

Aus dem
Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

**Charakterisierung und klinisches Management abnormer
Zytologiebefunde bei Schwangeren – eine retrospektive,
monozentrische Datenerhebung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Freudenreich, Rosa**

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatterin: Privatdozentin Dr. M. Henes

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Rausch

Datum der Disputation: 03.05.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.1.1 Schwangerschaft	2
1.2 Entstehung der CIN	3
1.3 Risikofaktoren für die Entstehung von Zervixkarzinomen	4
1.3.1 Humanes Papillomavirus (HPV)	4
1.3.2 Andere Risikofaktoren	7
1.4 Zytologische Diagnostik	8
1.4.1 Krebsfrüherkennungsuntersuchung bis 2020	11
1.4.2 Änderungen ab dem 01.01.2020	13
1.5 Kolposkopische Diagnostik	13
1.6 Histologische Diagnostik	17
1.7 Management der CIN	18
1.7.1 Außerhalb der Schwangerschaft	18
1.7.2 In der Schwangerschaft	19
1.7.3 Therapieverfahren	20
1.8 Zervixkarzinom in der Schwangerschaft	22
1.8.1 Einteilung der Zervixkarzinome	22
1.8.2 Behandlung in der Schwangerschaft	24
1.9 Ziele und Fragestellung	26
2 Material und Methoden	27
2.1 Patientinnenkollektiv	27
2.2 Datenerfassung	27
2.3 Behandlungsverlauf	29
2.3.1 Zytologische Befunde	29
2.3.2 Histologische Befunde	30
2.3.3 Kolposkopische Befunde	30
2.3.4 Gruppeneinteilung	30

2.3.5	Zytologische und histologische Befunde	31
2.3.6	Kolposkopische und zytologische Befunde	32
2.3.7	Kolposkopische und histologische Befunde	33
2.3.8	Patientinnen mit invasivem Karzinom	33
2.4	Statistische Analyse	34
2.4.1	Cohens Kappa	34
2.4.2	Ordinale Regression	34
2.5	Abbildungen	35
3	Ergebnisse.....	36
3.1	Patientinnenkollektiv	39
3.2	Erstvorstellung	40
3.2.1	Zytologische Diagnostik extern und intern	40
3.2.2	Kolposkopie	45
3.2.3	Histologie	45
3.2.4	Kolposkopische und zytologische Diagnostik.....	46
3.2.5	Kolposkopische und histologische Diagnostik.....	48
3.2.6	Transformationszone	50
3.2.7	Zytologische und histologische Diagnostik.....	51
3.3	Postpartale Kontrolle	54
3.3.1	Kolposkopische und zytologische Diagnostik.....	54
3.3.2	Kolposkopische und histologische Diagnostik.....	56
3.3.3	Zytologische und histologische Diagnostik.....	58
3.4	Postpartale Therapie	61
3.4.1	Histologie postpartal und bei Therapie.....	66
3.5	Diagnostik.....	68
3.5.1	Bei Erstvorstellung	68
3.6	Entwicklung der Läsionen.....	70
3.6.1	CIN 1 / PAPIIID (1).....	70
3.6.2	CIN 2 / PAPIIID (2).....	71
3.6.3	CIN 3 / PAPIVa	72
3.6.4	ACIS / PAPIVa-g.....	73
3.6.5	Remission, Persistenz und Progression	73
3.7	Patientinnen mit PAPIII.....	75
3.8	Entbindungsmodus.....	76

3.9	Ordinal logistische Regression	76
3.10	HPV.....	78
3.11	Fallvorstellung invasive Karzinome	79
3.11.1	Fall 1	79
3.11.2	Fall 2	81
3.11.3	Fall 3.....	83
3.11.4	Fall 4	86
4	Diskussion.....	89
4.1	Diskussion der Ergebnisse	90
4.2	Limitationen	116
5	Zusammenfassung	118
6	Literaturverzeichnis.....	120
7	Anhang	132
7.1	Anhang 1	132
7.2	Anhang 2.....	133
8	Erklärungen zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	140
9	Veröffentlichungen	141
	Danksagung	142

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten von bösartigen Neubildungen der Cervix uteri, ICD-10 C53, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 je 100.000 (alter Europastandard) (Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland für 2015/16 (5))	2
Abbildung 2: Kongenitale und adulte Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze (PZG) und Kryptenöffnungen innerhalb der Transformationszone (Kühn W., Kolposkopie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms, Pathologie 6, S. 498, 2011 (12) mit Genehmigung von Springer Nature).....	4
Abbildung 3: Altersstandardisierte Inzidenzraten (DDR und Saarland) 1970 - 1989 und Hochrechnung der Inzidenzrate für Gesamtdeutschland 1980 - 2002 sowie Mortalitätsraten in Deutschland 1970 - 2002, ICD-10 C53. (Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 5. Auflage 2006, Daten der deutschen Krebsregister (54))	12
Abbildung 4: Kolposkopie einer schwach essigweißen Läsion (a) und einer zarten Punktierung (b) (Giesecking F., Kühn W. im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie (AG-CPC) : Die aktuellen Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie 2015 (62) mit Genehmigung des OmniMed Verlages).....	15
Abbildung 5: grobes Mosaik und grobe Punktierung sowie intensiv essigweißes Epithel im Rahmen einer CIN 3 (Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie & Kolposkopie: Konsensempfehlungen der Kursleitertagung der Kursleiter der AG-CPC zu einheitlichen Definitionen der kolposkopischen Nomenklatur, Bilder: Dr. med. Christopher Kossagk (64)).....	16
Abbildung 6: Stadien der Epithelkanzerisierung am Plattenepithel der Zervix (nach: Nauth, Gynäkologische Zytodiagnostik, 2014, S. 176 (70) mit Genehmigung des Thieme Verlages)	17
Abbildung 7: Zytologischer Befund bei Erstvorstellung von extern	37
Abbildung 8: Zytologischer Befund bei Erstvorstellung intern.....	37

