

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Achim Rody

**Evaluation definierter kolposkopischer Parameter zur Früherkennung
des Zervixkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen –
eine Vergleichsstudie der Universitätsfrauenklinik zu Lübeck
2009-2013**

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- aus der Sektion Medizin -



vorgelegt von
Natalie Karolin Schmidt
aus Helmstedt

Lübeck 2016

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Daniel Beyer
2. Berichterstatter: PD Dr. med. Lutz Mirow

Tag der mündlichen Prüfung: 9. August 2017

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 9. August 2017

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Zervixkarzinom	1
1.1.1	Häufigkeit	1
1.1.2	Stadieneinteilung	2
1.2	Dysplasien als Vorstufe des Zervixkarzinoms	4
1.3	Kanzerogenese und Risikofaktoren	5
1.4	Primärprävention des Zervixkarzinoms - HPV Impfung	7
1.5	Sekundärprävention des Zervixkarzinoms	9
1.5.1	Zytologie (Pap-Abstrich)	9
1.5.2	Dünnschichtzytologie	11
1.5.3	HPV Nachweis	11
1.5.4	Geplante Änderung des Screeningprogramms in Deutschland	12
1.5.5	Kolposkopie	14
1.5.5.1	Untersuchungsmethode Kolposkopie	14
1.5.5.2	Kolposkopische IFCPC-Nomenklatur (Rio de Janeiro 2011)	15
1.5.6	Histologie (Portio Biopsie)	17
1.5.7	Zertifizierte Dysplasiezentren	17
1.6	Therapie der zervikalen intraepithelialen Dysplasien	18
2	Fragestellung	20
3	Material und Methoden	21
3.1	Patientenkollektiv	21
3.2	Dysplasiesprechstunde	21
3.3	Angewandte Methoden	22
3.3.1	Anamnese	22
3.3.2	Zytologische Untersuchung der Zervix uteri („Pap-Abstrich“)	23
3.3.3	HPV-Abstrich	25
3.3.4	Kolposkopie	25
3.3.5	Histologie (Portio Biopsie)	27
3.3.6	Konisation	28
3.4	Ein- und Ausschlusskriterien	30
3.5	Ethikvotum	31

3.6	Datenaufbereitung.....	31
3.7	Statistik.....	33
4	Ergebnisse.....	34
4.1	Gesamtpopulation	34
4.2	Demographische Variablen des untersuchten Kollektivs	36
4.3	Diagnostikverfahren in der Dysplasiesprechstunde	37
4.3.1	Ergebnisse der Differentialkolposkopie im untersuchten Kollektiv	37
4.3.2	Zytologische Ergebnisse nach Pap-Abstrichentnahme im untersuchten Kollektiv	38
4.3.2.1	Analyse der Patientinnen mit Pap III	38
4.3.3	Histologische Ergebnisse nach Biopsie der Zervix uteri.....	39
4.4	Risikofaktoren für die Entstehung einer höhergradigen zervikalen intraepithelialen Dysplasie	41
4.5	Subanalyse der kolposkopischen <i>Minor</i> und <i>Major Changes</i> und der Pap-Abstrich Befunde in Bezug auf die histologischen Ergebnisse	42
4.5.1	Analyse definierter kolposkopischer Befunde in Bezug auf die histologischen Ergebnisse.....	42
4.5.2	Analyse der Pap-Abstrich Befunde in Bezug auf die histologischen Ergebnisse	44
4.6	Analyse der Pap-Abstrich Befunde in Bezug auf die kolposkopischen <i>Minor</i> und <i>Major Changes</i>	45
4.7	Therapie	47
4.7.1	Histologische Ergebnisse der Konisationen	48
4.7.2	Einfluss der Konisationstiefe auf eine in-sano Resektion des dysplastischen Gewebes.....	49
5	Beantwortung der Fragestellung.....	50
6	Diskussion.....	53
7	Zusammenfassung	66
8	Literaturverzeichnis.....	68
9	Abbildungsverzeichnis.....	82
10	Tabellenverzeichnis.....	84
11	Abkürzungsverzeichnis.....	86

12	Anhänge	88
12.1	Anamnesebogen	88
12.2	Untersuchungsbogen	92
12.3	Münchener Nomenklatur III	93
12.4	Kombinierter Reid-Colposcopic-Index mit Swede Score.....	96
12.5	Posterbeitrag für den 60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2014	97
13	Danksagung	98
14	Lebenslauf	99
15	Publikation	100

1 Einleitung

1.1 Zervixkarzinom

1.1.1 Häufigkeit

Nach dem Mammakarzinom ist das Zervixkarzinom mit einer Neuerkrankungsrate von 530 000 pro Jahr und einer Todesrate von mehr als 270 000 pro Jahr die zweithäufigste Krebserkrankung der Frau weltweit ¹. Die Epidemiologie des Gebärmutterhalskrebses variiert jedoch weltweit enorm, so liegt laut dem Robert-Koch-Institut (RKI) das Zervixkarzinom bei den bösartigen Neubildungen der Frau in Deutschland im Jahr 2010 mit einem prozentualen Anteil von 2,1 % auf Rang 12. Die Zahl der Neuerkrankungen betrug 4660, die Zahl der Todesfälle knapp 1500 ². Die Neuerkrankungsrate ist rückläufig, was vor allem auf die verbesserte Früherkennung zurückzuführen ist.

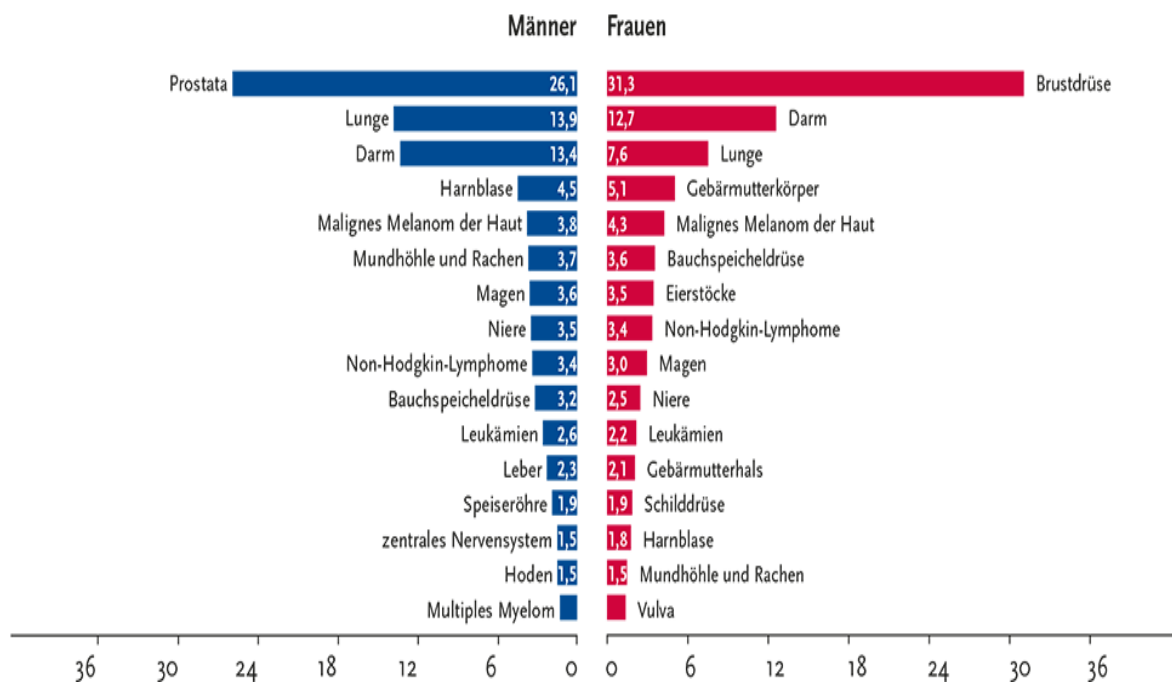


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010, ohne nicht-melanotischen Hautkrebs ² (Mit freundlicher Druckgenehmigung des Robert-Koch-Instituts, 2013)

Histologisch kommen am zahlreichsten das squamöse (verhornende) oder nicht-squamöse Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom vor. Mit ca. 80 % ist das Plattenepithelkarzinom am häufigsten vertreten, der Anteil der Adenokarzinome liegt bei 20 %.

Der Altersgipfel des invasiven Zervixkarzinoms rangiert in Deutschland derzeit zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Das mittlere Erkrankungsalter des invasiven Gebärmutterhalskrebses liegt in Deutschland bei 53 Jahren, das einer zwei- bis dreimal häufiger auftretenden präinvasiven Vorstufe dessen (Carcinoma-in-situ) bei 34 Jahren ².

1.1.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms erfolgt nach den FIGO- und TNM-Klassifikationssystemen. Die FIGO-Klassifikation ist eine „klinisch-diagnostische“ Einteilung der *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) und ist stark abhängig von der klinischen Erfahrung des Untersuchers, wohingegen die TNM-Kategorien der *Union internationale contre le cancer* (UICC) auf histopathologisch gesicherten Daten basieren. Dabei beschreibt die Kategorie „T“ den Primärtumor, „N“ steht für den Befall regionaler Lymphknoten und „M“ weist auf Fernmetastasen hin ^{3,4}.

Beim Zervixkarzinom im Frühstadium wird zwischen dem mikroinvasiven, rein histologisch erfassten Karzinom (< 5 mm Tiefenausdehnung die Basalmembran überschreitend, Ausdehnung in Länge und Breite < 7 mm) und dem makroinvasiven Karzinom (Tumor makroskopisch sichtbar und begrenzt auf Zervix uteri oder Tumor) unterschieden.

Als fortgeschrittenes Zervixkarzinom gilt eine Infiltration jenseits des Uterus und / oder eine Metastasierung der lokalen Lymphknoten ³. Eine Metastasierung bereits im Frühstadium ist sehr selten.

FIGO	TNM	Kriterien
	TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	Tis	Carcinoma in situ
I	T1	Zervixkarzinom begrenzt auf die Zervix

IA	T1a	Präklinisch invasives Karzinom; ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert (mikroinvasiv)
IA1	T1a1	Stromainvasion von < 3 mm (ab Basalmembran); Oberflächenausdehnung < 7 mm
IA2	T1a2	Tumor mit einer invasiven Komponente von >3 ≤ 5 mm in der Tiefe; Oberflächenausdehnung ≤ 7 mm
IB	T1b	Makroskopisch erkennbare Läsion begrenzt auf Zervix uteri oder Tumor > als in IA (makroinvasiv)
IB1	T1b1	Klinisch erkennbare Läsion, < 4 cm
IB2	T1b2	Klinisch erkennbare Läsionen, > 4 cm
II	T2	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren 1/3 der Vagina
IIA	T2a	Ohne Infiltration des Parametriums. Infiltration der oberen 2/3 der Vagina
IIB	T2b	Mit Infiltration des Parametriums, aber keine Ausbreitung zur Beckenwand
III	T3	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und befällt das untere 1/3 der Vagina und verursacht Hydronephrose oder stumme Niere
IV	T4	Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens
IVA	T4	Ausbreitung auf angrenzende Organe des kleinen Beckens
IVB	T4	Ausbreitung auf entfernte Organe (Fernmetastasen)
	NX	Keine Beurteilung der regionalen Lymphknoten möglich
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach FIGO- und TNM-Klassifikationen (modifiziert nach Horn et al., 2011) ⁵

1.2 Dysplasien als Vorstufe des Zervixkarzinoms

Die nicht-invasiven zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) gelten als Vorstufen des Zervixkarzinoms und spielen in der Entwicklung von Karzinomerkrankungen der Zervix eine wichtige Rolle. Die Dysplasien sind an der Übergangszone von originärem Plattenepithel zu Zylinderepithel (Transformationszone) der Portio zu finden. Bei jüngeren Frauen befindet sich die Transformationszone ab der Pubertät meist im Bereich der Ektozervix, in der Postmenopause verschiebt sich die Transformationszone hormonabhängig nach endozervikal. Die präkanzerösen Veränderungen werden je nach Schweregrad der Veränderung in die Stufen 1-3 eingeteilt. Im anglo-amerikanischen Raum wird die *Bethesda*-Klassifikation bevorzugt verwendet, welche die Dysplasien in low- und highgrade squamous intraepithelial lesions (LSIL / HSIL) einteilt.

Klassifikation der Entwicklung des Zervixkarzinoms	
CIN I (LSIL)	Leichte Dysplasie
CIN II (HSIL)	Mittelschwere Dysplasie Atypische Zellen bis in obere Schichten; vermehrte Zell- und Kernatypien; viele Mitosen
CIN III (HSIL)	Schwere Dysplasie / Carcinoma in situ (CIS) Veränderung des gesamten Epithels, Schichten jedoch noch angedeutet erkennbar; beim CIS ist die Schichtung gänzlich aufgehoben

Tabelle 2: Klassifikation der Entwicklung des Zervixkarzinoms ⁶

Die Wahrscheinlichkeit eines Übergangs von nicht-invasivem zu invasivem Wachstum (die Basalmembran durchbrechend) ist umso höher, je schwerwiegender die dysplastische Veränderung ist und je später sie diagnostiziert wird. Insgesamt ist der Übergang einer atypischen Veränderung in ein invasives Wachstum jedoch kleiner als 20 %. Der Zeitraum zwischen einer nicht-invasiven dysplastischen Veränderung und einer Infiltration beträgt in der Regel bis zu zehn Jahren ⁶.

Histologie	Normales Epithel	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Karzinom
Bethesda	NILM	LSIL	HSIL / AIS		Carcinoma
München II	Pap I	Pap IIIId	Pap IIIId	Pap IVa	Pap IVb / V
München III	Pap 0	Pap IIIId 1	Pap IIIId 2	Pap IVa _{p/g}	Pap IVb _{p/g} / V _{p/g/e/x}

Abbildung 2: Die histologische Entwicklung zervikaler Neoplasien (modifiziert nach Lowy und Schiller, 2006 ⁷)

1.3 Kanzerogenese und Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor bei der Entstehung einer Dysplasie und später des Zervixkarzinoms ist die Infektion mit den sexuell übertragbaren humanen Papillomaviren (HPV) der high-risk (HR) Gruppe (Typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82). HPV der low-risk (LR) Gruppe (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81) spielen in Bezug auf die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs eine untergeordnete Rolle. Relevant sind hier jedoch vor allem die Typen 6 und 11 für das Vorkommen von Condylomata acuminata (Feigwarzen).

Humane Papillomaviren sind nicht umhüllte 52 bis 55 nm große DNA-Doppelstrangviren und enthalten ein Kapsid, welches aus 2 Proteinen besteht: L1 ist für die Struktur und das antigene Potenzial ausschlaggebend, L2 ist verantwortlich für infektionssteigernde Eigenschaften ^{8,9}. Das onkogene Potential der HR-HPV wird hauptsächlich von den viralen Onkogenen E6 und E7 beeinflusst. Diese binden an die Tumorsuppressorgene p53 und pRB (Retinoblastom-Protein) und inaktivieren diese, sodass sich die mutierten Zellen ungehindert teilen und vermehren können ¹⁰. Das beim Geschlechtsverkehr übertragbare Virus infiziert die durch Mikroläsionen freigelegten Zellen im Umfeld

der Transformationszone der Zervix uteri. Dabei gelangt die Virus-DNA in den Zellkern, wo sie sich parallel zur DNA der Wirtszelle teilt und in gleichen Teilen in die Tochterzellen aufgeteilt wird ^{10,11}.

Bereits 1976 und 1977 veröffentlichte der deutsche Mediziner Harald zur Hausen die Hypothese, dass humane Papillomaviren eine bedeutende Rolle in der Entstehung und Ausbildung von Condylomata acuminata und Plattenepithelkarzinomen der Zervix uteri zu spielen scheinen ^{12,13}. Diese Vermutung wurde wenige Jahre später mit der Isolation von HPV-DNA der Typen 16 und 18 und der Transkription der viralen Onkogene E6 und E7 aus Zervixkarzinom-Biopsien durch die Forschungsgruppe um zur Hausen bestätigt ¹⁴⁻¹⁶. Auf Grundlage dessen, und der somit geschaffenen Basis für die Entwicklung von Impfstoffen gegen humane Papillomaviren, erhielt Harald zur Hausen 2008 den Nobelpreis für Medizin.

Heute ist bekannt, dass HPV-DNA in 99,7 % aller Zervixkarzinome vorkommt und eine chronisch persistierende Infektion mit einem high-risk HPV Typ somit als Grundvoraussetzung der Entwicklung eines Zervixkarzinoms und dessen Vorstufen gilt ¹⁷. Vor allem die DNA der Serotypen 16 und 18 wurde durchschnittlich in 58,9 % ¹⁸ bzw. 16,0 % aller Zervixkarzinome gefunden, wobei Typ 18 weltweit in durchschnittlich 12 % aller Plattenepithelkarzinome und in 37 % aller Adenokarzinome der Zervix zu finden ist ¹⁹. Im Laufe ihres Lebens erfahren ca. 80 % der sexuell aktiven Frauen eine HPV-Infektion, die in den meisten Fällen passager verläuft. Studien zufolge war bei 70 % bzw. 91 % der HPV positiven Frauen nach 12 bzw. 24 Monaten die Infektion nicht mehr nachweisbar. In einigen Fällen kann die Infektion jedoch auch persistieren, wodurch das Risiko der Entwicklung einer präkanzerösen zervikalen Läsion erhöht wird. Studien zufolge entwickelten 28 % der mit HPV infizierten Frauen, verglichen mit 3 % der HPV-negativen Frauen, innerhalb von 24 Monaten nach HPV Infektion (oder ab dem Zeitpunkt der Studienteilnahme bei den Frauen, die HPV negativ blieben) eine höhergradige zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN 2 oder 3) ^{20,21}. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion und Persistenz mit humanen Papillomaviren wird durch bestimmte Risikofaktoren gesteigert. Dazu zählen z.B. das Sexualverhalten mit früher Kohabitarche und Promiskuität, häufige genitale Infektionen, Multiparität, Langzeiteinnahme von Ovulationshemmern, Nikotinabusus, abgeschwächte Immunabwehr, Immunsuppression, Stress.

Zusätzlich spielen jedoch auch genetische Faktoren eine Rolle, die eine effiziente immunologische Erregerelimination verhindern^{20,22,23}.

Die Gefahr einer Infektion mit HPV ist das inapparente Erscheinungsbild, welches auch als „klinisch stumm“ zu beschreiben ist, wobei die infizierten Frauen meist über keinerlei Beschwerden klagen.

1.4 Primärprävention des Zervixkarzinoms - HPV Impfung

Da der Hauptrisikofaktor die Infektion mit humanen Papillomaviren darstellt, ist eine Vermeidung der Infektion durch sexuelle Abstinenz ein wichtiger Teil der Primärprävention²⁴. Auch die Verwendung von Kondomen verringert das Übertragungsrisiko einer Infektion mit HPV, bietet aber keinen 100 prozentigen Schutz. Dennoch schützt die stetige Kondomanwendung vor anderen sexuell übertragbaren Infektionskrankheiten²⁵.

Ein weiterer wichtiger Pfeiler der Primärprävention ist die seit 2006 zugelassene und von der Ständigen Impfkommission (STIKO) des *Robert-Koch-Instituts*²⁶⁻²⁹ seit März 2007 empfohlene Impfung gegen humane Papillomaviren der Typen 16 und 18 für alle Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren, möglichst vor Beginn der sexuellen Aktivität³⁰ (Empfehlung seit August 2014, vorher war die Empfehlung 12 – 17 Jahre³¹) Momentan sind zwei verschiedene Impfstoffe verfügbar, der quadrivalente seit 2006 zugelassene Impfstoff Gardasil® (Sanofi Pasteur-Merck Sharp Dohme) gegen HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 und der bivalente seit 2007 zugelassene Impfstoff Cervarix™ (GlaxoSmithKline) gegen HPV-Typen 16 und 18. Beide Impfstoffe bedürfen einer Dreifachimpfung im Abstand von 0, 1, 6 Monaten für Gardasil® und 0, 2, 6 Monaten für Cervarix™. Jeder Impfstoff enthält virus-like-particles (VLP) der jeweiligen HPV-Typen, bestehend aus dem Hauptkapsidprotein L1 der humanen Papillomaviren. VLPs enthalten keine Virus-DNA und haben somit keine infektiöse Wirkung. Dennoch ähneln die VLP der HPV-Kapsidoberfläche, was zu einer Induktion von L1-Antikörpern führt, die bei späteren HPV-Infektionen (der Typen 16 und 18) eine Interaktion der Papillomaviren mit der Wirtszelle verhindern.

Beide Impfstoffe führen bei über 99 % der geimpften Frauen dazu, dass die Antikörperbildung 10-100-fach über der durch HPV-Infektionen induzierten Titergröße liegt und die Wirksamkeit gegen die Entstehung der durch HPV 16/18

ausgelösten CIN 1-3 und Carcinoma in situ nahezu 100 % beträgt, wenn die Frauen vor Beginn der Impfung HPV 6/11/16/18 seronegativ waren. Bei der intention-to-treat Gruppe (ungeachtet des HPV-Status vor Beginn der ersten Impfung) beträgt die Wahrscheinlichkeit eine CIN 1-3 oder ein Carcinoma in situ zu entwickeln 55 % ²⁶⁻²⁹.

Die Vakzine unterscheiden sich inhaltlich zum einen in der Anzahl der VLP (bivalent oder quadrivalent) und deren jeweiliger Menge (Gardasil[®] 20-40 µg L1; Cervarix[™] 20 µg pro Impfdosis), zum anderen in der Zusammensetzung ihrer Adjuvantien. Gardasil[®] enthält zusätzlich zu den VLPs 225 µg Aluminiumhydroxyphosphosulphat als Adjuvans; Cervarix[™] enthält 50 mg Aluminiumhydroxid und 50 µg 3-deacyliertem Monophosphoyllipid A, welches im Vergleich zum quadrivalenten Impfstoff die Induktion von Antikörpertitern erhöht ³²⁻³⁴. In einer Vergleichsstudie beider Impfstoffe aus dem Jahr 2009 zeigte sich, dass die signifikante Mehrheit der Frauen, die vor der Impfung seronegativ/DNA-negativ für die jeweiligen HPV-Typen waren, 7 Monate nach der ersten Dreifachimpfung Antikörper gegen HPV 16 und 18 gebildet hatte. Die Titer für HPV 16 und 18 waren jedoch in der Cervarix[™]-Gruppe 2,3 - 4,8fach bzw. 6,8 - 9,1fach erhöht gegenüber der Gardasil[®]-Gruppe ³⁵.

Die auf dem Markt erhältlichen und für Mädchen und junge Frauen empfohlenen Impfstoffe sind ebenfalls für Männer zugelassen. Die Zahl der an genitalen HPV-Infektionen erkrankten Männer entspricht in etwa der der Frauen, allerdings lassen sich Unterschiede in der Immunantwort erkennen. Es gibt mehr HPV seropositive Frauen als Männer und gleichzeitig sind die Antikörper-Titerkonzentrationen bei ihnen höher. Eine Vakzinierung in empfohlener dreifach Dosis mit einem quadrivalenten Impfstoff (gegen HPV 6, 11, 16, 18) zeigt bei Männern in der intention-to-treat Gruppe (ungeachtet des HPV-Status vor Beginn der ersten Impfung) eine Wirksamkeit von 65,5 % und in der per-protocol Gruppe (HPV seronegativ vor der ersten bis ein Monat nach der dritten Impfung) eine Effizienz von 90,4 % - ein Ergebnis, das über eine Impfempfehlung für Jungen und Männer nachdenken lassen sollte ³⁶.

Aktuell hat die Pharmafirma Merck Sharp & Dohme Corp. den rekombinanten nonavalenten Impfstoff Gardasil^{®9} gegen die HPV Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58 entwickelt, welcher in den USA für Mädchen von 9 – 26 Jahren sowie für Jungen von 9 - 15 Jahren zugelassen ist ³⁷. In Deutschland ist der

Impfstoff ebenfalls zugelassen, bislang jedoch noch nicht durch das RKI empfohlen. In einer groß angelegten internationalen Studie ist der nonavalente Impfstoff Gardasil^{®9} mit dem tetravalenten Impfstoff Gardasil[®] verglichen worden. Die Wirksamkeit des nonavalenten Impfstoffs gegenüber dem tetravalenten Impfstoff in Bezug auf zervikale, vulväre oder vaginale high-grade Veränderungen ausgelöst durch HPV Typen 31, 33, 45, 52 und 58 beträgt 96,7 %. Eine Antikörper vermittelte Immunantwort gegen HPV Typen 6, 11, 16 und 18 nach Impfung durch den neunfachen Impfstoff ist der durch Immunisierung mittels des vierfachen Impfstoffs nicht unterlegen³⁸.

