

3.3.2.3 Beurteilung der Zytologie

Nach dem Eindecken der Präparate wurden sie, in Mappen sortiert, zusammen mit den Befundungsbögen dem Zytologen zur Befundung weitergeleitet. Die Präparate wurden dann mit einem Zeiss Axiolab® Mikroskop (Carl Zeiss Jena GmbH) Achro-Plan mit 3 Objektiven (10x, 40x, 100x-oil) und einem Okular 10x22 beurteilt (Abb. 8). Die Beurteilung der Abstriche erfolgte offiziell seit dem 1. Juli 2014 entsprechend der Münchner Nomenklatur III. An der Frauenklinik der Universität zu Lübeck wurde schon seit dem 01. Januar 2014 mit dieser Nomenklatur gearbeitet. Die analysierten Abstriche in vorliegender Arbeit wurden noch gemäß der alten Nomenklatur München II beurteilt. Um einige Fragestellungen zu beantworten, wurden die Abstrichergebnisse zum Teil in die neue Nomenklatur transferiert.

Zur Beurteilung wurde zunächst mit einer schwachen Vergrößerung (Obj. 10x und Ok. 10x) die technische Qualität des Präparates in Hinblick auf die Menge an Abstrichmaterial, dessen Lagerung und Fixierung kontrolliert. Ein weiteres Kriterium der Beurteilung war die Untersuchung des Abstriches auf die Besiedlung durch Mikroorganismen. Das Präparat wurde hierfür systematisch gesichtet (Abb. 9).

Abb. 8 Mikroskop: Zeiss Axiolab®

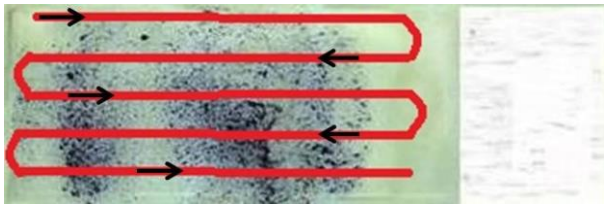


Abb. 9 mäanderförmige Durchmusterung des Präparates

Neben der Zellzusammensetzung wurde hier die bakterielle Flora, die Zyto- und degenerative Autolyse begutachtet. Des Weiteren wurde der Proliferationsgrad gemäß der Einteilung nach A. Schmitt beurteilt. Karzinomverdächtige Zellen wurden lokalisiert, in einer größeren Vergrößerung (Obj. 40x, Ok. 10x) näher charakterisiert und in das Klassifikationsschema nach München II eingeordnet. Die Ergebnisse der Befundung wurden anschließend auf einem Befundungsbogen festgehalten und der Durchschlag archiviert (siehe Anhang).

Durch einen Zytologieassistenten wurden die Präparate vorgemustert. Je nach klinischen Angaben auf dem Befundungsbogen, den Vormusterungsnotizen und der Erfahrung des Zytologieassistenten kontrollierte der zuständige Arzt mit der Zusatzbezeichnung „Gynäkologische Exfoliativzytologie“ die Präparate erneut. Die ausführliche Analyse durch den Zytologen wurde bei positiven Präparaten, zweifelhaften Befunden und bei einer Diskrepanz zwischen klinischen Angaben und einem negativen Vormusterungsbefund stets vorgenommen.

3.3.2.4 Methodenvergleich

Die neue Münchner Nomenklatur III, mit der ab Juli 2014 offiziell die Befundung der Abstriche erfolgt, wurde von der Frauenklink schon seit Januar 2014 zur Befundung der Abstriche verwendet. Um die beiden Nomenklaturen zu vergleichen, wurde in einem Nebenaspekt dieser Arbeit ein Methodenvergleich von München II und München III vorgenommen und die Ergebnisse der

zytologischen Befundung beider Methoden verglichen. (Gruppe A = Abstriche, befundet gemäß München III; Gruppe B = Abstriche, befundet gemäß München II) Der Zeitraum zur Datenexploration wurde vom 01.01.2014 bis zum 01.03.2014 definiert. Dazu wurden die Abstriche von n=117 Patientinnen analysiert und mithilfe beider Nomenklaturen doppelt befundet.

3.3.3 Zytologisches Scoring-System für Veränderungen der Zervix uteri

Das in den Tabellen 8 und 9 präsentierte Scoring-System wurde zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit entwickelt, ob bei einem Zervixbefund eine schwere Gewebsveränderung (im Sinne einer CIN II/III) vorliegen könnte, oder nicht.

Zur Entwicklung des Scoring-Systems wurden fünf Kriterien ausgewählt, die auch laut Literatur die Morphologie einer malignen Entartung der Zelle begleiten. Neben Zellpolymorphie, Anisonukleose, der Innenstruktur der Kerne und Zeichen einer Gewebszerstörung werden hier die Kern-Plasma-Relation und die Tumordiathese beschrieben (Soost und Baur, 1990). Die Punkte wurden gemäß dem Ausprägungsgrad im Abstrich aufsteigend verteilt. Der Aufbau wurde strukturell angelehnt an den Modified Masood's Scoring Index (MMSI), der ein zytologisches Scoring-System zur Einteilung von Brust-Läsionen darstellt (Nandini et al., 2011).

Das Scoring-System wurde an n=54 auffälligen Präparaten (Pap IIID: n=44 Präparate; Pap IVa: n=10 Präparate) beider Gruppen getestet. Dafür wurden zunächst alle mit München II befundeten Präparate mit der neuen Nomenklatur München III befundet.Bei einer zweiten Sichtung der Präparate wurde anschließend der Score an den 54 Präparaten angewandt und entsprechend Punkte verteilt.

Zellpolymorphie	Anisonukleose	Innenstruktur der Kerne	Zeichen der Gewebszerstörung	Kern-Plasma-Relation	Tumordiathese	Punkte
selten	selten	mäßig granuliertes, regelmäßig verteiltes Kernchromatin	selten	leicht erhöhte Kern-Plasma-Relation	selten	je 1 P.
vereinzelt	vereinzelt	mäßig granuliertes, unregelmäßig verteiltes Kernchromatin	vereinzelt	mäßig erhöhte Kern-Plasma-Relation	vereinzelt	je 2 P.
deutlich	deutlich	grob granuliert, unregelmäßig verteiltes Kernchromatin	deutlich	stark erhöhte Kern-Plasma Relation, zusammen mit Hyperchromasie	deutlich	je 3 P.

Tab. 8 Zytologisches Scoring System

Ergebnis des Scoring-Systems	Punkte
geringer Verdacht auf eine schwere Gewebsveränderung	1-6
mäßiger Verdacht auf eine schwere Gewebsveränderung	7-12
starker Verdacht auf eine schwere Gewebsveränderung	13-18

Tab. 9 Ergebnis des Scoring-Systems

Eine schwere Gewebsveränderung wird hier als mäßig- bis schwergradige intraepitheliale Dysplasie im Sinne einer CIN II oder III oder als Karzinom verstanden.

3.3.4 Die Kolposkopie

Um eine optische Beurteilung der Zervix uteri zu gewährleisten, wurde bei Patientinnen mit auffälligen zytologischen Befunden, einem positiven HR-HPV-Nachweis, Kontaktblutungen, persistierendem Fluor vaginalis, einer makroskopisch schon auffälligen Zervix, oder Patientinnen mit Zervixpolypen eine Differentialkolposkopie durchgeführt. Problembezirke konnten so differenziert werden.

Für die kolposkopische Untersuchung wurde ein digitales Kolposkop verwendet (3MVS LED, Firma Leisegang). Es besitzt eine integrierte Kamera, einen Vergrößerungswechsler (für eine 3,75-/7,5-/15-fache Vergrößerung), einen Grünfilter und eine konvergente Optik. Die Essiganfärbung der Portio erfolgte mit einer 5%igen Essiglösung, die Jodfärbung anschließend mit einer Jodlösung (2,5% Jod, 2,5% Kaliumjodid).

Die Untersuchung wurde gemäß der IFCPC-Nomenklatur der Zervix uteri (Rio de Janeiro 2011) beurteilt. Hier wurde zunächst eine Aussage über die Adäquatheit der Kolposkopie, die Einsehbarkeit der Zylinder-Plattenepithelgrenze und die Klassifikation der Transformationszone gemacht. Dann wurden neben „normalen Befunden“, „abnorme Befunde“ beschrieben. Unterschieden wurden bei den abnormen Befunden laut Rio 2011 neben „minor changes“, also einer geringgradigen kolposkopischen Veränderung auch sogenannte „major changes“, hochgradige kolposkopische Veränderungen, die in der Regel einer histologischen Abklärung bedürfen. Außerdem wurden „nicht spezifische“ Auffälligkeiten abgegrenzt, die einige kolposkopische Veränderungen einbeziehen, die sich in die beiden oben genannten Gruppen nicht einordnen ließen. Der „Verdacht auf Invasion“ musste zudem geprüft werden (Girardi et al., 2012).

3.3.5 Sicherung durch histologischen Befund

Bei auffälliger Kolposkopie wurden unter der Verwendung einer Probeexzisionszange (PE-Zange) am punctum maximum der Veränderung Gewebeproben entnommen. Um die Haltbarkeit der Knipsbiopsien zu gewährleisten, wurden sie anschließend in eine Formaldehydlösung (4,5%ig, BÜFA Chemikalien GmbH, Hude) gelegt. Zur Beurteilung wurden sie im Anschluss an das Institut für Pathologie des UKSH weitergeleitet.

Die Beurteilung der Histologie erfolgte gemäß der WHO-Klassifikation der zervikalen intraepithelialen Neoplasie in drei Graden (Wells et al., 2003). Neben der leichten, bzw. geringgradigen Epitheldysplasie, wird zwischen einer mittelschweren, bzw. mäßiggradigen und einer schweren, bzw. hochgradigen Dysplasie unterschieden. Bei einer CIN I-Läsion ist das basale Epitheldrittel von Zellatypien betroffen. Bei einer CIN II-Läsion ist außerdem das mittlere Drittel des Epithels von Atypien mitbetroffen. Bei der CIN III dringen die Atypien bis in das oberflächlich gelegene Epithel vor. Sind die Atypien nicht nur auf das Epithel begrenzt, d.h. überwinden sie die Basalmembran, spricht man vom invasiven Zervixkarzinom (vgl. Abb. 1). Die Tumortypisierung erfolgte hier ebenfalls gemäß der WHO-Klassifikation.

3.3.6 Der HPV-Test

Neben der zytologischen- und kolposkopischen Diagnostik wurde bei einigen Frauen zusätzlich ein HPV-Test durchgeführt. Gemäß der AWMF-Leitlinie wird bei Frauen ab dem 30. Lebensjahr eine solche „Co-Testung“ empfohlen (Friese et al., 2010). War die Co-Testung negativ, konnte das Zeitintervall bis zum erneuten Screening auf zwei bis fünf Jahre verlängert werden. Weitere Indikationen für eine HPV-Testung sind leitliniengerecht der Zustand nach einer invasiven Therapie, kolposkopische Auffälligkeiten, eine nicht einstellbare Portio, oder ein nicht sondierbarer Zervikalkanal.

Das Testmaterial für den HPV-Test wurde mithilfe des *digene*® Female Swab Specimen Collection Kit (QIAGEN GmbH, Hilden) gewonnen. Daraufhin wurde am Institut für Mikrobiologie der Uniklinik Lübeck mithilfe des *digene*® Hybrid Capture 2 CT/GC DNA Test eine low-risk (LR) bzw. high-risk (HR) Klassifizierung vorgenommen. Der DNA-Test erlaubt eine Unterscheidung von 13 HR- und 5 LR-HPV-Typen.

3.3.7 Die Dysplasiesprechstunde

Ein Teil des Patientenkollektivs wurde in der Dysplasie- und Vulvasprechstunde der Frauenklinik der Universität zu Lübeck behandelt. Seit etwa 10 Jahren bietet die Frauenklinik eine solche Sprechstunde an. 2012 wurde sie von der Arbeitsgemeinschaft für Zervixzytologie und Kolposkopie (AG-CPC) als zertifizierte Dysplasiesprechstunde anerkannt. Sie ist eine Spezialsprechstunde für Patientinnen mit genitalen Zellveränderungen. Ziele sind die Zweitbegutachtung von Patientinnen mit extern diagnostizierten genitalen Zellveränderungen, sowie ihre Beratung, Kontrolle und Therapieplanung. Neben einer Anamnese stehen in der Sprechstunde die Differentialkolposkopie sowie ein zytologischer Kontrollabstrich im Mittelpunkt der Diagnostik.

3.4 Vorgehen des UFK Lübeck bei Dysplasien und Zervixkarzinomen während der Schwangerschaft

Beim Umgang mit Dysplasien und der Diagnose eines Zervixkarzinoms während einer Schwangerschaft geht die UFK Lübeck entsprechend den Empfehlungen der AG-CPC vor. Der Pap-Abstrich wurde im Rahmen der Krebsfrüherkennung, wenn möglich schon vor Eintreten einer Schwangerschaft und, wenn dies nicht erfolgt war, möglichst im 1. Trimenon durchgeführt. Da die Bedingungen für die Diagnostik während einer bestehenden Schwangerschaft, besonders jenseits der 20. SSW, erschwert sind, erfolgte eine konsequente Abklärung auffälliger Befunde möglichst früh. Hier wurde, wie in Tab. 10 dargestellt, vorgegangen.

Zytologischer Befund	Konsequenz
Pap IIID	zytologische und kolposkopische Kontrollen 3-6-monatlich (je nach kolposkopischem Befund)
Pap III	sofortige zytologische und kolposkopische Kontrolle, bei Unklarheit HPV-Test
Pap IVa	Kolposkopie und kolposkopiegesteuerte Probeentnahme im 2. Trimenon, keine PE in der Frühschwangerschaft

Tab. 10 Vorgehen bei auffälligem Abstrich in der Schwangerschaft

Bei histologisch gesicherter CIN III in der 16.-20. SSW und bei einem Pap IVa mit kolposkopischem Verdacht auf eine CIN II- oder CIN III-Läsion nach der 20.-22. SSW, fanden zytologische und kolposkopische Kontrollen achtwöchentlich statt. Nach der 20. SSW wurde keine Probeentnahme mehr vorgenommen. Standardmäßig wurde bei CIN I-III-Läsionen während einer Schwangerschaft keine Konisation durchgeführt und die Geburt erfolgte, wenn möglich, vaginal. Post partum fand dann nach ca. sechs Wochen eine Kontrolle statt und eine standardmäßige Therapieplanung konnte eingeleitet werden.

Wird bei einer schwangeren Patientin ein Mikrokarzinom diagnostiziert, wird auch hier primär kein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt. Eine Konisation erfolgt möglichst zwischen der 14.-20. SSW. Bei der Diagnose in einer späteren SSW wird ein konservatives Vorgehen mit regelmäßigen kolposkopischen Kontrollen bei fehlenden Risikofaktoren (L0, V0, R0) einer invasiveren Therapie vorgezogen. In die Entscheidung für das therapeutische Vorgehen werden, neben der Beratung im interdisziplinären Tumorboard, die individuelle Risikosituation und die Wünsche der Patientin miteinbezogen. Gegebenenfalls wird eine Entbindung vorgezogen. Der bevorzugte Entbindungsmodus ist hier eine Sectio Caesarea.

Wird an der UFK Lübeck während einer Schwangerschaft ein makroinvasives Karzinom FIGO-Stadium bis zum FIGO IIA diagnostiziert, wird bis zur 16. SSW sofort mit der Therapie begonnen und unter Berücksichtigung der Wünsche der Patientin die Schwangerschaft abgebrochen. Die fetale Lungenreife kann bei der Diagnose im 2. Trimenon abgewartet und eine stadiengerechte Therapie erst danach eingeleitet werden. Ab dem 2. Trimenon kann zudem eine Chemotherapie zu einer Krankheits-stabilisierung beitragen.

Wird ein Karzinom im FIGO-Stadium IIB, III oder IV diagnostiziert, steht die Therapie der Mutter im Vordergrund. Unter Berücksichtigung der Schwangerschaftswoche und dem Wunsch der Patientin erfolgt eine Beendigung der Schwangerschaft und eine Cisplatin-basierte Radiochemotherapie. Wird die Diagnose erst im 2. Trimester gestellt, kann auch hier die Lungenreife abgewartet werden.
Bei einem invasiven Karzinom ist die Sectio Caesarea Goldstandard. Anschließend erfolgt eine Hysterektomie und LNE. Bei bestehendem Kinderwunsch können fertilitätserhaltende Maßnahmen wie eine Konisation, eine radikale Trachelektomie, oder eine Zervixamputation in Erwägung gezogen werden.

3.5 Ethikvotum

Für die vorliegende Arbeit liegt ein positives Ethikvotum der Ethik-Kommission der medizinischen Universität zu Lübeck mit dem Aktenzeichen 12-232 vor.

3.6 Datenaufarbeitung

Die Datenerhebung erfolgte computerbasiert mit Hilfe von Microsoft® Access Version 2003 aus dem MS Office® Paket. Mit diesem Programm wurde eine elektronische Datenbank entworfen, die sich in folgende fünf Hauptkategorien gliedert: Anamnese, Zytologie, Untersuchung, Therapie und Schwangerschaft. Die Testgruppe wurde durch die Sichtung sämtlicher Zytologiebefunde, die im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2013 an der Frauenklinik der Universität des UKSH Campus Lübeck erhoben wurden, erstellt. Zur Vervollständigung der Daten dienten die stationären, ambulanten, Notfall- und Konsilakten der Archive der Frauenklinik. Ergänzt wurde die Datenbank mit den vorhandenen Informationen aus dem vom UKSH verwendeten Softwaresystem ORBIS® und den digitalisierten Akten. Durch die Verwendung eines Patientencodes konnte die Anonymität der Daten gesichert werden.

3.7 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung des Statistik-Programmes IBM SPSS Statistics® Version 22. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% (α=0,05%) festgelegt. Für quantitative Größen wurden Mittelwerte und ihre Standardabweichungen berechnet. Bei den metrischen Messgrößen konnte mit dem Mann-Whitney-U-Test ein Gruppenvergleich unverbundener Stichproben vorgenommen werden. Für kategorische Größen wurden absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Diese nominalen Größen konnten über die p-Werte (errechnet mit dem Exakten Test nach Fisher, oder dem Pearson-Chi-Quadrat Test) miteinander verglichen werden. Der Einfluss verschiedener Kofaktoren auf einen pathologischen Zytologiebefund wurde in univariaten Einzelprüfungen mit dem Exakten Test nach Fisher geprüft. Bei relevanten Kofaktoren wurde die Odds Ratio bestimmt. Um die Korrelation von Zytologie und Histologie zu testen, wurde der nicht-parametrische Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt. Zur Prüfung der Testqualität des entworfenen Scores wurde eine ROC (Receiver Operating Characteristic)-Analyse durchgeführt.