Abbildung 9: Histologischer Befund der ersten Biopsie.	38
Abbildung 10: Pap-Abstrich bei Einweisung von extern.....	41
Abbildung 11: Unterteilung der Kategorie PAPIIID bei Einweisung von extern.....	41
Abbildung 12: Pap-Abstrich bei Erstvorstellung in domo	42
Abbildung 13: Unterteilung der Kategorie PAPIIID bei Erstvorstellung in domo	42
Abbildung 14: Höchste Zytologie bei Erstvorstellung.....	44
Abbildung 15: Unterteilung der Kategorie PAPIIID	44
Abbildung 16: Histologie bei Erstvorstellung.....	46
Abbildung 17: Remission, Persistenz und Progression von CIN 1, CIN 2, CIN 3 und ACIS (nach: Freudenreich et al., Characterization and clinical management of abnormal cytology findings in pregnant women: a retrospective analysis, 2022 (87)).	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammengefasste Ergebnisse von gepoolten Analysen der IARC (Internationale Agentur für Krebsforschung) welche den Zusammenhang von ausgewählten Co-Faktoren auf die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen der Zervix unter HPV-positiven Frauen untersuchen (nach Castellsagué et al., Environmental co-factors in HPV carcinogenesis, 2002 (45)).....	7
Tabelle 2: Münchner Nomenklatur II (nach Wagner, Münchner Nomenklatur II für die gynäkologische Zytodiagnostik, 1990 (48))	9
Tabelle 3: Münchner Nomenklatur III (nach Griesser et al., Münchner Nomenklatur III, 2013 (49))	10
Tabelle 4: Risiko für Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht, (nach Kyrgiou et al. (81) und Bruinsma et al. (82))	22
Tabelle 5: FIGO-Klassifikation des Zervixkarzinoms 2019 und entsprechende TNM Stadien (nach Horn et al. (83), Bhatla et al. (84), Bhatla et al.(85)) ^{a,b}	22
Tabelle 6: Zuordnung von Zytologie und Histologie	32
Tabelle 7: Zuordnung von Kolposkopie und Zytologie	32
Tabelle 8: Zuordnung von Kolposkopie und Histologie	33
Tabelle 9: Patientinnenkollektiv	36
Tabelle 10: Patientinnenkollektiv weitere Auswertung	39
Tabelle 11: Pap-Abstrich bei Erstvorstellung von extern	41
Tabelle 12: Pap-Abstrich bei Erstvorstellung intern	43
Tabelle 13: Höchste Zytologie bei Erstvorstellung	45
Tabelle 14: Kolposkopische Befunde bei Erstvorstellung	45
Tabelle 15: Zytologischer und kolposkopischer Befund bei Erstvorstellung.....	47

Tabelle 16: Kolposkopischer und histologischer Befund bei Erstvorstellung	49
Tabelle 17: Transformationszone bei Erstvorstellung	51
Tabelle 18: Zytologischer Befund bei Erstvorstellung und Biopsieentnahme.....	52
Tabelle 19: Zytologischer und histologischer Befund bei Erstvorstellung	53
Tabelle 20: Zytologischer und kolposkopischer Befund postpartal	55
Tabelle 21: Kolposkopischer und histologischer Befund postpartal	57
Tabelle 22: Zytologie und Histologie postpartal	59
Tabelle 23: Zytologischer und histologischer Befund bei Kontrolle postpartal	60
Tabelle 24: Zytologie postpartal und Histologie bei Therapie	61
Tabelle 25: Zytologie vereinfacht und Histologie bei Therapie.....	62
Tabelle 26: Kolposkopie und Therapie	64
Tabelle 27: Kolposkopie und Histologie bei Therapie	65
Tabelle 28: Histologie postpartal und Histologie bei Therapie	67
Tabelle 29: Diagnose bei Erstvorstellung.....	69
Tabelle 30: Biopsie bei CIN 1	70
Tabelle 31: Remission, Persistenz und Progression der CIN 1 oder PAPIIID/PAPIIID1	70
Tabelle 32: Biopsie bei CIN 2	71
Tabelle 33: Remission, Persistenz und Progression von CIN 2 / PAPIIID2	71
Tabelle 34: Biopsie bei CIN 3	72
Tabelle 35: Remission, Teilremission, Persistenz und Progression bei CIN 3.....	73
Tabelle 36: Remission, Persistenz und Progression.....	75