Da durch die vom RKI empfohlene Impfung als Primärprophylaxe zwar die Infektion mit den wichtigsten, nicht jedoch mit allen HPV-Typen verhindert werden kann, ist es wichtig für alle Frauen, weiterhin regelmäßig an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilzunehmen.

1.5 Sekundärprävention des Zervixkarzinoms

Durch die regelmäßige Krebsfrüherkennungsuntersuchung beim Gynäkologen kann eine mögliche Vorstufe des sich über einen längeren Zeitraum entwickelnden Zervixkarzinoms frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden.

Die Maßnahmen zur Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses sind in Deutschland durch ein gesetzlich festgelegtes Früherkennungsprogramm seit dem 1. Juli 1971 geregelt und im Jahr 2008 vom Gemeinsamen Bundesausschuss aktualisiert worden. Ab dem 20. Lebensjahr können diese einmal jährlich in Anspruch genommen werden. Die Kosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen vollständig übernommen³⁹.

1.5.1 Zytologie (Pap-Abstrich)

Die wichtigste Vorsorgemaßnahme ist der zytologische Abstrich nach George Nicolas Papanicolaou, welcher den Test in den 1920er Jahren entwickelt hat⁴⁰ und welcher bereits ab den 1950er Jahren als Screeningmethode vereinzelt eingesetzt wurde.

Hierbei werden mit Hilfe gezielter SpekulumEinstellung oberflächliche Epithelzellen der Portio mittels Wattebausch, Holzspatel oder spezieller Bürsten (z.B.

PapCone[®], CytoBrush[®]) entnommen, auf einem Objektträger abgerollt und fixiert. Wenn möglich, soll im Anschluss eine kolposkopische Kontrolle stattfinden. Die Untersuchung des gewonnenen Zellmaterials wird in einem zytologischen Labor nach Anfärbung der Zellen mittels Papanicolaou-Färbung unter dem Mikroskop durchgeführt. Die zytologische Beurteilung erfolgt seit dem 1. Juli 2014 nach der *Münchener Nomenklatur III*.

Münchener Nomenklatur III	
Gruppe 0	Unzureichendes Material
Gruppe I	Unauffälliger Befund
Gruppe II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert
Gruppe III	Unklare / zweifelhafte Befunde
Gruppe III d	Dysplasie-Befunde mit größerer Regressionsneigung
- III d 1	Zellbild einer leichten Dysplasie analog CIN 1
- III d 2	Zellbild einer mäßigen Dysplasie analog CIN 2
Gruppe IV	Unmittelbare Vorstufen des Zervixkarzinoms
- IV a	Schwere Dysplasie / Carcinoma in situ
- IV b	Schwere Dysplasie / Carcinoma in situ; Invasion nicht auszuschließen
Gruppe V	Malignome

Tabelle 3: Vereinfachte Übersicht der *Münchener Nomenklatur III* zur Zytodiagnostik der Zervix in der Gynäkologie (modifiziert nach Griesser et al., 2013 ⁴¹)

Die seit 1990 gebräuchliche zytologische Beurteilung nach der *Münchener Nomenklatur II* ist im Jahr 2013 von den an der gynäkologischen zytologischen Diagnostik beteiligten medizinischen Organisationen mit Abstimmung der entsprechenden Berufsverbände aktualisiert und verbindlich eingeführt worden. Vom Grundprinzip her bleibt die alte Nomenklatur erhalten, diese wird jedoch durch neue Untergruppen und Suffixe (-a, -e, -g, -p, -x zur Kennzeichnung der jeweiligen Zellgruppen) erweitert (siehe Anhang, Tabelle 16). Die wichtigsten Änderungen hierbei sind die Einführungen der Kategorien III d 1 für eine leichte Dysplasie (LSIL) und III d 2 für eine mäßige dysplastische Veränderung. IV a steht weiterhin für eine schwere Dysplasie. Durch diese Einordnung ist die Nomenklatur sowohl in das zweigliedrige *Bethesda*-System (LSIL/HSIL), als auch in die

dreigliedrige WHO-Einteilung (CIN1-3) übertragbar, wodurch die Daten international vergleichbar gemacht werden können. Des Weiteren kann eine Übertherapie derjenigen Frauen mit IIIId Befunden vermieden werden, deren zervikale Auffälligkeiten sich ohne kanzerogenes Potential spontan zurückbilden ⁴¹. Weist der Pap-Abstrich Auffälligkeiten auf, sind weiterführende Untersuchungen und engmaschigere Kontrollen indiziert.

1.5.2 Dünnschichtzytologie

Die Dünnschichtzytologie (auch: flüssigkeitsbasierte Zytologie) ist ein weiteres Verfahren zur zytologischen Abstrichentnahme und Aufbereitung, bei welchem die Probe in einem Gefäß mit Flüssigkeit ausgeschüttelt wird, um somit Verunreinigungen wie Blut, Schleim und Entzündungszellen zu entfernen. Die Probe wird anschließend auf einem Objektträger dünn ausgestrichen und kann manuell oder computerassistent ausgewertet werden. In einer groß angelegten randomisiert kontrollierten Vergleichsstudie aus dem Jahr 2008 wurden in einem Zeitraum zwischen 2003 und 2006 die Methoden der flüssigkeitsbasierten Zytologie (Testarm) und der konventionellen Pap-Abstrich Entnahme (Kontrollarm) verglichen. Hierbei wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Positivitätsrate der Ergebnisse festgestellt ⁴². Das Verfahren der Dünnschichtzytologie ist in vielen Ländern wie beispielsweise Großbritannien, Dänemark und den USA verbreitet ⁴³, die Kosten werden jedoch in Deutschland nicht von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen, da Nachweise klinischer Nutzen für die Patientinnen im Vergleich zum Pap-Abstrich fehlen. Die Kosten müssen als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) vom Patienten selbst getragen werden ^{44,45}.

1.5.3 HPV Nachweis

Bei einem abnormalen Zytologieabstrich kann zur weiterführenden Abklärung eine mikrobiologische Testung auf humane Papillomaviren indiziert sein. In begründeten Verdachtsfällen wird diese Untersuchung von den Krankenkassen übernommen. Es gibt unterschiedliche Methoden von verschiedenen Firmen zur Detektion von HPV. 2011 wurde der *Cobas 4500 HPV Test* der Firma *Roche* von der FDA (US Food and Drug Administration) als einziger Screening-Test für

Gebärmutterhalskrebs zugelassen, der den Nachweis von HPV 16 und 18 zusammen mit 12 weiteren high-risk HPV erlaubt ⁴⁶. Andere Methoden, wie die HC2 (Hybrid Capture 2 Methode) und GP5+/6+-PCR-EIA (Enzyme Immunoassay), erfüllen mit einer ausgewogenen klinischen Sensibilität und Spezifität sowie hoher intra- und interlaboratorischen Reproduzierbarkeit ebenfalls die Anforderungen, die ein high-risk HPV-Screeningtest haben sollte ⁴⁷.

1.5.4 Geplante Änderung des Screeningprogramms in Deutschland

Das bisherige Screeningprogramm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs in Deutschland sieht die jährliche Kontrolle beim niedergelassenen Gynäkologen mit Abnahme eines zytologischen Pap-Abstrichs vor. Bei auffälligen bzw. wiederholt auffälligen Zellabstrichen der Zervixportio oder bei Verdacht auf eine HPV-Infektion wird ein HPV-Test durchgeführt. Aktuell diskutiert der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in Deutschland darüber, das primäre Screeningprogramm zu ändern. Das dem Beschluss des G-BA vom 19. März 2015 zur Debatte stehende Konzept sieht ein Einladungssystem wie beim Mammographie-Screening zur Früherkennung des Mammakarzinoms durch die Krankenkassen für Frauen von 20 bis 60 Jahren vor. Die Frauen sollen alle fünf Jahre von ihren Krankenkassen angeschrieben und über das Gebärmutterhalskrebs-Screening informiert werden. Dieses besagt, dass Frauen im Alter von 20 bis 30 Jahren weiterhin den Anspruch einer jährlichen zytologischen Untersuchung haben. Frauen von 30 bis 60 Jahren sollen sich für eine Untersuchungsmethode entscheiden: entweder wie gehabt der jährliche zytologische Pap-Abstrich oder die Untersuchung auf humane Papillomaviren per Abstrich alle fünf Jahre. Nach der Entscheidung für eine Methode darf diese nicht mehr gewechselt werden. Die Dauer dieser Testphase soll mindestens sechs Jahre betragen und die Daten anschließend durch den G-BA ausgewertet werden. Je nach Überlegenheit eines Verfahrens soll dieses später als alleinige Screeningmethode festgelegt werden. Als Grundlage der Konzeptänderung dient der Bericht zur Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening, welcher im Auftrag des G-BA vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) im Januar 2012 anhand der aktuellen Datenlage recherchiert und erstellt und im Mai 2014 überarbeitet und aktualisiert wurde ⁴⁸. Analysiert wurden Studien mit den

Endpunkten CIN 3 / CIS, CIN3 + und invasives Zervixkarzinom. Daraus geht hervor, dass bei einem alleinigen HPV-Screening oder einer Kombination dessen mit einem Zytologieverfahren gegenüber einem alleinigen zytologiebasierten Verfahren ein Nutzen hinsichtlich der Inzidenz einer CIN 3+ (CIN 3 oder maligner) Veränderung der Zervixportio und der eines invasiven Zervixkarzinoms besteht. Für einen Nutzen hinsichtlich der Inzidenz einer CIN 3 oder eines Carcinoma in situ (CIS) wurden keine Anhaltspunkte gefunden. Aus diesen Gründen und aus Gründen unzureichender Datenlage spricht sich die IQWiG nicht für eine spezielle Screeningmethode aus ⁴⁹. Dennoch sieht der G-BA einen Nutzen im alleinigen oder kombinierten HPV-Screening und sieht vor, bis April 2016 das neue Zervixkarzinom-Screeningprogramm erstellt zu haben, sodass dieses zeitnah in Kraft treten kann ⁴⁸.

Die Sinnhaftigkeit dieses Ansatzes wird kontrovers diskutiert. Zum einen kann bislang keine Studie den alleinigen Vorteil einer HPV Kontrolle gegenüber dem Nutzen eines Pap Abstriches belegen. Zum anderen haben die Patientinnen, die sich z.B. für einen fünfjährigen HPV Test entschieden haben, weiterhin die Möglichkeit, einen Pap Abstrich als individuelle Gesundheitsleitung (IgeL) in Anspruch zu nehmen und die Kosten hierfür privat zu tragen. Andersherum besteht dieselbe Möglichkeit: Frauen, die sich weiterhin für den jährlichen Pap Abstrich entscheiden, können als Privatleistung einen HPV Test durchführen lassen. Aus diesen Gründen können die Ergebnisse der Evaluation nach Abschluss der Testphase nach sechs Jahren Verfälschungen aufweisen.

Im internationalen Vergleich ist ein HPV Test als Screeningmethode bereits teilweise etabliert. England führt das Gebärmutterhalskrebs-Screening mittels Einladungsverfahren durch, bei welchem die Frauen von 25 – 49 Jahren alle drei Jahre, Frauen von 50 – 64 Jahren alle fünf Jahre zum Screening eingeladen werden. Seit 2013 wird ein Pilotprojekt in verschiedenen Regionen Englands durchgeführt, welches die Frauen primär auf HPV testet. Bei einem positiven Ergebnis wird zusätzlich eine zytologische Untersuchung durchgeführt. In Regionen, in denen noch konventionelles Zervixkarzinom-Screening durchgeführt wird, werden die Frauen zytologisch untersucht und nur bei Auffälligkeiten wird zusätzlich auf HPV getestet ⁵⁰.

Krebsfrüherkennungsprogramme in ausgewählten europäischen Staaten			
Land	Beginn des Screenings	Altersgruppe	Intervall
Deutschland *	1971	20 +	1 Jahr
Dänemark	1967	23 – 59	3 Jahre
Finnland	1963	30 – 60	5 Jahre
Großbritannien	1988	25 – 49	3 Jahre
		50 – 64	5 Jahre
Norwegen	1959	25 - 69	3 Jahre
Schweden	1967	23 - 50	3 Jahre
		51 - 60	5 Jahre

Tabelle 4: Vergleich verschiedener Programme zur Früherkennung des Zervixkarzinoms in ausgewählten europäischen Staaten (modifiziert nach Anttila et al., 2004 ⁵¹)

* **Kostenübernahme der Früherkennung von den Krankenkassen; ein Screeningprogramm ist in Arbeit**

1.5.5 Kolposkopie

Die Kolposkopie dient der Befundung der Zervix uteri mit Hilfe eines Kolposkops, zu dessen Entwicklung eine von Hans Hinselmann in den 1920er Jahren erfundene stereoskopische Lupe die Grundlagen schuf ⁵². Das Kolposkop bietet eine 4 - 40fache Vergrößerung des zu untersuchenden Gewebes und der Name leitet sich aus den griechischen Begriffen „kólpos“ (=Scheide) und „skopeîn“ (=betrachten) ab. Zur verbesserten Dokumentationsqualität von Ergebnissen und spezifischeren Beurteilung gibt es Foto- und Videokolposkope ⁵³.

1.5.5.1 Untersuchungsmethode Kolposkopie

Die Kolposkopie beinhaltet die Examination der Portio unter stereooptischen Bedingungen. Diese erfolgt zuerst mittels SpekulumEinstellung, um den Gebärmutterhals vollständig einsehen zu können. Unter Verwendung eines Grünfilters können Gefäßstrukturen und -veränderungen kontrastreicher dargestellt werden und erscheinen schwarz ⁵⁴. Nach Entnahme des Abstrichs und einer nativen Gewebeprobe wird die Portio mit einer 5 %igen Essigsäurelösung benetzt. Dabei kommt es zum Aufquellen von Zytokeratinfilamenten, was das Auffinden von dysplastischen oder höhergradigen Veränderungen ermöglicht. Nun

folgt die Inspektion und Einteilung der Transformationszone (TZ) in die Typen 1-3, je nachdem ob diese vollständig, teilweise oder nicht einsehbar ist. Die Beurteilung orientiert sich an den Kriterien der IFCPC (siehe Kapitel 1.5.4.2, Tabelle 5). Des Weiteren wird eine 3 %ige Lugol-Jodlösung appliziert (= Schiller'sche Jodprobe), wobei glykogen-haltige Zellen, wie z.B. normales nicht-verhornendes Plattenepithel, dunkelbraun angefärbt werden. Da atypische Epithelien und Zylinderepithel kein Glykogen enthalten, bleibt eine Jodanfärbung aus und die Schleimhautareale erscheinen hell/gelblich (jod-negativ). Die daraus resultierenden Grading-Kriterien orientieren sich an der Ausprägungsstärke der TZ-Veränderungen. Die einheitliche Nomenklatur der Befunde lässt eine Risikoabschätzung einer dysplastischen Veränderung zu und führt bei Auffälligkeiten zu weiteren diagnostischen Maßnahmen, wie z.B. der histologischen Gewebeprobeuntersuchung oder der Entnahme eines HPV-Abstrichs.

Videoassistierte Kolposkope (z.B. VITOM[®] der Firma Storz) übertragen das Untersuchungsfeld in Echtzeit auf einen Bildschirm, wobei die Patientin mit in die Untersuchung einbezogen werden kann. Außerdem können die Bilder und Videos direkt gespeichert und bei Bedarf vergrößert werden, was eine akkurate Dokumentation und Diagnose vereinfacht und vervollständigt ^{52,55}.

1.5.5.2 Kolposkopische IFCPC-Nomenklatur (Rio de Janeiro 2011)

Die aktuell verwendete kolposkopische Nomenklatur der Zervix uteri wurde 2011 vom IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) in Rio de Janeiro beschlossen und beschreibt eine „evidenzbasierte und für die Praxis relevante Terminologie“ ⁵⁶ in Bezug auf Vorgehensweise und Therapie dysplastischer Veränderungen und Auffälligkeiten der Zervix uteri.

Kolposkopische Nomenklatur der Zervix uteri (IFCPC, Rio de Janeiro, 2011)		
Grundsätzliches		<ul style="list-style-type: none"> • adäquat / inadäquat durch z.B. Entzündung, Blutung, Narben • Zylinder-Plattenepithelgrenze (ZPG) / Transformationszone (TZ): vollständig / teilweise / nicht einsehbar (Typ 1, 2, 3)
Normale Befunde		<ul style="list-style-type: none"> • Originäres Plattenepithel • reif • atroph • Zylinderepithel • Ektopie • Metaplastisches Plattenepithel • Ovula nabothi • Drüsenausführungsgänge • Deziduose in der Schwangerschaft
Abnorme Befunde	Grundsätzliches	<ul style="list-style-type: none"> • Lokalisation der Läsion: • innerhalb oder außerhalb der TZ • Größe der Läsion • Anzahl der betroffenen Quadranten • Prozent der Zervix
	Grad 1: <i>Minor Changes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • zartes essigweißes Epithel • zartes Mosaik • zarte Punktierung
	Grad 2: <i>Major Changes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • intensiv essigweißes Epithel • grobes Mosaik • grobe Punktierung • prominente Drüsenausführungsgänge • scharfe Grenzen • Inner Border Sign • Ridge Sign • rasche Essigsäurewirkung
	nicht spezifisch	<ul style="list-style-type: none"> • Leukoplakie (Keratose, Hyperkeratose) • Erosion • Lugol'sche Probe (Schiller-Test)
Verdacht auf Invasion		<ul style="list-style-type: none"> • atypische Gefäße <p><i>zusätzliche Befunde:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • auf Berührung blutende Gefäße • unregelmäßige Oberfläche • exophytische Läsion

		<ul style="list-style-type: none"> • Nekrose • Ulkus • Tumor
Verschiedene Befunde		<ul style="list-style-type: none"> • kongenitale Transformationszone, kongenitale Anomalie • Kondylome (Papillome) • Endometriose • Polypen (ektozervikal, endozervikal) • Entzündung • Stenose • postoperative Veränderung (vernarbte Portio, Scheidenblindsack)

Tabelle 5: Kolposkopische Nomenklatur der Zervix uteri (IFCPC, Rio de Janeiro, 2011) ⁵⁶

1.5.6 Histologie (Portio Biopsie)

Besteht auf Grund der zytologischen Ergebnisse und / oder der kolposkopischen Untersuchungsbefunde der Verdacht einer dysplastischen Veränderung der Portio, wird bei Zustimmung der Patientin direkt unter kolposkopischer Videoassistenz eine histologische Probe der Portio entnommen und der Verdacht kann hierdurch bestätigt oder verworfen werden. Die weitere Behandlung ist abhängig vom histologischen Ergebnis und der Befundkonstellation der Patientin (siehe Kapitel 1.6 Therapie).

1.5.7 Zertifizierte Dysplasiezentren

Seit 2005 wird in Deutschland ein von der AG-CPC (Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.v.) beschlossenes Netz von zertifizierten Dysplasiezentren aufgebaut. Dieses soll gewährleisten, dass Diagnostik und Behandlung von Krebsvorstufen der Zervix uteri, Vagina und Vulva strukturverbessert und qualitätsgesicherter durchgeführt werden können. Ein Dysplasiezentrum muss von der AG-CPC geprüft und zertifiziert sein, wobei das Zertifikat namentlich auf die Untersucher ausgestellt wird. Unter anderem müssen folgende Kriterien vom Dysplasiezentrum zur Zertifizierung erfüllt sein:

- Den Leitlinien entsprechende Diagnostik und Therapie (laut European Federation of Colposcopy and Cervical Pathology (EFC))
- Der Untersucher ist Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe mit Spezialisierung im Bereich der Kolposkopie, Zytologie, HPV-Diagnostik und Krebserkrankungen des unteren weiblichen Genitaltraktes, z.B. mittels Erwerb eines Kolposkopiediploms
- Nachweis von Spezialkenntnissen
- Pro Jahr 300 dokumentierte Differentialkolposkopien, davon mindestens 150 pro Untersucher
- Spezialisierte onkologische Therapieoptionen (v.a. Hochfrequenz- und Laserchirurgie) anbieten und praktizieren mit Nachweis von mindestens 100 operativen Behandlungen genitaler Dysplasien
- Genaue qualitätsgesicherte Falldokumentationen
- Nachweis von Fort- und Weiterbildungen, sowie wissenschaftlicher Tätigkeiten

In Deutschland existieren aktuell 138 von der AG-CPC zertifizierte Dysplasiezentren ^{57,58}.

1.6 Therapie der zervikalen intraepithelialen Dysplasien

Wird bei einer Vorsorgeuntersuchung ein auffälliger Pap-Abstrich festgestellt, ergeben sich wiederholt unklare Befunde oder besteht eine HPV-Infektion, wird laut der sich aktuell in Überarbeitung befindlichen S2-Leitlinien für HPV-Infektionen eine Differentialkolposkopie mit Biopsie zur histopathologischen Abklärung empfohlen. Von einer sofortigen Konisation wird ausdrücklich abgeraten.

Wird in einer Portiobiopsie ein pathologisches Ergebnis festgestellt, ist das weitere leitliniengerechte Procedere abhängig vom dysplastischen Ausprägungsgrad, dem Befall des Endozervikalkanals und der individuellen Patientensituation bezüglich Alter, Behandlungswunsch und ggf. einer Schwangerschaft der Patientin.

Die in Deutschland verwendeten Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sehen vor, dass bei CIN 1 und CIN 2 und positivem HPV high-risk Befund alle sechs Monate eine

kolposkopisch-zytologische Kontrolle erfolgen soll. Das konservative Vorgehen kann 24 (CIN 1) bzw. 12 (CIN 2) Monate aufrechterhalten werden. Bei Befundpersistenz, HPV high-risk Positivität und Wunsch der Patientin nach dieser Zeit, wird ein operatives Vorgehen mittels elektrochirurgischer Schlingenkonisation (Loop-Exzision: „LEEP“ = loop electrosurgical excision procedure / „LLETZ“ = large loop excision of the transformation zone = Resektion der gesamten T-Zone) oder Laserkonisation / Vaporisation empfohlen. Bei einem CIN 3 Befund sollte eine sofortige Konisation mittels elektrischer Schlinge, Nadel, Messer oder Laser erfolgen. Eine Ausnahme bildet in diesem Fall eine Schwangerschaft der Patientin, in welcher die Konisation bis auf zwei Monate post partum verzögert werden darf⁵⁹. Bis dahin sollen neben den regelmäßigen Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen alle acht Wochen kolposkopische und zytologische Kontrollen der Dysplasie erfolgen.

Die elektronische Schlingenkonisation ist die Operationsmethode der Wahl. Hierbei kann die Resektionstiefe unter kolposkopischer Sicht besser gesteuert werden als bei der herkömmlichen Messerkonisation. Die Resektionstiefe (<12 mm vs. >12 mm) beeinflusst das Risiko einer Frühgeburt bei Frauen nach Konisation und ist dementsprechend bei Patientinnen, bei denen eine Messerkonisation durchgeführt wurde, höher als bei Patientinnen, die eine LEEP erhielten. Außerdem besteht bei erstgenannter ein größeres Risiko postoperativer Nachblutungen. Die Indikation einer Messerkonisation ist somit nur noch in seltenen Fällen gegeben⁶⁰⁻⁶².

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation definierter kolposkopischer Parameter zur Früherkennung des Zervixkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen gerade auch im Hinblick auf die neu eingeführte Nomenklatur von Rio 2011. Wie bereits beschrieben werden in der aktuellen Nomenklatur einzelne kolposkopische Merkmale in Gruppen zusammengefasst. Bislang konnte die Frage aber nicht beantwortet werden, ob diese Merkmale untereinander gleichwertig sind, oder ob es auch hier eine Abstufung gibt, die der Arzt berücksichtigen sollte.

2 Fragestellung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie von Patientinnen der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik zu Lübeck. Die vorliegende Arbeit suchte Antworten auf folgende Fragen zu geben:

Primärziele:

1. Welche kolposkopischen *Major Changes* der RIO 2011 Nomenklatur können in diesem Kollektiv am häufigsten detektiert werden?
2. Können die beschriebenen *Major Change* Merkmale als kolposkopische Prädiktoren einer höhergradigen zervikalen Läsion (CIN 2+) dienen und sind diese als untereinander gleichwertig anzusehen?

Sekundärziele:

Dabei soll herausgefunden werden,

3. Ob sich die zytologischen Ergebnisse mit den klinischen Untersuchungsbefunden decken?
4. Ob Vorsorgeuntersuchungen regelmäßig wahrgenommen wurden?
5. Welche Rolle Risikofaktoren wie eine HPV-Infektion, Nikotinabusus, die Langzeiteinnahme von Ovulationshemmern, Multiparität, Alkoholabusus, eine positive gynäkoonkologische Familienanamnese oder protektive Faktoren wie eine Impfung gegen HPV in der Anamnese der untersuchten Patientinnen spielen?
6. Ob die Konisationstiefe Einfluss auf eine in-sano Resektion des dysplastischen Gewebes hat?