3.8 Fallzahlanalyse

Das Vorhandensein von Zervixzellen im Abstrich dient als Qualitätsmerkmal für den Abstrich. Die a priori-Fallzahlanalyse wurde auf Basis der Primärhypothese berechnet. Dabei beschreibt die vorhandene Datenlage, dass bei prämenopausalen nichtschwangeren Patientinnen Zervixzellen in mindestens 75% der Fälle nachweisbar sind (Elumir-Tanner und Doraty, 2011). Die Folge einer erschwerten Entnahme endocervikaler Zellen in der Schwangerschaft ist eine niedrigere Rate endocervikaler Zellen im Abstrich in dieser Gruppe, welche geschätzt bei 63% liegt. Um ausgehend von diesen Werten eine Power von 80% bei Festlegung von α auf 0.05 (2-tailed-z-test) zu erreichen, sollte die Fallzahl mindestens 464 Abstriche (232 pro Gruppe) betragen. Dabei wird ein kritischer Z-Wert von 1,96 erreicht (Faul et al., 2007).

4. Ergebnisse

4.1 Patientinnencharakteristika

Gruppe 1 besteht aus n=308 schwangeren und Gruppe 2 aus n=255 nichtschwangeren Patientinnen. Der Mittelwert und die Standardabweichung des Alters der Patientinnen zum Zeitpunkt der Abstrichentnahme wurden ermittelt und in Tabelle 11 dargestellt.

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	MW ± SD	**MW ± SD**	***p***
Alter zum Zeitpunkt des Pap-Abstriches [Jahre]	30,64 ± 6,41	31,64 ± 6,16	*0,092*

Tab. 11 Alter der Patientinnen beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (Alter zum Zeitpunkt des Pap-Abstriches: n=308 schwangere, n=255 nichtschwangere Pat.)

Hinsichtlich des Alters war in den gematchten Gruppen kein signifikanter Unterschied zu erkennen (*p ≥0,05*) (vgl.Tab.11).

Die Probenentnahmen für die zytologische Untersuchung fanden in der Gruppe der schwangeren Patientinnen zwischen der 2. und 38. SSW post menstruationem statt. Der Mittelwert und die Standardabweichung der SSW bei Abstrichentnahme waren hier 17,11 ± 8,86 SSW.

4.2 Auswirkungen einer bestehenden Schwangerschaft auf den zytologischen Befund

4.2.1 Zellbild im Präparat

In Tab. 12 ist die Verteilung der Zellen in den Präparaten beider Gruppen dargestellt.

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
Zellbild im Präparat			
Intermediärzellen**	284 (92,21%)	248 (97,25%)	*0,009*
Zervixzellen**	279 (90,58%)	246 (96,47%)	*0,006*
Superfizialzellen	286 (92,86%)	236 (92,55%)	*0,889*
nackte Kerne	262 (85,06%)	221 (86,67%)	*0,588*
Basalzellen	179 (58,12%)	156 (61,18%)	*0,462*
Parabasalzellen	176 (57,14%)	157 (61,57%)	*0,288*
Kernanomalien	10 (3,25%)	9 (3,53%)	*0,853*
Schollenzellen	3 (0,97%)	5 (1,96%)	*0,478*
Corpuszellen	1 (0,32%)	2 (0,78%)	*0,597*
Leukozyten	270 (87,66%)	221 (86,67%)	*0,725*
Histiozyten	161(52,27%)	117 (45,88%)	*0,131*
Döderlein-Flora	119 (38,64%)	102 (40,00%)	*0,742*
Erythrozyten	64 (20,78%)	40 (15,69%)	*0,121*

Tab. 12 Zellbild im Abstrich beider Gruppen: ***= $p \leq 0{,}001$; **= $p \leq 0{,}01$; *= $p \leq 0{,}05$ (n=308 schwangere, n=255 nichtschwangere Pat.)

Im Abstrich der nichtschwangeren Patientinnen waren signifikant häufiger Intermediärzellen in den Präparaten zu finden als in den Abstrichen der schwangeren Patientinnen (97,25% vs. 92,21%; *p≤0,01*). Außerdem waren in den Abstrichen der nichtschwangeren Patientinnen signifikant häufiger Zervixzellen in den Präparaten zu sichten als in denen der schwangeren Patientinnen (96,47% vs. 90,58%; *p≤0,01*). In der Anzahl der übrigen Zellen/Zellveränderungen in den Präparaten waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennbar (vgl. Tab. 12).

Bezüglich ihrer „abnormen“ oder „atypischen“ Morphologie waren bei oben aufgeführten Zellen keine signifikanten Unterschiede zwischen schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen zu erkennen gewesen (37,99% vs. 37,65%; *p ≥0,05*).

4.2.2 Zeichen einer Entzündung im Präparat

In Tab. 13 ist die Verteilung der Häufigkeiten eines entzündlichen Zellbildes im Abstrich beider Patientengruppen dargestellt.

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
Entzündung im Präparat			
Zeichen einer Entzündung im Präparat*	191 (62,01%)	131 (51,37%)	*0,011*
▪ leicht entzündlich*	11 (3,57%)	21 (8,24%)	*0,017*
▪ mäßig entzündlich**	136 (44,16%)	80 (31,37%)	*0,002*
▪ stark entzündlich	44 (14,29%)	30 (11,76%)	*0,378*

Tab. 13 Häufigkeitsverteilung: entzündliches Zellbild im Abstrich beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=308 schwangere, n=255 nichtschwangere Pat.)

Zeichen einer Entzündung waren bei den Abstrichen der schwangeren Patientinnen signifikant häufiger zu finden als bei den Abstrichen der nichtschwangeren Patientinnen (62,01% vs. 51,37%; *p≤0,05*) (vgl. Abb. 10). Von den entzündlichen Abstrichen waren bei den nichtschwangeren Patientinnen signifikant häufiger leichte Entzündungen (8,24% vs. 3,56%; *p≤0,01*) und bei den Schwangeren waren signifikant häufiger mäßig bis starke Entzündungen festzustellen (58,84% vs. 43,14%; *p≤0,001*).

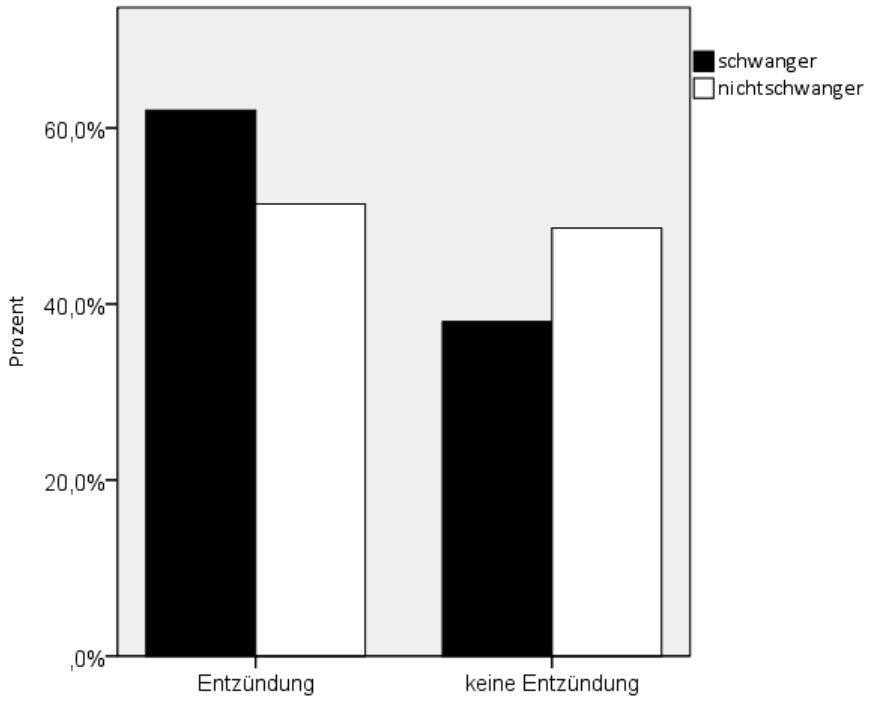


Abb. 10 prozentuale Verteilung entzündlicher Abstriche beider Gruppen (n=308 schwangere, n=255 nichtschwangere Pat.)

4.2.3 Proliferationsgrad nach Schmitt

In Tabelle 15 sind die Ergebnisse des Proliferationsgrades der beiden Gruppen dargestellt.

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
Proliferationsgrad nach Schmitt			
2	1 (0,34%)	1 (0,40%)	*1,000*
2-3	38 (12,84%)	43 (17,20%)	*0,153*
3-2	29 (9,80%)	15 (6,00%)	*0,104*
3	166 (56,08%)	128 (51,20%)	*0,254*
3-4	50 (16,89%)	57 (22,80%)	*0,083*
4-3	10 (3,38%)	6 (2,40%)	*0,499*
2-3-4	2 (0,68%)	0	*0,503*

Tab. 14 Proliferationsgrad nach Schmitt beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=296 schwangere, n=250 nichtschwangere Pat.)

Hinsichtlich des Proliferationsgrades konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (vgl. Tab. 14).

4.2.4 Qualität der Abstriche

Die Abstrichqualität war in der Gruppe der nichtschwangeren Patientinnen signifikant häufiger für „ausreichend“ befunden worden als in der Gruppe der schwangeren Patientinnen (92,55% vs. 71,75%; *p<0,0001*). Bei den schwangeren Patientinnen hingegen war signifikant häufiger ein Abstrich mit „bedingt“, bzw. „nicht ausreichender Qualität“ aufgetreten, als bei den nichtschwangeren Patientinnen (28,25% vs. 7,45%; *p≤0,001).* In Abb. 11 ist die Häufigkeitsverteilung der Qualität der Abstriche noch einmal graphisch dargestellt.

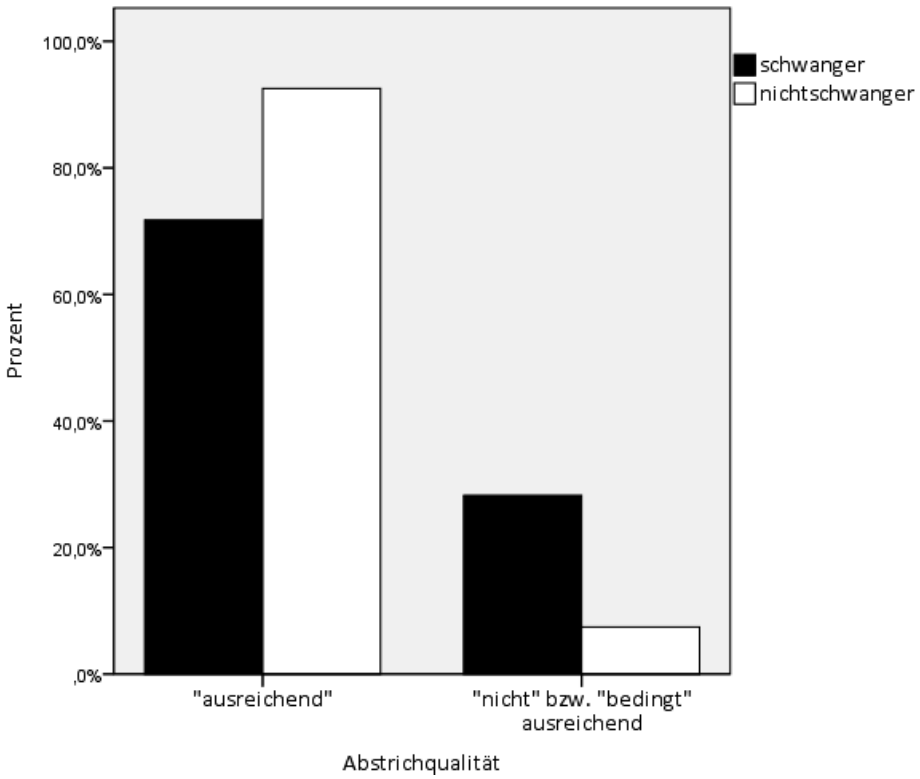


Abb. 11 Abstrichqualität beider Gruppen (n=308 schwangere, n=255 nichtschwangere Pat.)

In Tabelle 15 sind die Gründe für die „bedingt ausreichende“ und „nicht ausreichende“ Qualität der Abstriche der beiden Gruppen zusammengefasst:

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
Gründe für unzureichende Abstrichqualität			
starke Entzündung***	33 (10,71%)	0	*≤ 0,001*
keine endozervikalen Zellen**	24 (7,79%)	5 (1,96%)	*0,002*
zu wenig Zellmaterial	12 (3,90%)	8 (3,14%)	*0,628*
stark blutiger Ausstrich*	6 (1,95%)	0	*0,035*
keine Angabe	2 (0,65%)	2 (0,78%)	*1,000*
kaum endozervikale Zellen	5 (1,62%)	4 (1,57%)	*1,000*
unzureichende Fixierung	3 (0,97%)	0	*0,255*
technisch schlecht	1 (0,32%)	0	*1,000*
Färbeartefakte	1 (0,32%)	0	*1,000*

Tab. 15 Gründe für bedingt und nicht ausreichende Qualität der Pap-Abstriche: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=308 schwangere, n=255 nichtschwangere Pat.)

Als Begründung für die „bedingte“ bzw. „nicht ausreichende“ Qualität war bei den schwangeren Patientinnen signifikant häufiger eine starke Entzündung (10,71% vs. 0%; *p≤0,001*) oder ein stark blutiger Ausstrich (1,95% vs. 0%; *p≤0,05*) angegeben worden als bei den nichtschwangeren Patientinnen. Ebenfalls war bei den schwangeren Patientinnen signifikant häufiger das Fehlen von endozervikalen Zellen im Präparat als Grund für die „bedingte“, bzw. „nichtausreichende“ Qualität angegeben worden als bei den nichtschwangeren Patientinnen (7,79% vs. 1,96%; *p≤0,01*).

4.2.5 Folgen einer Abstrichentnahme bei schwangeren Patientinnen

Die gezielte Abstrichentnahme unter Spekulumeinstellung mithilfe des PapCone®-Simultaninstruments hatte bei keiner der Frauen einen Blasensprung zur Folge.

4.3 Häufigkeiten der Dysplasien

4.3.1 Ergebnisse der Zytologie

Das in Abb. 12 dargestellte Flussdiagramm zeigt die Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse der Pap-Abstriche der beiden Gruppen.

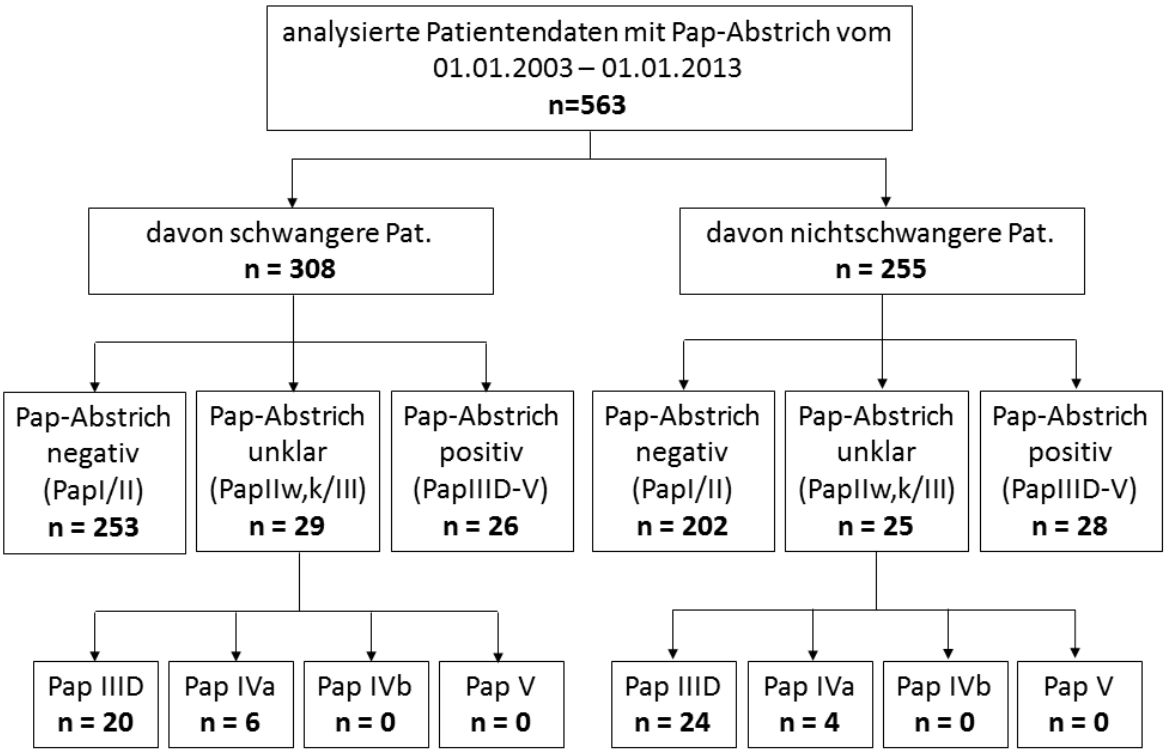


Abb. 12 Flussdiagramm Verteilung Pap-Abstrich

Hinsichtlich der Ergebnisse der Pap-Abstriche waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen (vgl. Tab. 16).

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
zytologisches Ergebnis			
Pap I	3 (0,97%)	0	*0,255*
Pap II	250 (81,12%)	202 (79,22%)	*0,562*
Pap IIk	1 (0,32%)	1 (0,39%)	*1,000*
Pap IIw	10 (3,25%)	8 (3,14%)	*0,941*
Pap III	18 (5,84%)	16 (6,27%)	*0,831*
Pap IIID	20 (6,49%)	24 (9,41%)	*0,199*
Pap IVa	6 (1,95%)	4 (1,57%)	*1,000*

Tab. 16 Häufigkeitsverteilung Pap-Abstriche beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=308 schwangere, n=255 nichtschwangere Pat.)

Abb. 13 zeigt die Verteilung der positiven Abstrichergebnisse (Pap Gruppe IIID, IVa/b oder V) im Hinblick darauf, ob der Befund erstmalig auftrat oder ein rezidivierender Befund vorlag. Hier waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu verzeichnen (*p≥0,05*).