Tabelle 37: Ordinal logistische Regression, Version 1	76
Tabelle 38: Ordinal logistische Regression, Version 2.....	77
Tabelle 39: hrHPV und Zytologie bei Erstvorstellung.....	78
Tabelle 40: hrHPV und Histologie.....	79
Tabelle 41: Abklärungsalgorithmus für Auffällige Befunde im Rahmen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (nach https://www.kbv.de/media/sp/Abklaerungsalgorithmen_nach_oKFE-RL.pdf , Zuletzt aufgerufen am 21.09.2020) (120))	132

Abkürzungsverzeichnis

95% KI	95% Konfidenzintervall
ACIS	Adenocarcinoma in situ
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
ggf.	gegebenenfalls
HPV	Humanes Papillomavirus
hrHPV	high risk HPV
HSIL	high grade squamous intraepithelial lesion
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung
IFCPC	International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
LEEP	Loop electrosurgical excisional procedure
lrHPV	low risk HPV
LSIL	low grade squamous intraepithelial lesion
MDI	Mental Developmental Index
OR	Odds Ratio
Pap-Abstrich	Papanicolaou-Abstrich
PET-MRT	Positronenemissionstomographie-Magnetresonanztomographie
P xx	xx. Perzentile
Portio	Portio vaginalis uteri
pRB	Retinoblastom-Protein
PZG	Plattenepithel- Zylinderepithelgrenze
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
STI	Sexually transmitted infection, sexuell übertragbare Infektion
STIKO	Ständige Impfkommission
TMMV	totaler Muttermundverschluss
T-Zone	Transformationszone
V.a.	Verdacht auf
VIN	vulväre intraepitheliale Neoplasie

1 Einleitung

Das Management von Schwangeren mit auffälligen zytologischen Befunden stellt die behandelnden Gynäkolog:innen vor große Herausforderungen. Gilt es einerseits, die Gesundheit der Mutter zu bewahren und eine Progression von präkanzerösen Läsionen zu verhindern, muss andererseits gewährleistet werden, dass das ungeborene Kind keinen vermeidbaren Gefahren ausgesetzt wird. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit von zuverlässigen Behandlungsempfehlungen für den Umgang mit betroffenen Schwangeren. Das Durchschnittsalter einer Frau bei der Geburt eines Kindes im Jahr 2018 in Deutschland betrug 31.3 Jahre, für das erste Kind 30.0 Jahre (1). Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) treten bei Frauen im Alter von 20-34 Jahren besonders häufig auf (2, 3). Diese können Krebsvorstufen des Zervixkarzinoms darstellen. Sie treten jedoch um ein Vielfaches häufiger auf als invasive Karzinome und nicht jede Dysplasie entwickelt sich zu einem Karzinom.

1.1 Epidemiologie

Für zervikale intraepitheliale Neoplasien werden Inzidenzraten von 1.2 pro 1000 Frauen für CIN 1, 0.8 pro 1000 Frauen für CIN 2 und 0.7 pro 1000 Frauen für CIN 3 angegeben (2). Für invasive Karzinome der Cervix wird die weltweite altersstandardisierte Inzidenzrate auf 13.1 pro 100.000 pro Jahr, in Deutschland auf 10.8 pro 100.000 pro Jahr geschätzt (4). Die Inzidenzrate für Zervixkarzinome in Deutschland ist in den letzten 15 Jahren nur leicht gesunken, während in den Jahrzehnten davor ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen war, siehe **Abbildung 3** und **Abbildung 1** (5).

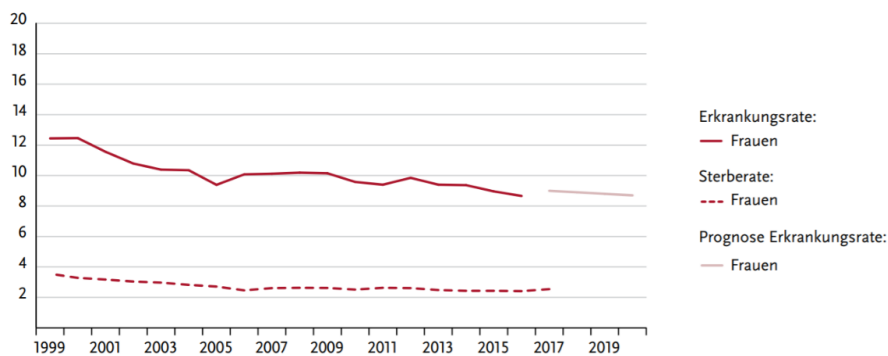


Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten von bösartigen Neubildungen der Cervix uteri, ICD-10 C53, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 je 100.000 (alter Europastandard) (Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland für 2015/16 (5))

Insinga et al. ermittelten in den USA die höchste Inzidenz (5.1 pro 1000) von CIN 1 bei Frauen zwischen 20 und 25 Jahren, von CIN 2 und CIN 3 (3.8 und 4.1 pro 1000) bei Frauen zwischen 25 und 29 Jahren (2). Peto et al. berichten aus Großbritannien über die höchste Inzidenz von CIN 3 (4.07 pro 1000) bei Frauen zwischen 25 und 29 Jahren und die höchste Prävalenz für die Altersgruppe von 30 bis 34 (3).