Des Weiteren werden Familien- und Eigenanamnese, ethnische Herkunft, Alter und Body-Mass-Index analysiert.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden die Patientendaten von 517 Patientinnen im Alter von 16 bis 90 Jahren des AG-CPC zertifizierten Dysplasiezentrum der Frauenklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck retrospektiv erhoben und statistisch ausgewertet.

Im Zeitraum September 2009 bis Oktober 2013 wurden, orientierend am elektronischen Terminkalender der Dysplasiesprechstunde, die Daten derjenigen Patientinnen erfasst, die mit Auffälligkeiten von ihren niedergelassenen Frauenärzten zur Spezialsprechstunde überwiesen wurden.

3.2 Dysplasiesprechstunde

Die Frauenklinik des UKSH, Campus Lübeck bietet Patientinnen eine Dysplasiesprechstunde an, die 2012 von der AG-CPC nach o.g. Kriterien geprüft und zertifiziert wurde. Jährlich werden hier über 300 Patientinnen kolposkopisch und vulvoskopisch untersucht und weiterbehandelt.

3.3 Angewandte Methoden

3.3.1 Anamnese

Die Datenerhebung erfolgte auf Basis des in der Klinik verwendeten Anamnesebogens und Untersuchungsbogens der Dysplasiesprechstunde (siehe Abbildungen 18 und 19 im Anhang). Für die Analyse relevante allgemeine und spezielle Parameter waren:

Allgemein:

- Geburtsdatum und Alter
- Ethnizität (*kaukasisch, k. A.*)
- Familienstand (*ledig, verheiratet, geschieden, k. A.*)
- BMI (kg/m^2)
- Parität (*0, 1, 2, > 2, k. A.*)
- Krebsvorsorge (*regelmäßig, unregelmäßig, k. A.*)
- Nikotinkonsum (*ja / nein*)
- Alkoholkonsum (*ja / nein*)
- Orale Ovulationshemmer (*ja / nein*)
- Gynäkoonkologische Familienanamnese (*ja / nein*)
- (= Verwandtschaftsgrad I und II: Zervixkarzinom, Mammakarzinom, Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom)
- HPV Infektion (*ja / nein*)
- HPV Impfung (*ja / nein*)

Speziell:

- Zytologie: Pap-Abstrich nach *München II*
(extern durchgeführter Abstrich, bzw. bei Nicht-Vorliegen dieses Ergebnisses, das intern in der Dysplasiesprechstunde entnommene Pap-Abstrich Ergebnis)
 - I
 - II
 - IIw
 - III
 - III d
 - IVa
 - IVb
 - V

- Kolposkopie: nach *RIO 2011* (siehe Kapitel 1.5.4.2, Tabelle 5)
- Histologie: Histologisches Ergebnis der entnommenen Portiobiopsie
 - *NB*
 - *Zervizitis*
 - *CIN 1*
 - *CIN 2*
 - *CIN 3*
 - *Zervixkarzinom*
- Therapie:
 - Empfehlung zur operativen Therapie (*ja / nein*)
 - Therapie in-domo (*ja / nein*)
 - Therapiemethode (*Hysterektomie / Konisation / andere*)
 - Vollständigkeit (*in-sano / non-in-sano / k.A.*)

3.3.2 Zytologische Untersuchung der Zervix uteri („Pap-Abstrich“)

Die klinische Untersuchung der Patientin erfolgte auf dem gynäkologischen Stuhl. Unter SpekulumEinstellung wurden Pap-Abstriche zur zytologischen Untersuchung mit einem PapCone® - Set (Otto Bock PUR Life Science GmbH, Duderstadt) entnommen, auf einen Objektträger abgerollt und mittels Merckofix® - Fixationspray (Merck KGaA, Darmstadt) fixiert.

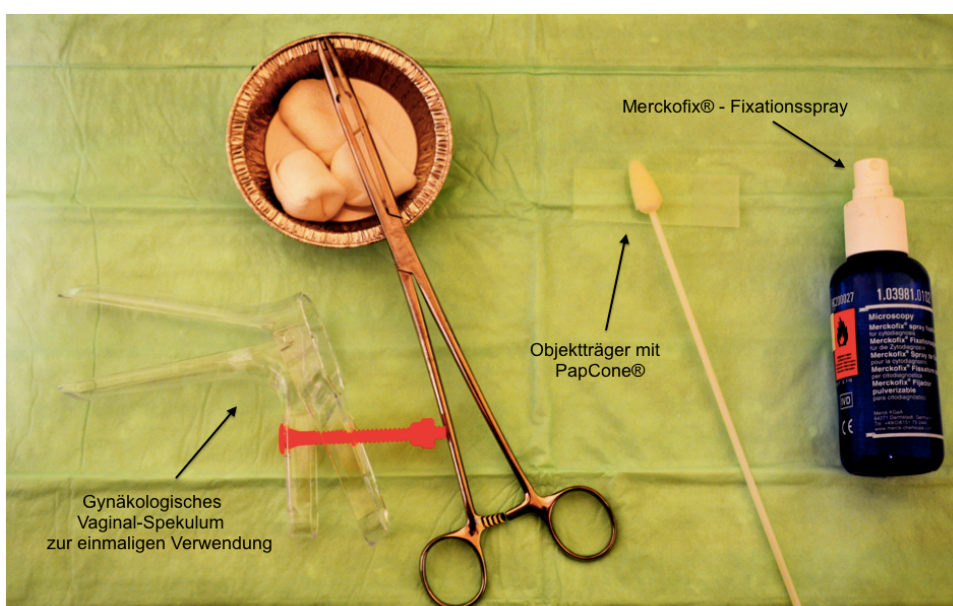


Abbildung 3: Materialien zur Entnahme eines Pap-Abstriches

Die Pap-Abstriche wurden in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe eigens speziell nach Papanicolaou (siehe Tabelle 6) angefärbt, konserviert und von einem Zytologen unter einem Mikroskop befundet.

Name	Wirkstoff	Firma
Papanicolaou 1 a	HARRIS Hämatoxylin	MERCK KGaA, Darmstadt
Papanicolaou 2 b	Orange – G	
Papanicolaou 3 b	Polychrom	
Anfärbungen		
Blau	Zellkerne, Bakterien	
Blaugrün	Zytoplasma	
Rot – gelb	Zytoplasma mit Keratin	
Braunrot	Schleim	
Gelb	Schleim im sauren Milieu	
Grün	Kollagen	

Tabelle 6: Anfärbung nach Papanicolaou ⁶³



Abbildung 4: Färbebank für die Anfärbung nach Papanicolaou im Zytologielabor der Frauenklinik des UKSH, Campus Lübeck

Da sich die Auswertung auf Datensätze aus den Jahren 2009 bis 2013 bezieht, wurde die zytologische Auswertung nach der damals gängigen *Münchener Nomenklatur II* durchgeführt (siehe Tabelle 7).

Münchener Nomenklatur II	
Gruppe I	Normal
Gruppe II (w / k)	Normal; entzündlich verändert (w=Wiederholungsbedarf / k=Kontrolle)
Gruppe III	Suspekter, aber unklarer Befund, welcher eine Unterscheidung in gut- oder bösartig nicht zulässt
Gruppe III d	Leichte bis mäßige Dysplasie
Gruppe IV a	Schwere Dysplasie, Carcinoma in situ
Gruppe IV b	Schwere Dysplasie, Carcinoma in situ; Invasion nicht auszuschließen
Gruppe V	Invasives Karzinom

Tabelle 7: Übersicht der *Münchener Nomenklatur II* zur Zytodiagnostik der Zervix in der Gynäkologie (modifiziert nach Wagner, 1990⁶⁴)

Aufgrund der Unklarheit eines zytologischen Befundes der Gruppe III, bei welchem nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich um einen bösartigen Befund handelt, wurden die Patientinnen dieser Gruppe in einer kleinen Subanalyse noch einmal intensiver analysiert.

3.3.3 HPV-Abstrich

Die HPV-Testung (vor Portioanfärbung mit Essigsäure oder Jodlösung) erfolgte per *digene*[®] Female Swab Specimen Collection Kit (QIAGEN GmbH, Hilden). Die HPV-Abstriche wurden zur Untersuchung an das MVZ, (angegliedert an den LADR-Laborverbund Dr. med. Kramer) Geesthacht, geschickt, wo die HPV-Testung durch den PapilloCheck[®] (Greiner Bio-One GmbH) DNA-Array erfolgte, welcher einen simultanen Nachweis und die Genotypisierung von 24 verschiedenen HPV-Typen (6 Low-risk und 28 High-risk) erlaubt⁶⁵.

3.3.4 Kolposkopie

Die kolposkopische Untersuchung wurde mit einem digitalen 3MVS LED Kolposkop der Firma Leisegang mit integrierter Kamera, einem Vergrößerungswechsler für 3,75 / 7,5 / 15fache Vergrößerung, Grünfilter,

konvergente Optik mit Strahlengängen in einem Arbeitsabstand von 300 mm und Beleuchtungsstärke zwischen 45.000 und 52.000 Lux durchgeführt.



Abbildung 5: gynäkologischer Stuhl mit Kolposkop der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik des UKSH, Campus Lübeck



Abbildung 6: 3 MVS LED *Leisegang* Kolposkop

Die Transformationszone der Patientin musste gut (TZ 1) oder teilweise (TZ 2) einsehbar sein. Eine Kolposkopie bei nicht-einsehbarer Transformationszone (TZ 3) gilt nach den RIO 2011 Kriterien als nicht adäquat auswertbar und galt somit in diesem Kollektiv als Ausschlusskriterium.

Für die Essiganfärbung der Portio zur erweiterten kolposkopischen Diagnostik wurde eine 5%ige Essiglösung (Eigenherstellung Apotheke UKSH) verwendet, die Jodfärbung erfolgte mit einer Jodlösung (2,5% Jod, 2,5 % Kaliumjodid; Jodtinktur „Hetterich“, Madaus GmbH, Köln).

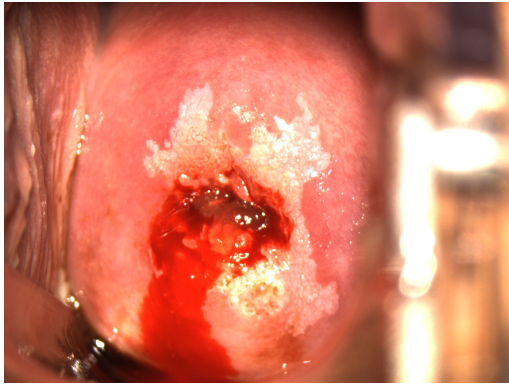


Abbildung 7: 7,5 fache Vergrößerung der Portio nach Essiganfärbung, aufgenommen mit digitalem 3MVS LED Kolposkop der Firma Leisegang

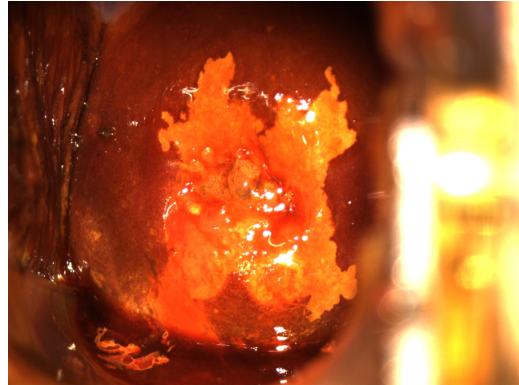


Abbildung 8: 7,5 fache Vergrößerung der Portio nach Jodanfärbung, aufgenommen mit digitalem 3MVS LED Kolposkop der Firma Leisegang

3.3.5 Histologie (Portio Biopsie)

In auffälligen Arealen (atypische Portioveränderungen, auffällige Anfärbungen) wurden mit einer Probeexzisionszange (PE-Zange) Biopsien aus den auffälligen Bezirken entnommen. Hinterher erfolgte eine Desinfektion der vaginalen Entnahmestellen mit einer 36%igen Policresulen Vaginallösung Albothyl® Konzentrat (TAKEDA GmbH). Die Probeentnahmen wurden in 4,5%iger Formaldehydlösung (BÜFA Chemikalien GmbH, Hude) konserviert und an das Institut für Pathologie des UKSH übermittelt, wo die Probeentnahmen aufgearbeitet, histologisch untersucht und ausgewertet wurden.

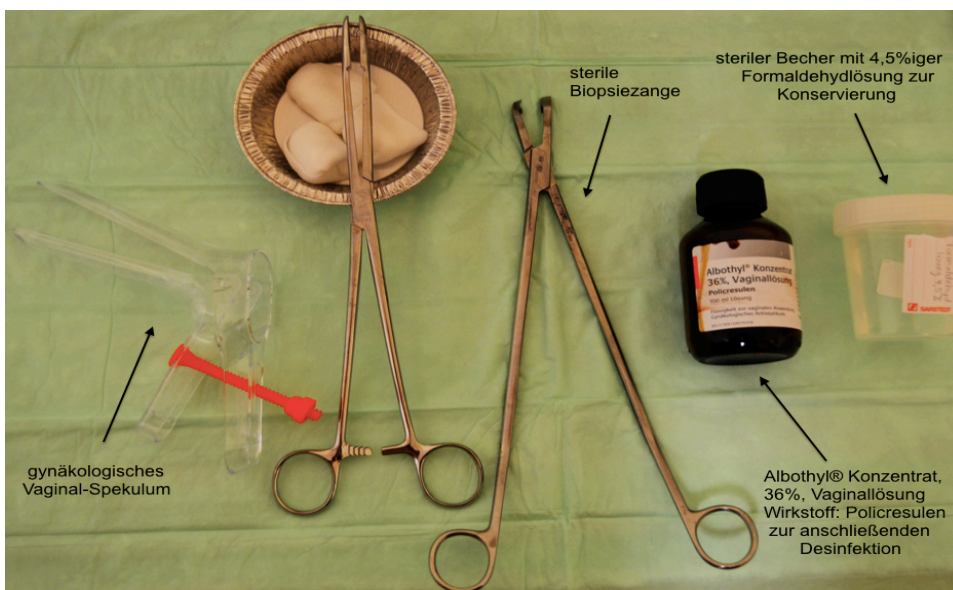


Abbildung 9: Materialien einer Portiobiopsie

3.3.6 Konisation

Die Konisation bei auffälligen histologischen Ergebnissen oder nicht/teilweise einsehbarer Transformationszone erfolgte in den Operationssälen der Frauenklinik des UKSH Lübeck. Methode der Wahl ist die Gewebeentfernung mittels einer elektro-chirurgischen Schlinge (LLETZ = Large Loop Excision of the Transformation Zone, oder LEEP = Loop Electrical Excision Procedure). Die elektrischen Schlingen sind in verschiedenen Größen vorhanden. Vereinzelt wird eine Messerkonisation durchgeführt.



Abbildung 10: Wolfram Drahtschlingenelektroden in verschiedenen Größen

Nach Durchführung einer Essigprobe mit 5%iger Essiglösung (Eigenherstellung Apotheke UKSH) und der Schillerschen Jodprobe mit einer Jodlösung (2,5% Jod, 2,5% Kaliumjodid; Jodtinktur „Hetterich“, Madaus GmbH, Köln) wurden die Patientinnen in Steinschnittlage unter Vollnarkose ambulant operiert und konnten in der Regel nach vier Stunden Überwachungszeit auf einer gynäkologischen Station am gleichen Tag das Krankenhaus verlassen. Im Institut für Pathologie wurde der in Formaldehydlösung konservierte Konus histopathologisch aufgearbeitet und unter dem Mikroskop befundet.

Der entnommene Konus wird in der Regel zur allgemeinen Orientierung bereits vom Operateur mittels eines Fadens bei 12 Uhr (ausgehend von der Mitte der vorderen Muttermundslippe) markiert. Das Präparat wird nach Wasserentzug in Paraffin eingebettet. Die segmentale Aufarbeitung des Präparats erfolgt nach der sogenannten „Tortentechnik“, wobei dieses im Uhrzeigersinn (bei 12 Uhr

beginnend) in 2-3 mm breite Segmente („Tortenstücke“) aufgeteilt wird, welche wiederum in 2-3 Stufenschnitte pro Segment zerteilt werden (siehe Abbildung 11). Daraus werden mehrere hundert 4 µm breite Schnitte angefertigt und nach Entparaffinierung mittels HE-Färbung eingefärbt. Diese können nun unter dem Mikroskop ausgewertet werden ⁶⁶.

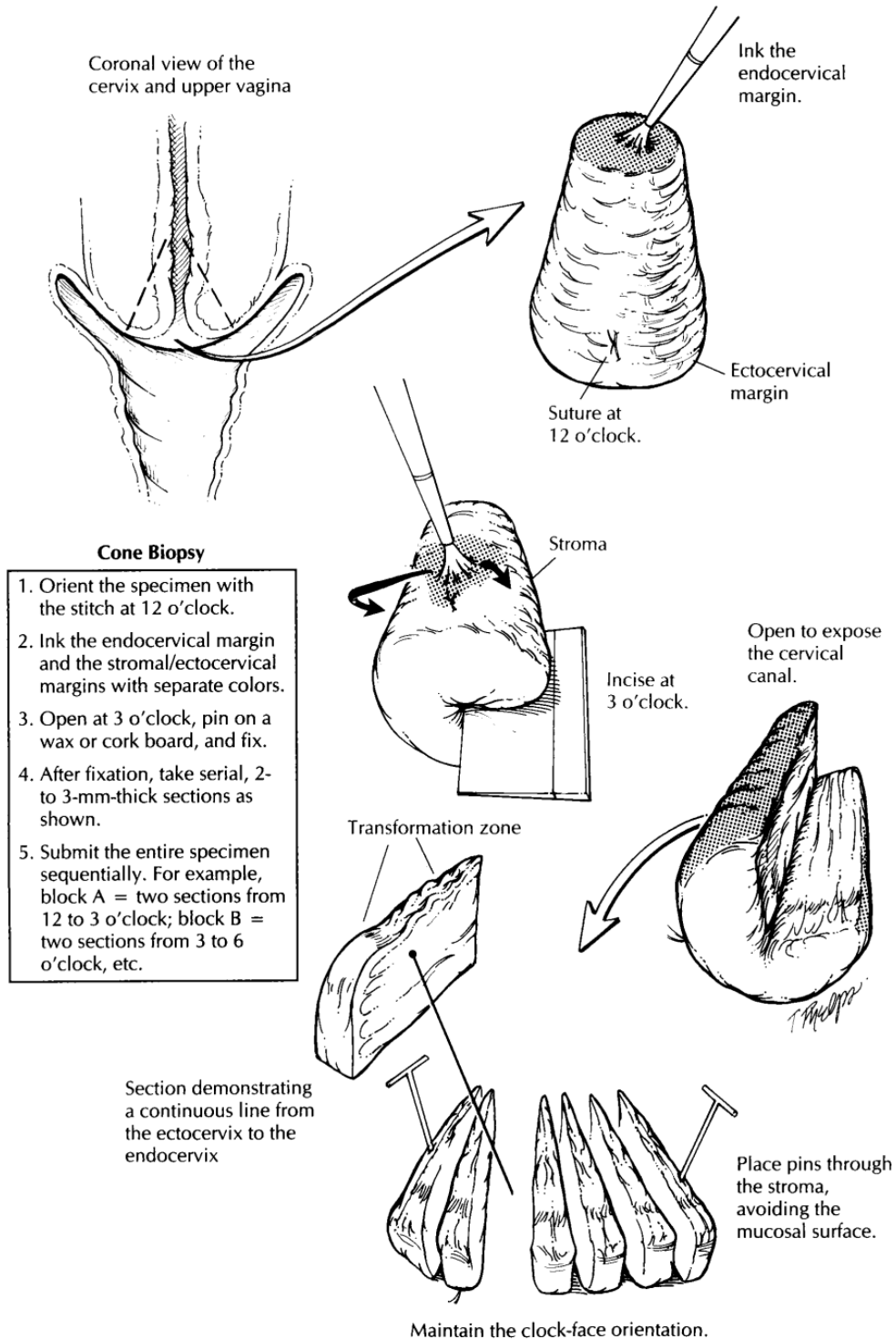


Abbildung 11: Konisation und pathologische Aufarbeitung des Konisats nach Westra et al., 2003 ⁶⁷ (mit freundlicher Druckgenehmigung des Springer Verlags)

3.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien der Studie waren Patientinnen mit Verdacht auf oder histologisch gesicherter genitalen Zeldysplasie der Zervix uteri im Zeitraum 01. Oktober 2009 bis 31. Oktober 2013. Des Weiteren musste der Patientenkontakt, die Untersuchung und die Therapie in der Frauenklinik des UKSH Campus Lübeck stattgefunden haben.

Ausschlaggebend für die Hauptfragestellung der Arbeit war ein vollständiger Datensatz, welcher vor allem diejenigen Patientinnen beinhalten sollte, die eine adäquat durchgeführte detailliert beschriebene Differentialkolposkopie nach den RIO 2011 Kriterien (siehe Kapitel 1.5.4.2, Tabelle 5) erhalten haben. Mindestens aber mussten dabei Aussagen über die Kriterien *Minor Changes* oder *Major Changes* gemacht werden. Bei den Patientinnen wurden dazu jeweils die Befunde ausgewertet, die am weitesten von der Norm abwichen. Hatten Patientinnen also *Minor* und *Major Changes* in der Kolposkopie, wurde nur der Befund *Major Changes* ausgewertet. Zusätzlich waren für Subanalysen ein zytologischer Abstrich und eine histologische Portiobiopsie mit jeweils vorliegendem Ergebnis wichtig. Die ausgewerteten zytologischen Ergebnisse der Pap-Abstriche der Studienpopulation waren in den überwiegenden Fällen die zytologischen Überweisungsbefunde, auf Grund dessen die Patientinnen von ihren niedergelassenen Gynäkologen in die Dysplasiesprechstunde überwiesen worden waren. Bei den Patientinnen, die kein zytologisches Ergebnis vorliegen hatten, wurde der in der Dysplasiesprechstunde (zur erneuten Validierung des externen zytologischen Abstrichs) durchgeführte Pap-Abstrich als Überweisungsbefund angesehen. Die histologischen Befunde basierten auf den in der Dysplasiesprechstunde entnommenen Portiobiopsien der Zervix uteri.

Des Weiteren musste von jeder Patientin eine elektronische oder auf Papier archivierte Akte vorhanden sein, die die anamnestisch erforderlichen Daten, Untersuchungsergebnisse und ggf. Therapieinformationen sowie eine unterschriebene Einwilligung zur Weiterverwendung personenbezogener Daten enthielt. 201 Patientinnen erfüllten diese Kriterien und bildeten somit die Studienpopulation.

3.5 Ethikvotum

Für die vorliegende Arbeit liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der medizinischen Universität zu Lübeck mit dem Aktenzeichen 12-234 vor.

3.6 Datenaufbereitung

Bei der Studie handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie. Zur Datenerhebung und Auswertung wurde eine elektronische Datenbank mit dem Computerprogramm Microsoft® Access aus dem MS Office® Paket erstellt. Das Patientenkollektiv stammt aus dem elektronischen Terminkalender der wöchentlich stattfindenden Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik des UKSH Campus Lübeck. Grundlage der Datenbank war der Untersuchungsbogen der Dysplasiesprechstunde (siehe oben). Die Daten wurden durch Informationen der jeweiligen Patientenakten der gynäkologischen Poliklinik, der stationären Akten und parallel dazu aus der in der Universitätsklinik verwendeten Krankenhaussoftware Agfa HealthCare ORBIS um die allgemeine Anamnese, Pathologie Befunde und OP-Berichte ergänzt und vervollständigt.

Die Patientendaten wurden anonymisiert und mittels Patientencode pseudonymisiert. Es erfolgte kein erneuter Patientenkontakt und keine Anforderung von weiteren Fremdbefunden. Die Datenbank gliedert sich in die drei Hauptkategorien Anamnese, Untersuchung und Therapie. Von den letzten beiden Kategorien konnten mehrfach Fälle pro Patientencode dokumentiert werden, so zum Beispiel durch mehrmalige Untersuchungszeitpunkte oder Operationen.