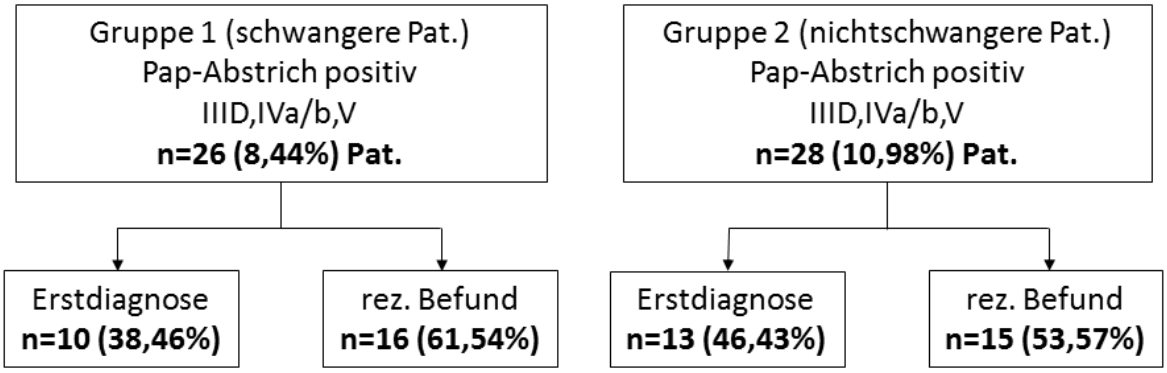


Abb. 13 Flussdiagramm Verteilung Erstdiagnose/rezidivierender Befund (*n*=308 schwangeren und *n*=255 nichtschwangeren Pat.)

4.3.2 Ergebnisse der Differentialkolposkopie

Die Häufigkeitsverteilung der kolposkopischen Ergebnisse ist in Tab. 17 veranschaulicht.

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
kolposkopisches Ergebnis			
normale Befunde	2 (0,65%)	3 (1,18%)	*0,663*
abnormale Befunde	25 (8,12%)	17 (6,67%)	*0,514*
▪ minor changes	7 (2,27%)	11 (4,31%)	*0,171*
▪ major changes*	18 (5,84%)	6 (2,35%)	*0,041*
▪ nicht spezifisch	0	0	
▪ suspekt auf Invasion	0	0	

Tab. 17 Ergebnisse der Kolposkopie beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=308 schwangere, n=255 nichtschwangere Pat.)

Bei den Kolposkopiebefunden der schwangeren Frauen waren signifikant häufiger „major changes“ vorzufinden als bei den nichtschwangeren Patientinnen (5,84% vs. 2,35%; *p≤0,05*). Bei den restlichen kolposkopischen Befunden konnte hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (vgl. Tab. 17).

4.3.3 Ergebnisse der Histologie

In Tab. 18 ist noch einmal die Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse der Histologie beider Gruppen zusammengefasst.

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
histologisches Ergebnis			
CIN I*	1 (0,32%)	7 (2,75%)	*0,026*
CIN II	5 (1,62%)	6 (2,35%)	*0,557*
CIN III	15 (4,87%)	8 (3,14%)	*0,301*
Karzinom	0	2 (0,78)	*0,205*
kein Anhalt für eine Epitheldysplasie	6 (1,95%)	10 (3,92%)	*0,161*

Tab. 18 Ergebnisse Histologie beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=308 schwangere, n=255 nichtschwangere Pat.)

Eine leichte Epitheldysplasie im Sinne einer CIN I konnte signifikant häufiger bei den nichtschwangeren Patientinnen festgestellt werden (2,75% vs. 0,32%; *p≤0,05*). Die histologischen Ergebnisse wiesen sonst keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf (vgl. Tab. 18).

4.3.4 Ergebnisse des HPV-Tests

In Tab. 19 ist die Häufigkeitsverteilung der HPV-Infektion beider Gruppen dargestellt.

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
HPV-Status			
HPV-negativ	2 (0,65%)	7 (2,75%)	*0,086*
HPV-positiv	19 (6,17%)	23(9,02%)	*0,200*
▪ HR-HPV-positiv	12 (3,90%)	16 (6,27%)	*0,196*
▪ LR-HPV-positiv	3 (0,97%)	4 (1,57%)	*0,707*
▪ keine HPV-Typisierung erfolgt	4 (1,30%)	3 (1,18%)	*1,000*

Tab. 19 Häufigkeitsverteilung HPV-Infektion beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=308 schwangere, n=255 nichtschwangere Pat.)

Bei den nichtschwangeren Patientinnen wurde signifikant häufiger ein HPV-Test als bei den schwangeren Patientinnen durchgeführt (11,76% vs. 6,82%; *p≤0,05*). Hinsichtlich der Ergebnisse der HPV-Tests waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen (vgl. Tab. 19).

4.4 Kofaktoren aus der Anamnese

Die im Folgenden aufgeführten Kofaktoren aus der Anamnese betreffen den Zustand zum Zeitpunkt der Abstrichentnahme.

4.4.1 Der Nikotinkonsum

Die Häufigkeitsverteilung des Faktors Nikotinkonsum in der Anamnese ist in Tab. 20 dargestellt.

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
Nikotinkonsum			
Nikotinkonsum in der Anamnese*	79 (25,65%)	87 (34,12%)	*0,028*

Tab. 20 Häufigkeitsverteilung Nikotinkonsum beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=308 schwangere, n=255 nichtschwangere Pat.)

Die nichtschwangeren Patientinnen konsumierten signifikant häufiger Nikotin, als die schwangeren Frauen (34,12% vs. 25,65%; *p≤0,05*).

4.4.2 Der Familienstand

Der Familienstand der Patientinnen der beiden Gruppen ist in Tabelle 21 dargestellt.

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
Familienstand			
verheiratet	165 (58,10%)	111 (51,63%)	*0,150*
ledig	113 (39,79%)	98 (45,58%)	*0,195*
geschieden	6 (2,11%)	6 (2,79%)	*0,624*

Tab. 21 Häufigkeitsverteilung des Familienstandes beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=284 schwangere, n=215 nichtschwangere Pat.)

Hier sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu verzeichnen (vgl. Tab. 21).

4.4.3 Vorangegangene Geburten

Tab. 22 verdeutlicht die Häufigkeitsverteilung der schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen, bei denen ≥1 Geburt/en in der Anamnese zu verzeichnen war/en.

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
Vorangegangene Geburten in der Anamnese			
≥1 Geburt in der Anamnese*	145(50,17%)	42(36,21%)	*0,011*

Tab. 22 Häufigkeitsverteilung der Parität beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=289 schwangere, n=116 nichtschwangere Pat.)

In der Gruppe der Schwangeren waren signifikant häufiger eine oder mehrere Geburten in der Anamnese vorzuweisen gewesen als in der Gruppe der Nichtschwangeren (*p≤0,05)* (vgl. Tab. 22).

4.4.4 Genitales Mikrobiom

In Tab. 23 sind die jeweiligen Erreger bzw. die Lokalisation der Infektionen und ihre Häufigkeitsverteilung in den beiden Gruppen dargestellt.

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
Genitale Infektion			
Herpes genitalis-Infektion	0	1 (0,39%)	*0,453*
HPV-Infektion in der Anamnese (kein HPV-Test an der UFK Lübeck durchgeführt)	3 (0,97%)	0	*0,255*
Adnexitis/Zervizitis * (Erreger unbekannt)	0	5 (1,96%)	*0,019*
Chlamydien-Infektion	2 (0,65%)	4 (1,57%)	*0,418*
Gardnerella vaginalis-Infektion	4 (1,30%)	2 (0,78%)	*0,694*
Infektion mit ß-hämolysierenden Streptokokken (Gruppe B) **	8 (2,60%)	0	*0,009*
bakterielle Infektion (Erreger unbekannt)*	9 (2,92%)	1 (0,39%)	*0,026*
vaginale Candida-Infektion	10 (3,25%)	4 (1,57%)	*0,203*

Bakterien im Abstrich	11 (3,57%)	12 (4,71%)	*0,498*
Gesamtsumme genitale Infektion in Anamnese	38 (12,34%)	27 (10,59%)	*0,518*

Tab. 23 Art und Häufigkeiten genitaler Infektionen in der Anamnese beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=308 schwangere, n=255 nichtschwangere Pat.)

Eine bakterielle Infektion mit unbekanntem Erreger war bei den schwangeren Frauen signifikant häufiger als bei den nichtschwangeren Frauen in der Anamnese zu verzeichnen (2,92% vs. 0,39%; *p≤0,05*). Eine Adnexitis oder Zervizitis mit unbekanntem Erreger war signifikant häufiger bei den nichtschwangeren Patientinnen zu verzeichnen (1,96% vs. 0%; *p≤0,05*). Betrachtet man die Erreger, waren die schwangeren Frauen signifikant häufiger mit einer Infektion mit β-hämolysierenden Streptokokken der Serogruppe B aufgefallen als die nichtschwangeren Frauen (2,60% vs. 0%; *p≤0,01*). Insgesamt konnten hinsichtlich der Anzahl der genitalen Infektionen jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (vgl. Tab. 23).

4.4.5 Abhängigkeit eines pathologischem Zytologiebefundes von Kofaktoren

Um die Abhängigkeit eines pathologischen Zytologiebefundes (Pap IIID, IVa/b, V) von Kofaktoren aus der Anamnese der Patientinnen (Nikotinkonsum, Familienstand, genitale Infektionen, Parität und bei Abstrichentnahme bestehende Schwangerschaft) zu prüfen, wurde zunächst eine univariate Untersuchung mittels des Exakten Tests von Fisher durchgeführt, um die relevanten Kofaktoren zu detektieren. Hier wurden die Daten von n=563 schwangeren und nichtschwangereren Patientinnen, bei denen die Angaben über die oben aufgeführten dichotomen Variablen vollständig waren, ausgewertet.

Bei der Auswertung ergab sich, dass nur die Patientinnen, die den Kofaktor Nikotinkonsum in der Anamnese zu verzeichnen hatten, im Gegensatz zu Patientinnen ohne diesen Kofaktor in der Anamnese signifikant höhere Raten an pathologischen Zytologiebefunden aufzeigten (*p≤0,01*). Hier ergab sich eine OR von 2,45 (95%-KI: 1,39-4,32; *p≤0,01*) (vgl. Tab. 24). Für alle anderen Kofaktoren waren keine signifikanten Werte bei der univariaten Berechnung mit dem Exakten Test nach Fisher festzustellen.

Gruppe 1/2
(Schwangere und Nichtschwangere)

	n (%)	**OR (95%-KI)**	***p***
Risikofaktor			
Nikotinkonsum**	166 (29,48%)	2,45 (1,39-4,32)	*0,002*

Tab. 24 relevante Risikofaktoren, assoziiert mit auffälligem zytologischen Abstrich: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=563 schwangere und nichtschwangere Pat.)

4.4.6 Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen

In Tab. 25 ist die prozentuale Verteilung der Teilnahme an den Vorsorgeuntersuchungen der beiden Gruppen laut ihrer Anamnese veranschaulicht.

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
Teilnahme an Vorsorge			
keine Angaben	208 (67,53%)	157 (61,57%)	*0,140*
regelmäßig	85 (27,60%)	86 (33,73%)	*0,116*
unregelmäßig	15 (4,87%)	12 (4,71%)	*0,928*

Tab. 25 Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen beider Gruppen ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=308 schwangere, n=255 nichtschwangere Pat.)

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (vgl. Tab. 25).

4.5 Vergleich von zytologischen und histologischen Untersuchungsergebnissen

4.5.1 Berechnung der Sensitivität und Spezifität der Zytologie

Zur Berechnung der Sensitivitäten und Spezifitäten wurden folgende Angaben als richtig krank, bzw. richtig gesund (bei falscher Zuordnung als falsch krank bzw. falsch gesund) gewertet:

Histologie		**Zytologie**
kein Anhalt für eine Epitheldysplasie	→	Pap I oder II
CIN I/II/III, Karzinom	→	Pap IIID, IVa/b oder V

Tab. 26 Zuordnung der Zytologie und Histologie zur Berechnung der SEN und SPE

Die Histologie wurde hier als Maß für die Korrektheit der Diagnostik verwendet. Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität wurden die unklaren Abstrichergebnisse aus der Berechnung herausgenommen. So konnte bei n=21 Abstrichergebnissen der schwangeren Patientinnen und bei n=26 Abstrichergebnissen der nichtschwangeren Patientinnen die Sensitivität und Spezifität berechnet werden (siehe Tab. 27).

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	(%)	**(%)**	***p***
SEN (Zytologie)	87,50%	95,00%	*0,568*
SPE (Zytologie)	40,00%	50,00%	*1,000*
PPV (Zytologie)	82,35%	86,36%	*1,000*
NPV (Zytologie)	50,00%	75,00%	*1,000*
	n (%)	**n (%)**	***P***
falsch gesund (Zytologie)	2 (9,52%)	1 (3,85%)	*0,579*
falsch krank (Zytologie)	3 (14,29%)	3 (11,54%)	*1,000*

Tab. 27 Zytologie: SEN/SPE/PPV/NPV/falsch kranke/falsch gesunde Pat. beider Gruppen: ***= $p \leq 0{,}001$; **= $p \leq 0{,}01$; *= $p \leq 0{,}05$ (n=21 schwangere, n=26 nichtschwangere Pat.)

Hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität, des PPV (positiv prädiktiver Wert) und des NPV (negativ prädiktiver Wert) waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu erkennen (vgl. Tab. 27).

4.5.2 Qualität der zytologischen Untersuchungsergebnisse

Untersucht wurde im Folgenden, inwieweit die histologischen mit den zytologischen Untersuchungsergebnissen übereinstimmen. Die Histologie wurde auch hier als Maß für die Korrektheit der Diagnostik verwendet. Zur Berechnung der Qualität der zytologischen Diagnostik wurden folgende Angaben als richtig bewertet:

Histologie		**Zytologie**
kein Anhalt für eine Epitheldysplasie	→	Pap-Gruppe I oder II
CIN I	→	Pap Gruppe IIID
CIN II	→	Pap Gruppe IIID
CIN III	→	Pap Gruppe IVa
Karzinom	→	Pap Gruppe IVb/V

Tab. 28 korrekte Zuordnungen der zytologischen Ergebnisse zur Histologie

Zur Berechnung wurden die Ergebnisse der Patientinnen mit einem unklaren Abstrich aus der Auswertung herausgenommen. Bei der Gruppe der schwangeren Patientinnen konnte die Qualität bei

n=21 Abstrichergebnissen, in der Gruppe der Nichtschwangeren bei n=26 Abstrichergebnissen bestimmt werden.

In Tab. 29 ist die Qualität der zytologischen Ergebnisse dargestellt. Insgesamt waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen (*p≥0,05*).

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
zu niedrige zytologische Einschätzung	6 (28,57%)	7 (26,92%)	0,900
korrekte zytologische Einschätzung	12 (57,14%)	15 (57,69%)	0,970
zu hohe zytologische Einschätzung	3 (14,29%)	4 (15,38%)	1,000

Tab. 29 Qualität der zytologischen Ergebnisse beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,0 (n=21 schwangere, n=26 nichtschwangere Pat.)

4.5.3 Korrelation der zytologischen Untersuchungsergebnisse mit der Histologie

Im Folgenden wurde bestimmt, welche Korrelation zwischen der Zytologie und dem histologischen Befund besteht. Dazu wurde der nicht-parametrische Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman (P) in beiden Gruppen bestimmt (vgl. Tab. 30).

Gruppe 1 (Schwangere)		**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
P (Rho)	***p***	**P (Rho)**	***p***
0,56	*0,008*	0,44	0,026

Tab. 30 Korrelationskoeffizienten nach Spearman beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=21 schwangere, n=26 nichtschwangere Pat.)

In beiden Gruppen ist eine signifikante positive Korrelation mittlerer Stärke zu erkennen (vgl. Tab.30). Es besteht demnach ein positiver Zusammenhang zwischen den zytologischen und histologischen Ergebnissen in beiden Gruppen.

Da sich die Konfidenzintervalle der beiden Korrelationskoeffizienten überlappen (95%-KI der Gruppe der Schwangeren: 0,18-1,00; 95%-KI der Gruppe der Nichtschwangeren: 0,06-0,88), besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Koeffizienten der schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen (*p≤ 0,05*).

4.5.4 Vergleich der unklaren Abstriche mit der Histologie

Bei den schwangeren Patientinnen war bei 20,69% (6/29) der Patientinnen mit einem unklaren Abstrichergebnis auch eine Histologie gewonnen worden. Bei den nichtschwangeren Patientinnen war bei 28,00% (7/25) der Patientinnen mit einem unklaren Abstrichergebnis auch eine Histologie gewonnen worden. In Tab. 30 sind die Ergebnisse der Histologie der Patientinnen mit einem unklaren Abstrichbefund beider Gruppen dargestellt.

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
Histologie bei Pap IIw/k, III			
▪ CIN I	0	1 (14,29%)	*1,000*
▪ CIN II	1 (16,67%)	2 (28,57%)	*1,000*
▪ CIN III*	4 (66,67%)	0	*0,021*
▪ Kein Anhalt für eine Epitheldysplasie	1 (16,67%)	4 (57,14%)	*0,266*

Tab. 31 Histologie der unklaren Befunde beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=6 schwangere, n=7 nichtschwangere Pat.)

Von den unklaren Abstrichen, bei denen ein zytologisches Ergebnis vorlag, war bei den schwangeren Patientinnen signifikant häufiger eine hochgradige Epitheldysplasie im Sinne einer CIN III festgestellt worden als bei den nichtschwangeren Frauen (66,67% vs. 0%; *p≤ 0,05*). Sonst waren keine signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der Histologien der unklaren Abstriche zwischen den Gruppen festzustellen (vgl. Tab. 31).

4.6 Zusammenhang von Abstrichergebnis und therapeutischer Konsequenz

Bei den schwangeren Patientinnen wurde bei 4,55% (14/308) der Patientinnen eine Konisation durchgeführt. Weiteren 1,95% (6/308) wurde eine Konisation sechs Wochen post partum empfohlen. Bei 0,32% (1/308) der Patientinnen erfolgte eine Hysterektomie.
Von den nichtschwangeren Patientinnen wurde bei 9,02% (23/255) der Patientinnen eine Konisation durchgeführt. Bei 0,39% (1/255) der nichtschwangeren Patientinnen wurde eine Operation nach Wertheim-Meigs durchgeführt.

Von den 24 Therapien der nichtschwangeren Patientinnen hatten 19 der 24 der Patientinnen einen auffälligen Abstrich (Pap Gruppe IIID, IVa/b oder V) und von den 21 Therapien der schwangeren Patientinnen war bei 15 der 21 der Patientinnen ein auffälliger Abstrich zu beobachten. Demnach gab es eine therapeutische Konsequenz (im Sinne einer Konisation, einer Hysterektomie oder einer

Wertheim-Meigs-Operation) nach einem auffälligen Abstrichergebnis häufiger bei den nichtschwangeren, als bei den schwangeren Patientinnen (79,17% vs. 71,43%; *p≥0,05*). Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht festgestellt werden.

4.7 Ergebnisse der Anwendung des Zytologischen Scoring-Systems

4.7.1 Total Score von schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen

In Tabelle 32 ist die Häufigkeitsverteilung der Gesamtsumme des zytologischen Scores zur Detektion einer mäßig- bis hochgradigen Epitheldysplasie beider Gruppen dargestellt. Von den 54 Patientinnen, bei denen der Score angewandt werden sollte, fehlten n=2 Präparate. Somit konnte der Score an insgesamt n=52 Patientinnen getestet werden.