1.1.1 Schwangerschaft

In der Literatur sind variierende Inzidenzen für das Auftreten CIN in der Schwangerschaft zu finden. Al-Halal et al. berichten über Inzidenzen von 1.3 pro 1000 Geburten für CIN und 3.3 pro 100.000 Geburten für Zervixkarzinome (ICD9: 180.0, bösartige Neubildungen der Endozervix) (6), wohingegen bei Palle et al. Inzidenzen für auffällige Papanicolaou-Abstriche (Pap-Abstriche) im Sinne von PAPII-p oder hochgradiger von 14 pro 1000, für CIN von 7 pro 1000 Schwangerschaften und für invasive Karzinome der Zervix allgemein (invasive carcinoma of the cervix) von 9 pro 100.000 Schwangeren zu finden sind (7). Inzidenzen von bis zu 5% werden für auffällige zytologische Befunde bei Schwangeren verzeichnet, jedoch beinhalten diese Zahlen auch Frauen mit milden Kernatypien und Entzündungsreaktionen, die nicht zwingend verdächtig für eine CIN sind (8, 9). Für Pap-Abstriche, die auf eine CIN hindeuten, werden Inzidenzen von 0.94% oder 1.63% angegeben (10, 11)

1.2 Entstehung der CIN

Zervikale Dysplasien entstehen an der Portio uteri am Übergang vom Zylinderepithel des Zervikalkanals zum Plattenepithel der Portio vaginalis uteri (Portio). Die kongenitale Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze (PZG) befindet sich bei Geburt meist an der Ektozervix. Mit Erreichen der Geschlechtsreife verschiebt sich sowohl durch den Östrogeneinfluss als auch durch das Wachstum des Uterus das Zylinderepithel und somit die PZG weiter in die ektozervikale Richtung. Bei Mädchen unter 20 Jahren ist dieser Bereich besonders anfällig gegenüber Traumata und Infektionen mit z.B. humanen Papillomaviren (HPV). Im weiteren Verlauf kommt es in diesem Bereich zu einer Metaplasie von einschichtigem Zylinderepithel zu mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel und somit ist das Epithel weniger empfindlich. Das entstehende Plattenepithel ähnelt dem regulären Plattenepithel der Portio. Am Übergang beider Epithelien liegt die Transformationszone (T-Zone). Die Begrenzung Richtung endozervikal, am Übergang zum Zylinderepithel, bildet die adulte PZG, welche in der Kolposkopie eine wichtige Rolle spielt (12). Im Laufe des Lebens wandert die PZG weiter in die endozervikale Richtung, somit verbreitert sich die T-Zone. Vor allem in diesem Bereich kann das Plattenepithel maligne entarten. Zunächst entsteht häufig eine CIN als Präkanzerose. CIN 1 und CIN 2 heilen häufig spontan ab, eine CIN 3 weist ein Progressionsrisiko von bis zu 12% auf. Die schwersten Dysplasien sind an der adulten PZG zu finden(12, 13). 80% der Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome, sie entstehen aus dem Epithel der Portio oder dem Metaplasieepithel. 20% der Karzinome sind Adenokarzinome des endozervikalen Zylinderepithels (14).

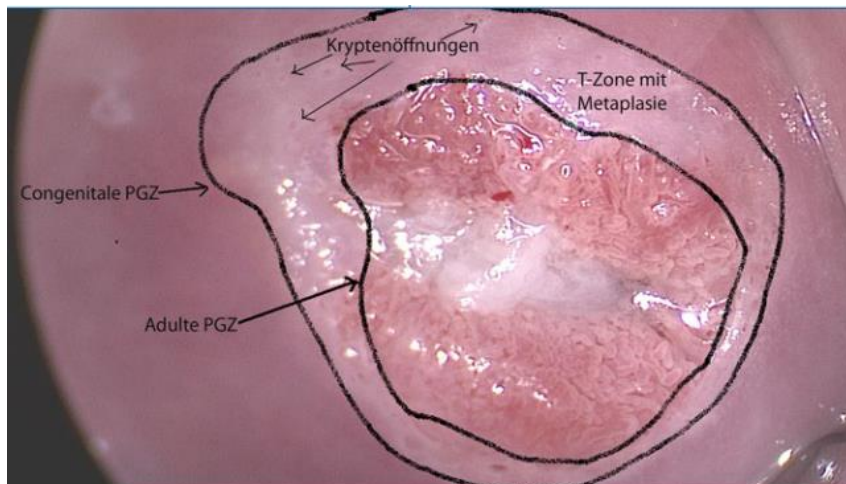


Abbildung 2: Kongenitale und adulte Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze (PZG) und Kryptenöffnungen innerhalb der Transformationszone (Kühn W., Kolposkopie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms, Pathologe 6, S. 498, 2011 (12) mit Genehmigung von Springer Nature)