Zur Auswertung gelangten insgesamt 201 Datensätze, welche vollständige Informationen über eine zytologische, kolposkopische und histologische Untersuchung enthielten. Die Datensätze wurden bezüglich ihrer differentialkolposkopischen Ergebnisse in der Einteilung

- *Minor Changes* (n = 72)
- *Major Changes* (n = 129)

analysiert. Um die kolposkopischen Befunde außerdem histologisch zu kontrollieren, erfolgte in einer Subanalyse zusätzlich eine Auswertung derselben 201 Datensätze entsprechend der histologischen Ergebnisse der Portiobiopsie. Da die klinische Relevanz bei einer CIN 1 und einem Normalbefund / Zervizitis dieselbe ist (Kontrolle), und bei einem CIN 2 / CIN 3 Befund eine engmaschigere Kontrolle bzw. ein therapeutischer Eingriff empfohlen wird, wurden die histologischen Gruppen aufgeteilt in:

- Gruppe 1: Normalbefund (NB) / Zervizitis / CIN 1 (n = 102)
- Gruppe 2: CIN 2+ (n = 99).

Therapie:

Die bei der Konisation von der Pathologie angegebene Tiefe in mm der entfernten Gewebestücke wurde zur besseren Auswertung in Kategorien eingeteilt:

- flach: 0 – 9,9 mm
- mittel: 10 – 19,9 mm
- tief: 20 – 100 mm

3.7 Statistik

Es erfolgte eine Gruppierung der Datensätze in Abhängigkeit der Charakteristika sowie ein statistischer Vergleich der Gruppen bezüglich der genannten Parameter. Die statistische Datenauswertung erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware IBM SPSS® Statistics 22.

Es wurde eine Auswertung für das Gesamtkollektiv sowie für Gruppen und Subgruppen durchgeführt. Für alle Parameter wurden Häufigkeitstabellen erstellt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % ($p \leq 0,05$) festgesetzt. Für die metrischen Größen wurden die Mittelwerte und jeweiligen Standardabweichungen errechnet. Mittels des Mann-Whitney-U-Tests wurden unverbundene Stichproben miteinander verglichen. Die kategorischen Größen konnten mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson bei ausreichender Fallzahl und ansonsten mithilfe des exakten Tests nach Fischer analysiert und verglichen werden. Ob verschiedene Risikofaktoren Einfluss auf pathologische Kolposkopie-Ergebnisse hatten und ob spezielle kolposkopische Parameter im Zusammenhang mit pathologischen Histologie-Ergebnisse standen, wurde durch univariate Einzelprüfungen mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson und dem exakten Tests nach Fischer untersucht, wobei bei signifikanten Ergebnissen oder relevanten Faktoren die Odds Ratio und das 95 % Konfidenzintervall bestimmt wurden. Außerdem wurde eine Regressionsanalyse der einzelnen speziellen kolposkopischen Parameter durchgeführt, um die Unabhängigkeit dieser bezüglich des Histologie-Ergebnisses zu prüfen. Als Referenzkategorie galt ein unauffälliges Histologie-Ergebnis.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtpopulation

In dieser Arbeit wurden 517 Patientinnen eingeschlossen, die in der Zeit vom 01. Oktober 2009 bis 31. Oktober 2013 Patientinnen in der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik des UKSH Campus Lübeck waren.

Bei 201 Patientinnen lagen vollständige Datensätze und detaillierte Ergebnisse einer differentialkolposkopischen Untersuchung vor. Diese analysierten Untersuchungsbefunde waren adäquat nach der Nomenklatur von RIO 2011 klassifiziert. Die Angaben zytologischer und histologischer Befunde komplettierten die Datensätze und bildeten somit die Studienpopulation. Die restlichen Frauen wurden aus den in Abbildung 12 genannten Gründen von der Studie ausgeschlossen.

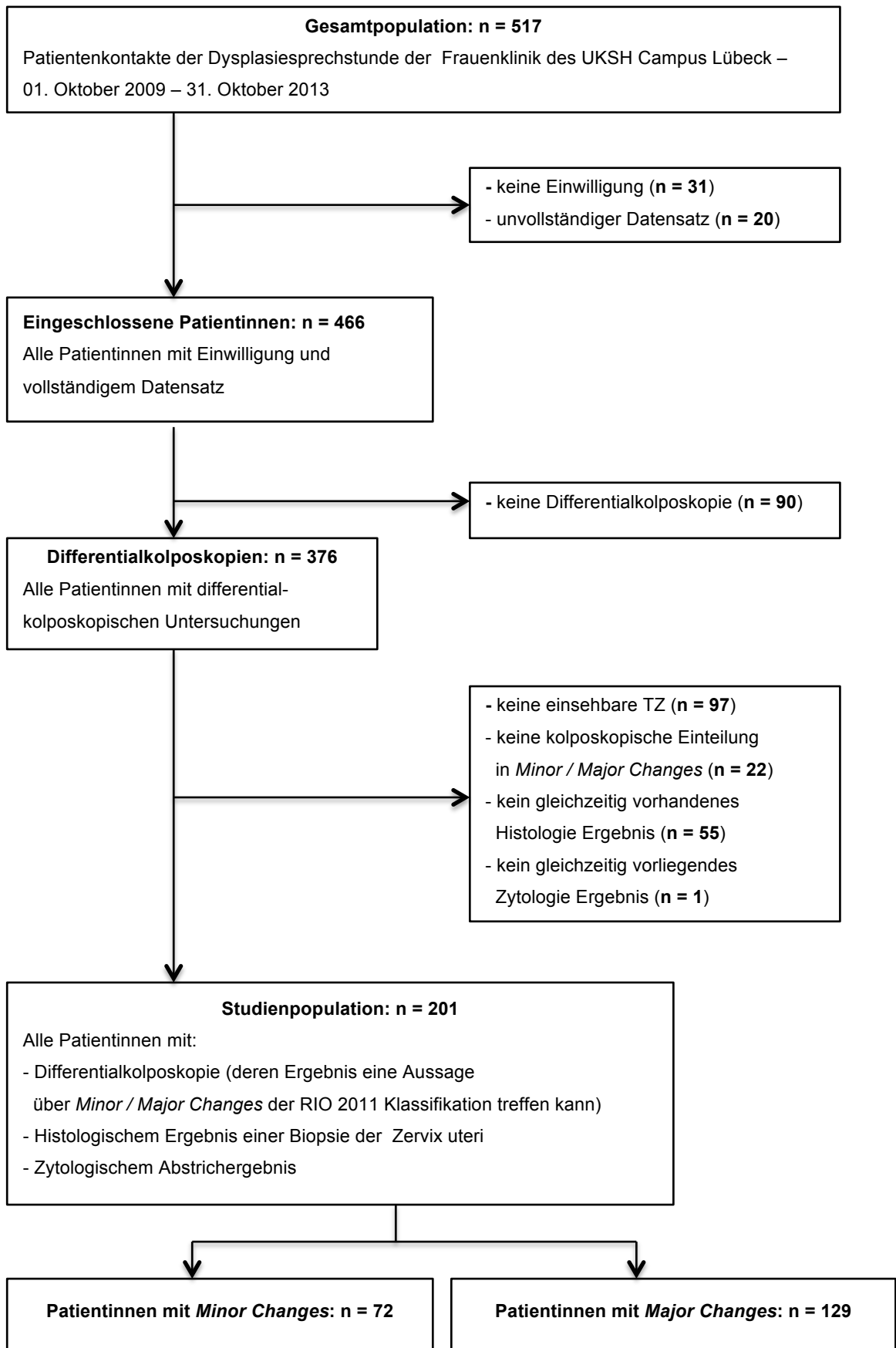


Abbildung 12: Flowchart der Arbeit

4.2 Demographische Variablen des untersuchten Kollektivs

Nachfolgende Tabelle 8 zeigt eine vergleichende Übersicht der wichtigsten Kerndaten des untersuchten Kollektivs. Der Faktor „Nikotinkonsum“ wie auch die „regelmäßige Krebsvorsorge“ zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen *Minor* und *Major Changes* ($p \leq 0,05$).

Studienpopulation n = 201					
	Patientinnen mit <i>Minor Changes</i> n = 72		Patientinnen mit <i>Major Changes</i> n = 129		p
Alter [Jahren] (MW \pm SD)	31,7	7,5	30,6	7,0	
Ethnizität (% / n)					
kaukasisch	93,1	67	97,7	126	0,138
keine Angaben	6,9	5	2,3	3	
Familienstand (% / n)					
ledig	37,5	27	48,8	63	0,121
verheiratet	27,8	20	20,2	26	0,217
geschieden	5,6	4	1,6	2	0,190
keine Angaben	29,2	21	29,5	38	
BMI [kg / m ²] (MW \pm SD)					
60 / 72 der <i>Minor Changes</i>	23,8	6,1			
99 / 129 der <i>Major Changes</i>			23,4	4,0	
Parität (% / n)					
0	25,0	18	28,7	37	0,574
1	23,6	17	32,6	42	0,182
2	19,4	14	14,7	19	0,387
>2	4,2	3	5,4	7	1,000
keine Angaben	27,8	20	18,6	24	
Krebsvorsorge (% / n)					
regelmäßig	54,2	39	36,4	47	0,015*
unregelmäßig	6,9	5	10,1	13	0,456
keine Angaben	38,9	28	53,5	69	
Nikotinkonsum (% / n)	44,4	32	60,5	78	0,029*
Alkoholkonsum (% / n)	---	---	---	---	---
Oraler Ovulationshemmer („Pille“) (% / n)	52,8	38	38,8	50	0,055
Gynäkoonkologische Familienanamnese (% / n)	15,3	11	13,2	17	0,680
HPV Infektion (% / n)	66,7	48	60,5	78	0,383
HPV Impfung (% / n)	6,9	5	2,3	3	0,138

* = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; *** = $p \leq 0,001$

Tabelle 8: Übersicht und Vergleich der Studienpopulation

4.3 Diagnostikverfahren in der Dysplasiesprechstunde

Wie auf Abbildung 12 (Kapitel 4.1) erkennbar, wurden bei den 201 Patientinnen der Studienpopulation in der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik des UKSH Campus Lübeck im Zeitraum Oktober 2009 bis Oktober 2013 Untersuchungen durchgeführt.

Dabei wurden

1. eine **differentialkolposkopische** Untersuchung und
2. eine **zytologische Diagnostik** durchgeführt sowie
3. eine **Gewebeprobe der Portio** entnommen und histologisch untersucht.

4.3.1 Ergebnisse der Differentialkolposkopie im untersuchten Kollektiv

Tabelle 9 zeigt die Auswertung ausgewählter adäquater Befunde der Differentialkolposkopie gemäß der RIO 2011 Klassifikation für Patientinnen mit *Minor Changes* und *Major Changes* der Zervix uteri.

Die Häufigkeitsverteilung der untersuchten Parameter zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Studienpopulation n = 201					
Definierte kolposkopische Merkmale der <i>Minor Changes</i>	Patientinnen mit <i>Minor Changes</i> n = 72		Definierte kolposkopische Merkmale der <i>Major Changes</i>	Patientinnen mit <i>Major Changes</i> n = 129	
	%	n		%	n
T 1	72,2	52	T 1	65,1	84
T 2	20,8	15	T 2	13,2	17
Milde Essigreaktion	93,1	67	Intensive Essigreaktion	74,4	96
Zarte Leukoplakie	15,3	11	Grobe Leukoplakie	14,7	19
Zarte Punktierung	18,1	13	Grobe Punktierung	14,0	18
Zartes Mosaik	45,8	33	Grobes Mosaik	31,0	40
			Ridge Sign	4,7	6
			Scharfe Grenzen	15,5	20
			Atypische Gefäße	10,9	14

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung definierter kolposkopischer Merkmale gemäß der RIO 2011 Klassifikation in der Studienpopulation

4.3.2 Zytologische Ergebnisse nach Pap-Abstrichentnahme im untersuchten Kollektiv

Die nachfolgende Abbildung 13 gibt die Häufigkeitsverteilung der zytologischen Ergebnisse des Patientenkollektivs wieder. Mit 56,7 % (n = 114) war ein Pap-Abstrich der Gruppe IIIId das häufigste Ergebnis. Bei 31,8 % (n = 64) der Frauen zeigten sich Zellen der Gruppe IVa. 89,1 % (57 / 64) dieser Patientinnen mit einem Pap IVa Abstrich hatten *Major Changes* in der Kolposkopie.

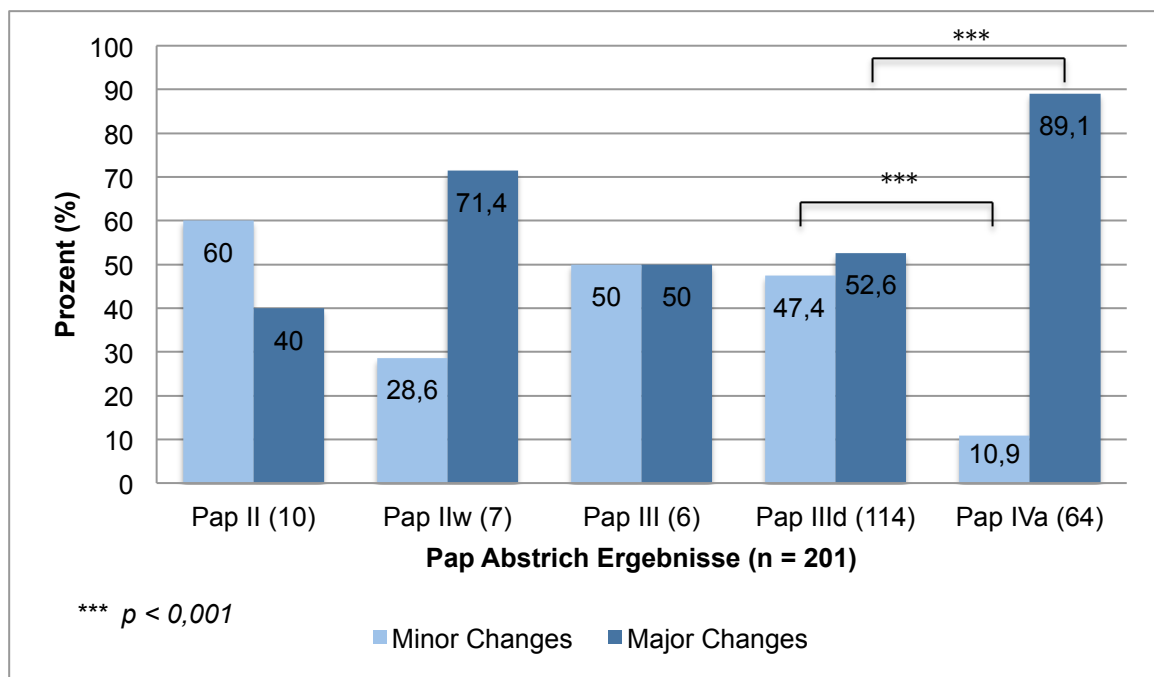


Abbildung 13: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der *Minor* und *Major Changes* in der Kolposkopie aufgetragen nach den jeweiligen Gruppen der Pap Abstrich Ergebnisse

4.3.2.1 Analyse der Patientinnen mit Pap III

Bei 6 Patientinnen des Kollektivs ließ sich zytologisch ein Pap-Abstrich der Gruppe III nachweisen. In 80 % (n = 5) der Fälle mit einem solchen Befund wurde histologisch eine CIN 3 nachgewiesen, wobei bei 60 % (3 / 5) dieser Frauen kolposkopisch *Major Changes* nachweisbar waren. Bei der anderen Patientin wurden in der Kolposkopie *Minor Changes* detektiert; die Portiobiopsie ergab einen Normalbefund.

4.3.3 Histologische Ergebnisse nach Biopsie der Zervix uteri

In Abbildung 14 ist die Häufigkeitsverteilung der histologischen Ergebnisse der Portiobiopsien dargestellt. Das in 31,3 % (n = 63) der Fälle am häufigsten nachgewiesene histologische Ergebnis ergab eine CIN 3 Läsion. 81 % (51 / 63) der Patientinnen mit einer nachgewiesenen CIN 3 Läsion hatten *Major Changes* in der Kolposkopie.

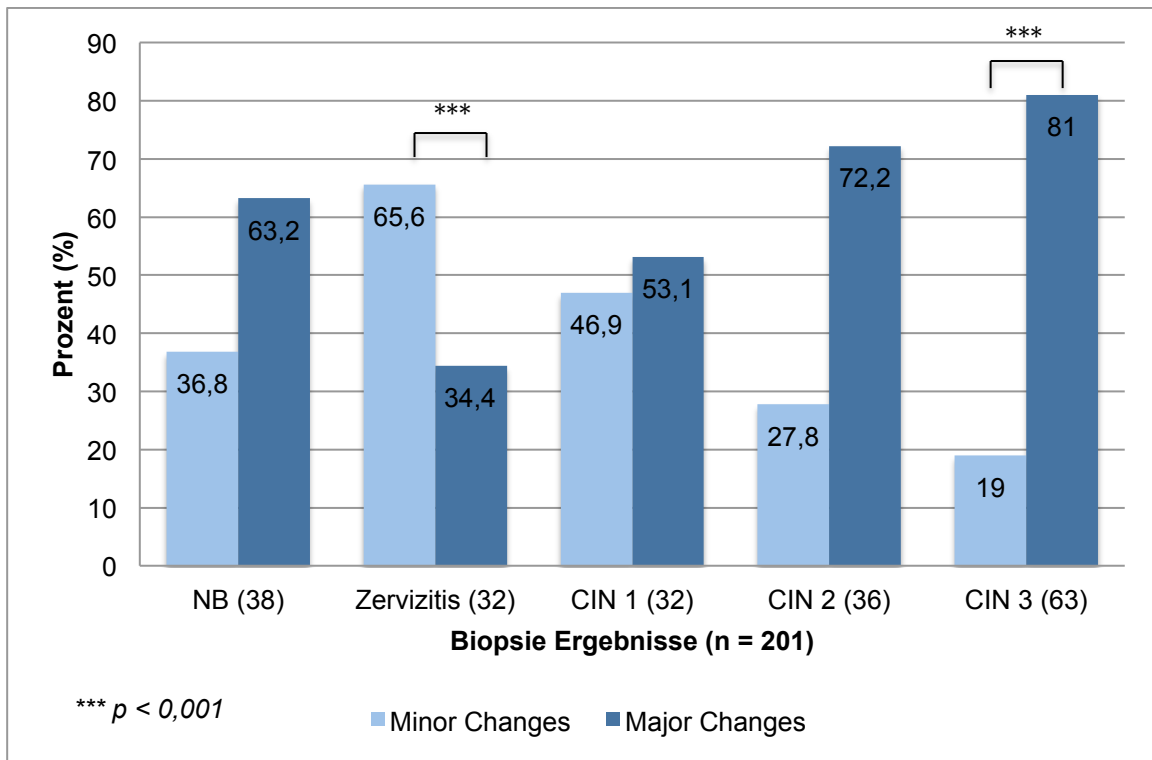


Abbildung 14: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der *Minor* und *Major Changes* in der Kolposkopie aufgetragen nach den einzelnen Biopsie Ergebnissen

Aufgetragen nach den zwei zu untersuchenden Biopsie Gruppen (Normalbefund / Zervizitis / CIN 1 (n = 102) und CIN 2+ (n = 99)), ist in Abbildung 15 zu erkennen, dass bei Patientinnen der CIN 2+ Gruppe signifikant häufiger *Major Changes* in der Kolposkopie im Vergleich zur anderen Gruppe nachgewiesen werden können ($p \leq 0,001$). Darüber hinaus kann aus den Ergebnissen abgeleitet werden, dass bei Frauen mit normalen / leicht dysplastischen Befunden signifikant häufiger *Minor Changes* detektierbar sind als in der CIN 2+ Gruppe ($p \leq 0,001$).

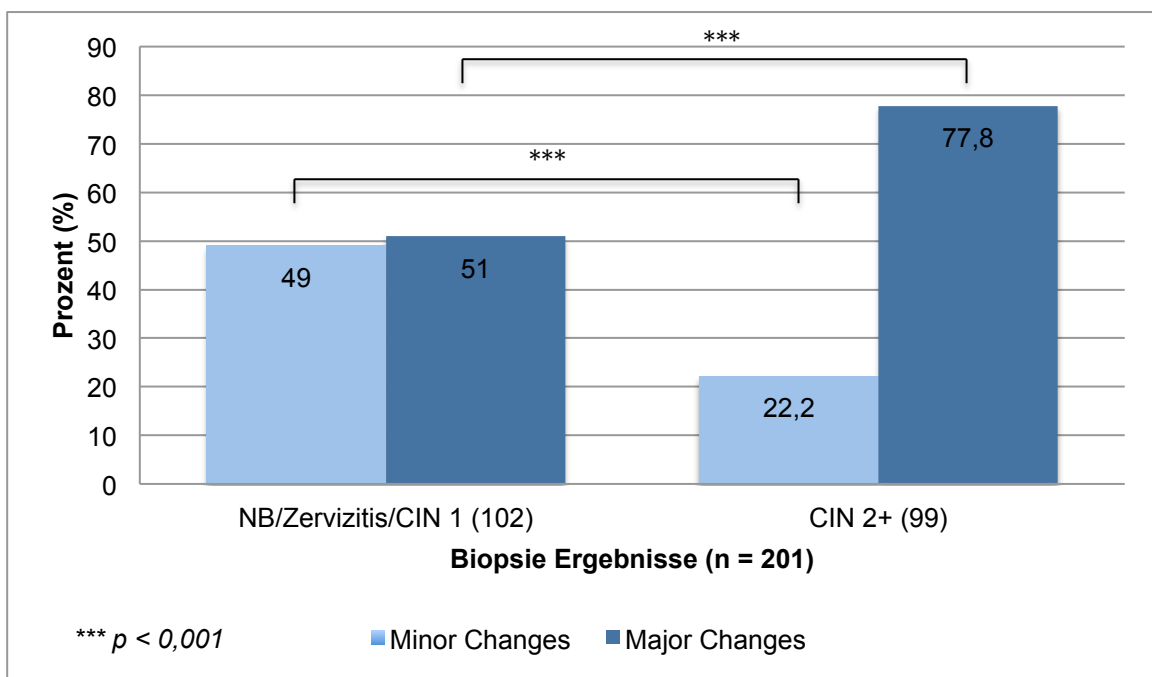


Abbildung 15: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der *Minor* und *Major Changes* in der Kolposkopie aufgetragen nach den jeweiligen Biopsie Gruppen

4.4 Risikofaktoren für die Entstehung einer höhergradigen zervikalen intraepithelialen Dysplasie

Die Studienpopulation wurde hinsichtlich der *Minor* und *Major Changes* an der Zervix uteri auf bereits bekannte und in unserem Kollektiv z.T. signifikant vorkommende Risikofaktoren untersucht, die eine höhergradige zervikale intraepitheliale Dysplasie (CIN 2+) begünstigen.

Bei Patientinnen mit vorliegendem Nikotinkonsum betrug die Odds Ratio (OR) *Major Changes* zu entwickeln 1,91 (95 % KI 1,07 – 3,43).

Die restlichen Parameter zeigten keine signifikant auffälligen Werte (siehe Tabelle 10).

Studienpopulation: n = 201				
	Patientinnen mit <i>Minor Changes</i> (n = 72)	Patientinnen mit <i>Major Changes</i> (n = 129)		
Risikofaktoren	% (n)	% (n)	OR (95 % KI)	p
Nikotin	44,4 (32)	60,5 (78)	1,91 (1,07 – 3,43)	0,029*
orale Ovulationshemmer	52,8 (38)	38,8 (50)	0,57 (0,32 – 1,01)	0,055
Multiparität (1 – 4 Kinder geb.)	47,2 (34)	52,7 (68)	1,25 (0,70 – 2,22)	0,455
HPV Infektion	66,7 (48)	60,5 (78)	0,77 (0,42 – 1,40)	0,383
HPV Impfung	6,9 (5)	2,3 (3)	0,32 (0,07 – 1,38)	0,138
pos. gynäko-onkologische Familienanamnese	15,3 (11)	13,2 (17)	0,84 (0,37 – 1,91)	0,680

* = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; *** = $p \leq 0,001$

Tabelle 10: Definierte Risikofaktoren für *Minor* und *Major Changes* an der Zervix uteri

4.5 Subanalyse der kolposkopischen *Minor* und *Major Changes* und der Pap-Abstrich Befunde in Bezug auf die histologischen Ergebnisse

Im weiteren Verlauf wurden die differentialkolposkopischen Ergebnisse der Studienpopulation (n = 201) und die zytologischen Befunde in Bezug auf die histologischen Befunde näher betrachtet.