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	n (%)	**n (%)**	***p***
Total Score			
geringer Verdacht auf eine schwere Gewebsveränderung*	8 (33,33%)	19 (67,86%)	*0,013*
mäßiger Verdacht auf eine schwere Gewebsveränderung*	14 (58,33%)	8 (28,57%)	*0,030*
starker Verdacht auf eine schwere Gewebsveränderung	2 (8,33%)	1 (3,57%)	*0,590*

Tab. 32 Total Score beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (n=24 schwangere, n=28 nichtschwangere Pat.)

Der Mittelwert und die Standardabweichung der Gruppe der schwangeren Patientinnen waren 7,63 ± 2,81 und der der nichtschwangeren Patientinnen waren 6,11 ± 3,05. Ein geringer Verdacht auf eine schwere Gewebsschädigung war in der Gruppe der Nichtschwangeren signifikant häufiger als Ergebnis des Scoring-Systems aufgetreten als in der Gruppe der Schwangeren (67,86% vs. 33,33%; *p≤0,05*). Gleichzeitig war ein mäßiger Verdacht signifikant häufiger in der Gruppe der Schwangeren aufgetreten (58,33% vs. 28,57%; *p≤0,05*).

4.7.2 Vergleich von Score mit histologischem Ergebnis

Zur Berechnung der Sensitivitäten und Spezifitäten wurden folgende Angaben als richtig krank bzw. richtig gesund (bei falscher Zuordnung als falsch krank bzw. falsch gesund) gewertet:

Histologie		Ergebnis Score
kein Anhalt für eine Epitheldysplasie, CIN I	→	geringer Verdacht auf eine schwere Gewebs-veränderung
CIN II/III Karzinom	→	mäßiger bis starker Verdacht auf eine schwere Gewebsveränderung

Tab. 33 korrekte Zuordnungen Score zur Histologie

Die Histologie wurde hier als Maß für die Korrektheit der Diagnostik verwendet. Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität konnte also bei n=17 Score-Ergebnissen der schwangeren und bei n=21 Score-Ergebnissen der nichtschwangeren Patientinnen die Sensitivität und Spezifität berechnet werden, da nur bei diesen Patientinnen ein histologisches Ergebnis vorlag (siehe Tab. 34).

	Gruppe 1 (Schwangere)	**Gruppe 2** (Nichtschwangere)	
	(%)	**(%)**	***p***
SEN (Score)**	86,67%	30,77%	*0,003*
SPE (Score)	100,00%	62,50%	*1,000*
PPV (Score)	100,00%	37,71%	*0,175*
NPV (Score)	86,67%	57,14%	*0,274*
	n (%)	**n (%)**	***P***
falsch gesund (Score)	3 (17,65%)	9 (42,86%)	*0,096*
falsch krank (Score)	0	3 (14,29%)	*0,238*

Tab. 34 Score: SEN/SPE/PPV/NPV/falsch kranke/falsch gesunde Pat. beider Gruppen: ***= p ≤ 0,001; **= p ≤ 0,01; *= p ≤ 0,05 (*n*=17 schwangere, *n*=21 nichtschwangere Pat.)

Die Sensitivität des Scores war in der Gruppe der schwangeren Patientinnen signifikant höher als bei den nichtschwangeren Patientinnen (86,67% vs. 30,77%; *p≤0,01*). Bei den übrigen Werten waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen (vgl. Tab. 34).

4.7.3 ROC-Analyse des Scoring- Systems bei Schwangeren

Mithilfe einer ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) wurde die Qualität des Scoring-Systems bei den schwangeren Patientinnen ermittelt. Bei jedem angewandten Befund lag eine Histologie vor.

Als Qualitätsmaß diente hier die „Area under the curve"-, der AUC-Wert. Der ROC-AUC des Scoring-Systems lag bei 0,95 (95%-Konfidenzintervall: 0,84-1,00; *p≤0,05)*. Daraus lässt sich schließen, dass das getestete Scoring-System eine geeignete Diagnostik darstellen könnte, mit einem „mäßig bis hohen

Verdacht“ eine mäßig- bis hochgradige Dysplasie (eine „schwere Gewebsveränderung“) von einem unauffälligen Gewebe der Zervix zu differenzieren. Die ROC-Kurve ist in Abb. 14 dargestellt.

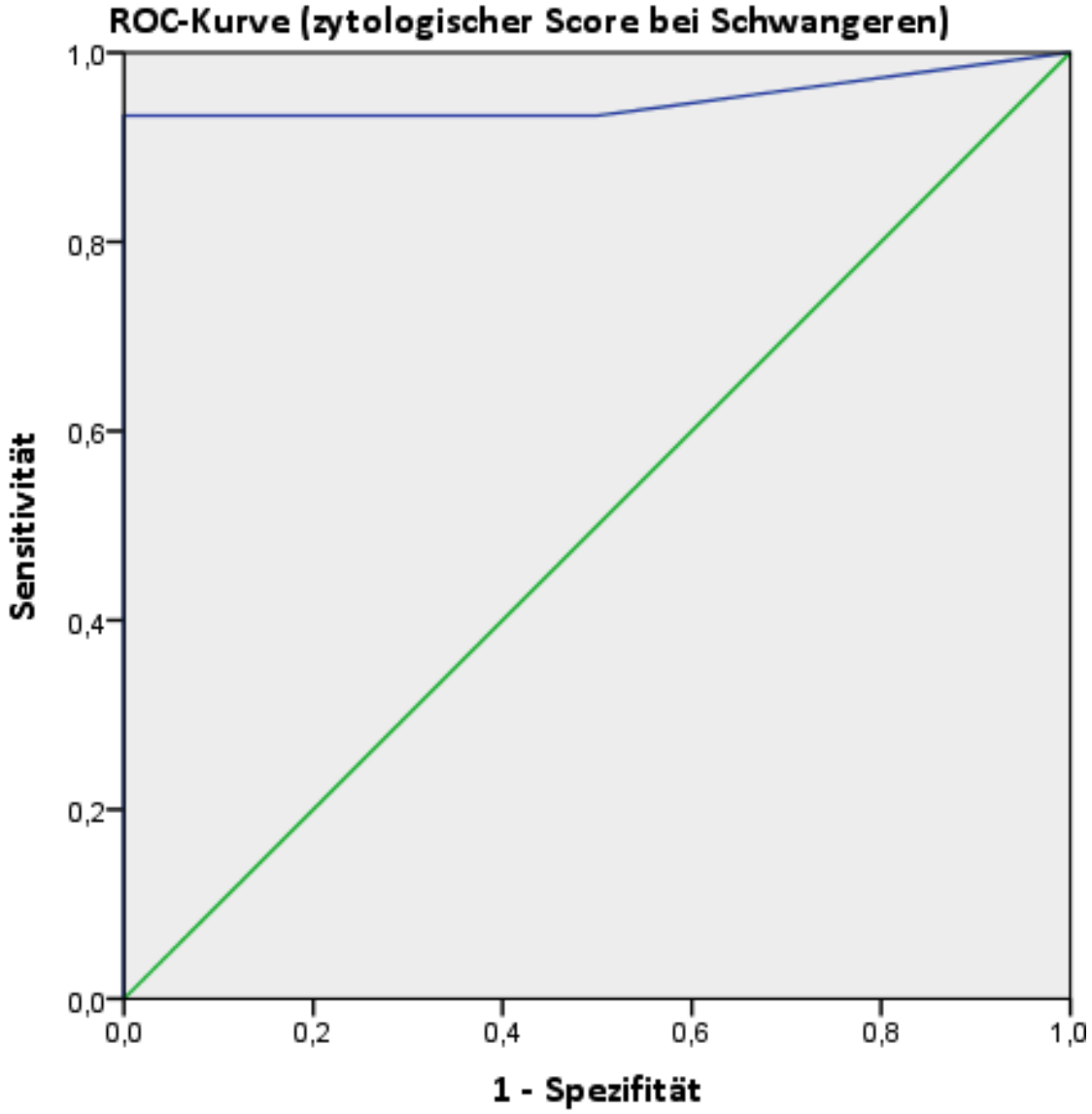


Abb. 14 ROC-Kurve des zytologischen Scores: n=17 schwangere Pat. (Score wurde insgesamt an n=52 Pat. mit einem auffälligen Abstrich angewandt. Davon waren n=24 Pat. schwanger, n=28 Pat. nichtschwanger. Bei 17/24 der Schwangeren gab es zusätzlich ein histologisches Ergebnis, welches zur Durchführung der ROC-Analyse benötigt wurde.)

4.8 Ergebnisse des Methodenvergleichs von München III und II

Die neue Münchner Nomenklatur III, mit der ab Juli 2014 offiziell die Befundung der Abstriche erfolgt, wurde von der Universitäts-Frauenklink schon seit Januar 2014 zur Befundung der Abstriche verwendet. Um die beiden Nomenklaturen zu vergleichen, wurde in einem Nebenaspekt dieser Arbeit ein Methodenvergleich von München II und München III vorgenommen und die Ergebnisse der zytologischen Befundung beider Methoden verglichen. Im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 01.03.2014 wurden die Abstriche von n=117 analysiert und mithilfe beider Nomenklaturen doppelt befundet.

Die Rubriken A (Qualität des Abstrichs), B (Proliferationsgrad) und C (Mikroorganismen) werden in der neuen Nomenklatur beibehalten. Bei 0,85% (1/117) der Abstriche war die Qualität wegen unzureichenden Materials nicht ausreichend. Diese sind laut der Münchner Nomenklatur III der Gruppe 0 zuzuordnen. Pap I wurde in Gruppe A (Abstriche, befundet gemäß München III) bei 47,01% (55/117) Abstrichen und in Gruppe B (Abstriche, befundet gemäß München II) bei 0% (0/117) Abstrichen nachgewiesen ($p \leq 0{,}001$). Pap II war in Gruppe A weniger häufig enthalten als in Gruppe B (47,01% vs. 94,02%; $p \leq 0{,}001$). Pap IVa, IVb und V waren in beiden Gruppen gleich häufig vorhanden [IVa: 0,85% (1/117) der Abstriche; IVb: 0% (0/117) der Abstriche; V: 0,85% (1/117) der Abstriche].

5. Beantwortung der Fragen

1. Welche Auswirkungen hat das Kriterium einer bestehenden Schwangerschaft auf den zytologischen Befund im Vergleich zur zytologischen Befunderhebung bei nicht schwangeren Patientinnen?

Vergleicht man die Abstriche der schwangeren mit denen der nichtschwangeren Patientinnen, zeigt sich ein zum Teil differierendes Zellbild. Intermediärzellen (97,25% vs. 92,21%; *p≤0,01*) und Zervixzellen (96,47% vs. 90,58%; *p≤0,01*) waren signifikant häufiger im Abstrichmaterial der nichtschwangeren als in dem der schwangeren Patientinnen zu finden. Zeichen einer Entzündung waren ebenfalls signifikant häufiger in den Präparaten der schwangeren Patientinnen zu finden (62,01% vs. 51,37%*; p≤0,01*).
Bei Betrachtung des Proliferationsgrades konnte kein Unterschied zwischen der Gruppe der schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen festgestellt werden (*p≥0,05)*.
Die Qualität der Abstriche wurde vom Zytologen signifikant häufiger bei den Präparaten der schwangeren Patientinnen als „nicht ausreichend"- bzw. als „bedingt ausreichend" bewertet (28,25% vs. 7,45%; *p≤0,001*). Als Grund für die mangelnde Qualität war bei den Abstrichen der schwangeren Patientinnen signifikant häufiger eine starke Entzündung (10,71% vs. 0%; *p≤0,001*) und ein stark blutiger Ausstrich (1,95% vs. 0%; *p≤0,05)* angegeben worden als bei den nichtschwangeren Patientinnen. Ein weiterer Grund, der signifikant häufiger bei den Abstrichen der Schwangeren verantwortlich für die mangelnde Qualität war, war das Fehlen endozervikaler Zellen (7,79% vs. 1,96%; *p≤0,01*).

2. Ist bei Betrachtung der zytologischen-, differentialkolposkopischen- und histologischen Diagnostik hinsichtlich der relativen Häufigkeiten der intraepithelialen Dysplasien und des Zervixkarzinoms ein signifikanter Unterschied zwischen schwangeren und nichtschwangeren Frauen festzustellen?

Betrachtet man die relativen Häufigkeiten von zytopathologischen Veränderungen, waren keine Unterschiede zwischen der Gruppe der schwangeren und der nichtschwangeren Patientinnen festzustellen (8,44% vs. 10,98%; *p≥0,05*).
Betrachtet man die relativen Häufigkeiten aller differentialkolposkopisch auffälligen Befunde (Summe aller „minor" und „major changes"), waren ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen der schwangeren und der nichtschwangeren Patientinnen zu ermitteln (8,12% vs. 6,67%; *p≥0,05*).
Betrachtet man die Gesamtanzahl aller bioptisch gesicherten Dysplasien (CIN I-III), war hinsichtlich der relativen Häufigkeitsverteilung kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Schwangeren und Nichtschwangeren festzustellen (6,49% vs. 8,24%; *p≥0,05*). Auch hinsichtlich der Anzahl der

Zervixkarzinome war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Schwangeren und Nichtschwangeren festzustellen (0% vs. 0,78%; *p≥0,05*).

3. Lässt sich eine Abhängigkeit eines auffälligen zytologischen Abstrichbefundes von Kofaktoren wie Nikotinkonsum, dem Familienstand, genitalen Infektionen, der Parität oder einer bestehenden Schwangerschaft ableiten?

Hier war alleine ein Nikotinkonsum in der Anamnese in der univariaten Untersuchung mittels des Exakten Tests nach Fisher mit einem signifikant erhöhten Risiko einen pathologischen Zytologiebefund aufzuzeigen assoziiert (*p≤0,01*). Alle anderen oben genannten Kofaktoren (Familienstand, genitale Infektion, Parität oder eine bestehende Schwangerschaft) zeigten keine signifikante Assoziation in dieser Richtung. Das Risiko der Patientinnen einen pathologischen Zytologiebefund aufzuzeigen war mit genanntem Kofaktor in der Anamnese mit einer OR von 2,45 (95%-KI: 1,39-4,32; *p≤0,01*) signifikant größer als ohne genannten Risikofaktor in der Anamnese.

4. Wie ist die Teilnahmerate an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen bei schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen?

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen im Hinblick auf die Teilnahmerate an den Vorsorgeuntersuchungen festgestellt werden (*p≥0,05*).

5. Kann beim Vergleich der zytologischen mit den histologischen Befunden ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen bei schwangeren und nichtschwangeren Frauen festgestellt werden?

Betrachtet man die Sensitivität und Spezifität des Abstriches nach Papanicolaou, besteht zwischen der Gruppe der schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen kein signifikanter Unterschied (SEN: 87,50% vs. 95,00%; *p≥0,05*/ SPE: 40,00% vs. 50,00%; *p≥0,05*).
Hinsichtlich der Qualität der zytologischen Diagnostik im Sinne einer korrekten, zu geringen oder zu hohen Einordnung des Zervixbefundes war bei schwangeren und nichtschwangeren Frauen kein signifikanter Unterschied zu beobachten (*p≥0,05*).
Um die Korrelation der zytologischen und histologischen Ergebnisse zu prüfen wurde der nicht-parametrische Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman (P) in beiden Gruppen bestimmt. Hier ergab sich in der Gruppe der Schwangeren und Nichtschwangeren eine signifikant positive Korrelation

mittlerer Stärke (P(Rho): 0,56, *p≤0,01* vs. 0,44; *p≤0,05*). Auch hier bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Korrelationskoeffizienten (*p≤ 0,05*).
Da die unklaren Befunde bei oben genannten Berechnungen ausgeschlossen wurden, wurde der Vergleich der unklaren Befunde mit der Histologie separat betrachtet. Von den unklaren Abstrichen, bei denen ein zytologisches Ergebnis vorlag, war bei den Schwangeren signifikant häufiger eine hochgradige Epitheldysplasie im Sinne einer CIN III festgestellt worden als bei den nichtschwangeren Frauen (66,67% vs. 0%; *p≤ 0,05*).

6. Ist ein Zytologie-Scoring-System als Vorschlag zur zusätzlichen zytologischen Diagnostik in der Schwangerschaft geeignet?

Mithilfe einer ROC-Analyse wurde die Qualität des Scoring-Systems bei den schwangeren Patientinnen, bei denen zusätzlich ein histologischer Befund zur Kontrolle vorhanden war, getestet (genauer beschrieben ist der Score in „Material und Methoden“, S. 36-37). Der AUC-Wert betrug 0,95 (95%-KI: 0,84-1,00; *p≤0,05)* und wies somit bei genanntem Kollektiv auf eine gute diagnostische Qualität des Tests bei schwangeren Patientinnen hin, eine schwere Gewebsschädigung im Sinne einer CIN II/III von einem unauffälligen Gewebe zu differenzieren. Um jedoch eine verlässliche Aussage über die Qualität des diagnostischen Tests machen zu können, muss der Score an einer größeren Strichprobe überprüft werden.

6. Diskussion

Krebsfrüherkennungsuntersuchungen mittels gynäkologischer Exfoliativzytologie als Diagnostikum werden in Deutschland seit 1971 flächendeckend durchgeführt. Die Inzidenz und die Mortalität konnten von 1971 bis 2012 um 66% bzw. 64% gesenkt werden (Krebsregister Saarland, 2015). Da ein Drittel aller Zervixkarzinome bei Frauen im gebärfähigen Alter diagnostiziert werden (Gonçalves et al. 2009), stellt die Schwangerschaft einen bedeutenden Zustand dar, bei dem die Diagnostik des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen ebenso effizient sein sollte wie bei der nichtschwangeren Frau. Die schwangere Patientin mit einem Zervixkarzinom wird in 63% der Fälle durch einen pathologischen Zytologiebefund auffällig (Favero et al., 2010).
Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Stellenwert der gynäkologischen Exfoliativzytologie bei schwangeren Patientinnen zu untersuchen. Hier wurde neben dem Zellbild, der Anzahl von Zellveränderungen und der Teilnahmeraten an einem Screening, die Qualität der Exfoliativzytologie in der Schwangerschaft betrachtet. Die Qualität der zytologischen Diagnostik konnte durch den Vergleich mit dem histologischen Befund herausgestellt werden. Außerdem wurde die therapeutische Konsequenz bei Patientinnen mit einem auffälligen zytologischen Befund bei schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen verglichen.

Dazu wurden zwei Gruppen gebildet: Eine Gruppe mit schwangeren und eine Gruppe mit nichtschwangeren Frauen als Vergleichsgruppe. Die Vergleichsgruppe wurde hinsichtlich des Alters und des Untersuchungszeitraumes gematcht.