1.3 Risikofaktoren für die Entstehung von Zervixkarzinomen

1.3.1 Humanes Papillomavirus (HPV)

Humane Papillomaviren können die Epithelzellen der Schleimhaut des Genitalbereichs infizieren. Das Virus ist sexuell übertragbar (STI, *sexually transmitted infection*). HPV werden in Hochrisiko- und Niedrigrisikotypen eingeteilt, abhängig von ihrem karzinogenen Potential. Hochrisikotypen (hrHPV, *high risk HPV*) wie z.B. HPV Typ 16 oder Typ 18 können karzinogen sein und sind für die Entstehung von Zervixkarzinomen verantwortlich (15) wohingegen Niedrigrisikotypen (lrHPV, *low risk HPV*) wie HPV Typ 6 oder Typ 11 zu Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*) führen können (16).

Eine persistierende Infektion mit hrHPV stellt ein Risiko zur Entstehung von CIN und folglich des Zervixkarzinoms dar. Es wird angenommen, dass eine HPV-Infektion eine notwendige, aber nicht allein ausreichende Ursache für die Entstehung eines Zervixkarzinoms ist (17-22). In über 95% aller Zervixkarzinome weltweit wurde hrHPV-RNA nachgewiesen. Die häufigsten HPV-Typen in Zervixkarzinomen sind Typ 16 und Typ 18, gefolgt von HPV 33, 45, 31, 58, 52 und 35 (17, 23). In hochgradigen zervikalen Neoplasien werden je nach Region Prävalenzen von 78% in Asien und bis zu 88% in Europa angegeben. Die häufigsten

nachgewiesenen Virustypen gleichen den in Zervixkarzinomen gefundenen, auffällig ist jedoch eine niedrigere Prävalenz von Typ 18 und die Abwesenheit von HPV Typ 45 (15). Bei Studien zur Prävalenz von HPV in niedriggradigen zervikalen intraepithelialen Neoplasien (LSIL, *low grade squamous intraepithelial Lesion*) gibt es unterschiedliche Angaben. Die Zahlen reichen von 55% (24) bis hin zu 92% (25). Auch hier ist HPV Typ 16 der am häufigsten nachgewiesene Virustyp, im Vergleich zum Zervixkarzinom kommt auch hier Typ 18 seltener vor.

Ausschlaggebend für das Risiko, eine hochgradige Läsion oder ein invasives Karzinom zu entwickeln ist die Persistenz einer Infektion mit potenziell karzinogenen HPV. Es ist sehr wichtig zu beachten, dass 80-90% aller HPV-Infektionen transient auftreten und innerhalb von zwei Jahren spontan abheilen (16, 26). Tritt jedoch eine persistierende Infektion mit beispielsweise HPV 16 auf, kann das absolute Risiko, innerhalb von 12 Jahren eine CIN 3+-Läsion zu entwickeln, bis zu 47,4% betragen. Persistiert eine solche Infektion nicht, ist das Risiko deutlich niedriger (27).

Die T-Zone (**Abbildung 2**) ist besonders anfällig für HPV-Infektionen, der Grund dafür ist noch nicht abschließend geklärt. Untersuchungen legen nahe, dass dort die hrHP-Viren die Basalzellschicht schnell erreichen, entweder durch Mikrotraumata oder infolge der guten Zugänglichkeit an der T-Zone (26). HP-Viren codieren für 8 Gene, welche in unterschiedlicher Reihenfolge in den infizierten Zellen exprimiert werden. E1, E2, E5, E6 und E7 werden früh, E4 immer und L1 und L2 in späten Differenzierungsstufen des Epithels exprimiert. E6 und E7 stellen die wichtigsten Onkoproteine dar. E6 inhibiert das Tumorsupressorprotein p53, damit wird die Apoptose gestört. E7 inhibiert das Retinoblastom-Protein pRB und sorgt so für einen gestörten Zellzyklus. Es kontrolliert normalerweise den Übergang der Zelle von der G1-Phase in die S-Phase, bei Inhibition von pRB ist dieser Kontrollmechanismus gestört. Am Anfang einer Infektion werden E6 und E7 eher wenig exprimiert, die produktive Infektion kann sich in Dysplasien wie CIN 1 zeigen. Im Verlauf einer persistierenden Infektion kann eine Deregulation stattfinden und es kommt zu einer Überexpression dieser Proteine in allen Zellschichten. So entstehen höhergradige Läsionen wie CIN 2 und CIN 3 als mögliche Krebsvorstufen.

Wird das Virusgenom in die Wirtszelle integriert, ist auch eine Progression zu invasiven Karzinomen wahrscheinlicher (16, 26).