4.5.1 Analyse definierter kolposkopischer Befunde in Bezug auf die histologischen Ergebnisse

Um herauszufinden, ob zwangsläufige kolposkopische Veränderungen bei histologisch diagnostizierter schwerer dysplastischer Veränderung der Zervix uteri existieren, wurden die einzelnen kolposkopischen Befundparameter der *Minor* und *Major Changes* entsprechend der RIO 2011 Klassifikation (siehe Kapitel 1.5.4.2, Tabelle 5) hinsichtlich der histologischen Ergebnisse der Portiobiopsien analysiert und ermittelt, ob ein erhöhtes Risiko besteht, bei einzelnen kolposkopischen Parametern eine histologische CIN 2+ Veränderung zu entwickeln:

- *Minor Changes*: milde Essigreaktion, zarte Leukoplakie, zarte Punktierung, zartes Mosaik
- *Major Changes*: intensive Essigreaktion, grobe Leukoplakie, grobe Punktierung, grobes Mosaik, Ridge Sign, scharfe Grenzen und atypische Gefäße

Die allgemeinen kolposkopischen Untersuchungsbefunde *Minor Changes* kamen signifikant häufiger in Gruppe 1 (NB / Zervizitis / CIN 1) als in Gruppe 2 (CIN 2+) ($p \leq 0,001$; OR 0,30; 95 % KI 0,16 – 0,55) vor. Im Gegensatz dazu traten *Major Changes* signifikant häufiger bei CIN 2+ Veränderungen auf als in Gruppe 1 ($p \leq 0,001$; OR 3,37; 95 % KI 1,82 – 6,21).

In der Analyse der speziellen kolposkopischen Parameter kamen *grobe Punktierung* ($p \leq 0,001$; OR 9,64; 95 % KI 2,15 – 43,13) und *grobtes Mosaik* ($p \leq 0,001$; OR 4,00; 95 % KI 1,83 – 8,73) jeweils signifikant häufiger in Gruppe 2 als in Gruppe 1 vor. Des Weiteren war die *intensive Essigreaktion* in der Testgruppe CIN 2+ ebenfalls signifikant häufiger festzustellen als in Gruppe 1

($p \leq 0,05$; OR 1,86; 95 % KI 1,06 – 3,26). Eine *milde Essigreaktion* kam in Gruppe 1 signifikant häufiger vor als in Gruppe 2 ($p \leq 0,01$; OR 0,45; 95 % 0,26 – 0,80). Bei allen anderen Untersuchungsparametern war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar (siehe Tabelle 11).

Studienpopulation n = 201					
Kolposkopische Parameter gemäß der RIO 2011 Klassifikation		Gruppe 1 NB/ Zerv./CIN 1 (n = 102)	Gruppe 2 CIN 2+ (n = 99)	OR (95 % KI)	p
		% (n)	% (n)		
Minor Changes	Milde Essigreaktion	55,9 (57)	36,4 (36)	0,45 (0,26 – 0,80)	0,006**
	Zarte Leukoplakie	9,8 (10)	11,1 (11)	1,15 (0,47 – 2,84)	0,762
	Zarte Punktierung	11,8 (12)	18,2 (18)	1,67 (0,76 – 3,67)	0,202
	Zartes Mosaik	31,4 (32)	28,3 (28)	0,86 (0,47 – 1,58)	0,632
	Minor Changes	49,0 (50)	22,2 (22)	0,30 (0,16 – 0,55)	0,000***
Major Changes	Intensive Essigreaktion	40,2 (41)	55,6 (55)	1,86 (1,06 – 3,26)	0,029*
	Grobe Leukoplakie	8,8 (9)	10,1 (10)	1,16 (0,45 – 2,99)	0,757
	Grobe Punktierung	2,0 (2)	16,2 (6)	9,64 (2,15 – 43,13)	0,000***
	Grobes Mosaik	9,8 (10)	30,3 (30)	4,00 (1,83 – 8,73)	0,000***
	Ridge Sign	2,9 (3)	3,0 (3)	1,03 (0,20 – 5,24)	1,000
	Scharfe Grenzen	8,8 (9)	11,1 (11)	1,29 (0,51 – 3,27)	0,588
	Atypische Gefäße	3,9 (4)	10,1 (10)	2,75 (0,83 – 9,09)	0,085
Major Changes	51,0 (52)	77,8 (77)	3,37 (1,82 – 6,21)	0,000***	

* = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; *** = $p \leq 0,001$

Tabelle 11: Analyse einzelner differentialkolposkopischer Parameter gemäß der RIO 2011 Klassifikation (Signifikanz und Quotenverhältnisse wurden für Gruppe 2 (CIN 2+) in Bezug auf Gruppe 1 (NB / Zerv. / CIN 1) berechnet)

Die Sensitivität der Differentialkolposkopie eine CIN 2+ zu detektieren betrug 0,77 und die Spezifität 0,49. Der positive prädiktive Wert wurde mit 0,60 berechnet und der negative prädiktive Wert lag bei 0,69.

Um die Analyse der kolposkopischen prädiktiven Parameter einer dysplastischen Veränderung der Zervix uteri zu spezifizieren, wurde eine binär logistische Regressionsanalyse der *Major Changes* Parameter hinsichtlich der Biopsie Gruppen durchgeführt. Signifikante p – Werte wurden bei den Parametern *grobe Punktierung* und *grobes Mosaik* ($p \leq 0,01$) gefunden (siehe Tabelle 12).

	Koeffizient (β)	Standardfehler	Wald χ^2	p	OR	95 % KI
Int. Essigreaktion	0,40	0,32	1,57	0,210	1,49	0,80 – 2,77
Grobe Leukoplakie	-0,14	0,54	0,07	0,789	0,87	0,30 – 2,48
Grobe Punktierung	2,03	0,79	6,70	0,010**	7,62	1,64 – 35,46
Grobes Mosaik	1,16	0,42	7,60	0,006**	3,18	1,40 – 7,22
Ridge Sign	-0,22	0,89	0,06	0,805	0,80	0,14 – 4,56
Scharfe Grenzen	0,17	0,51	0,11	0,742	1,18	0,43 – 3,23
Atypische Gefäße	0,69	0,65	1,11	0,293	1,99	0,55 – 7,13

* = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; *** = $p \leq 0,001$

Tabelle 12: Binär logistische Regressionsanalyse

4.5.2 Analyse der Pap-Abstrich Befunde in Bezug auf die histologischen Ergebnisse

Nachfolgende Tabelle 13 zeigt die ermittelten p – Werte und Odds Ratios für die analysierten histologischen Gruppen hinsichtlich der zytologischen Vorbefunde.

Ein Pap III d kam signifikant häufiger bei normalen Befunden und leichtgradigen dysplastischen Veränderungen (NB / Zervizitis / CIN) vor ($p \leq 0,001$; OR 0,26; 95 % KI 0,14 – 0,46). Ein Pap-Abstrich der Gruppe IV a trat signifikant häufiger bei Patientinnen mit höhergradigen dysplastischen Veränderungen (CIN 2+) auf ($p \leq 0,001$; OR 5,68; 95 % KI 2,89 – 11,16). Ein Pap II hingegen wurde signifikant häufiger in Gruppe 1 gefunden ($p \leq 0,05$; OR 0,11; 95 % KI 0,01 – 0,85).

Studienpopulation n = 201				
Pap	Gruppe 1	Gruppe 2	OR (95 % KI)	p
	NB/Zerv./CIN 1 (n = 102)	CIN 2+ (n = 99)		
	% (n)	% (n)		
II	8,8 (9)	1,0 (1)	0,11 (0,01 – 0,85)	0,019*
IIw	2,9 (3)	4,0 (4)	1,39 (0,30 – 6,37)	0,718
III	1,0 (1)	5,1 (5)	5,37 (0,62 – 46,83)	0,115
III d	72,5 (74)	40,4 (40)	0,26 (0,14 – 0,46)	0,000***
IVa	14,7 (15)	49,5 (49)	5,68 (2,89 – 11,16)	0,000***

* = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; *** = $p \leq 0,001$

Tabelle 13: Analyse der Pap-Abstrich Befunde im histologischen Gruppenvergleich (Signifikanz und Quotenverhältnisse wurden für Gruppe 2 (CIN 2+) in Bezug auf Gruppe 1 (NB / Zerv. / CIN 1) berechnet)

Da die zytologischen Ergebnisse der Pap-Abstriche der Gruppen III d und IVa bezüglich der Histologie signifikant waren, wurde für diese die Sensitivität und Spezifität bestimmt. Wird ein Pap III d als Hinweis für eine unauffällige Histologie / leicht dysplastische Veränderung (NB, Zervizitis, CIN 1) und einen Pap IVa als Hinweis auf eine auffällige Histologie (CIN 2+) gewertet, betrug die Sensitivität des Pap-Abstrichs 0,49 und die Spezifität 0,85. Der positive prädiktive Wert betrug 0,77 und der negative prädiktive Wert 0,64.

4.6 Analyse der Pap-Abstrich Befunde in Bezug auf die kolposkopischen *Minor* und *Major Changes*

Tabelle 14 zeigt die ermittelten p – Werte und Odds Ratios für die analysierten Gruppen *Minor* und *Major Changes* hinsichtlich der zytologischen Vorbefunde.

Hierbei kamen zytologische Pap III d Ergebnisse signifikant häufiger bei *Minor Changes* als bei Veränderungen der Klasse *Major Changes* ($p \leq 0,001$; OR 0,29; 95 % KI 0,15 – 0,55) vor. Umgekehrt verhielt es sich bei Pap-Abstrichen mit IVa Ergebnis, welche signifikant häufiger bei kolposkopischen *Major Changes* der Portio auftraten ($p \leq 0,001$; OR 7,35; 95 % KI 3,13 – 17,26).

Studienpopulation n = 201				
Pap	Patientinnen mit	Patientinnen mit	OR (95 % KI)	p
	<i>Minor Changes</i> (n = 72)	<i>Major Changes</i> (n = 129)		
	% (n)	% (n)		
II	8,3 (6)	3,1 (4)	0,35 (0,10 – 1,29)	0,172
IIw	2,8 (2)	3,9 (5)	1,41 (0,27 – 7,47)	1,000
III	4,2 (3)	2,3 (3)	0,55 (0,19 – 2,79)	0,669
IIId	75,0 (54)	46,5 (60)	0,29 (0,15 – 0,55)	0,000***
IVa	9,7 (7)	44,2 (57)	7,35 (3,13 – 17,26)	0,000***

* = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; *** = $p \leq 0,001$

Tabelle 14: Analyse der Pap-Abstrich Befunde im den kolposkopischen Gruppen *Minor* / *Major Changes* (Signifikanz und Quotenverhältnisse wurden für die Gruppe *Major Changes* in Bezug auf die Gruppe *Minor Changes* berechnet)

4.7 Therapie

Wie im Flowchart der Abbildung 16 beschrieben, war die am häufigsten durchgeführte therapeutische Maßnahme die elektronische Schlingenkonisation (75 / 81).

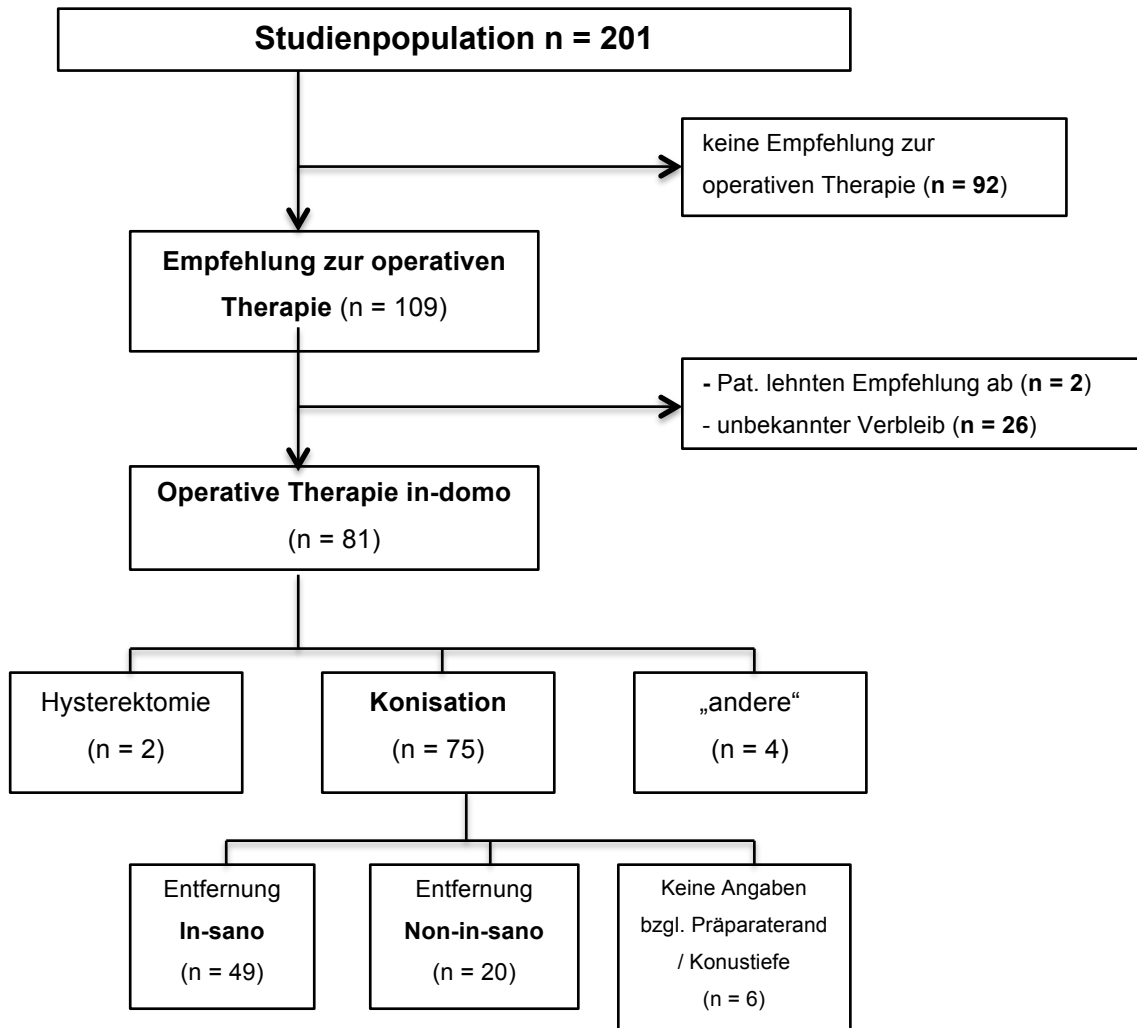


Abbildung 16: Empfohlene und durchgeführte operative Therapien der Studienpopulation (n = 201)

4.7.1 Histologische Ergebnisse der Konisationen

Von den 75 durchgeführten Konisationen hatten 21,3 % (n = 16) der Patientinnen *Minor Changes* in der Kolposkopie mit histologisch auffälligen Ergebnissen der Portiobiopsie. 78,7 % (n = 59) der Frauen zeigten in der Kolposkopie *Major Changes*.

Von den 75 durchgeführten Konisationen waren in 77,3 % (n = 58) der entfernten Konisate das histologische Ergebnis einer CIN 3 nachweisbar (siehe Tabelle 15).

Histologiebefund	Konisationen Gesamt (n = 75)		<i>Minor Changes</i> (n = 16; 21,3 % aller Konisationen)		<i>Major Changes</i> (n = 59; 78,7 % aller Konisationen)	
	%	n	%	n	%	n
Normalbefund	2,7	2	6,3	1	1,7	1
Zervizitis	0,0	0	0,0	0	0,0	0
CIN 1	5,3	4	12,5	2	3,4	2
CIN 2	13,3	10	0,0	0	16,9	10
CIN 3	77,3	58	81,3	13	76,3	45
Zervixkarzinom	1,3	1	0,0	0	1,7	1

Tabelle 15: Histologische Ergebnisse der Konisationen (n Gesamt = 75) mit Häufigkeitsangaben zu Patientinnen mit *Minor* und *Major Changes* in der Differentialkolposkopie

4.7.2 Einfluss der Konisationstiefe auf eine in-sano Resektion des dysplastischen Gewebes

Bei 92,0 % (n = 69) der Konisationen lagen Angaben zur Konusgröße und den Resektionsrändern vor. In 71,0 % (n = 49) dieser Konisationen waren die Geweberänder frei von dysplastischem Gewebe, 29,0 % (n = 20) der Konisationen wurden non-in-sano reseziert (siehe Abbildung 16). Wie in Abbildung 17 zu erkennen, konnte festgestellt werden, dass bei einer Konustiefe ab 20 mm die in-sano Resektionsrate bei 100 % lag. Eine Resektionstiefe von 10 – 19,9 mm hatte eine in-sano Erfolgsrate von 73,0 %.

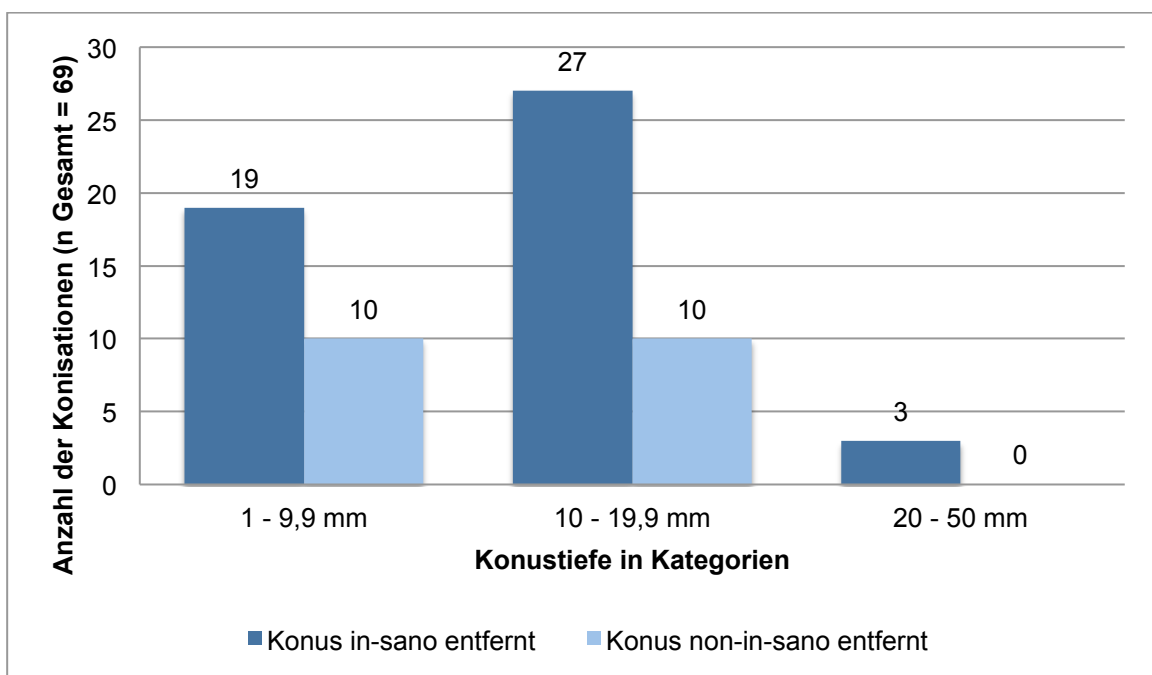


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der Entfernung des dysplastischen Gewebes in-sano oder non-in-sano (n Gesamt = 69)

5 Beantwortung der Fragestellung

1. Welche kolposkopischen *Major Changes* der RIO 2011 Nomenklatur können in diesem Kollektiv am häufigsten detektiert werden?

In diesem Kollektiv können bei 64,2 % (n = 129) der Patientinnen *Major Changes* in der Kolposkopie festgestellt werden. In 74,4 % (n = 96) dieser Fälle stellt sich am häufigsten eine *intensive Essigreaktion* gefolgt von einem *groben Mosaik* bei 31 % (n = 40) der Untersuchungen dar. Ein *Ridge Sign* kommt nur bei 4,7 % (n = 6) der Patientinnen mit *Major Changes* vor. Bei 82,9 % (n = 107) der Frauen mit *Major Changes* sind in der Kolposkopie mehr als nur ein Merkmal zu finden.

2. Können die beschriebenen *Major Change* Merkmale als kolposkopische Prädiktoren einer höhergradigen zervikalen Läsion (CIN 2+) dienen und sind diese als untereinander gleichwertig anzusehen?

Im untersuchten Patientenkollektiv können die kolposkopischen *Major Changes* Parameter *grobe Punktierung*, *grobes Mosaik* und *intensive Essigreaktion* signifikant häufiger bei Patientinnen detektiert werden, die histologische CIN 2+ Veränderungen der zervikalen Portio haben als bei Frauen aus der Kontrollgruppe (Normalbefund / Zervizitis / CIN 1). Hierbei treten die beiden erstgenannten Phänomene in der Gruppe CIN 2+ sehr hoch signifikant gegenüber der Kontrollgruppe ($p \leq 0,001$) und der letztgenannte Befund signifikant gegenüber der Kontrollgruppe ($p \leq 0,05$) auf.

Des Weiteren besteht bei Frauen mit einer kolposkopisch diagnostizierten *groben Punktierung* eine 9,64fache (95 % KI 2,15 – 43,13) erhöhte Chance eine histologische CIN 2+ Veränderung der Zervix uteri zu haben als ein histologisch unauffälliges Ergebnis. Beim Auftreten eines *groben Mosaiks* beträgt die Chancenwahrscheinlichkeit einer auffälligen Histologie (CIN 2+) das 4,00fache (95 % KI 1,83 – 8,73), bei einer *intensiven Essigreaktion* das 1,86fache (95 % KI 1,06 – 3,26).

Somit können in unserem Kollektiv die Untersuchungsergebnisse *grobe Punktierung*, *grobes Mosaik* und *intensive Essigreaktion* als kolposkopisch diagnostizierbare prädiktive Merkmale einer CIN 2+ Läsion gelten.

Bei den Merkmalen *scharfe Grenzen*, *grobe Leukoplakie* und *Ridge Sign* sind hingegen keine Unterschiede zwischen den histologischen Gruppen nachweisbar und somit in unserem Kollektiv als nicht aussagekräftig hinsichtlich der Detektion einer CIN 2+ Veränderung anzusehen.

3. Decken sich die zytologischen Ergebnisse mit den klinischen Untersuchungsbefunden?

Zytologische Pap III/IV Befunde kamen in unserem Kollektiv signifikant häufiger bei Patientinnen mit *Minor Changes* als bei Frauen mit *Major Changes* ($p \leq 0,001$) vor. Umgekehrt verhielt es sich bei Pap-Abstrichen mit IVa Ergebnis, welche signifikant häufiger bei kolposkopischen *Major Changes* der zervikalen Portio auftraten ($p \leq 0,001$). Da ein zytologischer III/IV Abstrich ein Hinweis auf eine leichtgradige und eine IVa Zytologie für eine höhergradige zervikale Läsion spricht, decken sich die klinischen Untersuchungsbefunde mit den zytologischen Ergebnissen.

4. Wurden Vorsorgeuntersuchungen regelmäßig wahrgenommen?

In dem Kollektiv konnten nur von 51,7 % ($n = 104$) der Frauen Angaben zur regelmäßigen oder unregelmäßigen Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen gewonnen werden. Davon gaben 82,7 % ($n = 86$) der Patientinnen an, regelmäßig an der Krebsvorsorgeuntersuchung teilzunehmen. Patientinnen mit Angaben zu unregelmäßiger Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen hatten häufiger *Major Changes* der Zervix uteri als kolposkopische *Minor Changes* (13 vs. 5).

5. Welche Rolle spielen Risikofaktoren wie eine HPV Infektion, Nikotinabusus, die Langzeiteinnahme von Ovulationshemmern, Multiparität, Alkoholabusus, eine positive gynäkoonkologische Familienanamnese oder protektive Faktoren wie eine Impfung gegen HPV in der Anamnese der untersuchten Patientinnen?

In unserer Analyse der Risikofaktoren wird ein Nikotinabusus signifikant häufiger bei Patientinnen mit *Major Changes* der Portio angegeben als bei Frauen mit *Minor Changes* ($p \leq 0,05$). Bei allen anderen Risikofaktoren sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientinnen mit kolposkopischen *Minor* oder *Major Changes* nachzuweisen.

4,0 % (n = 8) der Frauen des untersuchten Kollektivs haben eine Impfung gegen HPV erhalten. Es kann kein signifikanter Unterschied zwischen den kolposkopischen *Minor* und *Major Changes* Gruppen ermittelt werden.

6. Hat die Konisationstiefe Einfluss auf eine in-sano Resektion des dysplastischen Gewebes?

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 71,0 % (n = 49) der therapeutisch durchgeführten Konisationen in-sano entfernt. Dabei konnte herausgefunden werden, dass bei einer Konisationstiefe von 10 – 19,9 mm die in-sano Resektionsrate bei 73,0 % lag und ab 20 mm Tiefe eine Erfolgsrate von 100 % nachzuweisen war.