In der Literatur werden einige Veränderungen erläutert, die möglicherweise zu Abweichungen in der Diagnostik führen können. In Bezug auf das Zellbild werden in der Literatur mehrkernige Histiozyten und Deziduazellen, Zellen mit perinukleären Aufhellungen durch Glykogeneinlagerungen, plattenepithelähnliche Synzytiotrophoblasten und mehrkernige endozervikale Zellen als schwangerschaftsspezifische Schwierigkeit bei der Diagnostik erwähnt (Michael und Esfahani, 1997). Die genannten Merkmale sind nicht Teil der Abfrage des standardmäßigen Zytologiebefundes und konnten demnach in einer retrospektiven Arbeit nicht untersucht werden. Vorteil einer prospektiven Arbeit wäre, hier auch diese Merkmale in die Untersuchung miteinbeziehen zu können. Auffällig bei Betrachtung des Zellbildes beim Gruppenvergleich des retrospektiv untersuchten Kollektivs war, dass signifikant weniger Intermediär- ($p \leq 0,01$) und Zervixzellen ($p \leq 0,01$) in den Abstrichen der schwangeren Frauen zu finden waren als in den Abstrichen der nichtschwangeren Frauen. Die geringere Anzahl an Intermediärzellen könnte unter anderem dadurch bedingt sein, dass das Bild von sogenannten „Navikularzellen“, das in 60-70% bei den Abstrichen der schwangeren Patientinnen vorherrscht (Soost und Baur, 1990), die Morphologie der Intermediärzellen durch Glykogeneinlagerung so verändert hat,

dass sie nicht mehr als solche zu identifizieren waren. Die signifikant verminderte Anzahl an Zervixzellen im Abstrich schwangerer Frauen im Vergleich zu der Anzahl an Zervixzellen im Präparat nichtschwangerer Frauen (90,58% vs. 96,47%, *p≤0,01*) wird auch in der Literatur als Merkmal erläutert, das in der Schwangerschaft durch Schwierigkeiten bei der endozervikalen Materialgewinnung auftreten kann (Kurman, 1994). Hier kann die vorsichtige Vorgehensweise des Untersuchers bei der Abstrichentnahme einen Grund dafür darstellen, dass weniger endozervikale Zellen erfasst werden, da ein vorzeitiger Blasensprung bei Einführung des Entnahmeinstruments vermieden werden soll. Ein vorzeitiger Blasensprung ist jedoch bei keiner der betrachteten schwangeren Frauen durch die Abstrichentnahme verursacht worden. Außerdem kann ein häufigeres Fehlen endocervikaler Zellen im Präparat bei schwangeren Patientinnen darin begründet sein, dass die Schwangerschaft als Faktor betrachtet wird, der „das Einsehen der Tansformationszone in allen 4 Quadranten erschwert" (Rückert et al., 2011). Bezüglich dieses Themas sind jedoch unterschiedliche Meinungen in der Literatur zu finden. Die in der Schwangerschaft auftretende Ektopie wird andererseits nämlich durchaus als ein die Materialentnahme erleichternder Zustand erläutert, da sie die Einsehbarkeit verbessert (Beckmann et al., 2014). Auch wenn in den Präparaten der Schwangeren weniger endocervicale Zellen gefunden wurden als in denen der Nichtschwangeren, war die Rate endocervikaler Zellen in den Abstrichen beider Gruppen mit 91%-96% insgesamt hoch. In der Literatur liegt diese Rate etwa zwischen 60% und 90% (Elumir-Tanner und Doraty, 2011). Die insgesamt höheren Raten endocervikaler Zellen in den Präparaten der untersuchten Gruppen im Vergleich zu den Raten aus angeführter Literatur könnten unter anderem aus den unterschiedlichen Entnahmetechniken resultieren. In Deutschland und auch bei unserem Kollektiv wird die Abstrichentnahme gezielt unter Spekulumeinstellung auf einem gynäkologischen Untersuchungsstuhl von einem Frauenarzt durchgeführt. In den angelsächsischen Ländern, welche den Ursprung der vorliegenden Raten endocervikaler Zellen im Abstrich darstellen, wird der Abstrich auf einer Liege ohne Spekulumeinstellung von Pflegern oder Hebammen durchgeführt. Durch das in Deutschland und bei der untersuchten Gruppe praktizierte Vorgehen könnten aufgrund der präziseren Entnahme vorliegende höhere Raten endocervikaler Zellen im Präparat zustandegekommen sein. Außerdem könnte das verwendete Pap*Cone*®-Simultaninstrument eine Rolle gespielt haben. Mit diesem Entnahmeinstrument konnten auch in anderen Studien bessere Ergebnisse erzielt werden als bei der Verwendung herkömmlicher Instrumente (Spatel und Bürste) (Lukic et al., 2013). Insgesamt wird der Stellenwert endocervikaler Zellen im Präparat in der Literatur kontrovers diskutiert. Obwohl das Vorhandensein von endocervikalen Zellen im Abstrichmaterial eindeutig als Qualitätsmerkmal anerkannt ist und in vielen älteren Studien auch als solches herausgestellt wurde, zeigen neuere Arbeiten, dass das Vorhandensein dieser Zellen nicht zwingend mit einer höheren Rate an Atypien einhergeht (Elumir-Tanner und Doraty, 2011).

Entzündliche Veränderungen im Abstrichmaterial konnten bei den Schwangeren signifikant häufiger als bei den Nichtschwangeren festgestellt werden (62,01%vs. 51,37%; *p≤0,01*). Gehäufte entzündliche

Veränderungen im Abstrich werden auch in anderen Arbeiten im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft beschrieben (Hunter et al., 2008; Gonçalves et al., 2009; Pisharodi und Jovanoska, 1995). Das Immunsystem während der Schwangerschaft wird in neueren Veröffentlichungen nicht mehr wie in vielen älteren als „supprimiert“ oder „schwach“ bezeichnet, sondern die Veränderungen werden vielmehr als „modulierter“ Zustand angesehen (Mor und Cardenas, 2010). Ein Unterschied im Umgang mit Mikroorganismen und ihren Produkten soll ggf. die Empfindlichkeit für Infektionen bei schwangeren Patientinnen beeinflussen (Mor und Cardenas, 2010). Von allen Infektionen mit bekanntem Erreger war bei den schwangeren Patientinnen z.B. signifikant häufiger eine Infektion mit ß-hämolysierenden Streptokokken der Serogruppe B aufgetreten als bei den nichtschwangeren Frauen (2,60% vs. 0%; *p≤0,01*). Die Daten von Phares et al. können eine disproportional hohe Rate an Infektionen mit ß-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe B bei schwangeren Patientinnen bestätigen (Phares et al., 2008). Insgesamt waren die Raten genitaler Infektionen bei schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen jedoch vergleichbar.

Die Qualität der Abstriche wurde vom Zytologen signifikant häufiger bei den Präparaten der schwangeren Patientinnen als „nicht ausreichend“ bzw. als „bedingt ausreichend“ bewertet (*p≤0,001*) als bei den Präparaten der nichtschwangeren Patientinnen. Als Grund für die mangelnde Qualität war bei den Abstrichen der schwangeren Patientinnen signifikant häufiger eine starke Entzündung (*p≤0,001*) oder ein stark blutiger Ausstrich (*p≤0,05*) angegeben worden als bei den nichtschwangeren Patientinnen. Da die Schwangerschaft zu einer stärkeren Durchblutung mit verstärkter Gefäßzeichnung des weiblichen Genitale führt und es gleichzeitig häufig zu einer Ektopie kommt, kann es schneller schon bei geringen Traumata zu einer vaginalen Blutung kommen (Rückert et al., 2011; Lellé und Küppers, 2014; Burghardt et al., 1998). Ein weiterer Grund, der signifikant häufiger bei den Abstrichen der Schwangeren als bei den Abstrichen der Nichtschwangeren verantwortlich für die mangelnde Qualität war, war, wie oben erläutert, das Fehlen endozervikaler Zellen im Abstrichmaterial (*p≤0,01*).

Betrachtet man die relative Häufigkeitsverteilung der bioptisch gesicherten Dysplasien, war hinsichtlich der Gesamtanzahl aller Dysplasien (CIN I-III) kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Schwangeren und der der Nichtschwangeren festzustellen. Von den kolposkopisch auffälligen Befunden gab es in der Gruppe der schwangeren Patientinnen signifikant häufiger „major changes“ als in der Gruppe der nichtschwangeren Patientinnen. Im Hinblick auf die Häufigkeitsverteilung aller Auffälligkeiten (Summe aller „minor“- und „major changes“) war jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt worden. Auch die relativen Häufigkeiten von zytopathologischen Veränderungen waren in der Gruppe der schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen nicht signifikant unterschiedlich (8,44% vs. 10,98%; *p≥0,05*). Gonçalves et al. berichten ebenfalls von einer vergleichbaren Inzidenz zytopathologischer Veränderungen (8%),

und es wird auch hier darauf hingewiesen, dass keine Unterschiede zwischen schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen bestehen (Gonçalves et al., 2009). Morimura et al. hingegen konnten in ihrem retrospektiven Vergleich von 1.593 schwangeren Patientinnen mit 214.375 nichtschwangeren Patientinnen signifikante Unterschiede in der Inzidenz zytopathologischer Veränderungen zwischen den Gruppen beschreiben. Schwangere Patientinnen wiesen hier signifikant häufiger zytopathologische Veränderungen auf als die Vergleichsgruppe (*p≤0,001*) (Morimura et al., 2002). Ein Grund für diesen Unterschied der Ergebnisse im Vergleich zu unseren Ergebnissen könnte die unterschiedliche Zusammensetzung der Patientenkollektive sein. Mit einer größeren Fallzahl, wie sie bei der Studie von Morimura et al. verwendet wurde, hätte sich vielleicht auch bei dem hier betrachteten Kollektiv ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen herausstellen können. Das untersuchte Patientenkollektiv hatte zudem insgesamt einen höheren Anteil auffälliger zytologischer Befunde (Schwangere: 8,44%, Nichtschwangere: 10,98% vs. Morimura et al.: Schwangere: 1,63%, Nichtschwangere: 0,82%). Eine Erklärung für diesen Unterschied könnte sein, dass ein Großteil der Patientinnen des untersuchten Kollektivs nicht – wie in der Studie von Morimura et al. – im Rahmen der routinemäßigen Zervixkarzinom-Früherkennungsuntersuchung, sondern im Rahmen der Dysplasiesprechstunde, eines Notfalls oder Konsils eine zytologische Untersuchung durchführen ließen. Da die Patientinnen der Dysplasiesprechstunde häufig schon mit einem auffälligen Abstrich von einem externen Gynäkologen zu einer weiteren Beratung und einem Kontrollabstrich vorstellig wurden, ist eine höhere Anzahl auffälliger Abstriche nachvollziehbar. Bezüglich der Inzidenz invasiver Tumoren waren beim vorliegenden Kollektiv, ebenso wie bei der Studie von Morimura et al. keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Schwangeren und der der Nichtschwangeren zu vermerken (Morimura et al., 2002).

Eine Abhängigkeit eines pathologischen Zytologiebefundes von Kofaktoren aus der Anamnese wurde bei den Faktoren Nikotinkonsum, Familienstand, genitale Infektionen, der Parität und einer bei Abstrichentnahme bestehenden Schwangerschaft geprüft. Hier war alleine ein Nikotinkonsum in der Anamnese in der univariaten Untersuchung mittels des Exakten Tests nach Fisher mit einem signifikant erhöhten Risiko, einen pathologischen zytologischen Befund aufzuzeigen, assoziiert (*p≤0,01*). Das Risiko der Patientinnen, einen pathologischen Zytologiebefund aufzuzeigen, war mit genanntem Kofaktor in der Anamnese mit einer OR von 2,45 (95%-KI: 1,39-4,32; *p≤0,01*) signifikant größer als ohne genannten Risikofaktor in der Anamnese. Nikotinkonsum wird in vielen Analysen als wichtiger Kofaktor in der Kanzerogenese des Zervixkarzinoms betrachtet (Castellsagué und Muñoz, 2003; Castle et al., 2002; Vaccarella et al., 2008). Deacon et al. zeigten eine Assoziation einer CIN III bei HPV-positiven Patientinnen mit einem Nikotinkonsum in der Anamnese. Hier konnte eine OR von 2,2 (95%-KI: 1,44-3,35) nachgewiesen werden (Deacon et al., 2000). Eine andere Analyse zeigte hier jedoch keine Assoziation (Sellors et al., 2003). Bei allen anderen Kofaktoren aus der Anamnese (Familienstand, genitale Infektion, Parität, eine bei Abstrichentnahme bestehende Schwangerschaft) konnte kein

signifikanter Zusammenhang mit einem auffälligen zytologischen Befund festgestellt werden. Da es sich bei unserer Vergleichsstudie um eine retrospektive Arbeit handelt, konnten für diese Fragestellung ggf. ebenfalls relevante Variablen, die nicht im standardmäßigen Anamnesebogen abgefragt wurden (wie z.B. schlechte Sexualhygiene, frühe Kohabitarche, ein niedriger sozioökonomischer Status oder die Anzahl der Sexualpartner) nicht in die Berechnung miteinbezogen werden. Eine verzerrte Parameterschätzung durch fehlende Kofaktoren, ein sogenanntes „underfitting" könnte ggf. die Folge sein (Goldschmidt, 1996). Hier könnte eine prospektive Studie, die alle relevanten Kofaktoren abfragen könnte, zu präziseren Ergebnissen führen.

Die Schwangerschaft hat gemäß unseren Daten keinen Einfluss auf die Rate zytopathologischer Veränderungen. Sie könnte jedoch die Anzahl einiger Risikofaktoren beeinflussen. Die schwangeren Patientinnen unseres Kollektivs rauchten signifikant weniger als nichtschwangere Frauen (25,65% vs. 34,12; $p \leq 0,05\%$). Außerdem hatten schwangere Frauen signifikant häufiger eine oder mehrere Geburten in der Anamnese als nichtschwangere Patientinnen (50,17% vs. 36,21; $p \leq 0,01$). Da bei dem Kofaktor Parität die geburtshilfliche Anamnese der schwangeren Frauen deutlich vollständiger war (Angaben bei 93,83%) als bei den nichtschwangeren Frauen (Angaben bei 45,49%), kann bei diesem Kofaktor nur eine eingeschränkte Aussage bezüglich eines Gruppenvergleichs getroffen werden.

Im Hinblick auf die Teilnahmerate an einer regelmäßigen Krebsfrüherkennungsuntersuchung des Zervixkarzinoms konnten zwischen der Gruppe der Schwangeren und der der Nichtschwangeren keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Eine Tendenz war jedoch zu erkennen: In der Gruppe der Schwangeren nahmen normalerweise insgesamt weniger Patientinnen regelmäßig an den Krebsvorsorgeuntersuchungen teil als in der Gruppe der nichtschwangeren Patientinnen (27,60% vs. 33,73%). Aufgrund der Einbindung der zytologischen Diagnostik in die Routine der Schwangerschaftsvorsorge konnten Frauen in die Diagnostik eingebunden werden, welche außerhalb einer Schwangerschaft einer regelmäßigen zytologischen Untersuchung fernblieben (Hoellen et al., 2012).

Im Folgenden wird der Vergleich zwischen den zytologischen und histologischen Untersuchungsergebnissen betrachtet. Das histologische Ergebnis stellte hier das Maß für die Korrektheit der Diagnostik dar. Die korrekte Zuordnung des zytologischen Befundes während der Schwangerschaft lag bei anderen Studien zwischen 45% und 76% (Morimura et al., 2002; Ueki et al., 1995). In diesem Intervall lag auch der Wert der schwangeren Patientinnen mit 57,14%. Da jedoch bei diesen Studien andere Diagnose- und Klassifizierungskriterien verwendet wurden, sind die Ergebnisse nur eingeschränkt zu vergleichen. Unsere Daten wiesen, genauso wie die Daten von Morimura et al., auf keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rate korrekter zyto-histologischer Zuordnung zwischen den Gruppen der Schwangeren und Nichtschwangeren hin (57,14% vs. 57,69%; $p \geq 0,05$). In

vielen Veröffentlichungen wird eine signifikant höhere Rate falsch positiver Befunde als Schwierigkeit der zytologischen Diagnostik während der Schwangerschaft beschrieben (Gonçalves et al., 2009; Michael und Esfahani, 1997; Arias-Stella, 2002). Bei unserer Vergleichsstudie war hier kein signifikanter Unterschied, sondern lediglich eine Tendez einer höheren Rate falsch positiver Ergebnisse bei Schwangeren zu verzeichnen (14,29% vs. 11,54%; *p≥0,05*). Die Sensitivität, Spezifität, der PPV und der NPV, sowie falsch negative Ergebnisse zeigten im Gruppenvergleich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Die im Vergleich zu den Literaturangaben (55,4% (Mayrand et al., 2007)) höhere Sensitivität der Zytologie in beiden Gruppen (87,50%-95,00%) könnte durch die guten Ergebnisse, die mit dem an der Klinik verwendeten Pap*Cone*®-Simultaninstrument erzielt werden, begründet sein (Sander et al., 2007). Ein weiterer Grund für die im Vergleich gute Sensitiviät könnte die Vorsortierung durch den externen Gynäkologen darstellen. Viele der Patientinnen kamen schon mit einem auffälligen Abstrich zu der Dysplasiespechstunde unserer Klinik und die Rate falsch positiver Abstriche könnte somit dezimiert worden sein.

Da die unklaren Befunde bei oben ausgeführtem Vergleich von Zytologie und Histologie ausgeschlossen wurden, wurde der Vergleich der unklaren Befunde mit der Histologie separat betrachtet. Vergleicht man die Gesamtzahl unklarer Befunde der schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen, waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen (9,42% vs. 9,80%; *p≥0,05*). Vergleicht man Zytologie und Histologie, war von den unklaren Abstrichen, bei denen ein histologisches Ergebnis vorlag, bei den schwangeren Frauen signifikant häufiger eine hochgradige Epitheldysplasie im Sinne einer CIN III festgestellt worden als bei den nichtschwangeren Frauen (66,67% vs. 0%; *p≤ 0,05*). 75% der schwangeren Patientinnen mit einem unklaren zytologischen Befund und einer später bioptisch gesicherten CIN III wurden dann mit einem pathologischen Kolposkopiebefund („minor“ oder „major changes“) auffällig. Somit war die differentialkolposkopische Untersuchung bei einem Großteil der Patientinnen mit einem unklaren zytologischen Abstrich in der Schwangerschaft in der Detektion von Dysplasien, die nicht durch die Zytologie erfasst wurden, erfolgreich.

Eine therapeutische Konsequenz war bei einer durch einen pathologischen Befund (Pap IIID, IVa oder V) auffällig gewordenen Patientin im Sinne einer Konisation, Hysterektomie oder Wertheim-Meigs-Operation bei den Nichtschwangeren und Schwangeren nicht signifikant unterschiedlich häufig vorgenommen worden (79,17% vs. 71,43%; *p≥0,05*).