Es besteht Uneinigkeit bezüglich des Risikos für Schwangere, sich mit HPV zu infizieren. Es gibt Berichte von einem erhöhten Risiko einer Infektion durch die immunsuppressive Wirkung einer Schwangerschaft (28), diese Aussage wird jedoch von einigen Autoren widerlegt. Origoni et al. berichten in einer Metaanalyse, dass die Prävalenz von HPV-Infektionen bei Schwangeren, der von nicht Schwangeren derselben Altersgruppe entspricht. Demnach besteht für schwangere Frauen kein erhöhtes Risiko, HPV-assoziierte Neoplasien oder Karzinome zu entwickeln (29).

Die Prävalenz von HPV-Infektionen ist weltweit von Region zu Region unterschiedlich, von 8% in Asien bis zu 22% in Afrika. Insgesamt wird eine Prävalenz bei zytologisch unauffälligen Frauen von etwa 11,7% angenommen. Für Europa beträgt die Prävalenz 8,1% und unterscheidet sich auch von Land zu Land. Die häufigsten der getesteten HPV Typen sind Typ 16 und Typ 18, ebenfalls mit regionalen Unterschieden (30-32). In Deutschland erzielten verschiedene regionale und überregionale Studien ähnliche Ergebnisse: Für Frauen im Alter von 18-70 Jahren wird eine Prävalenz von 7,8% berichtet (33), für die Altersgruppen von 30-60 bzw. 65 Jahren von 6,4% (34) und 6,3% (35). Die höchste Prävalenz weisen in Deutschland Frauen <30 Jahren mit 22,3% auf (36). Auch in anderen Regionen, wie z.B. in den USA gibt es die häufigsten Infektionen bei Frauen im Alter von 20-24 Jahren (37, 38).

Seit 2007 wird von der STIKO (Ständige Impfkommission) die HPV-Impfung für Mädchen im Alter von 12-17 Jahren empfohlen, das Impfalter wurde 2014 auf 9-14 Jahre herabgesetzt und seit 2018 wird die Impfung auch für Jungen in diesem Alter empfohlen (39, 40). In einer Studie zur HPV-Prävalenz in Deutschland von 2010-2012 konnten erste Auswirkungen der HPV-Impfung bei jungen Frauen beobachtet werden. Ein signifikanter Unterschied der Infektionszahlen mit HPV Typ 16 und 18 wurde in der Altersgruppe 20-21 zwischen beiden Gruppen beobachtet (22,4% ohne Impfung, 10,2% mit Impfung). Diese Gruppe war zum Zeitpunkt der Impfung am jüngsten und hatte am wenigsten vorangegangene sexuelle Kontakte (41). Trotz der Empfehlung durch die STIKO lag die Impfquote in

Deutschland bei 15-jährigen Mädchen (vollständige Impfung) 2018 im Bundesdurchschnitt bei nur 43.0% bei starken regionalen Schwankungen (Baden-Württemberg 34.1%, Sachsen-Anhalt 63.1%). Unter den 18-jährigen Mädchen waren 51.1% vollständig geimpft und bei 63.2% wurde die Impfserie begonnen (42).

1.3.2 Andere Risikofaktoren

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Zervixkarzinomen können viele verschiedene Sexualpartner, Rauchen, eine hohe Geburtenzahl, die langjährige Einnahme von Oral Kontrazeptiva und ein geschwächtes Immunsystem darstellen (43, 44).

Tabelle 1: Zusammengefasste Ergebnisse von gepoolten Analysen der IARC (Internationale Agentur für Krebsforschung) welche den Zusammenhang von ausgewählten Co-Faktoren auf die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen der Zervix unter HPV-positiven Frauen untersuchen (nach Castellsagué et al., Environmental co-factors in HPV carcinogenesis, 2002 (45)).

Faktor		OR
Hohe Parität	Nullipara	1.0
	1-2	1.81 (1.31-2.52)
	3-4	2.55 (1.95-3.34)
	5-6	2.83 (2.02-3.96)
	>7	3.82 (2.66-5.48)
	$p < 0.0001$	
Dauer der Einnahme von oralen Kontrazeptiva	Nie	1.0
	1 Jahr	0.67 (0.41-1.08)
	2-4 Jahre	0.80 (0.51-1.24)
	5-9 Jahre	2.82 (1.46-5.42)
	≥ 10	4.03 (2.09-7.79)
	$p < 0.0001$	
Rauchen	Nie	1.0
	Jemals	2.08 (1.33-3.27)
	Früher	1.80 (0.95-3.44)
	Aktuell	2.30 (1.31-4.04)
Clamidia trachomatis Seropositivität	negativ	1.0
	positiv	2.1 (1.1-4.0)

Odds Ratio (OR)

1.4 Zytologische Diagnostik

Von 1971 bis einschließlich 2019 hatte jede Frau ab dem 20. Lebensjahr jährlich Anspruch auf eine gynäkologische Untersuchung mit Entnahme eines Pap-Abstrichs (14). Ein geändertes Verfahren wird seit dem 01.01.2020 empfohlen, siehe **Kapitel 1.4.2**.