6 Diskussion

Das invasive Zervixkarzinom ist laut der WHO nach dem Mammakarzinom die weltweit zweithäufigste bösartige Neubildung der Frau ¹. In Deutschland liegt das Zervixkarzinom mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 4660 Patientinnen laut dem RKI auf Rang 12 der bösartigen Tumorlokalisationen der Frau ².

Zugleich ist es eines der wenigen malignen Tumore, dessen Entstehung mittels gezielter Vorsorgeuntersuchungen vorgebeugt werden kann, bzw. präkanzeröse Vorstufen frühzeitig erkannt und kurativ behandelt werden können.

Die 3 großen Pfeiler der Früherkennung bestehen aus dem zytologischen Pap-Abstrich, der Differentialkolposkopie und der Portiobiopsie.

Eine Testung auf humane Papillomaviren ist ebenfalls wichtig, allerdings wird diese in Deutschland zur Zeit nur bei Verdacht auf eine HPV Infektion bei Vorliegen eines auffälligen Pap-Abstrichs oder einer suspekten Kolposkopie durchgeführt, da eine Infektion mit HPV zwar die Voraussetzung der Entwicklung eines Zervixkarzinoms ist ¹⁷, im Laufe ihres Lebens jedoch ca. 80 % der sexuell aktiven Frauen eine HPV-Infektion erfahren, welche jedoch in 91 % nach 24 Monaten nicht mehr nachweisbar ist ^{68,69}. In Deutschland soll voraussichtlich im Jahr 2016 ein durch den G-BA erstelltes Pilotprojekt eingeführt werden, welches für Frauen von 30 – 60 Jahren die Vorsorgeuntersuchungen mittels HPV Testung alle 5 Jahre und den jährlichen zytologischen Pap-Abstrich miteinander vergleicht. Die Daten sollen im Anschluss durch den G-BA ausgewertet werden und das überlegene Verfahren soll daraufhin als alleinige Screeningmethode festgelegt werden ⁴⁸. Die durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) im Jahr 2012 begonnene und 2014 aktualisierte Datenrecherche ergab keine hinreichenden Nutzungsvorteile eines der beiden Verfahren sowie eine unzureichende Datenlage und konnte sich demnach für keine spezielle Screeningmethode aussprechen ⁴⁹. Dies soll sich durch das zukünftige Pilotprojekt ändern.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifikation der am häufigsten existenten differentialkolposkopischen Befunde nach der RIO 2011 Klassifikation als prädiktive Merkmale einer auffälligen Histologie (CIN 2+) und die Analyse deren Wertigkeit untereinander.

Als Sekundärziele wurden die klinischen Befunde mit den zytologischen Ergebnissen verglichen sowie anamnestische Einflussfaktoren (Nikotinkonsum, HPV-Infektion, Langzeiteinnahme von Ovulationshemmern, Multiparität, Alkoholkonsum, positive gynäkoonkologische Familienanamnese, HPV-Impfung) analysiert. Außerdem wurde der Einfluss der Konisationstiefe auf eine in-sano Resektion des dysplastischen Gewebes untersucht.

Hierzu wurden 517 Patientinnen aus der Dysplasiesprechstunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck im Zeitraum 01. Oktober 2009 bis 31. Oktober 2013 diesbezüglich retrospektiv analysiert.

In dem analysierten Kollektiv wurden Patientinnen untersucht, die von ihren niedergelassenen Gynäkologen mit einem auffälligen zytologischen Abstrich, einem positiven high-risk HPV Nachweis oder einer anderen suspekten Veränderung der Zervix in die Dysplasiesprechstunde überwiesen worden sind. Es handelt sich somit um vorselektionierte Patientinnen, die ein so genanntes high-risk-Kollektiv bilden, in welchem von einer deutlich höheren Prävalenz einer dysplastischen zervikalen Veränderung ausgegangen werden muss als in der Gesamtbevölkerung.

Wie in der aktuellen RIO 2011 Klassifikation beschrieben, sind *Minor Changes* in der Kolposkopie mit geringgradigen und *Major Changes* mit hochgradigen dysplastischen Veränderungen der Portio der Zervix uteri vergesellschaftet ⁵⁶.

In vorliegender Studie hatten von 129 Frauen mit *Major Changes* in der Kolposkopie 59,7 % (n = 77) nachgewiesene CIN 2+ Veränderungen der Portio der Zervix uteri. Bei den 72 Patientinnen mit kolposkopischen *Minor Changes* war in 64,9 % (n = 50) der Fälle histologisch ein Normalbefund / Zervizitis / CIN 1 nachweisbar. Diese Zahlen stimmen nicht eindeutig mit den in der RIO 2011 beschriebenen Klassifikation überein. So beschrieben Hopman et al. (1998) in einer Literaturstudie, dass, je schwerwiegender die zervikalen intraepithelialen Läsionen, desto höher fielen die positiven prädiktiven Vorhersagewerte aus ⁷⁰. Auch in einer Studie von Hammes et al. (2007) wurde nachgewiesen, dass in der Kolposkopie *Major Changes* deutlich besser detektiert werden konnten als *Minor Changes* und auch hier höhere positive prädiktive Vorhersagewerte bei einer

kolposkopisch höhergradigen CIN erzielt werden konnten als bei geringgradigen Veränderungen⁷¹.

Variierende Angaben bestehen darüber hinaus zu kolposkopisch diagnostizierbaren CIN 1 Läsionen. In einer Studie von del Pino et al. (2010) wurden 465 Frauen mit initialer HPV-Infektion und histologischem Normalbefund, atypischen Zellen oder CIN 1 über 8 Jahre auf eine kolposkopisch prädiktive Progression der histologisch leichtgradigen Zellveränderung untersucht. Es wurde beschrieben, dass in mehr als 50 % aller histologischen CIN 1 Veränderungen kolposkopisch keine Veränderungen nachweisbar waren. Bei über 40 % der leichtgradigen Läsionen ließen sich *Minor Changes* detektieren und in 3,6 % fanden sich sogar *Major Changes*⁷². Um genauere Aussagen diesbezüglich treffen zu können, müsste unsere Studie mit einem größeren Patientenkollektiv durchgeführt werden, außerdem müssten auch Patientinnen eingeschlossen werden, bei denen keine kolposkopischen Veränderungen nachweisbar waren, welche in der vorliegenden Studie nicht eingeschlossen waren. Dies könnte außerdem die 53,1 % der Frauen mit CIN 1 Veränderung erklären, bei denen sich *Major Changes* in der Kolposkopie fanden.

Des Weiteren war in der Studie von del Pino et al. eine HPV-Infektion der Patientinnen obligat, was in dieser Studie nicht als Einschlusskriterium galt.

In der Hauptfragestellung dieser Arbeit wurden die einzelnen kolposkopischen *Major Changes* in Bezug auf die histologischen Ergebnisse untersucht und analysiert, ob kolposkopisch diagnostizierbare prädiktive Merkmale einer CIN 2+ Läsion existierten.

Dabei wurde herausgefunden, dass die kolposkopischen Parameter *grobe Punktierung* ($p \leq 0,001$; OR 9,64; 95 % KI 2,15 – 43,13) und *grobes Mosaik* ($p \leq 0,001$; OR 4,00; 95 % KI 1,83 – 8,73) bei Patientinnen mit histologisch gesicherter CIN 2+ signifikant häufiger als bei Patientinnen mit einem Normalbefund / Zervizitis / CIN 1 beobachtet werden konnten. Der Parameter *intensive Essigreaktion* war ebenfalls signifikant häufiger bei Frauen mit einer CIN 2+ zu beobachten, jedoch war der Unterschied zwischen den histologischen Ergebnisgruppen nicht so deutlich ausgeprägt ($p \leq 0,05$; OR 1,86; 95 % KI 1,06 – 3,26) wie bei oben genannten Phänomenen. Eine mit 8700 Patientinnen durchgeführte Studie von Rokita (2006) bestätigt die statistische Korrelation der

kolposkopisch sichtbaren Phänomene *grobe Punktierung*, *grobes Mosaik* und *grobe Leukoplakie* mit dem Vorhandensein einer histologischen CIN 3, und eine Korrelation einer *Essigreaktion* mit einer CIN 1 ⁷³, wobei eine grobe Leukoplakie in der aktuell durchgeführten Studie nicht signifikant häufiger zu detektieren war.

Für die Differentialkolposkopie wurde in der vorliegenden Arbeit eine Sensitivität von 0,77 und eine Spezifität von 0,49 ermittelt. Dieses Ergebnis weicht leicht von den Angaben in der Literatur ab. So ermittelten Mitchell et al. (1998) in einer Metaanalyse eine Sensitivität von 85 % und eine Spezifität von 69 %, wenn die histologischen Ergebnisse Normalbefund / CIN 1 und CIN 2+ zu jeweils einem Befund zusammengeschlossen wurden ⁷⁴, wie es auch in unserer Studie der Fall war. In einer Analyse von Gage et al. (2006) wurde herausgefunden, dass die Sensitivität der Kolposkopie gesteigert werden kann, wenn mehr als eine kolposkopiegeführte Portiobiopsie entnommen wurde ⁷⁵. In der hier durchgeführten Studie wurde die Anzahl der entnommenen Biopsien nicht berücksichtigt. Des Weiteren könnte die verminderte Sensitivität und Spezifität dieser Arbeit zusätzlich durch eine von Reble et al. (2014) beschriebene gelegentlich auftretende „flache CIN“ resultieren, welcher die typischen kolposkopischen Merkmale fehlen ⁷⁶. Außerdem können bei unzureichender Einsehbarkeit der Transformationszone (TZ 2 oder TZ 3) vor allem kleine Befunde oder Veränderungen in der Nähe der adulten Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze leicht übersehen werden ⁷⁷.

Um die prädiktive Qualität der Kolposkopie so optimal wie möglich zu gewährleisten und so objektiv und reproduzierbar wie möglich zu gestalten, wenden viele Studien den „Reid Colposcopic Index“ (RCI) oder den „Swede Score“ an. Korrelationsstudien zwischen Kolposkopien und histologischen Ergebnissen unter Anwendung des RCI's von Mousavi et al. (2007) und Durdi et al. (2009) geben gute Korrelationswerte zwischen kolposkopischen Eindrücken und den histologischen Ergebnissen (0,74 bzw. 0,75) sowie sehr gute positive prädiktive Werte (92 % bzw. 95,8 %) an. In einer Studie von Aue-Aungkul und Suprasert (2015) betrug die Sensitivität eine höhergradige Zervixläsion unter Anwendung des RCI zu detektieren 51,6 %, die Spezifität lag bei 85,6 % und die Genauigkeit des Index bei 77,8 % ⁷⁸. Außerdem bietet der Index eine gute Reproduzierbarkeit und Realisierbarkeit im Praxisalltag. Der 2005 von Strander et

al. in Schweden entwickelte „Swede Score“ erweitert den Index nach Reid von 1985, welcher die Variablen *Essigfärbung*, *Jodfärbung*, *Läsionsrand* und *Gefäßstatus* enthält ⁷⁹, um den Faktor *Läsionsgröße* ⁸⁰. Bei beiden Scores werden den einzelnen Variablen je nach Ausprägungsgrad 0-2 Punkte zugeteilt. Nach Ermittlung der Gesamtpunktzahl wird das Risiko einer zervikalen Läsion eingeschätzt (siehe Anhang). Die Studie nach Strander et al. (2005) wie auch eine Arbeit von Bowring et al. (2010) beschreiben bei Punkten > 8 (von 10) eine Spezifität von > 90 % eine CIN 2+ Läsion zu detektieren ^{80,81}.

In dieser Arbeit wurden die kolposkopischen Parameter *grobe Punktierung* und *grobes Mosaik* (die als Hinweis für atypische Gefäße gelten) hoch signifikant häufiger bei höhergradigen Läsionen der Zervix uteri als bei den normalen / geringgradigen Läsionen festgestellt. Auch der Befund *intensive Essigreaktion* kam in der histologischen Gruppe CIN 2+ signifikant häufiger vor. Diese Befunde sind wichtige Bestandteile in den nach Reid und Strander entwickelten kolposkopischen Scores und somit auch in vorliegender Arbeit deutlich hinweisend auf eine höhergradige Zervixläsion.

Es wäre vorstellbar, eine weitere Studie mit einem größeren Kollektiv und unter Berücksichtigung und Einbeziehung der kolposkopischen Scores durchzuführen.

Die weiteren in der RIO 2011 Nomenklatur festgelegten kolposkopischen Parameter, die deutlich auf eine höhergradige zervikale Neoplasie hindeuten (*Ridge Sign*, *grobe Leukoplakie*, *scharfen Grenzen*, *atypische Gefäße*), wurden in dieser Studie nicht signifikant häufiger diagnostiziert.

Beim *Ridge Sign* kann dies vor allem daran liegen, dass das spezifische Zeichen des Bergrückenphänomens erst 2011 explizit mit in die neue Nomenklatur aufgenommen wurde und somit zum Zeitpunkt der Studie noch nicht Eingang in die standardisierte Anwendung fand.

Das Vorkommen einer *groben Leukoplakie* zeigt in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen histologischen Gruppen. Eine Leukoplakie stellt einen nicht spezifischen Untersuchungsbefund dar ⁵⁶ und bestätigt lediglich, dass Keratin vorhanden ist (Hyperkeratose). Dieses kann bei einer HPV Infektion oder zervikalen intraepithelialen Neoplasien auftreten, jedoch ist das Vorhandensein häufig auch ein idiopathischer Befund und oft auch in gesundem Gewebe nachweisbar ⁸². Des Weiteren ist eine HPV Infektion

ursächlich für schwere wie auch für leichte zervikale Läsionen anzusehen⁸³ und erklärt somit den nicht vorhandenen signifikanten Unterschied des Auftretens von HPV in den beiden untersuchten Gruppen. Um aussagekräftigere Ergebnisse diesbezüglich zu erhalten, müsste auch hier ein größeres Kollektiv weiterführend untersucht sowie Patientinnen mit unauffälligen zytologischen, kolposkopischen und histologischen Ergebnissen in die Studie eingeschlossen werden.

In vorliegender Arbeit wurde eine Korrelation zwischen den zytologischen Pap-Abstrich Ergebnissen und den histologischen Ergebnissen nachgewiesen. Ein zytologischer Pap IIIa wurde als Hinweis für eine unauffällige Histologie (NB / Zervizitis / CIN 1) gewertet, ein Pap IVa hingegen als Zeichen einer auffälligen Histologie (CIN 2+). Die Sensitivität des Pap-Abstrichs lag hier bei 0,49 und die Spezifität bei 0,85. Damit war die Sensitivität der im untersuchten Kollektiv durchgeführten zytologischen Abstriche niedriger als die durchschnittlichen Angaben in der aktuellen Literatur. Diese besagen, dass der korrekt durchgeführte zytologische Abstrich eine hohe Spezifität, jedoch nur eine relativ geringe Sensitivität, vor allem bei nur einmaliger Durchführung hat. Die Sensitivität kann durch regelmäßig wiederholt durchgeführte Pap-Abstrichentnahmen im Rahmen der gynäkologischen Krebsvorsorgeuntersuchungen erhöht werden und somit durchschnittlich von 72,7 % im ersten Jahr auf über 90 % im dritten Jahr gesteigert werden⁸⁴. Diese Theorie wurde in dieser Studie nicht überprüft, dazu müssten jährliche Nachkontrollen der zytologischen Abstriche erfolgen. Mögliche Ursachen der niedrigen Sensitivität der Pap-Abstriche könnten Fehlerquellen bereits bei Entnahme des Erstabstrichs in den verschiedenen Schritten der zytologischen Materialgewinnung und -auswertung sein.

Unterschiedliche Techniken der Pap-Abstrichentnahme als sekundäre Präventionsmaßnahme zur Früherkennung des Zervixkarzinoms können eine denkbare Ursache falsch positiver oder negativer Pap-Abstrichergebnisse sein. Je nachdem welche Methode zur zytologischen Zellgewinnung der (niedergelassene) Gynäkologe bevorzugt, birgt jede Methode auch ihre eigenen Quellen der Fehlermöglichkeiten bei der Abstrichentnahme. Die gängigen Abnahmemethoden mittels spezieller Bürsten/Holzspatel und Schaumstoffstäbchen (PapCone®) zeigen laut einer Vergleichsstudie zytologischer Entnahmemethoden keine signifikanten Unterschiede in der Qualität der Zellgewinnung, wohl aber wird die

Entnahme per PapCone[®] von den Patientinnen deutlich besser akzeptiert und toleriert, da weniger Nebenwirkungen wie z.B. Blutungen auftreten und auch das einzeitige Verfahren angenehmer ist als die zweizeitige Zellentnahme mit Bürste und Spatel ⁸⁵.

Die individuelle (unterschiedliche) Handhabung des Entnahmeinstruments und die Erfahrung des Untersuchers, den Abstrich zu entnehmen und auf einem Objektträger zu fixieren, kann große Unterschiede bezüglich der Qualität des Abstrichs ausmachen ⁸⁵. Allein bei der Übertragung des Zellmaterials auf den Objektträger macht es beispielsweise einen großen Unterschied, die Zellen „abzuwischen“ oder „abzurollen“. Bei erstgenannten kann es zu Zellüberlagerungen und Quetschartefakten kommen, wohingegen beim „Abrollen“ des Abstrichs (Ausstreichen mit gleichzeitiger Drehbewegung in die entgegengesetzte Richtung ⁸⁶) dieses weitestgehend vermieden werden kann. Des Weiteren ist bei der Pap-Abstrichentnahme darauf zu achten, dass die Patientin sich zyklisch nicht in der Menstruationsphase befindet, da die Beurteilbarkeit durch Blutbeimengungen eingeschränkt sein kann.

Als eine weitere Fehlerquelle gilt die nicht vollständige Erfassung der endozervikalen Zellen der Transformationszone. Nur ein Vorhandensein von ausreichend Plattenepithelzellen sowie auch Drüsenepithelzellen ist die Voraussetzung eines aussagekräftigen zytologischen Abstrichs.

Endozervikale Zellen gelten in der aktuellen Literatur als Qualitätsmarker des zytologischen Abstriches ⁸⁷. Wenn das Zellmaterial nicht direkt aus der Transformationszone entnommen wurde bzw. die Transformationszone nicht vollständig erfasst wurde, kann ein sicherer Nachweis normaler oder abnormaler Zellen nicht erbracht werden, da diese den Entstehungsort zervikaler Dysplasien darstellt ⁸⁸. Jedoch muss angemerkt werden, dass das Vorhandensein von endozervikalen Zellen nicht automatisch die Abstrichentnahme von Zellen aus dem Zervikalkanal bedeutet, da in der Zytologie mit diesem Begriff Drüsenzellen gemeint sind. In der gynäkologischen Praxis ist hiermit jedoch der Ort der Abstrichentnahme gemeint und hat sich somit in der Literatur durchgesetzt ⁸⁹. Umgekehrt muss angemerkt werden, dass eine Abstrichentnahme aus dem Zervikalkanal nicht unbedingt Drüsenzellen enthalten muss, da sich z.B. nach einer Konisation der Bereich der Transformationszone höher in den Zervikalkanal verlagert haben kann.

Nach der Entnahme des Zellabstrichs ist eine Fixierung der Probe auf dem Objektträger wichtig. Werden die Zellen nicht zügig mittels Fixationspray oder Alkohol fixiert, kann die Beurteilung der Zellen sehr eingeschränkt bis unmöglich sein ⁹⁰.

Zusätzlich kann eine unsachgemäße Einfärbung der Präparate oder eine falsche Lagerung der Proben (zu heiß oder zu kalt) die Beurteilbarkeit der Abstriche sehr einschränken bzw. unbrauchbar machen.

Durch bessere Schulung der Ärzte und Beratung, z.B. durch das Labor oder spezialisierte Dysplasiezentren, könnte die Sensitivität und Spezifität der Pap-Abstriche verbessert werden.

Ein weiterer sehr wichtiger Punkt ist die falsch negative oder positive Eingruppierung der Zellen in die *Münchener Nomenklatur II* (aktuell *III*) durch den Zytologen. Hierbei ist die Anzahl der untersuchten Pap-Abstriche des Untersuchers von großer Bedeutung wie auch die retrospektive Befundung der zu früheren Zeitpunkten untersuchten zytologischen Präparate bei aktuell auffälligem Befund, da nur so eine Qualitätssicherung des Labors gewährleistet sein kann und Fehlerquellen aufgedeckt werden können ⁹⁰.

Wie im oberen Abschnitt bereits erwähnt, können durch eine schlechte Qualität des Pap-Abstrichs durch z.B. Blutbeimengungen, Zellüberlagerung oder Quetschartefakte oftmals keine eindeutigen Aussagen bezüglich der Normalität oder Abnormalität der zervikalen Zellen gemacht werden. Daraus resultiert in vielen Fällen die Eingruppierung der Zellen in einen Pap IIw oder Pap III nach der *Münchener Nomenklatur II*, welche eine Wiederholung bzw. Kontrolle des Pap-Abstrichs fordern.

Um diese Fehlerquelle zu verringern, wurde am 1. Juli 2014 von der AG-CPC die neue *Münchener Nomenklatur III* eingeführt. Die alte Nomenklatur wurde prinzipiell beibehalten, jedoch wurde diese durch neue Untergruppen und Suffixe (-a, -e, -g, -p, -x zur Kennzeichnung der jeweiligen Zellgruppen) erweitert und spezifiziert. Zusätzlich wurden die Kategorien III d 1 für eine leichte Dysplasie und III d 2 für eine mäßige dysplastische Veränderung eingeführt. IVa steht weiterhin für eine schwere Dysplasie ⁴¹.

Bei der Analyse der Risikofaktoren zur Entstehung kolposkopisch sichtbarer Veränderungen der Portio im Sinne von *Minor* und *Major Changes* konnte in der

vorliegenden Arbeit ein signifikanter Unterschied bei Patientinnen mit Nikotinabusus in der Anamnese festgestellt werden. Hierbei gaben in der Gruppe der *Major Changes* Frauen signifikant häufiger an zu Rauchen als Frauen mit *Minor Changes* ($p < 0,05$). Da der Nikotinkonsum als einer der Hauptrisikofaktoren einer zervikalen intraepithelialen Dysplasie ⁹¹ gilt, wäre zu erwarten gewesen, dass der Unterschied zwischen beiden untersuchten Gruppen hochsignifikant ausfallen würde. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass das Rauchen eine hochgradige wie auch eine geringgradige Zervixläsion begünstigt ⁹², und somit ein nicht-vorselektioniertes Kollektiv benötigt würde, um den Einfluss von Zigarettenkonsum auf eine Zervixläsion erneut zu überprüfen. Außerdem wurde in dieser Studie der aktuelle HPV Status der Frauen unberücksichtigt gelassen und es konnten somit keine Aussagen darüber gemacht werden, ob der Nikotinkonsum als eigenständiger Faktor zur Entwicklung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen beiträgt, oder die Anfälligkeit eine HPV Infektion zu bekommen begünstigt ^{93,94}.

Bei den restlichen untersuchten Faktoren *Langzeiteinnahme von Ovulationshemmern, Multiparität, Alkoholabusus, positive gynäkoonkologische Familienanamnese, HPV Infektion* oder die *Impfung gegen HPV* konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen herausgefunden werden, dass das Vorliegen der einzelnen Faktoren die kolposkopisch sichtbaren Veränderungen begünstigt oder verhindert.

Eine Übersichtsarbeit von Gierisch et al. (2013) zeigt, dass die Einnahme von Ovulationshemmern im Vergleich zu Niemals-Einnahme bei HPV – positiven Frauen als signifikanter Risikofaktor eines invasiven Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen gilt und das Risiko mit zunehmender Dauer der Einnahme steigt ^{95–97}. In weiteren durchgeführten Fall-Kontroll-Studien an nicht-vorselektionierten Kollektiven bezüglich einer HPV Infektion wurden tendenziell erhöhte Raten am Auftreten von Zervixkarzinomen bei Frauen mit oralen Ovulationshemmern als bei Frauen ohne Einnahme dieser festgestellt, wobei das Risiko ebenfalls mit der Dauer der Einnahme korrelierte ^{95,98,99}. Im untersuchten Kollektiv dieser Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der kolposkopischen Veränderung und somit einer karzinomatösen Veränderung nachgewiesen werden. Allerdings konnte nur herausgefunden werden, ob die untersuchten Frauen orale Ovulationshemmer einnahmen, nicht jedoch seit wie

vielen Jahren oder ob eine frühere Verhütung mit oralen Kontrazeptiva bestand. Um eine Korrelation diesbezüglich herauszufinden, müsste eine erneute Studie mit speziell darauf zielender Fragestellung durchgeführt werden.