Das zytologische Scoring-System wurde zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit entworfen, ob bei einem Zervixbefund eine schwere Gewebsveränderung (im Sinne einer CIN II/III) vorliegen könnte oder nicht. Bei der Entwicklung des Scoring-Systems wurden fünf Kriterien verwendet, die auch laut Literatur die Morphologie einer malignen Entartung der Zelle begleiten. Neben Zellpolymorphie, Anisonukleose, der Innenstruktur der Kerne und Zeichen einer Gewebszerstörung werden hier die

Kern-Plasma-Relation und die Tumordiathese beschrieben (Soost und Baur, 1990). Die Punkte wurden gemäß dem Ausprägungsgrad im Abstrich aufsteigend verteilt. Das Scoring-System wurde an n=54 Patientinnen mit auffälligen Präparaten (Pap IIID: n=44 Frauen; Pap IVa: n=10 Frauen) beider Gruppen getestet.

Der Mittelwert und die Standardabweichung des Scores der Gruppe der schwangeren Patientinnen war 7,63 ± 2,81 (≈mäßiger Verdacht auf eine schwere Gewebsschädigung) und der der nichtschwangeren Patientinnen war 6,11 ± 3,05 (≈geringer Verdacht auf eine schwere Gewebsschädigung). Ein geringer Verdacht auf eine schwere Gewebsschädigung war in der Gruppe der Nichtschwangeren signifikant häufiger als Ergebnis des Scoring-Systems aufgetreten als in der Gruppe der Schwangeren (67,86% vs. 33,33%; *p≤0,05*). Gleichzeitig war ein mäßiger Verdacht laut dem Score signifikant häufiger in der Gruppe der Schwangeren aufgetreten (58,33% vs. 28,57%; *p≤0,05*). Die Tendenz, die aus diesen Ergebnissen des Scoring-Systems hervorgeht, zeigt, dass schwangere Frauen hier öfter einen stärkeren Verdacht auf eine schwere Gewebsschädigung aufzeigten als nichtschwangere Frauen. Die histologischen Ergebnisse zeigten diese Tendenz ebenfalls: Eine CIN III war bei den Schwangeren häufiger aufgetreten, als bei den Nichtschwangeren (4,87% vs. 3,14%, *p≥0,05*). Diese Werte waren jedoch nicht signifikant.

Um die Teststärke des Scoring-Systems zu überprüfen, wurden Sensitivität, Spezifität, der PPV und NPV beider Gruppen berechnet. Die Sensitivität des Scores war in der Gruppe der schwangeren Patientinnen signifikant höher als bei den nichtschwangeren Patientinnen (86,67% vs. 30,77%; *p≤0,01*). Dadurch, dass die Sensitivität des Scores bei den Nichtschwangeren so niedrig ausfiel (30,77%), kann dem Vergleich der Häufigkeiten zwischen Schwangeren und Nichtschwangeren hinsichtlich des Verdachts auf eine schwere Gewebsschädigung keine große Aussagekraft zugerechnet werden. Bei schwangeren Frauen war die Sensitivität mit 86,67% gut. Die Güte des Tests bei schwangeren Patientinnen wurde zusätzlich durch eine ROC-Analyse geprüft. Die Analyse konnte an n=17 schwangeren Patientinnen durchgeführt werden, bei denen ein histologisches Ergebnis vorlag. Als Qualitätsmaß diente hier der ROC-AUC-Wert, der bei der Gruppe der schwangeren Patientinnen 0,95 (95%-KI: 0,84-1,00; *p≤0,05*) betrug. Demnach stellte sich der Score als geeignete Diagnostik bei den 17 schwangeren Patientinnen heraus, eine CIN II/III von einem unauffälligen Gewebe zu differenzieren. Besonders der hohe Positiv-Prädiktive Wert (PPV) des Scores von 100,00% könnte möglicherweise helfen, dass in der Literatur oft diskutierte Problem der falsch positiven Ergebnisse (Gonçalves et al., 2009; Michael und Esfahani, 1997; Arias-Stella, 2002) bei Schwangeren zu schmälern. Hier könnte der Test zum Beispiel bei Schwangeren mit positivem zytologischem Ergebnis neben einer kolposkopischen Kontrolle angewandt werden, um die Anzahl falsch positiver Befunde zu schmälern und ggf. die Anwendung zu stark invasiver Diagnostik zu vermeiden. An unserem Beispiel konnten zwei von 17 Patientinnen mit einem auffälligen Pap-Befund und einer auffälligen Kolposkopie der Gruppe

mit einem „geringen Verdacht auf eine schwere Gewebsschädigung“ zugeordnet werden, bei denen in der Histologie dann später auch „kein Anhalt für eine Epitheldysplasie“ festzustellen war. Ein Vorteil des entworfenen Scores bei der Anwendung an Schwangeren könnte sein, dass sich der Befunder auf die fünf oben aufgeführten Kriterien festlegen muss. Die übrigen Erscheinungen, die während der Schwangerschaft im Abstrich auftreten können, wie mehrkernige Histiozyten und Deziduazellen, Zellen mit perinukleären Aufhellungen durch Glykogeneinlagerungen, plattenepithelähnliche Synzytiotrophoblasten oder mehrkernige endozervikale Zellen (Michael und Esfahani, 1997) bleiben hier unerwähnt und können somit das Testergebnis nicht mit falsch positiven Fällen belasten. Einschränkend muss man jedoch sagen, dass der Score, um eine wirklich „bedeutungsvolle, qualitative Schlussfolgerung“ aus der ROC-Analyse zu ziehen, an einer mindestens 100 Patienten großen Stichprobe schwangerer Frauen getestet werden müsste (Metz, 1978).

In einem Nebenaspekt der Arbeit wurde die seit Juli 2014 angewandte Münchner Nomenklatur III zur Befundung zytologischer Befunde mit der alten Nomenklatur München II verglichen. Bei erhaltener Gruppeneinteilung erfasst die Münchener Nomenklatur III ein größeres und genauer definiertes Spektrum an Zytologiebefunden. Durch klar definierte Subgruppen kann die Sensitivität bei gleichbleibend hohem Vorhersagewert auffälliger Befunde verbessert und Übertherapie vermieden werden. Außerdem kann die Nomenklatur in das Bethesda-System übertragen werden und deutsche Studienergebnisse werden international vergleichbar (Griesser et al., 2013). Eine prägnantere Nomenklatur kann somit auch bei den schwangeren Patientinnen zu besseren Ergebnissen führen.

Eine Follow-up Studie, die Ende 2013 veröffentlicht wurde, sorgt neben anderen Studien zu diesem Thema für eine öffentliche Diskussion der Zervixkarzinomfrüherkennung mittels eines zytologischen Abstrichs nach Papanicolaou. In der Studie wurden Daten von vier großen Screening-Studien aus Europa (Schweden, Niederlande, England und Italien) mit fast 18.000 Patientinnen zwischen 20 und 64 Jahren, die im Mittel 6,5 Jahre nachbeobachtet wurden, im Hinblick auf das Auftreten invasiver Karzinome nach einem HPV- und zytologiebasierten Screening untersucht und miteinander verglichen. Mit einem HPV-basierten Screening konnte hier ein um 60-70% verbesserter Schutz gegen invasive Karzinome erreicht werden als mit einem Zytologie-basierten Screening (Ronco et al., 2013). Im aktuellen „Rapid-Report“ über die „Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms“ des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird bisher jedoch keine solche Empfehlung ausgesprochen und die Zytologie bleibt in Deutschland vorerst weiterhin Grundlage für das Screening des Zervixkarzinoms bei der schwangeren und nichtschwangeren Frau (IQWiG, 2014).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die zytologische Exfoliativzytologie bei schwangeren Patientinnen keine schlechteren Ergebnisse in der zytologischen Diagnostik des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen zeigte als bei nichtschwangeren Patientinnen. Gemäß vorliegender Ergebnisse waren bei

Schwangeren im Vergleich zu den nichtschwangeren Patientinnen weder signifikante Unterschiede in der Häufigkeit zytopathologischer Veränderungen, noch bezüglich Sensitivität, Spezifität oder zyto-histologischen Korrelation zu detektieren. Hier können wir die Ergebnisse anderer Studien zur zyto-histologischen-Korrelation und zytopathologischen Häufigkeit bei schwangeren Patientinnen bestätigen (Gonçalves et al., 2009). Die Häufigkeit einer therapeutischen Konsequenz im Sinne einer Konisation, Hysterektomie oder Wertheim-Meigs-Operation war bei schwangeren und nichtschwangeren Frauen, die mit einem pathologischen Abstrich auffällig wurden, ebenfalls vergleichbar.

Trotzdem führten Entzündungen, Blutungen und das Fehlen endozervikaler Zellen bei den schwangeren Frauen unserer Vergleichsstudie häufiger zu qualitativ „nicht“ bzw. „bedingt“ ausreichenden Ergebnissen bei der Abstrichevaluation. Außerdem wurde bei unklaren Abstrich-ergebnissen im weiteren Verlauf häufiger eine hochgradige Epitheldysplasie im Sinne einer CIN III festgestellt als bei den nichtschwangeren Patientinnen. Da man mithilfe der Differentialkolposkopie Pathologien, die der Zytologie verborgen geblieben sind, detektieren kann, sollte sie unbedingt als zusätzliche Diagnostik angewandt werden. Der entworfene Score könnte, vorausgesetzt, er erwiese sich nach weiterer Prüfung immer noch als geeigneter Test, als zusätzliche zytologische Diagnostik bei Frauen mit einem auffälligen Abstrich in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Zusammenfassend lässt sich trotz einiger Schwierigkeiten ein hoher Stellenwert der gynäkologischen Exfoliativzytologie zur Detektion zervikaler Läsionen bei schwangeren Patientinnen herausstellen. Die Entwicklung bezüglich eines HPV-basierten Screenings in Deutschland bleibt abzuwarten und die Qualität eines solchen Screenings sollte bei schwangeren Frauen unbedingt getestet werden.

7. Zusammenfassung

Das Zervixkarzinom ist eines der häufigsten in der Schwangerschaft diagnostizierten Karzinome (Morice et al., 2012) und weist nicht nur bezüglich therapeutischer Maßnahmen, sondern auch im Hinblick auf seine Diagnostik einige Besonderheiten auf. Die gynäkologische Exfoliativzytologie bildet seit Jahrzehnten die Grundlage der Sekundärprävention des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen und hat in Anbetracht der rückläufigen Inzidenzen von seiner Effizienz überzeugen können. In der Schwangerschaft treten vielfältige Veränderungen auf, die diese Diagnostik beeinflussen und modifizieren können. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Stellenwert der gynäkologischen Exfoliativzytologie während einer bestehenden Schwangerschaft herauszustellen.

Hierfür wurde eine Vergleichsstudie an der UFK Lübeck durchgeführt. Retrospektiv wurden die Daten schwangerer Patientinnen, die im Untersuchungszeitraum vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2013 im LGEZ (Register des Labors für gynäkologische Exfoliativzytologie) registriert waren und bei denen in diesem Zeitraum ein Pap-Abstrich an der UFK Lübeck durchgeführt wurde, ausgewertet. Eine gemäß dem Alter und dem Zeitraum zur Datenexploration gematchte Gruppe nichtschwangerer Patientinnen diente als Kontrollgruppe.

Zur Demonstration des Stellenwertes der zytologischen Diagnostik während der Schwangerschaft wurden bei dem Vergleich der gebildeten Gruppen folgende Ergebnisse erzielt:

1. Entzündungen, stark blutige Ausstriche und das Fehlen endozervikaler Zellen waren in der Gruppe der schwangeren Patientinnen signifikant häufiger als Gründe für die ebenfalls signifikant häufiger auftretenden Präparate mit „bedingt ausreichender“ bzw. „nichtausreichender Qualität“ aufgeführt worden.

2. Analysiert man die Ergebnisse der zytologischen, differentialkolposkopischen und histologischen Diagnostik beider Gruppen hinsichtlich der relativen Häufigkeiten intraepithelialer Dysplasien und des Zervixkarzinoms, konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden.

3. Beim Vergleich zytologischer Diagnostik mit der Histologie waren hinsichtlich zyto-histologischer Korrelation, Sensitivität, Spezifität, PPV (Positiv Prädiktiver Wert) und NPV (Negativ Prädiktiver Wert) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen.

4. Bei der Untersuchung unklarer zytologischer Befunde konnte bei den schwangeren Frauen im Verlauf signifikant häufiger eine hochgradige Dysplasie im Sinne einer CIN III festgestellt werden als bei nichtschwangeren Frauen. Bei 75% der unklaren zytologischen Befunde mit einer später bioptisch

gesicherten CIN III konnte eine Gewebsveränderung im Sinne von „minor“ oder „major changes“ differentialkolposkopisch festgestellt werden.

5. Eine Abhängigkeit eines auffälligen zytologischen Abstrichbefundes von Kofaktoren aus der Anamnese konnte bei Betrachtung des Gesamtkollektivs einzig bei dem Kofaktor Nikotinkonsum in der Anamnese aufgezeigt werden (OR: 2,45; 95%-KI: 1,39-4,32; $p \leq 0,01$).

6. Eine Tendenz, dass sich Frauen, die normalerweise nicht regelmäßig an der jährlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchung teilnehmen, bei einer bestehenden Schwangerschaft häufiger einer zytologischen Diagnostik unterziehen als das nichtschwangere Kollektiv, konnte ebenfalls gezeigt werden.

7. Eine therapeutische Konsequenz bei einer durch einen pathologischen Befund (Pap IIID, IVa/b oder Pap V) auffällig gewordenen Patientin im Sinne einer Konisation, Hysterektomie oder Wertheim-Meigs-Operation war bei den Schwangeren und Nichtschwangeren nicht signifikant unterschiedlich häufig vorgenommen worden.

8. Bei der Auswertung des zytologischen Scores zur Detektion schwerer Gewebsveränderungen konnte mithilfe einer ROC-Analyse eine gute Qualität des Testes an Schwangeren festgestellt werden. Um eine verlässliche Aussage über die Qualität und den Stellenwert zur zusätzlichen Anwendung des Scores während einer Schwangerschaft treffen zu können, bedarf es einer weiteren Prüfung mit einer größeren Stichprobe schwangerer Patientinnen.

Nicht nur die Ergebnisse bezüglich relativer Häufigkeiten des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen, sondern auch die Sensitivität, Spezifität und der Positive bzw. Negative Prädiktive Wert der zytologischen Diagnostik sind an unserem Kollektiv und in der Literatur vergleichbar (Gonçalves et al., 2009). In Bezug auf die Rate einer therapeutischen Konsequenz nach einem auffälligen zytologischen Befund zeigen sich gleichermaßen keine signifikanten Unterschiede. Die Tendenz, dass Frauen, die normalerweise nicht regelmäßig an der jährlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchung teilnehmen, bei einer bestehenden Schwangerschaft häufiger einer zytologischen Diagnostik zugänglich sind, zeigt, dass die Bereitschaft, sich einer Sekundärprävention zu unterziehen, durch eine bestehende Schwangerschaft möglicherweise gesteigert ist. Diese Bereitschaft könnte genutzt werden, um die Frauen von den Vorteilen einer regelmäßigen Vorsorge auch jenseits der Schwangerschaft zu überzeugen. Die seit Juli 2014 gültige Münchner Nomenklatur III zur Befundung der Pap-Abstriche kann bei schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen gleichermaßen zu einer verbesserten Qualität der zytologischen Diagnostik beitragen. Desweiteren ist zu berücksichtigen, dass sich die Kosten zur Durchführung der zytologischen Diagnostik auf etwa 15 Euro belaufen und ein Abstrich somit keinen großen finanziellen Aufwand bedeutet.

Blutung, Entzündung und das Fehlen endozervikaler Zellen hatten im Kollektiv der Schwangeren eine häufiger auftretende ungenügende Abstrichqualität zur Folge. Außerdem waren hochgradige Dysplasien bei den Schwangeren häufiger unklaren Befunden zugeordnet worden, als bei der nichtschwangeren Vergleichsgruppe. Demnach muss eine differentialkolposkopische Untersuchung bei zweifelhaften Befunden unbedingt als zusätzliche Diagnostik Anwendung finden. Der in dieser Studie entworfene und angewendete zytologische Score könnte, vorausgesetzt er erweist sich in der weiterführenden Testung an einem größeren Kollektiv als ausreichend, die gynäkologische Exfoliativzytologie in der Schwangerschaft ergänzen.

Unter Berücksichtigung aller untersuchten Parameter scheint die gynäkologische Exfoliativzytologie, trotz einiger die Auswertung erschwerender Faktoren, eine zufriedenstellende Diagnostik auch während einer bestehenden Schwangerschaft darzustellen.