Die zytologische Untersuchung erfolgt in der Regel mit der konventionellen Methode des Pap-Abstrichs. Mithilfe eines Bürstchens, z.B. einem Cytobrush oder einem Spatel wird Zellmaterial im Zervikalkanal und auf der Portio entnommen, auf einem Objektträger ausgestrichen und mit Alkohol fixiert. Die gewonnenen Zellen werden nach Papanicolaou gefärbt und hinsichtlich ihrer Morphologie beurteilt. Zellkerne erscheinen blau, Zytoplasma blaugrün, keratinhaltiges Zytoplasma rot und Schleim bräunlich bis rötlich. Es sind Plattenepithelzellen, Metaplasieepithelzellen und Zylinderepithelzellen zu sehen. Die Plattenepithelzellen sind je nach Glycogengehalt unterschiedlich gefärbt. Superficialzellen sind rot und eher in der ersten Zyklushälfte während der Proliferationsphase unter Östrogeneinfluss vorherrschend. Intermediärzellen sind durch den hohen Glycogengehalt blaugrün und sind vor allem in der zweiten Zyklushälfte sichtbar, nachdem die Superficialzellen nach der Ovulation abschilfern. Parabasalzellen sind typischerweise bei postmenopausalen Frauen zu finden und Basalzellen kommen physiologisch im Abstrich nicht vor. Außerdem sollten in einem aussagekräftigen Abstrich Endozervikalzellen vorkommen. Diese sind hochzylindrisch und blassblau. Metaplasieepithelzellen entstehen aus den Reservezellen des endozervikalen Zylinderepithels (46). Eine weitere Methode zur zytologischen Diagnostik ist die Dünnschicht-Zytologie. Hierbei werden die beim Abstrich gewonnenen Zellen vom Abstrichmedium in ein Gefäß mit Fixierlösung übertragen, dabei werden Nebenbestandteile wie Blut, Schleim und Entzündungszellen entfernt und die Lösung als dünne Zellschicht auf einen Objektträger aufgetragen. Aus den Proben können gegebenenfalls Zusatztests wie die HPV-Testung erfolgen, ohne dass die Patientin hierfür einen erneuten Abstrich benötigt. Die Dauer zur Beurteilung der Dünnschicht-Zytologie ist kürzer als die der Beurteilung einer konventionellen Zytologie. Da verschiedene Studien eine statistische Überlegenheit der Dünnschicht-Zytologie über die konventionelle Zytologie nicht belegen können, wird

sie in Deutschland nicht im Primärscreening eingesetzt. Mithilfe von Computer-unterstützter Zytologie kann die Produktivität, jedoch nicht die Genauigkeit der Auswertung erhöht werden (47). Für die Beurteilbarkeit und die Genauigkeit der Zytologie ist es unabdingbar, dass der Abstrich an der korrekten Stelle entnommen wurde. Dysplasien entstehen vor allem an der adulten PZG, daher muss Zellmaterial aus diesem Bereich enthalten sein. Enthält der Abstrich keine Endozervikalzellen, kann das ein Hinweis darauf sein, dass der Abstrich eventuell nicht an der korrekten Stelle entnommen wurde (12).

Zur Klassifikation der Befunde wurde bis Ende Juni 2014 die Münchner Nomenklatur II verwendet (siehe **Tabelle 2**), seit dem 1. Juli 2014 die überarbeitete Münchner Nomenklatur III (siehe **Tabelle 3**).

Tabelle 2: Münchner Nomenklatur II (nach Wagner, Münchner Nomenklatur II für die gynäkologische Zytodiagnostik, 1990 (48))

Münchner Nomenklatur II	Befund
PAP I	Unauffällige Befunde → Abstrich im Vorsorgeintervall
PAP II	Anomale und entzündliche, aber nicht schwerwiegend veränderte Zellen → ggf. zytologische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund
PAP IIw / IIk	Unzureichendes Material → Wiederholung des Abstriches
PAP III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde: Schwere entzündliche oder degenerative Veränderung, Malignität nicht auszuschließen Auffällige Drüsenzellen, Adenokarzinom nicht auszuschließen → Je nach klinischem Befund kurzfristige zytologische Kontrolle oder histologische Abklärung
PAP IIID	Dysplasiebefunde mit größerer Regressionsneigung: Zellbild einer leichten bis mäßigen Dysplasie entsprechend CIN1/CIN2 → innerhalb von drei Monaten erneuter Abstrich und Kolposkopie
PAP IVa	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms (CIN 3) → Erneute Abstrichuntersuchung und eine Kolposkopie sowie histologische Klärung
PAP IVb	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms (Carcinoma in situ), invasives Karzinom nicht auszuschließen → Erneute Abstrichuntersuchung und eine Kolposkopie sowie histologische Klärung
PAP V	Veränderte Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms oder eines anderen invasiven Tumors → weiterführende Diagnostik und Therapie

Gegebenenfalls (*ggf.*), beziehungsweise (*bzw.*), Zervikale intraepitheliale Neoplasie (*CIN*)