Bezüglich der HPV Infektion konnten in unserem Kollektiv ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Es ist bekannt, dass das Zervixkarzinom sehr eng mit dem Vorhandensein einer HPV Infektion vergesellschaftet ist und HPV-DNA in 99,7 % aller Zervixkarzinome vorkommt und somit als eine Voraussetzung für die Entwicklung dieser gilt ¹⁷. Hauptverantwortlich sind immer noch die HPV Serotypen 16 und 18, aber auch andere high-risk Serotypen wie 31, 33, 35, 45, 52 und 58 Typen spielen eine immer bedeutendere Rolle ^{18,100}.

In dieser Arbeit zeigte sich bei der Infektion der Patientinnen mit HPV zwar eine erhöhte Odds Ratio von 1,18 (95 % KI 0,67 – 2,09) hinsichtlich der Entwicklung einer CIN 2+, jedoch war kein signifikanter Unterschied zwischen einer HPV Infektion und der Entstehung leichten oder höhergradigen Dysplasie nachzuweisen. Zum einen könnte dies an einer zu geringen Fallzahl liegen, zum anderen an der Tatsache, dass eine HPV Infektion kausal an der Entstehung einer dysplastischen Veränderung beteiligt ist und somit auch an der Entwicklung einer leichten Dysplasie (CIN 1) ⁸³. Bei einer erneuten Studie diesbezüglich müsste detaillierter auf das Vorliegen einer HPV Infektion eingegangen werden und auch der spezielle Virustyp (high-risk / low-risk) müsste Berücksichtigung finden. Diese Angaben fehlten oftmals auf der Überweisung der Patientinnen durch ihren niedergelassenen Gynäkologen.

Trotz allem war das Risiko, eine zervikale intraepitheliale Neoplasie bei HPV Infektion zu entwickeln erhöht, aber es bleibt die Frage, ob eine Koinfektion durch ein anderes Onkovirus ^{101,102} wie z.B. EBV (Ebstein-Barr-Virus), mit anderen genitalen Infektionen durch beispielweise CMV oder *N. gonorrhoeae* ²⁰ oder durch einen anderen nicht getesteten high-risk HPV Typ zu einer Transformation geführt haben könnte.

Da einer zervikalen Gewebeeränderung fast ausschließlich eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus vorausgeht ¹⁷, ist die Durchführung einer Primärprävention mittels Impfstoffen gegen die high-risk HPV 16 und 18 von sehr großer Bedeutung. In dieser Studie konnten die Angaben bezüglich einer Impfung gegen HPV nicht adäquat verwertet werden, da nur sehr vereinzelte Angaben

diesbezüglich gemacht worden sind. Zum einen liegt laut einer Folgebefragung des RKI die geschätzte Impfquote diesbezüglich in Deutschland nur bei 40 %¹⁰³ und ist somit noch weit verbesserungsbedürftig. Zum anderen wurde die Impfung erst 2006 zugelassen und von der STIKO ab 2007 empfohlen und dementsprechend waren in unserem Patientenkollektiv nur wenige geimpfte Patientinnen zu finden, bzw. fehlten oftmals Angaben diesbezüglich. Auch wenn genügend Angaben zur Impfung gemacht worden wären, wäre der Zeitpunkt zu früh um adäquate Aussagen hierzu machen zu können. Die STIKO empfiehlt die Impfung junger Frauen von 9-14 Jahren³⁰, das mittlere Patientenalter in unserem Kollektiv lag jedoch bei Patientinnen mit *Minor Changes* bei 31,7 Jahren und bei Patientinnen mit *Major Changes* bei 30,6 Jahren, womit der Großteil der Patientinnen zu dem untersuchten Zeitpunkt schon zu alt war. Diesbezüglich wäre es interessant, eine erneute Studie zu dem Zeitpunkt durchzuführen, an dem die ersten geimpften Frauen das reguläre Vorsorgealter erreichen.

Laut der Leitlinie des AWMF von 2008 zur Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale, wird bei einer high-risk-HPV-positiven CIN 1 oder CIN 2 ein konservatives Management mit kolposkopisch-zytologischen Kontrollen alle 6 Monate bis zu 24 Monaten (CIN 1) bzw. 12 Monaten (CIN 2) empfohlen. Bei Befundpersistenz und Wunsch der Patientin wird eine (anschließende) operative Entfernung mittels Schlingenkonisation oder Laserkonisation/Vaporisation empfohlen⁵⁹. Im untersuchten Kollektiv dieser Arbeit hatten von den 75 durchgeführten Konisationen 21,3 % (n = 16) der Patientinnen *Minor Changes* in der Kolposkopie mit histologisch auffälligen Ergebnissen der Portiobiopsie und wurden deshalb ebenfalls operativ behandelt.

Die hierbei zur kurativen Therapie bei höhergradigen Zervixläsionen oder unklaren/suspekten Befunden durchgeführte elektronische Schlingenkonisation zeigte in dieser Arbeit, dass die in-sano Resektionsrate bei einer Konisationstiefe ab 20 mm 100 % betrug. Dabei ist zu beachten, dass bei Frauen mit noch bestehendem Kinderwunsch eine sehr tiefe Konisation wenn möglich vermieden werden sollte, da eine verkürzte Zervixlänge das Risiko einer Frühgeburt deutlich steigert. So haben Frega et al. (2013) in einer Fall-Kontrollstudie herausgefunden, dass bei schwangeren Patientinnen mit einer Zervixlänge von < 15mm diejenigen

ein erhöhtes Risiko einer frühgeburtlichen Komplikation hatten, bei denen eine vorherige Konisation durchgeführt wurde im Vergleich zu den Frauen, die keinem operativen Eingriff unterlegen waren (OR 5,31; 95 % KI 1,01 – 28,07) ¹⁰⁴. Eine Studie von Liverani et al. (2015) an 501 untersuchten erstschwangeren Frauen mit vorausgegangener LEEP auf Grund einer CIN 2/3 zeigte außerdem, dass die Frühgeburtenrate bei Frauen mit einer Konisationstiefe von > 20 mm signifikant höher war als bei Patientinnen mit einer Konustiefe von 15 – 19 mm (15,6 vs. 3,9 %; p = 0,02) ¹⁰⁵. Trotz der sehr guten Resektionsrate bei einer Konustiefe ab 20 mm in der vorliegenden Arbeit sollte also ernsthaft abgewogen werden, ob auch eine flachere Konisation ausreichend wäre, da in dieser Studie in der Kategorie 10 – 19,9 mm Resektionstiefe trotzdem eine in-sano Erfolgsrate von 73,0 % vorlag und bei jungen Frauen mit Kinderwunsch ggf. das Risiko einer Nachresektion in Kauf zu nehmen wäre.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass ein korrekt durchgeführter und zytologisch eingruppiertes Pap-Abstrich der Gruppe IIIId signifikant häufiger bei Frauen mit *Minor Changes* und eine Zytologie der Gruppe IVa signifikant häufiger bei Patientinnen mit *Major Changes* in der Kolposkopie zu beobachten ist. Dies entspricht der Literatur.

Die in einem solchen Procedere daraufhin korrekte Durchführung der Differentialkolposkopie und richtige Beurteilung und Eingruppierung der Untersuchungsergebnisse nach der RIO 2011 Klassifikation stellt ein gutes und sinnvolles Instrument zur Verdachtserhärtung einer leicht- oder schwergradigen zervikalen Läsion dar. Besonders die Merkmale *grobe Punktierung*, *grobes Mosaik* und *intensive Essigreaktion* sind in dieser Studie signifikante Prädiktoren einer CIN 2+ Läsion und stimmen mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten überein.

Die zur kurativen Therapie bei Patientinnen mit CIN 2+ oder unklaren zervikalen Befunden durchgeführte Schlingenkonisation zeigte in vorliegender Analyse eine 100 %ige in-sano Erfolgsrate, wenn die Resektionstiefe des Konisats bei 20 mm lag.

Insgesamt bestätigt diese Arbeit, dass zur Früherkennung des Zervixkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen die Kombination aus korrekt und regelmäßig durchgeführten zytologischen und kolposkopischen Untersuchungen sehr gute

prädiktive Hinweise auf gering- oder höhergradige histologische Veränderungen der Zervix uteri liefert und eine kurative frühzeitige Therapie möglich macht.

7 Zusammenfassung

Das Zervixkarzinom ist weltweit nach dem Mammakarzinom die zweithäufigste Krebserkrankung der Frau ¹. In Deutschland liegt der Gebärmutterhalskrebs bei den bösartigen Neubildungen der Frau laut dem RKI im Jahr 2010 mit einem prozentualen Anteil von 2,1 % auf Platz 12 ².

Mittels Impfungen gegen die wichtigsten high-risk HPV Typen können der Entstehung maligner Tumoren des Gebärmutterhalses auf der einen Seite vorgebeugt werden, auf der anderen Seite können durch gezielte Vorsorgeuntersuchungen präkanzeröse Vorstufen frühzeitig erkannt und kurativ behandelt werden. Die Hauptbestandteile der Sekundärprävention zur Früherkennung sind der zytologische Pap-Abstrich, die Differentialkolposkopie und die Portiobiopsie mit anschließender histologischer Untersuchung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, differentialkolposkopische *Minor* und *Major Changes* nach der RIO 2011 Klassifikation als prädiktive Merkmale einer auffälligen Histologie (CIN 2+) zu identifizieren. Dazu wurden 517 Patientinnen aus der Dysplasiesprechstunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck im Zeitraum 01. Oktober 2009 bis 31. Oktober 2013 diesbezüglich retrospektiv analysiert, wobei 201 Frauen das letztendliche Studienkollektiv bildeten.

In der statistischen Auswertung konnten bei 64,2 % (n = 129) der Patientinnen *Major Changes* in der Kolposkopie nachgewiesen werden, wobei am häufigsten eine *intensive Essigreaktion* und ein *grobes Mosaik* auftraten. Diese beiden Parameter konnten außerdem zusammen mit der kolposkopisch beschriebenen Veränderung einer *groben Punktierung* signifikant häufiger bei Frauen mit histologischem CIN 2+ Nachweis detektiert werden als bei Patientinnen mit histologisch unauffälligen Befunden (Normalbefund / Zervizitis / CIN 1). Somit konnten im untersuchten Kollektiv die Untersuchungsergebnisse *grobe Punktierung*, *grobes Mosaik* und *intensive Essigreaktion* als kolposkopisch diagnostizierbare prädiktive Merkmale einer CIN 2+ Läsion gelten.

Zudem kamen im selbigen Kollektiv bei Patientinnen mit *Minor Changes* signifikant häufiger zytologische Pap III/IV Befunde vor als bei Frauen mit *Major Changes*, wobei bei diesen wiederum signifikant häufiger ein Abstrich der Gruppe Pap IVa

detektiert wurde als bei Patientinnen mit *Minor Changes*. Die zytologischen Ergebnisse decken sich somit mit den kolposkopischen Untersuchungsbefunden. Zusammenfassend bestätigt diese Studie, dass eine korrekt durchgeführte Sekundärprophylaxe zur Früherkennung des Zervixkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen durch regelmäßige zytologische und kolposkopische Kontrollen sehr gute prädiktive Hinweise auf gering- oder höhergradige histologische Veränderungen der Zervix uteri liefert und eine frühzeitige kurative Behandlung ermöglicht.

Die RIO 2011 Nomenklatur eignet sich sehr gut zur Einteilung der differentialkolposkopischen Ergebnisse zur Verdachtserhärtung einer leicht- oder schwergradigen zervikalen Läsion, wobei insbesondere die Merkmale *grobe Punktierung*, *grobes Mosaik* und *intensive Essigreaktion* in dieser Studie als signifikante Prädiktoren einer CIN 2+ Läsion herausragen.

8 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization (Hrsg.): Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. 1. Aufl., 2, WHO Press, Genf, Schweiz (2013)
2. Caspritz S, Cernaj J, Dahm S, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Hentschel Kranzhöfer K, Krieghoff-Henning E, Kunz B, Penzkofer A, Treml K, Wittenberg K: Ergebnisse nach ICD-10. In: Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Aufl., 76-79, Berlin (2013)
3. Beckmann MW, Koch MC: Diagnostik. 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. 59-66, Berlin (2014)
4. Wittekind C, Meyer HJ, Union for International Cancer Control (Hrsg.): TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl., 6, Wiley-VCH, Weinheim (2010)
5. Horn LC et al.: Aktuelle TNM/FIGO-Stadieneinteilung für das Zervix- und Endometriumkarzinom sowie maligne Müller-Mischtumoren: Fakten und Hintergründe. Der Pathologe 32, 239–243 (2011)
6. Weyerstahl T, Stauber M: Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Aufl., 235, Thieme, Stuttgart (2013)
7. Lowy DR und Schiller JT: Prophylactic human papillomavirus vaccines. J Clin Invest 116, 1167–1173 (2006)
8. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen, H: Classification of papillomaviruses. Virology 324, 17–27 (2004)

9. Mebes I, Amari F, Diedrich K, Thill M, Beyer DA: Das humane Papillomavirus (HPV) in der Gynäkoonkologie. *Der Gynäkologe* 45, 289–295 (2012)
10. Münger K, Scheffner M, Huibregtse, JM, Howley PM: Interactions of HPV E6 and E7 oncoproteins with tumour suppressor gene products. *Cancer Surv* 12, 197–217 (1992)
11. Dürst M, Backsch C, Kaufmann AM, Schneider A: Ätiologie und Pathogenese des Zervixkarzinoms. *Der Gynäkologe* 36, 282–288 (2003)
12. zur Hausen H: Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 36, 794 (1976)
13. zur Hausen H: Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 78, 1–30 (1977)
14. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H: A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J* 3, 1151–1157 (1984)
15. 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 U S A.* 80, 3812–3815 (1983)
16. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggenbuck B, Stremlau A, zur Hausen H: Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 314, 111–114 (1985)
17. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Muñoz N: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 189, 12–19 (1999)

18. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM: Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 348, 518–527 (2003)
19. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM: Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 128, 927–935 (2011)
20. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, DeRouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB: A Cohort Study of the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or 3 in Relation to Papillomavirus Infection. *N Engl J Med* 327, 1272–1278 (1992)
21. zur Hausen H, Richart, RM: Human Papillomaviruses. In: WHO (Hrsg.) und IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon June 6-13 1995 (Hrsg.): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 64, IARC, Lyon (1995)
22. Petry KU, Scheffel D, Bode U, Gabrysiak T, Köchel H, Kupsch E, Niesert S, Schedel I: Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. *Int J Cancer* 57, 836–840 (1994)
23. Schneider A, Dürst M, Klug SJ, Kaufmann A, Jochmus I, Gissmann L: Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Onkol* 7, 814–826 (2001)
24. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walboomers JM, Schiller JT, Bock JE, Sherman ME, Lowy DR, Meijer CJLM: High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 10, 101–106 (2001)

25. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA: Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med* 354, 2645–2654 (2006)
26. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GWK, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA: Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med* 356, 1928–1943 (2007)
27. 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: 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* 364, 1757–1765 (2004)
28. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, Alvarez FB, Bautista OM, Jansen KU, Barr E: Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 107, 18–27 (2006)
29. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Brown DR, Ferenczy A, Harper DM, Koutsky LA, Kurman RJ, Lehtinen M, Malm C, Olsson SE, Ronnett BM, Skjeldestad FE, Steinwall M, Stoler MH, Wheeler CM, Taddeo FJ, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Marchese R, Esser MT, Bryan J, Jansen KU, Sings HL, Tamms GM, Saah AJ, Barr E: Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 24, 5571–5583 (2006)
30. Robert-Koch-Institut (Hrsg): Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom August 2014. *Epid Bull* 35, 341–350 (2014)

31. Robert-Koch-Institut (Hrsg): Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12-17 Jahren - Empfehlung und Begründung. *Epid Bull* 12, 97–106 (2007)
32. 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)
33. GlaxoSmithKline (Hrsg.): Cervarix Gebrauchsinformation für den Anwender. (2013)
<https://gesundheit.gsk.com/apps/xmlgate?action=getgi&id=01467160>
(Tag des Zugriffs: 11.01.2015)
34. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.): Highlights of prescribing information GARDASIL®. (2006)
http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil/gardasil_pi.pdf
(Tag des Zugriffs: 11.01.2015)
35. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G: Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 5, 705-719 (2009)
36. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Guris D: Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *N Engl J Med* 364, 401–411 (2011)

37. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.): Highlights of prescribing information GARDASIL®9. (2014)

https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_9/gardasil_9_pi.pdf

(Tag des Zugriffs: 08.07.2015)

38. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED Jr, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A: A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med* 372, 711–723 (2015)

39. Gemeinsamer Bundesausschuss (Hrsg.): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Merkblatt Zervixkarzinomfrüherkennung. (2008)

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-716/2008-08-21-KFU-Merkblatt-Zervix_BAnz.pdf

(Tag des Zugriffs:13.06.2016)

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

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

42. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Arbyn M, Raifu AO, Massuger LF, Bulten J: Cytologic Detection of Cervical Abnormalities Using Liquid-Based Compared With Conventional Cytology: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 112, 1327–1334 (2008)

43. Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes der Krankenkassen e.V. (Hrsg.): Ergebnisbericht - Dünnschicht-Zytologie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. (2012)
http://www.igel-monitor.de/pdf_bewertungen/Duennschichtzytologie_Ergebnisbericht.pdf
(Tag des Zugriffs: 12.04.2015)
44. Muth C, Velasco-Garrido M: Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Dünnschichtzytologie nicht besser. Dtsch Ärztebl 100, A2020 (2003)
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (Hrsg.): Früherkennung des Zervixkarzinoms. (2007)
<https://www.g-ba.de/downloads/40-268-367/2007-06-05-Abschluss-Zervix.pdf>
(Tag des Zugriffs: 11.01.2015)
46. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.): Roche erhält FDA-Zulassung für HPV-Test zur Identifizierung von Frauen mit höchstem Risiko für Gebärmutterhalskrebs. (2011)
http://www.roche.com/de/media/media_releases/med-cor-2011-04-20.htm
(Tag des Zugriffs: 11.01.2015)
47. Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ: Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Int J Cancer 124, 516–520 (2009)
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (Hrsg.): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Erstellung von Einladungsschreiben und Versicherteninformationen zum Zervixkarzinomscreening. (2015)
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Hrsg.): Nutzenbewertung eines HPV- Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms – Aktualisierung. (2014)

50. Public Health England (Hrsg.): Cervical Screening: Screening overview. In: NHS Cervical Screening Programme. (2015)
<https://www.gov.uk/guidance/cervical-screening-programme-overview>
(Tag des Zugriffs: 30.07.2015)
51. Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M, Weiderpass E: Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer* 91, 935–941 (2004)
52. Kühn W: Kolposkopie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Der Pathologe* 32, 497–504 (2011)
53. Leisegang Feinmechanik-Optik GmbH (Hrsg.): Modell 3MVS LED Y/C NTSC
<http://www.leisegang.de/Modell-3MVS-LED-Y-C-NTSC.103.0.html>
(Tag des Zugriffs: 11.01.2015)
54. Lellé RJ, Küppers V: Normale Anatomie der Zervix. In: *Kolposkopie in der Praxis mit 24 Tabellen*. 1. Auflage, 3–9, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (2008)
55. Schneider A, Gagstatter F: Kolposkopie. In: *Primär- und Sekundärprävention des Zervixkarzinoms*. 1. Auflage, 17–48, Endo-Press, Tuttlingen (2012)
56. Giardi F, Frey Tirri B, Küppers V, Menton M, Quaas J, Reich O: Neue kolposkopische IFCCPC-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011). *Frauenarzt* 53, 1064–1066 (2012)
57. Heinrich, J: AG Zervixpathologie und Kolposkopie beschließt Aufbau von Dysplasiesprechstunden. *Frauenarzt* 44, 1154–1156 (2003)

58. Quaas J: Zur Zertifizierung von Dysplasiesprechstunden/Dysplasiezentren (2012)
http://www.dysplasiezentren.de/media/Richtlinien_SprechstundenZentren_Final_12-11.pdf
(Tag des Zugriffs: 12.01.2015)
59. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (Hrsg.): Operative Therapie. In: S2-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale. 17–19 (2008)
60. AQUA — Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (Hrsg.): Konisation Abschlussbericht. (2010)
61. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 367, 489–498 (2006)
62. Kühn W, Gieseck F, Lellé RJ, Küppers V: Die aktualisierten Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC) 2013. *Gyn Prakt Gynäkol* 18, (2013)
63. Böcker W, Denk H, Heitz U: Weibliche Geschlechtsorgane. In: *Pathologie*. 3. Auflage, 16, Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH, München (2004)
64. Wagner D: Münchner Nomenklatur II für die gynäkologische Zytodiagnostik. *Acta Cytol* 34, 900–902 (1990)
65. Greiner Bio-One GmbH (Hrsg.): Papillocheck. (2015)
<http://papillocheck.de/de/laboratory/content/papillocheck/>
(Tag des Zugriffs: 23.01.2015)

66. Horn LC, Eienkel J, Höckel M, Kölbl H, Kommos F, Lax SF, Reich O, Riethdorf L, Schmidt D: Pathologisch-anatomische Aufarbeitung und Befundung von Dysplasien und Karzinomen der Cervix uteri: Zervixbiopsien, Konisationen, radikale Hysterektomien und Exenterate. *Der Pathologe* 28, 249–260 (2007)
67. Westra WH, Phelps TH, Hruban RH, Isacson C: *Surgical Pathology Dissection: An Illustrated Guide*. 146–159, Springer-Verlag, New York (2003)
68. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD: Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med* 338, 423–428 (1998)
69. Schneider A, Koutsky LA: Natural history and epidemiological features of genital HPV infection. *IARC Sci Publ* 25–52 (1992)
70. Hopman EH, Kenemans P, Helmerhorst TJ: Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. *Obstet Gynecol Surv* 53, 97–106 (1998)
71. Hammes LS, Naud P, Passos EP, Matos J, Brouwers K, Rivoire W, Syrjänen KJ: Value of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) Terminology in Predicting Cervical Disease: *J Low Genit Tract Dis* 11, 158–165 (2007)
72. del Pino M, Torne A, Alonso I, Mula R, Masoller N, Fuste V, Ordi J: Colposcopy prediction of progression in human papillomavirus infections with minor cervical lesions. *Obstet Gynecol* 116, 1324–1331 (2010)
73. Rokita W: Colposcopy of abnormal transformation zone. *Wiad Lek Wars Pol* 1960. 59, 486–489 (2006)
74. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R: Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 91, 626–631 (1998)

75. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, Schiffman M, Solomon D, Jeronimo J: Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 108, 264–272 (2006)
76. Reble C, Gersonde I, Dressler C, Helfmann J, Kühn W, Eichler HJ: Evaluation of Raman spectroscopic macro raster scans of native cervical cone biopsies using histopathological mapping. *J Biomed Opt* 19, 027007 (2014)
77. Kühn W, Giesecking F: Die aktuellen Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie 2015. *Gyn Prakt Gynäkol* 20, 25 – 47 (2015)
78. Aue-Aungkul A, Suprasert P: Reid Colposcopic Index Evaluation: Comparison of General and Oncologic Gynecologists. *Asian Pac J Cancer Prev* 16, 5001–5004 (2015)
79. Reid R, Scalzi P: Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 153, 611–618 (1985)
80. Strander B, Ellström-Andersson A, Franzén S, Milsom I, Rådberg T: The performance of a new scoring system for colposcopy in detecting high-grade dysplasia in the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84, 1013–1017 (2005)
81. Bowring J, Strander B, Young M, Evans H, Walker P: The Swede score: evaluation of a scoring system designed to improve the predictive value of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 14, 301–305 (2010)
82. Sellors JW, Sankaranarayanan R; International Agency for Research on Cancer (Hrsg.): *Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginner's manual*. IARC, Lyon (2003)
83. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, Scott DR, Sherman ME, Kurman RJ, Wacholder S, Stanton CK, Manos MM: Epidemiologic Evidence Showing That Human Papillomavirus Infection Causes Most Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 85, 958–964 (1993)

84. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskeva E: Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 104, 232–246 (2007)
85. Sander H, Sander S, Walczak C: Zytologische Entnahmeinstrumente - eine Vergleichsstudie. In: Schenck U (Hrsg.), Schenck UB (Hrsg.): *Klinische Zytologie - 19 Fortbildungstagung 2007*, 1. Auflage, 51–57, Zuckschwerdt, Germering (2007)
86. Otto Bock PUR Life Science GmbH: Gebrauchsinformation für PapCone®. (2015)
<http://papcone.de/fileadmin/papcone/data/downloads/Gebrauchsinformation.pdf>
(Tag des Zugriffs: 20.04.2015)
87. Martin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R: Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database Syst Rev* 3, Art. Nr. CD001036 (2000)
88. Woodman CB, Williams D, Yates M, Tomlinson K, Ward K, Luesley D: Indicators of effective cytological sampling of the uterine cervix. *Lancet* 2, 88–90 (1989)
89. Sander S: Validierung eines neuen Instrumentes (PapCone) zur zytologischen Abstrichentnahme an der Cervix uteri. Göttingen (2010)
90. Marquardt K: Zervixzytologie: Der repräsentative Abstrich. *Frauenarzt* 52, 484–488 (2011)
91. Collins S, Rollason TP, Young LS, Woodman CBJ: Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: A longitudinal study. *Eur J Cancer* 46, 405–411 (2010)
92. Tay SK, Tay KJ: Passive cigarette smoking is a risk factor in cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 93, 116–120 (2004)

93. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S: Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 118, 1481–1495 (2006)
94. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, de Sanjosé S, Muñoz N: Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 14, 805–814 (2003)
95. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER: Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 22, 1931–1943 (2013)
96. Vessey M, Painter R: Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer* 95, 385–389 (2006)
97. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ: Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 335, 651 (2007)
98. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Beral V, Chilvers C, Crossley B, Deacon J, Hermon C, Jha P, Mant D, Peto J, Pike M, Vessey MP: Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20–44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer* 89, 2078–2086 (2003)
99. Nojomi M, Modaresgilani M, Mozafari N, Erfany A: Cervical cancer and duration of using hormonal contraceptives. *Asia Pac J Clin Oncol* 4, 107–112 (2008)
100. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR, Vallejos CS, de Ruiz PA, Lima

MA, Guimera N, Clavero O, Alejo M, Llombart-Bosch A, Cheng-Yang C, Tatti SA, Kasamatsu E, Iljazovic E, Odida M, Prado R, Seoud M, Grce M, Usubutun A, Jain A, Suarez GA, Lombardi LE, Banjo A, Menéndez C, Domingo EJ, Velasco J, Nessa A, Chichareon SC, Qiao YL, Lerma E, Garland SM, Sasagawa T, Ferrera A, Hammouda D, Mariani L, Pelayo A, Steiner I, Oliva E, Meijer CJ, Al-Jassar WF, Cruz E, Wright TC, Puras A, Llave CL, Tzardi M, Agorastos T, Garcia-Barriola V, Clavel C, Ordi J, Andújar M, Castellsagué X, Sánchez GI, Nowakowski AM, Bornstein J, Muñoz N, Bosch FX: Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 11, 1048–1056 (2010)

101. Al Moustafa AE, Foulkes WD, Benlimame N, Wong A, Yen L, Bergeron J, Batist G, Alpert L, Alaoui-Jamali MA: E6/E7 proteins of HPV type 16 and ErbB-2 cooperate to induce neoplastic transformation of primary normal oral epithelial cells. *Oncogene* 23, 350–358 (2004)

102. Al Moustafa AE, Kassab A, Darnel A, Yasmeen A: High-risk HPV/ErbB-2 interaction on E-cadherin/catenin regulation in human carcinogenesis. *Curr Pharm Des* 14, 2159–2172 (2008)

103. Poethko-Müller C, Buttman-Schweiger, N, KiGGS Study Group: Impfstatus und Determinanten der Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) bei Mädchen in Deutschland: Ergebnisse der KiGGS-Studie – Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsblatt* 57, 869–877 (2014)

104. Frega A, Sesti F, De Sanctis L, Pacchiarotti A, Votano S, Biamonti A, Sopracordevole F, Scirpa P, Catalano A, Caserta D, Gentile M, Schimberni M, Moscarini M: Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 122, 145–149 (2013)

105. Liverani CA, Di Giuseppe J, Clemente N, Delli Carpini G, Monti E, Fanetti F, Bolis G, Ciavattini A: Length but not transverse diameter of the excision specimen for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2-3) is a predictor of pregnancy outcome. *Eur J Cancer Prev*, Art. Nr. EJCP062308 (2015)

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010, ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (mit freundlicher Druckgenehmigung des Robert-Koch-Instituts, 2013)	1
Abb. 2	Die histologische Entwicklung zervikaler Neoplasien (modifiziert nach Lowy und Schiller, 2006)	5
Abb. 3	Materialien zur Entnahme eines Pap-Abstriches	23
Abb. 4	Färbebank für die Anfärbung nach Papanicolaou im Zytologielabor der Frauenklinik des UKSH, Campus Lübeck	24
Abb. 5	Gynäkologischer Stuhl mit Kolposkop der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik des UKSH, Campus Lübeck	26
Abb. 6	3 MVS LED <i>Leisegang</i> Kolposkop	26
Abb. 7	7,5 fache Vergrößerung der Portio nach Essiganfärbung, aufgenommen mit digitalem 3MVS LED Kolposkop der Firma <i>Leisegang</i>	27
Abb. 8	7,5 fache Vergrößerung der Portio nach Jodanfärbung, aufgenommen mit digitalem 3MVS LED Kolposkop der Firma <i>Leisegang</i>	27
Abb. 9	Materialien einer Portiobiopsie	27
Abb. 10	Wolfram Drahtschlingenelektroden in verschiedenen Größen	28
Abb. 11	Konisation und pathologische Aufarbeitung des Konisats nach Westra et al., 2003 (mit freundlicher Druckgenehmigung des Springer Verlags)	29
Abb. 12	Flowchart der Arbeit	35
Abb. 13	Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Minor und Major Changes in der Kolposkopie aufgetragen nach den jeweiligen Gruppen der Pap Abstrich Ergebnisse	38
Abb. 14	Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Minor und Major Changes in der Kolposkopie aufgetragen nach den einzelnen Biopsie Ergebnissen	39

Abb. 15	Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Minor und Major Changes in der Kolposkopie aufgetragen nach den jeweiligen Biopsie Gruppen	40
Abb. 16	Empfohlene und durchgeführte operative Therapie der Studienpopulation (n = 201)	47
Abb. 17	Häufigkeitsverteilung der Entfernung des dysplastischen Gewebes in-sano oder non-in-sano (n Gesamt = 69)	49
Abb. 18	Anamnesebogen der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des UKSH	91
Abb. 19	Untersuchungsbogen der Dysplasiesprechstunde der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des UKSH	92
Abb. 20	Posterbeitrag: RIO 2011: Mandatory colposcopic findings in diagnosis of severe cervical dysplasia (Schmidt NK, DGGG, 2014)	97

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach FIGO- und TNM-Klassifikationen (modifiziert nach Horn et al., 2011)	3
Tab. 2	Klassifikation der Entwicklung des Zervixkarzinoms	4
Tab. 3	Vereinfachte Übersicht der <i>Münchener Nomenklatur III</i> zur Zytodiagnostik der Zervix in der Gynäkologie (modifiziert nach Griesser et al., 2013)	10
Tab. 4	Vergleich verschiedener Programme zur Früherkennung des Zervixkarzinoms in ausgewählten europäischen Staaten (modifiziert nach Anttila et al., 2004)	14
Tab. 5	Kolposkopische Nomenklatur der Zervix uteri (IFCPC, Rio de Janeiro, 2011)	17
Tab. 6	Anfärbung nach Papanicolaou	24
Tab. 7	Übersicht der <i>Münchener Nomenklatur II</i> zur Zytodiagnostik der Zervix in der Gynäkologie (modifiziert nach Wagner, 1990)	25
Tab. 8	Übersicht und Vergleich der Studienpopulation	36
Tab. 9	Häufigkeitsverteilung definierter kolposkopischer Merkmale gemäß der RIO 2011 Klassifikation in der Studienpopulation	37
Tab. 10	Definierte Risikofaktoren für <i>Minor</i> und <i>Major Changes</i> an der Zervix uteri	41
Tab. 11	Analyse einzelner differentialkolposkopischer Parameter gemäß der RIO 2011 Klassifikation (Signifikanz und Quotenverhältnisse wurden für Gruppe 2 (CIN 2+) in Bezug auf Gruppe 1 (NB / Zerv. / CIN 1) berechnet)	43
Tab. 12	Binär logistische Regressionsanalyse	44
Tab. 13	Analyse der Pap-Abstrich Befunde im histologischen Gruppenvergleich (Signifikanz und Quotenverhältnisse wurden für Gruppe 2 (CIN 2+) in Bezug auf Gruppe 1 (NB / Zerv. / CIN 1) berechnet)	45

Tab. 14	Analyse der Pap-Abstrich Befunde im den kolposkopischen Gruppen <i>Minor / Major Changes</i> (Signifikanz und Quotenverhältnisse wurden für die Gruppe <i>Major Changes</i> in Bezug auf die Gruppe <i>Minor Changes</i> berechnet)	46
Tab. 15	Histologische Ergebnisse der Konisationen (n Gesamt = 75) mit Häufigkeitsangaben zu Patientinnen mit <i>minor / major Changes</i> in der Differentialkolposkopie	48
Tab. 16	Detaillierte Darstellung der Münchner Nomenklatur III mit Hauptgruppen (in Fettdruck), Untergruppen mit den zugehörigen Definitionen und den korrelierenden Begriffen des Bethesda-Systems 2001 (modifiziert nach Griesser et al., 2013)	95
Tab. 17	Kombinierte Übersicht des „Reid Colposcopic Index“ (RCI) und des „Swede Score“ (RCI beinhaltet Faktoren a-d; Swede Score beinhaltet Faktoren a-e)	96

11 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC-CPC	Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.v.
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.v.
BMI	Body-Mass-Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CIN (1-3)	Zervikale Intraepitheliale Neoplasie (Grad 1-3)
CIS	Carcinoma-in-situ
CMV	Zytomegalievirus
cm	Zentimeter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (-acid)
EFC	European Federation of Colposcopy and Cervical Pathology
EIA	Enzyme Immunoassay
EBV	Ebstein-Barr-Virus
FDA	US Food and Drug Administration
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HPV	Humanes Papilloma Virus
HR	High-risk
HSIL	Highgrade Squamous Intraepithelial Lesion
IARC	International Agency for Research on Cancer
IFCPC	International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
IGel	Individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm

KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone
LEEP	Loop Electrical Excision Procedure
LR	Low-risk
LSIL	Lowgrade Squamous Intraepithelial Lesion
µg	Mikrogramm
mm	Millimeter
N. gonorrhoeae	Neisseria gonorrhoeae
nm	Nanometer
OR	Odds Ratio
Pap	Zytologieabstrich nach Papanicolaou
PCR	Polymerase Chain Reaction
PE-Zange	Probeexzisions-Zange
pRB	Retinoblastom-Protein
p53	Protein p53
RKI	Robert-Koch-Institut
S.	Seite
STIKO	Ständige Impfkommission
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
TNM	T = Tumor, N = Lymphknoten; M = (Fern-)Metastasen
TZ	Transformationszone
teilw.	teilweise
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
v.a.	vor allem
VLP	Virus-like-particle
vollst.	vollständig
vs.	versus (latein: gegen(übergestellt))
WHO	World Health Organization
ZPG	Zylinder-Plattenepithelgrenze (= Transformationszone)

12 Anhänge

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: Zigaretten

Alkohol:

B- Symptomatik:

Defäkation:

Miktion:

Transvaginalsonografie / Transabdominalsonografie	
Uterus <i>anteflektiert / retroflektiert</i>	
Endometrium	mm; <i>homogen / inhomogen</i>
Adnexe: links:	rechts:
Freie Flüssigkeit: <i>vorhanden / nicht vorhanden</i>	
Nierensonografie:	

Diagnose: _____

Procedere lt. Oberarzt _____:

Abschlussuntersuchung vom	Arzt:
Z.n. Mamma-OP.	
Mamma:	<i>Faden in situ / Faden gezogen</i>
	<i>reizlos / gerötet</i>
	<i>weich / induriert</i>
Z.n. abd. OP.	
Naht:	<i>reizlos / gerötet</i> <i>weich / induriert</i>
Fäden	<i>in situ / gezogen</i>
Spec:	<i>Scheidenstumpf reizlos / Dehiszenz</i>
TVS:	
Nieren-Sono:	
Gespräch:	Verhaltensmaßnahmen erläutert <input type="checkbox"/>
	WV beim Facharzt <input type="checkbox"/>
	SIT- Gespräch am <input type="checkbox"/>
	Sonstiges

Abbildung 18: Anamnesebogen der Dysplasiesprechstunde der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des UKSH

12.3 Münchner Nomenklatur III

Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix		
Gruppe	Definition	Korrelat im Bethesda-System
0	Unzureichendes Material → <i>Abstrich-Wiederholung</i>	Unsatisfactory for evaluation
I	Unauffällige und unverdächtige Befunde → <i>Abstrich im Vorsorgeintervall</i>	NILM
II-a	Unauffällige Befunde bei auffälliger Anamnese → <i>ggf. zytologische Kontrolle wegen auffälliger Anamnese</i> (<i>zytologischer/histologischer/kolposkopischer/ klinischer Befund</i>)	NILM
II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert	
II-p	Plattenepithelzellen mit geringergradigen Kernveränderungen als bei CIN 1, auch mit koilozytärem Zytoplasma/Parakeratose → <i>ggf. zytologische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)</i>	ASC-US
II-g	Zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, die über das Spektrum reaktiver Veränderungen hinausreichen → <i>ggf. zytologische Kontrolle in Abhängigkeit von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)</i>	AGC endocervical NOS
II-e	Endometriumzellen bei Frauen > 40. Lebensjahr in der zweiten Zyklushälfte → <i>Klinische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund</i>	Endometrial cells
III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde	
III-p	CIN 2/3/Plattenepithelkarzinom nicht auszuschließen → <i>Differenzialkolposkopie, ggf. additive Methoden, evtl.</i>	ASC-H

	<i>kurzfristige zytologische Kontrolle nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung</i>	
III-g	Ausgeprägte Atypien des Drüsenepithels, Adenocarcinoma in situ/invasives Adenokarzinom nicht aus- zuschließen → <i>Differenzialkolposkopie, ggf. additive Methoden</i>	AGC endocervical favor neoplastic
III-e	Abnorme endometriale Zellen (insbesondere postmenopausal) → <i>Weiterführende klinische Diagnostik, ggf. mit histologischer Klärung</i>	AGC endometrial
III-x	Zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs → <i>Weiterführende Diagnostik (z. B. fraktionierte Abrasio; ggf. additive Methoden/Differenzialkolposkopie)</i>	AGC favor neoplastic
IIID	Dysplasie-Befunde mit größerer Regressionsneigung	
IIID1	Zellbild einer leichten Dysplasie analog CIN 1 → <i>Zytologische Kontrolle in 6 Monaten, bei Persistenz >1 Jahr: ggf. additive Methoden/Differenzialkolposkopie</i>	LSIL
IIID2	Zellbild einer mäßigen Dysplasie analog CIN 2 → <i>Zytologische Kontrolle in 3 Monaten, bei Persistenz >6 Monate: Differenzialkolposkopie, ggf. additive Methoden</i>	HSIL
IV	Unmittelbare Vorstufen des Zervixkarzinoms → <i>Differenzialkolposkopie und Therapie</i>	
IVa-p	Zellbild einer schweren Dysplasie/eines Carcinoma in situ analog CIN 3	HSIL
IVa-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ	AIS
IVb-p	Zellbild einer CIN 3, 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 → <i>Weiterführende Diagnostik mit Histologie und Therapie</i>	
V-p	Plattenepithelkarzinom	Squamous cell carcinoma
V-g	Endozervikales Adenokarzinom	Endocervical adenocarcinoma
V-e	Endometriales Adenokarzinom	Endometrial adenocarcinoma
V-x	Andere Malignome, auch unklaren Ursprungs	Other malignant neoplasms
<p>NILM = negative for intraepithelial lesion or malignancy CIN 1/2/3 = Cervikale Intraepitheliale Neoplasie Grad 1/2/3 ASC-US = atypical squamous cells of undetermined significance AGC endocervical NOS = atypical glandular endocervical cells not otherwise specified ASC-H = atypical squamous cells of undetermined significance cannot exclude HSIL AGC endocervical, favor neoplastic = atypical glandular endocervical cells favor neoplastic AGC endometrial: Atypical glandular endometrial cells AGC favor neoplastic = atypical glandular cells favor neoplastic LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion AIS = Adenocarcinoma in situ</p>		


Tabelle 16: Detaillierte Darstellung der Münchner Nomenklatur III mit Hauptgruppen (in Fettdruck), Untergruppen mit den zugehörigen Definitionen und den korrelierenden Begriffen des Bethesda-Systems 2001 (modifiziert nach Griesser et al., 2013 ⁴¹)

12.4 Kombiniertes Reid-Colposcopic-Index mit Swede Score

		Level A	Level B	Level C	
	Score	0	1	2	Höchstzahl
a	Essigweißfärbung	Ø / transparent	leicht	stark	
b	Ränder / Oberfläche	Ø / diffus	Scharf / unregelmäßig zerklüftet	Scharf / regelmäßig / Niveaudifferenz	
c	Gefäße	fein / normal	fehlen	Grob / atypisch / gr. Mosaik/Punktierung	
d	Jodanfärbung	braun	Blassgelb / fleckig	Deutlich gelb / keine Aufnahme	
e	Läsionsgröße	< 5 mm	5 – 15 mm oder 2 Quadranten	> 15 mm / 3.4 Quadranten / endozervikal undefinierbar	
	Reid Colposcopic Index (RCI)	0-2 Punkte: CIN 1 3-4 Punkte: CIN 1 – 2 5-8 Punkte: CIN 2 – 3			8
	Swede Score	Jeder Faktor für sich prädiziert eine High-grade Lesion ≤ 5 Punkte: alle High-grade Lesions ≥ 8 Punkte: Spezifität 90 %			10


Tabelle 17: Kombinierte Übersicht des „Reid Colposcopic Index“ (RCI)⁷⁹ und des „Swede Score“⁸⁰ (RCI beinhaltet Faktoren a-d; Swede Score beinhaltet Faktoren a-e)

12.5 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

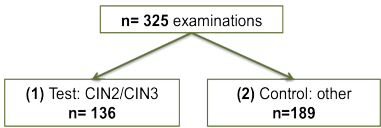


RIO 2011: Mandatory colposcopic findings in diagnosis of severe cervical dysplasia

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

Objective:
Aim of our study was to analyze different aspects of major changes according to RIO 2011 nomenclature, comparing them to histologically confirmed severe dysplasia and thus to determine mandatory colposcopic findings of severe cervical dysplasia.

Materials and methods:
Retrospective cohort analysis of n=325 histologically confirmed colposcopic examinations by the certified dysplasia consultation-hour of the Schleswig-Holstein University, Campus Lübeck between 09/2009 and 10/2013. The examination was performed with a *Leisegang* 3MVS LED Colposcope (45,000 to 52,000 Lux; 300 mm free working distance) with integrated camera using 5% aceto and iodine stain. Results were analyzed dividing the examination cases into 2 main groups according to their histological biopsy results: group (1), test: CIN2 and CIN3 and group (2), control: other. Definition of main outcome parameter according to RIO 2011 nomenclature: coarse leukoplakia, mosaic and punctuation, dense acetowhitening, sharp boarders, ridge sign, atypical vessels; pap smear IVa and V.



Results:
Coarse punctuation and coarse mosaic occurred significantly more frequently (acc. to Table 1) in patients with a CIN2 or CIN3 as well as a dense acetowhitening. Moreover, patients of group (1) showed a significantly higher existence of a cytological pap smear stage IVa or V (acc. to Table 1).

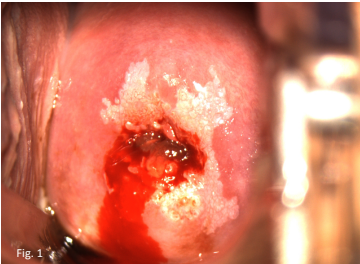


Fig. 1

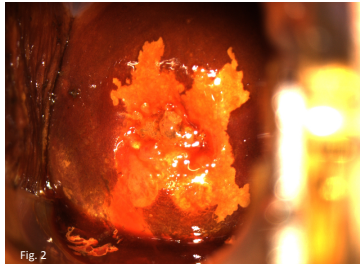


Fig. 2

Conclusion:
Coarse punctuation and coarse mosaic as part of the major changes in the RIO classification have got the highest positive predictive value for a CIN2 or CIN3 lesion, closely followed by the acetowhitening.

	Group (1): Test (CIN 2/3) n= 136		Group (2): Control (other) n= 189		p
	%	n	%	n	
Coarse leukoplakia	8.1	11	7.4	14	0.84
Coarse mosaic***	26.5	36	9	17	0.00
Coarse punctuation***	19.1	26	3.2	6	0.00
Dense acetowhitening**	47.1	64	30.7	58	0.00
Sharp boarders	10.3	14	6.9	13	0.31
Ridge sign	2.9	4	2.6	5	1.00
Atypical vessels	7.4	10	6.3	12	0.82

*** = p < 0.001
** = p < 0.01

Table 1

Abbildung 20: Posterbeitrag: RIO 2011: Mandatory colposcopic findings in diagnosis of severe cervical dysplasia (Schmidt NK, DGGG, 2014)

13 Danksagung

Herzlichst danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Achim Rody, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, dafür, dass ich die Dissertation an seiner Klinik erstellen durfte.

Zudem danke ich meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Daniel A. Beyer für das Überlassen des Dissertationsthemas und die fortwährende Betreuung, Beratung und Unterstützung beim Verfassen dieser Arbeit.

Weiterer Dank gilt Dr. Sim van Zijverden aus der Systemadministration, der mir mit seinen Technik- und Informatikkenntnissen beim Erstellen der Datenbank stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Marion Minack, Ulrike Keller und Iris Schreiber möchte ich für ihre Unterstützung bei der Datenrecherche und Bereitstellung der Akten danken. Ohne ihre Hilfe wäre ich in den Archiven verloren gewesen.

Stephan Pollack und Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Frank Köster, wissenschaftliche Mitarbeiter der Frauenklinik, möchte ich für ihre Hilfe bei zytologischen Fragen und dem Zugang zum Labor herzlichst danken.

Gleiches gilt allen Mitarbeiterinnen der Poliklinik der Frauenklinik, die mir allzeit alle benötigten Dokumente zur Verfügung gestellt haben und stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatten.

Ganz herzlicher Dank gilt außerdem Herrn Dr. med. Maximilian Gebhard, wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, für die anschauliche und detaillierte Einsicht in die Abläufe der Aufarbeitung der histologischen Präparate.

Dr. rer. hum. biol. Arne Schillert, wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck, möchte ich für die hilfreiche Unterstützung bei statistischen Fragen und Problemen danken.

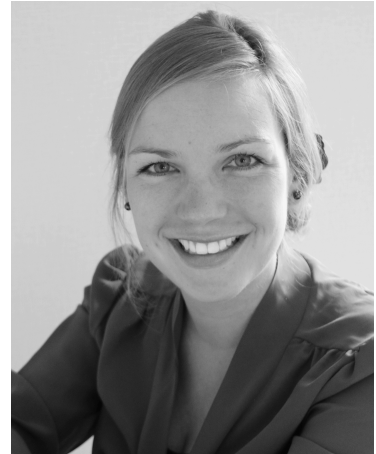
Ein besonderer Dank gilt meinen Kommilitoninnen Claudia Barop und Ineke Indorf, die mir stets mit kritischen und konstruktiven Anmerkungen, Motivation, Rat und Tat zur Seite standen.

Ein großer Dank gilt letztendlich meiner Familie und meinem Freund für die unermüdliche Geduld, Unterstützung, Ausdauer und Motivationsanregungen beim Erstellen dieser Arbeit.

14 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Natalie Karolin Schmidt
Geburtsdatum	04.12.1985
Geburtsort	Helmstedt
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch



Schulbildung

1992 - 1996	Driebe Grundschule Königslutter
1996 - 1998	Evansview Elementary School, Evansburg, Kanada
1998 - 2005	Gymnasium Anna-Sophianeum, Schöningen (Allgemeine Hochschulreife)

Berufliche Ausbildung

01.04.2006 – 31.03.2009	Staatsexamen in Gesundheits- und Krankenpflege, Klinikum Bremen-Ost, Bremen
-------------------------	--

Hochschule

Seit 10/2009	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
31.08.2011	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09.10.2014	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
18.05.2015 – 17.04.2016	Praktisches Jahr
07.06.2016	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Dissertation

02/2013 – 11/2014	Erhebung der Daten
01/2014 – 06/2016	Statistische Auswertung der Daten und Verfassung der Dissertation

15 Publikation

Kongressbeitrag

Schmidt NK, Barop CR, Indorf I, Beyer DA: RIO 2011: Mandatory colposcopic findings in diagnosis of severe cervical dysplasia. Posterbeitrag. 60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), München (2014)