8. Literaturverzeichnis

AG-CPC: Dysplasiezentren. http://www.dysplasiezentren.de/pages/zentren-und-sprechstunden.php (Tag des Zugriffs: 08.01.2015)

Ahr A, Scharl A: Zervixkarzinomfrüherkennung- Zytologie und Kolposkopie. In: Kaufmann M, Costa S, Scharl A (Hrsg.): Die Gynäkologie. 3. Aufl., 355-364, Springer, Berlin (2013)

Arias-Stella J: The Arias-Stella Reaction: Facts and Fancies Four Decades After. Adv Anat Pathol 9, 12-23 (2002)

Assmann G, Sotlar K: HPV- assoziierte Plattenepithelkanzerogenese. Der Pathologe 32, 391-398 (2011)

Ault KA: Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in female genital tract. Infect Dis Obstet Gynecol 40470, 1-5 (2006)

Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E: Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 62: 31-36 (1995)

Baltzer J: Zervixkarzinom. Der Onkologe 7, 827-841 (2001)

Beckmann MW, Koch MC, C. Dannecker C: Grundlagen der Therapie. In: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., Deutschen Krebsgesellschaft e. V, Deutschen Krebshilfe e. V. (Hrsg.): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. 88-114, Berlin (2014)

Beckmann MW, Mehlhorn G, Thiel F, Breuel C, Fasching P, Ackermann S: Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom Dtsch Arztebl 102, 979-986 (2005)

Beiner ME, Covens A: Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. Nat Clin Pract Oncol 4, 353-361 (2007)

Biscotti CV, Dawson AE, Dziura B, Galup L, Darragh T, Rahemtulla A, Wills-Frank L: Assisted primary screening using the automated ThinPrep ImagingSystem. Am J Clin Pathol 123, 281-287 (2005)

Braaten KP, Laufer MR: Human Papillomavirus (HPV), HPV-related disease, and the HPV vaccine. Rev Obstet Gynecol 1, 2-10 (2008)

Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM: Earlyeffect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet 377, 2085-2092 (2011)

Burghardt E, Pickel H, Girardi F: Normal Colposcopic Appearances. In: Burghardt E Pickel H, Girardi F (Hrsg.): Colposcopy Cervical Pathology. 3. Aufl. 138-148, Thieme, Stuttgart (1998)

Caspritz S, Cernaj J, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Krieghoff-Henning E, Kunz B, Penzkofer A, Treml K, Wittenberg K, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttmann-Schweiger N, Dahm S, Franke

M, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U: Ergebnisse nach ICD-10. Krebs in Deutschland 2009/2010 9, 16-80 (2013)

Castellsagué X, Muñoz N: Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis – role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr 31, 20-28 (2003)

Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, Rush BB, Schussler JE, Schiffman M: A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. J Natl Cancer Inst 94, 1406-1414 (2002)

Centers for Disease Control and Prevention: Human Papillomavirus. In: Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J (Hrsg.): Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 11. Aufl., 175, Washigton D.C. (2009)

Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F: Carcinogenicity of human papillomaviruses. Lancet Oncol 6, 204 (2005)

Confortini M, Bergeron C, Desai M, Negri G, Dalla Palma P, Montanari G, Pellegrini A, Ronco G: Accuracy of liquid-based cytology: Comparison of the results obtained within a randomized controlled trial (the new technologies for cervical cancer screening study) and an external group of experts. Cancer Cytopathol 118, 203-208 (2010)

Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W,Taylor C, Peto J: Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case – control study nested within the Manchester cohort. Br J Cancer 83, 1565–1572 (2000)

Denton K,J, Bergeron C, Klement P, Trunk MJ, Keller T, Ridder R: European CINtec cytology study group: 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 134, 12-21 (2010)

Diedrich K: Gut- und bösartige gynäkologische Tumoren. In: Holzgreve W, Jonat W, Shneider KTM, Weiss JM (Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe, 2. Aufl., 228-236, Springer, Heidelberg (2007)

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 80, 3812-3815 (1983)

Dziura B, Quinn S, Richard K: Performance of an imaging system vs. manual screening in the detection of squamous intraepithelial lesions of the uterinecervix. Acta Cyto l 50, 309-311 (2006)

Elumir-Tanner L, Doraty M: Management of Papanicolaou test results that lack endocervical cells. CMAJ 183 563-568 (2011)

Epidemiologisches Krebsregister Saarland: Interaktive Datenbank. http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html (Tag des Zugriffs: 26.04.2015)

Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A: G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav Res Methods 39, 175-191 (2007)

Favero G, Dittgen A, Pfeiffer T, Köhler C, Schneider A: Zervixkarzinom in der Schwangerschaft. Frauenarzt 51, 108-110 (2010)

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 127, 2893-2917 (2010)

Friese K, Sitter H, Anton G, Beckmann M, Bergauer F, Dannecker C, Gissmann L, Gross G, Hantschmann P, Heinz M, Hillemanns P, Ikenberg H, Lax S, Löning M, Mylonas I, Petry KU, Reckers B, Schlenker B, Schneede P, Sotlar K, Spitzbart H, Steiner M, Weissenbacher ER, Wojcinski M: Sekundärprävention, Früherkennung und Diagnostik. In: Prävention Diagnostik und Therapie der HPV Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale, AWMF-Leitlinie 015 – 027, 9-12 (2010)

Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, Fourneau MA, Colau B, Suzich J, Losonksy G, Martin MT, Dubin G, Wettendorff MA: Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. Vaccine 24, 5937-5949 (2006)

Girardi F, Frey Tirri B, Küppers V, Menton M, Quaas J, Reich O: Neue kolposkopische IFCPC-Nomenklatur der Zervix uteri (Rio de Janeiro 2011). Frauenarzt 53, 1064-1066 (2012)

Goldschmidt AJW: Analyse von Überlebenszeiten-Verfahren und Beispiele. In: Goldschmidt AJW (Hrsg.): Medizinische Statistik: Klinische Forschung: Von der Idee zum Ergebnis. 1. Aufl., 55-58, Springer, Berlin (1996)

Gonçalves CV, Duarte G, Costa JS, Marcolin AC, Bianchi MS, Dias D, Lima LC: Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. Sao Paulo Med J 127, 359-365 (2009)

Griesser H, Sander H, Hilfrich R, Moser B, Schenck U: Correlation of immunochemical detection of HPV L1 capsid protein in pap smears with regression of high-risk HPV positive mild/moderate dysplasia. Anal Quant Cytol Histol 26, 241-245 (2004)

Griesser H, Marquardt K, Jordan B, Kühn W, Neis K, Neumann HH, Bollmann R, Pöschel B, Steiner M, Schenck U: Münchner Nomenklatur III. Frauenarzt 54, 1042-1048 (2013)

Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G: HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 369, 1757-1765 (2004)

Hinney B, Emons G: Menstrueller Zyklus. In: Kiechle M (Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe. 1. Aufl., 129-140, Elsevier, München (2007)

Hoellen F, Reibke R, Hornemann K, Thill M, Luedders DW, Kelling K, Hornemann A, Bohlmann MK: Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies. Arch Gynecol Obstet 285, 195-205 (2012)

Hoellen F, Dietrich K, Beyer DA, Thill M: Zervixkarzinom in der Schwangerschaft. Der Gynäkologe 45, 939-944 (2012)

Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS: Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. Am J Obstet Gynecol 199, 3-9 (2008)

Ikenberg H: Computer-assisted diagnostics in cervical cytology. Der Pathologe 32, 476-83 (2011)

Institutes für Qualität- und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: IQWiG-Berichte – Nr. 222: https://www.iqwig.de/download/S13-03_Rapid-Report_HPV-Test-im-Primaerscreening-des-Zervixkarzinoms.pdf (Tag des Zugriffs: 02.10.2015)

Kruse AJ, Baak JP, de Bruin PC, Jiwa M, Snijders WP, Boodt PJ, Fons G, Houben PW, The HS: Ki-67 immunoquantitation incervical intraepithelial neoplasia (CIN): A sensitive marker for grading. J Pathol 193, 48-54 (2001)

Küppers V, Link H, Kühn W, Gieseking F, Quaas F, Koßagk C, Maier E: Erkrankungen der Zervix uteri. In: Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie & Kolposkopie (Hrsg.): Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie bei Erkrankungen des unteren Genitaltraktes der Frau. 4-20 (2008)

Kurman RJ: Specimen Adequacy Definitions, Criteria and Explanatory Notes. In: Solomon D (Hrsg.): The Bethesda system for reporting cervical/ vaginal cytologic diagnoses, 3-8, Springer, New York (1994)

Lee SJ, Yeo SG, Park DC: High-risk human papillomavirus infection in low risk women: incidence, patient characteristics, and clinical meaning for cervical cancer. Int J Med Sci 9, 103-107 (2012)

Lellé RJ, Küppers V: Kolposkopie während der Schwangerschaft. In: Kolposkopie in der Praxis, 112-120, Springer, Berlin (2014)

Lowy DR, John TS: Prophylactic human papillomavirus vaccines. J Clin Invest 116, 1167-1173 (2006)

Lukic A, Iannaccio S, Heyn R, Villani S, Nobili F, Giarnieri E, Mancini R, Moscarini M, Giovagnoli MR: Satisfactory sampling in cytological cervical diagnosis: comparison between a conventional and a new sampling device. Anticancer Res 33, 917-922 (2013)

Luu HN, Dahlstrom KR, Mullen PD, Vonville HM, Scheurer ME: Comparison of the accuracy of Hybrid Capture II and polymerase chain reaction in detecting clinically important cervical dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Cancer Med 2, 367-390 (2013)

Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlee F, Franco EL: Canadian cervical cancer screening trial study group human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med 357, 1579-1588 (2007)

McIntyre-Seltman K, Lesnock JL: Cervical cancer screening in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 35, 645-658 (2008)

Mejia-Gomez J, Feigenberg T, Arbel-Alon S, Kogan L, Benshushan A: Radical trachelectomy: a fertility-sparing option for early invasive cervical cancer. Isr Med Assoc J 14, 324-328 (2012)

Metz CE: Basic principles of ROC analysis. Semin Nucl Med 8, 283-298 (1978)

Michael CW, Esfahani FM: Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. Diagn Cytopathol 17, 99-107 (1997)

Mor G, Cardenas I: The immune system in pregnancy: a unique complexity. Am J Reprod Immunol 63, 425-433 (2010)

Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C: Gynecological cancers in pregnancy. Lancet 379, 558-569 (2012)

Morimura Y, Fujimori K, Soeda S, Hashimoto T, Takano Y, Yamada H, Yanagida K, Sato A: Cervical cytology during pregnancy – comparison with non-pregnant women and management of pregnant women with abnormal cytology. Fukushima J Med Sci 48, 27-37 (2002)

Nandini NM, Rekha TS, Manjunath GV: Evaluation of scoring system in cytological diagnosis and management of breast lesion with review of literature. Indian J Cancer 48, 240-245 (2011)

Nauth F: Geschichte der gynäkologischen Zytologie. In: Gynäkologische Zytodiagnostik. 3-5, Thieme, Stuttgart (2002)

Ostör AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 12, 186–192 (1993)

Pacheco MC, Conley RC, Pennington DW, Bishop JW: Concordance between original screening and final diagnosis using imager vs. manual screen of cervical liquid-based cytology slides. Acta Cytol 52, 575-578 (2008)

Papanicolaou GN, Traut HF: The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. Arch Pathol Lab Med 121, 211–224 (1997)

Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, CraigAS, Schaffner W, Zansky SM, Gershman K, Stefonek KR, Albanese BA, Zell ER,Schuchat A, Schrag SJ: Active bacterial core surveillance/emerging infections program network: Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States 1999-2005. JAMA 299, 2056-2065 (2008)

Pisharodi LR, Jovanoska S: Spectrum of cytologic changes in pregnancy. A review of 100 abnormal cervicovaginal smears, with emphasis on diagnostic pitfalls. Acta Cytol 39, 905-908 (1995)

Pritzkuleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Richter A, Tobis J, Katalinic A: Übersichtstabellen zu Inzidenz und Mortalität — Fallzahlen und Raten. Krebs in Schleswig-Holstein 9, 129-142 (2011)

Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie: Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri: http://www.kbv.de/media/sp/Zervix_Zytologie_ab_01.01.2015.pdf (Tag des Zugriffs: 01.01.2015)

Rauber D, Mehlhorn G, Fasching PA, Beckmann MW, Ackermann S: Prognostic significance of the detection of human papillomavirus L1 protein in smears of mild to moderate cervical intraepithelial lesions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 140, 258-262 (2008)

Read TR, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK: The neardisappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a nationalhuman papillomavirus (HPV) vaccination programme. Sex Transm Infect 87, 544-547 (2011)

Rinnau F, Soergel P, Hillemanns P: Dysplasiesprechstunden und Dysplasiezentren. Der Gynäkologe 43, 224-228 (2010)

Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ: Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four european randomised controlled trials. Lancet 383, 524-532 (2014)

Rückert S, Ditsch N, Gallwas J, Dannecker C: HPV-Infektion in der Schwangerschaft. Der Gynäkologe 44, 630-636 (2011)

Sander H, Sander S, Walczak C: Zytologische Entnahmeinstrumente- eine Vergleichsstudie. Klinische Zytologie 19, 51-57 (2007)

Seedat J, Marcus U, Kiehl W, Fehrmann S: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren- Empfehlung und Begründung. Epidemiologisches Bulletin 12, 97-103 (2007)

Seedat J, Marcus U, Francesca Smolinski, Sylvia Fehrmann, Judith Petschelt: Anmerkungen zu einzelnen Impfungen: Humane Papillomviren (HPV). Epidemiologisches Bulletin 34, 315-318 (2014)

Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, Sparrow J, Lorincz A: Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. CMAJ 168, 421-425 (2003)

Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S: Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 370, 890-907 (2007)

Schledermann D, Hyldebrandt T, Ejersbo D, Hoelund B: Automated screening versus manual screening: a comparison of the ThinPrep imaging system and manualscreening in a time study. Diagn Cytopathol 35, 348-352 (2007)

Schmidt D: Der Biomarker p16/Ki-67 in der Zervixkarzinom-Früherkennung. Frauenarzt 52, 158-166 (2011)

Schneider V: Gynäkologische Krebsvorsorge in Deutschland. Der Pathologe 33, 286-292 (2012)

Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Anderson B, Buller RE, Niebyl J: Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. Obstet Gynecol 95, 832-838 (2000)

Soost HJ, Baur S: Zytologie maligner Tumoren und ihrer Vorstufen. In: Gynäkologische Zytodiagnostik. 4. Aufl., 190-241, Thieme, Stuttgart (1990)

Strauss A, Strauss C, Hilpert F, Maass N: Gynäkologische Krebserkrankungen während der Schwangerschaft: Der Gynäkologe 9, 725-734 (2011)

Ueki M, Ueda M, Kumagai K, Okamoto Y, Noda S, Matsuoka M: Cervical cytologyand conservative management of cervical neoplasias during pregnancy. Int J Gynecol Pathol 14, 63-69 (1995)

Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, Ferreccio C, Matos E, Posso H, de Sanjosé S, Shin HR, Sukvirach S, Lazcano-Ponce E, Muñoz N,Meijer CJ, Franceschi S, IARC HPV Prevalence Surveys (IHPS) Study Group: Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. Int J Epidemiol 37, 536-546 (2008)

Wells M, Östör AG, Crum CP, Franceschi S, Tommasino M, Nesland JM, Goodman AK, Sankaranayanan R, Hanselaar AG, Albores-Saavedra J: Epithelial tumors of the uterine zervix. In: Tavassoli FA, Devilee P (Hrsg.): Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. 259-279, Lyon (2003)

Wentzensen N, Klug SJ: Früherkennung des Zervixkarzinoms. Suche nach einem Gesamtkonzept. Dtsch Ärztebl 105, 617-620 (2008)

Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Bartsch R: Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 121, 337-343 (2013)

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Einteilung der Dysplasie 8

Abbildung 2 Verlauf einer HPV-Infektion 12

Abbildung 3 Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C53, Deutschland 1999-2008, je 100.000 15

Abbildung 4 Patientenkollektiv 25

Abbildung 5 Vorgehen bei Abstrichentnahme 29

Abbildung 6 Färbebank im Labor für gynäkologische Exfoliativzytologie der UFK Lübeck 31

Abbildung 7 Objektträger vor und nach der Färbung 31

Abbildung 8 Mikroskop: Zeiss Axiolab® 32

Abbildung 9 Mäanderförmige Durchmusterung des Präparates 32

Abbildung 10 Prozentuale Verteilung entzündlicher Abstriche beider Gruppen 41

Abbildung 11 Abstrichqualität beider Gruppen 43

Abbildung 12 Flussdiagramm Verteilung Pap-Abstrich 45

Abbildung 13 Flussdiagramm Verteilung Erstdiagnose/rezidivierender Befund 46

Abbildung 14 ROC-Kurve des zytologischen Score 57

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Stadieneinteilung nach FIGO und TNM 6

Tabelle 2 Proliferationsgrad nach Schmitt 7

Tabelle 3 Regressions-, Persistenz- und Progressionswahrscheinlichkeiten einer CIN 8

Tabelle 4 Klassifikation nach München III und Bethesda 13

Tabelle 5 Stadienabhänige Therapieoptionen 21

Tabelle 6.1/2 erhobene Daten 27

Tabelle 7 Färbeprozess nach Papanicolaou im Labor für gynäkologische Exfoliativzytologie der UFK Lübeck 30

Tabelle 8 Zytologisches Scoring System 33

Tabelle 9 Ergebnis des Scoring-Systems 34

Tabelle 10 Vorgehen bei auffälligem Abstrich in der Schwangerschaft 36

Tabelle 11 Alter der Patientinnen beider Gruppen 39

Tabelle 12 Zellbild im Abstrich beider Gruppen 40

Tabelle 13 Häufigkeitsverteilung: entzündliches Zellbild im Abstrich beider Gruppen 41

Tabelle 14 Abstrichqualität beider Gruppen 42

Tabelle 15 Gründe für bedingt und nicht ausreichende Qualität der Pap-Abstriche 44

Tabelle 16 Häufigkeitsverteilung Pap-Abstriche beider Gruppen 45

Tabelle 17 Ergebnisse der Kolposkopie beider Gruppen 46

Tabelle 18 Ergebnisse Histologie beider Gruppen 47

Tabelle 19 Häufigkeitsverteilung HPV-Infektion beider Gruppen 47

Tabelle 20 Häufigkeitsverteilung des Nikotinkonsums beider Gruppen 48

Tabelle 21 Häufigkeitsverteilung des Familienstandes beider Gruppen 48

Tabelle 22 Häufigkeitsverteilung der Parität beider Gruppen 49

Tabelle 23 Art und Häufigkeiten genitaler Infektionen in der Anamnese beider Gruppen 49

Tabelle 24 relevante Risikofaktoren assoziiert mit auffälligem zytologischem Abstrich 50

Tabelle 25 Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen beider Gruppen 51

Tabelle 26 Zuordnung der Zytologie und Histologie zur Berechnung der SEN und SPE 51

Tabelle 27 Zytologie: SEN/SPE/PPV/NPV/falsch kranke/falsch gesunde Pat. beider Gruppen. 52

Tabelle 28 korrekte Zuordnungen der zytologischen Ergebnisse zur Histologie 52

Tabelle 29 Qualität der zytologischen Ergebnisse beider Gruppen 53

Tabelle 30 Korrelationskoeffizienten nach Spearman beider Gruppen. 53

Tabelle 31 Histologie der unklaren Befunde beider Gruppen 54

Tabelle 32 Total Score beider Gruppen 55

Tabelle 33 korrekte Zuordnungen Score zur Histologie 56

Tabelle 34 Score: SEN/SPE/PPV/NPV/falsch kranke/falsch gesunde Pat. beider Gruppen 56

11. Abkürzungen

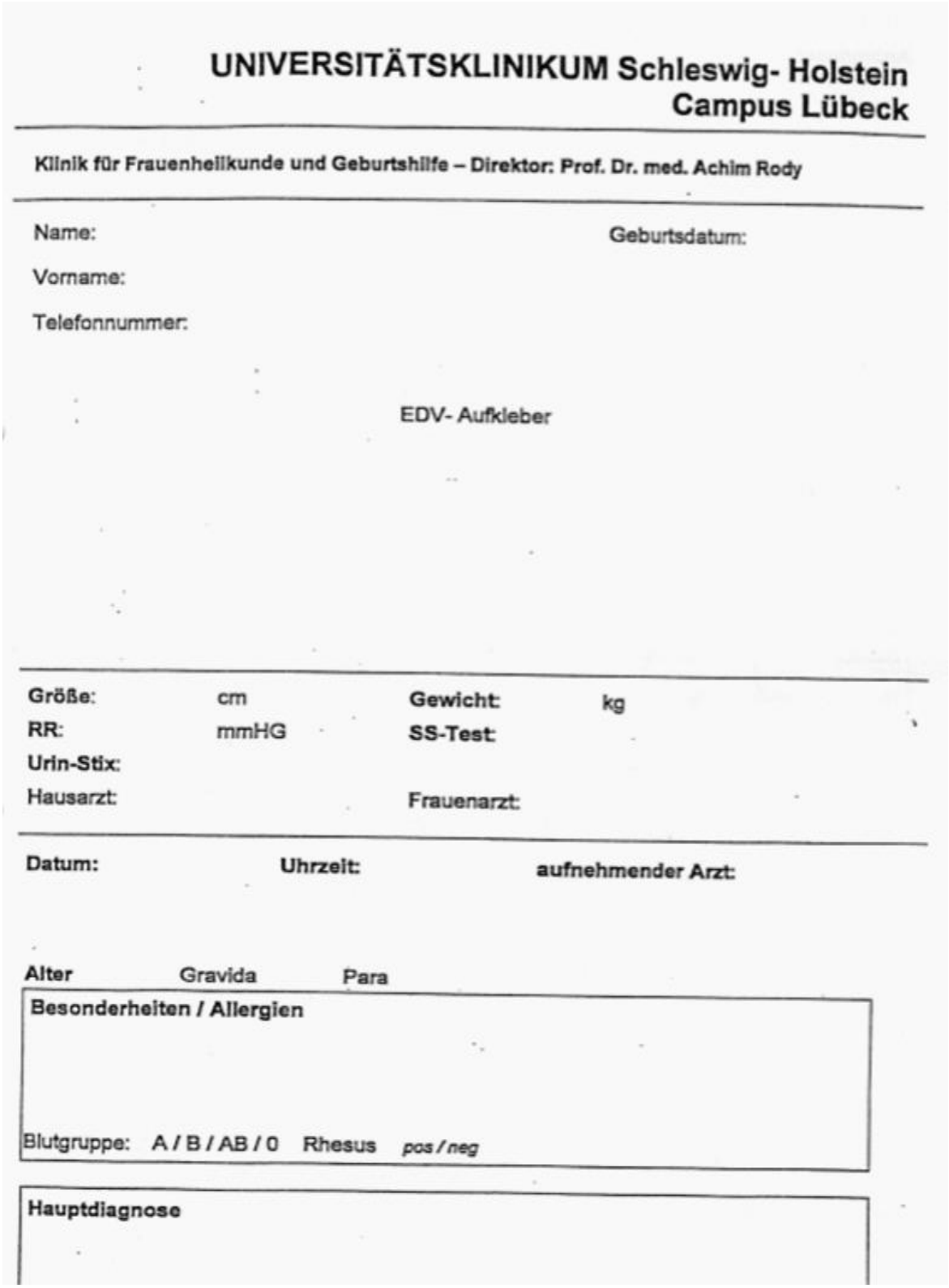
Abb.	Abbildung
Abs.	Absatz
AG-CPC	Arbeitsgemeinschaft für Zervixzytologie und Kolposkopie
AIS	Adenocarcinoma in situ
ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
AUC	Area under curve
Aufl.	Auflage
aq dest	Aqua destillata
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	„body mass index“
bzw.	beziehungsweise
CIN	Zervikale Intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
m	Meter
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E2	„Early“ gene 2
E6	„Early“ gene 6
E7	„Early“ gene 7
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
ggf.	gegebenenfalls
HC2	Hybrid-Capture 2
HE	Hysterektomie
HPV	Humanes Papillomavirus

Hrsg.	Herausgeber
HR	„High-Risk“
HS	Herpes-simplex Viren
HSIL	High Grade Squamous Intraepithelial Lesion
IBM SPSS	International Business Machines, Statistical Package for Social Sciences
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Kiel-67-Antigene
L1	Late Kapsid Protein 1
L2	Late Kapsid Protein 2
LGEZ	Labor für gynäkologische Exfoliativzytologie
LNE	Lymphonodektomie
LSIL	Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion
LR-	„Low-Risk“-
m	Meter
MMSI	Modified Masood’s Scoring Index
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NPV	negativ prädiktiver Wert
Obj	Objektiv
Ok	Okular
OP	Operation
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzwert
P16^{INK4a}	Protein 16 ^{INK4a}

Pap	Papanicolaou
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
PE	Probeentnahme
PET	Positronen-Emissionstomographie
PPV	positiv prädiktiver Wert
rez.	rezidivierend
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	standard deviation
SEN	Sensitivität
SGB	Sozialgesetzbuch
SPE	Spezifität
SSW	Schwangerschaftswoche
STIKO	Ständige Impfkommission
Tab.	Tabelle
TNM	Tumorstagin: Tumor, Nodes, Metastasen
UFK	Universitätsfrauenklinik
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

12. Anhang

12.1 Anamnesebogen



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig- Holstein
Campus Lübeck

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Direktor: Prof. Dr. med. Achim Rody

Name: Geburtsdatum:

Vorname:

Telefonnummer:

EDV- Aufkleber

Größe: cm **Gewicht:** kg

RR: mmHG **SS-Test:**

Urin-Stix:

Hausarzt: Frauenarzt:

Datum: **Uhrzeit:** **aufnehmender Arzt:**

Alter Gravida Para

Besonderheiten / Allergien

Blutgruppe: A / B / AB / 0 Rhesus *pos / neg*

Hauptdiagnose

Anamnese:

Familienanamnese:

Thrombose/ Embolie *Karzinomerkrankungen*

Sozialanamnese

Familienstand: Beruf:

Krebsvorsorge: Mammografie:

Vorerkrankungen:

Diabetes *Hypertonus* *Hypo-/ Hyperthyreose* *Asthma*

Thrombose/ Embolie *Karzinom*

Medikamente: *(Gerinnungshemmende Medikamente? Antidiabetika?)*

Operationen:

Nikotin: *Zig/d* Alkohol:

B- Symptomatik:

Miktion: Defäkation:

Gyn. Anamnese:

L.R.: Menarche: Menopause:

Zyklus: Zyklusstörungen:

Klimakter. Beschwerden:

Kontrazeptiva: HRT:

Gynäkolog. Infektionen:

Geburten/ Aborte/ Abruptiones/ EUG:

Jahr	Art	Jahr	Art

Allgemeinbefund

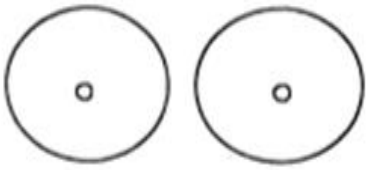
AZ + EZ: *gut/ reduziert // kachektisch / schlank / adipös*

Herz:

Lunge:

WS:

Mamma und LAW:



Abdomen:

Resistenzen/ Schmerz

Nieren:

Ödeme: Varizen:

Gynäkologischer Untersuchungsbefund

Spekulum:

Vulva/ Vagina:

Fluor: *albus / krümelig / riechend*

Blutung: *keine / unterregel / regel / überregel / altblutig*

Portio: *glatt / Ektopie / Tumorkrater*

Abstriche: *Varia / Chlamydien / Pap / pH*

Palpation:

Portio: *indolent / Schiebeschmerz*

Uterus: *mobil / immobil // normal groß / vergrößert*
anteflektiert / retroflektiert
indolent / dolent

Adnexe: *indolent / dolent*

Parametrien: *unauffällig / verkürzt / infiltriert*

Rektal / Rekto-vag:

Transvaginalsonografie / Transabdominalsonografie

Uterus *anteflektiert / retroflektiert*

Endometrium mm; *homogen / inhomogen*

Adnexe: links: rechts:

Freie Flüssigkeit: *vorhanden/ nicht vorhanden*

Nierensonografie:

Diagnose: _____

Procedere lt. Oberarzt _____:

_____

_____

_____

_____

Abschlussuntersuchung vom Arzt:

Z.n. Mamma- OP

Mamma: *Faden in situ / Faden gezogen*
reizlos / gerötet
weich / induriert

Z.n. abd. OP

Naht: *reizlos / gerötet* *weich/ induriert*

Fäden *in situ/ gezogen*

Spec: *Scheidenstumpf reizlos / Dehiszenz*

TVS:

Nieren-Sono:

Gespräch: Verhaltensmaßregeln erläutert ☐

WV beim Facharzt ☐

SIT- Gespräch am ☐

Sonstiges

12.2 Bogen für Zytologiebefund:

Mit Bleistift oder blauem bzw. schwarzem Kugelschreiber markieren!

So wird richtig markiert:

Falsch markiert!

UK SH

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Direktor: Prof. Dr. med. A. Rody

Zytologische Untersuchungsstelle
Ratzeburger Allee 160 · D-23538 Lübeck · Telefon: (04 51) 5 00 - 21 64

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein
Campus Lübeck

AOK | LKK | BKK | IKK | VdAK | AEV | Knappschaft | UV

Name Versicherte/Versicherter — Vorname — geb. am

Ehegatte/Kind — Vorname — geb. am

Arbeitgeber/Freiw./Rentnerin/Rentner

Wohng. Patientin/Patient

Aufnahme-Tag/Uhrzeit — I-Zahl

Anfordernde Kostenstelle/Station — Tel.:

Datum

922 531

Privat

FuL

Sonst.

Notfall

Kat.-Nr.:

Pat.-Nr.:

Zytologie-Begleitschein

Datum

Datum:	Eingesandt von:	Klin. Diagnose:	**Fragestellung:**	
Unters.-Nr.:				
Frühere Unters.-Nr.:	Letzte Periode:	Hormontherapie:	Bestrahlung?	Funktion:	Karzinom:

P.I. Epith.	normal		abnorm		atypisch	
	a	b	a	b	a	b
Schollen						
Superf. Z.						
Intermediär. Z.						
Parabasal Z.						
Basal. Z						
nackte Kerne						
Corpus-Z.						
Cervix-Z.						

Oestrogeneffekt:
Phase:

Ery:
Leuko:
Histio:
Döderl.:
Bakt.:
Trich.:

Karzinom
negativ:
zweifelhaft:
positiv:
Wiederholung:
sofort:
nach Behandlung:

Bemerkungen:

Unterschrift

12.3 Posterbeitrag für den 60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2014:

UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Department of Obstetrics and Gynecology
Schleswig-Holstein University Hospital,
Campus Lübeck

UK SH

Method comparison between Munich Nomenclature III and II for Pap smear samples

Claudia R. Barop, Ineke Indorf, Natalie K. Schmidt, Daniel A. Beyer

Objectives

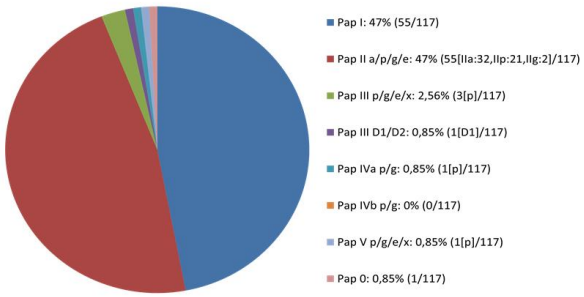
Munich Nomenclature III for the Pap smear evaluation is to be launched in Germany in July 2014. Aim of the study was a method- comparison between the current nomenclature Munich II and Munich III.

Methods

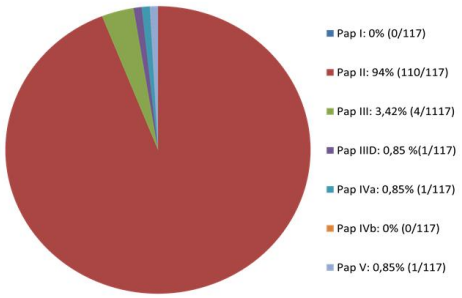
Method comparison was done analyzing n=117 Pap smear samples (*pss*) in the cytological laboratory at the department of Obstetrics and Gynecology of Lübeck University from January until March 2014. They were evaluated twice, using both nomenclatures (group 1: Munich III; group 2: Munich II).

Results

Group 1: München III (n=117 Pap smear samples)



Group 2: München II (n=117 Pap smear samples)



Concerning group 1 Pap I was proved in 47% (55/117) *pss* and group 2 showed 0% (0/117) *pss; p<0,001*.
Pap II [a/p/g/e] results were seen less frequently in group 1 than in group 2 (47% vs. 93%, *p<0,001*).
Pap IVa[p/g], IVb[p/g] and V[p/g/e/x] stay similar in both groups [IVa[p]: 0,85% (1/117*) pss;* IVb[p/g/e/x]: 0% (1/117) *pss*; V[p]: 0,85% (1/117) *pss*].

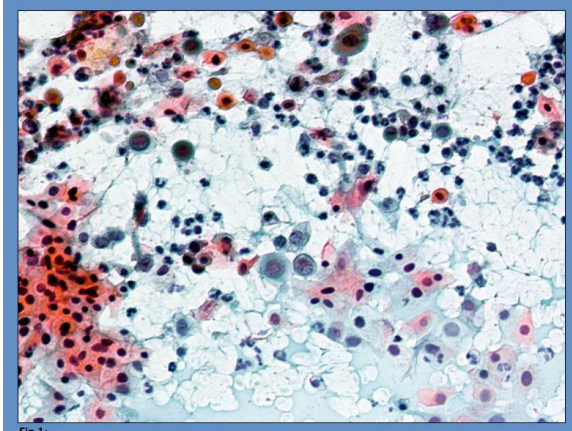


Fig.1:
Pap Vp, tumor diathesis in a Papanicolaou's stain of a squamous cell carcinoma of the cervix: eosinophilia, anisokaryosis, polychromatism, hyperchromatism.

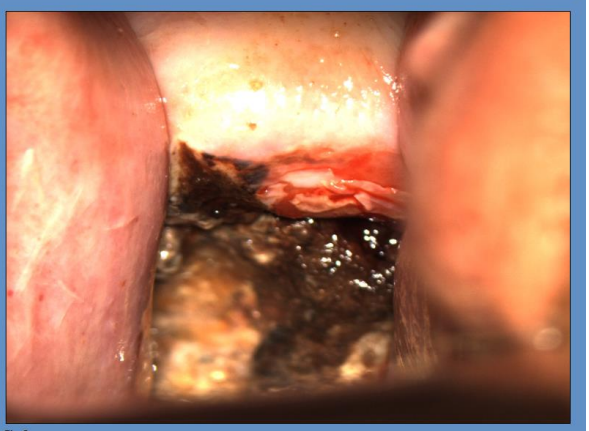


Fig.2:
Corresponding clinical finding: colposcopy (15x magnification) by a *Leisegang* 3MVS LED colposcope (45,000 to 52,000 Lux; 300 mm free working distance) using 5% aceto stain.

Conclusion

The former clusters have been extended by distinctly defined sub-groups, resulting in a more precise way to differentiate cytological findings. Distinguishing between Pap I and Pap II, Munich III separates patients at risk clearly from patients with no evidence of pathology. Due to the restrictive use of Pap II and the more precisely defined Pap III, sensitivity is improved.

13. Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Rody, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe dafür danken, dass ich meine Dissertation an seiner Klinik erstellen konnte.

Zudem möchte ich Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Daniel A. Beyer, Geschäftsführender Oberarzt der Frauenklinik und Doktorvater dieser Arbeit, ganz herzlich für das Überlassen des Dissertationsthemas und für die engagierte Betreuung beim Erstellen der Arbeit danken.

Herrn Prof. Dr. med. Husstedt und Herrn Polack danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Anwendung des zytologischen Scoring-Systems.

Herrn Van Zijverden danke ich für seine geduldige und stets hilfreiche Betreuung beim Erstellen der Datenbank und beim Umgang mit dem Programm Microsoft® Access.

Frau Keller und Frau Schreiber danke ich für ihre Hilfestellungen bei der Archivarbeit und für ihre wertvollen Tipps bei der Suche nach Patientenakten.

Dem Team der Poliklinik danke ich für die stets freundlichen Hilfestellungen bei der Suche nach Patientenakten.

Für die Beratung und Unterstützung in statistischen Fragen danke ich außerdem Herrn Schillert aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität Lübeck.

Meinen Kommilitoninnen Natalie Schmidt und Ineke Indorf danke ich für den Zusammenhalt, ihre Hilfsbereitschaft und die Ermutigung, die mir bei der Fertigstellung der Arbeit sehr geholfen haben.

Zudem danke ich meinen Eltern Dr. med. Ursula Siffert-Barop und Dr. med. Hermann Barop, meiner Schwester Helena Barop und meinem Schwager Michael Barop für ihre stets aufmunternden Worte, ihr Verständnis und ihre Unterstützung. Meinen Eltern danke ich ferner für die finanzielle Unterstützung, die Sie mir während des Promotionssemesters zusicherten.

Zum Abschluss möchte ich meinem Freund Roland Raffel danken, der mich immer wieder neu motiviert und ermutigt und mir mit seiner Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit sehr geholfen hat.

14. Curriculum vitae

PERSÖNLICHES:	**Name**: Claudia Barop	
	Geburtsdatum: 17.07.1988	
	Geburtsort: Bonn- Duisdorf	
SCHULAUSBILDUNG:	**Grundschule**	Juli 1995 - Juli 1999
	Andreasschule	Bad Godesberg - Bonn
	Auslandsaufenthalt - 11te Klasse	Juli 2005 - Dez. 2005
	Warrendyte High School	Melbourne, Victoria - Australien
	Abitur	Juni 2008
	Gymnasium Otto-Kühne-Schule	Bad Godesberg - Bonn
AUSBILDUNG:	**Rettungssanitäter**	Sept. 2008 – Jan. 2009
		Malteserschule Bonn
HOCHSCHUL-AUSBILDUNG	**Universität zu Lübeck**	2009 - voraussichtlich Juli 2016
		Lübeck
Famulaturen:	**Sankt-Marien-Hospital**	Jan. 2005
	Kinderstation	Bonn
	Frauenärztliche Praxis	März 2012
	Famulatur	Bonn
	St. Josef- Hospital	Okt. 2012
	Famulatur in der Anästhesie	Bonn
	Waldkrankenhaus Bad Godesberg	Okt. 2012
	Famulatur in der Unfallchirurgie	Bonn
	Asklepios Klinik St.-Augustin	März 2013
	Famulatur in der Geburtshilfe	Bonn
	Sankt Marienkrankenhaus Hamburg	Okt. 2013
	Famulatur in der Radiologie	Hamburg
	St.-Marien-Hospital	Febr. - März 2014
	Famulatur in der Gynäkologie und Geburtshilfe	Bonn
Praktisches Jahr:	**Mater Dei Hospital Malta**: Chirurgie (halbes Tertial)	Mai 2015
	Universitätsklinikum Köln: Chirurgie(halbes Tertial)	Juli 2015
	Gynäkologie und Geburtshilfe	Sept. 2015
	Westküstenklinikum Heide: Innere Medizin	geplant für Dez. 2015
DISSERTATION	**Datenerhebung**	Juli 2013 – Nov. 2014
	statistische Auswertung der Daten und erstellen der Dissertation	Dez. 2014 - Okt. 2015

15. Publikation

Kongressbeitrag:

Barop CR, Indorf I, Schmidt NK, Beyer DA: Method comparison between Munich Nomenclature III and II for pap smear samples. Posterbeitrag. 60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), München (2014)