Tabelle 3: Münchner Nomenklatur III (nach Griesser et al., Münchner Nomenklatur III, 2013 (49))

Münchner Nomenklatur III	Befund
PAP 0	Unzureichendes Material → Abstrichwiederholung
PAP I	Unauffällige Befunde → Abstrich im Vorsorgeintervall
PAP II-a	Unauffällige Befunde bei auffälliger Anamnese → ggf. zytologische Kontrolle wegen auffälliger Anamnese (zytologischer/histologischer/kolposkopischer/klinischer Befund)
Gruppe II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert
PAP II-p	Plattenepithelzellen mit geringergradigen Kernveränderungen als bei CIN 1, auch mit koilozytärem Zytoplasma/Parakeratose → ggf. zytologische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund
PAP II-g	Zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, die über das Spektrum reaktiver Veränderungen hinausreichen → ggf. zytologische Kontrolle in Abhängigkeit von Anamnese und klinischem Befund
PAP II-e	Endometriumzellen bei Frauen > 40. Lebensjahr in der zweiten Zyklushälfte → Klinische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund
Gruppe III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde
PAP III-p	CIN2/CIN3/Plattenepithelkarzinom nicht auszuschließen → Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden, evtl. kurzfristige zytologische Kontrolle nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung
PAP III-g	Ausgeprägte Atypien des Drüsenepithels, Adenocarcinoma in situ/invasives Adenokarzinom nicht auszuschließen → Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden
PAP III-e	Abnorme endometriale Zellen (insbesondere postmenopausal) → Weiterführende klinische Diagnostik, ggf. mit histologischer Klärung
PAP III-x	Zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs → Weiterführende Diagnostik (zum Beispiel fraktionierte Abrasio; ggf. additive Methoden/Differentialkolposkopie)
Gruppe IIID	Dysplasiebefunde mit größerer Regressionsneigung
PAP IIID1	Zellbild einer leichten Dysplasie analog CIN 1, LSIL → Zytologische Kontrolle in sechs Monaten, bei Persistenz > ein Jahr: ggf. additive Methoden/Differentialkolposkopie
PAP IIID2	Zellbild einer mäßigen Dysplasie analog CIN 2, HSIL → Zytologische Kontrolle in drei Monaten, bei Persistenz > sechs Monate: Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden
Gruppe IV	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms → Differentialkolposkopie und Therapie
PAP IVa-p	Zellbild einer schweren Dysplasie/eines Carcinoma in situ analog CIN 3, HSIL

PAP IVa-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ
PAP IVb-p	Zellbild einer CIN 3, Invasion nicht auszuschließen
PAP IVb-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ, Invasion nicht auszuschließen
Gruppe V	Malignome → weiterführende Diagnostik und Therapie
PAP V-p	Plattenepithelkarzinom
PAP V-g	Endozervikales Adenokarzinom
PAP V-e	Endometriales Adenokarzinom
PAP V-x	Andere Malignome, auch unklaren Ursprungs

Gegebenenfalls (*ggf.*), eventuell (*evtl.*), Zervikale intraepitheliale Neoplasie (*CIN*), niedriggradige zervikale Neoplasie (*LSIL, low grade squamous intraepithelial lesion*), hochgradige zervikale Neoplasie (*HSIL, high grade squamous intraepithelial lesion*)

Die Abklärung von auffälligen Zytologiebefunden bei Schwangeren unterscheidet sich im Wesentlichen nicht vom empfohlenen Vorgehen bei nicht schwangeren Frauen (47, 50). Eine endozervikale Kürettage ist jedoch in jedem Fall kontraindiziert (51, 52). Die Bewertung von Pap-Abstrichen bei Schwangeren gestaltet sich unter Umständen schwieriger als bei nicht Schwangeren. Ausgeprägtes Ektopium, verstärkte Vaskularisation, und häufige Entzündungen erschweren möglicherweise die Befundung (8). Einige schwangerschaftsassozierte Veränderungen, wie zum Beispiel das Vorkommen von degenerierten Deziduazellen im Abstrichmaterial können zu einer Überinterpretation der Befunde führen. Dennoch sollten dysplastische Befunde keinesfalls unterbewertet werden (53). Die Effektivität der Pap-Abstriche wird genauso hoch wie bei nicht Schwangeren gewertet. Bei der Erkennung von Dysplasien gibt es keinen relevanten Unterschied der beiden Gruppen (11).

1.4.1 Krebsfrüherkennungsuntersuchung bis 2020

Zur Krebsfrüherkennung hatten Frauen seit 1971 ab 20 Jahren Anspruch auf eine jährliche gynäkologische Untersuchung. Eine obere Begrenzung des Alters war nicht vorgesehen. Die jährliche Untersuchung beinhaltete die Inspektion von Vulva, Vagina und Portio, eine bimanuelle Tastuntersuchung von Uterus und Adnexen sowie eine zytologische Untersuchung der Zervix (Pap-Abstrich).

Gebärmutterhals

Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland 1970–2002
Fälle pro 100.000 (Europastandardbevölkerung)

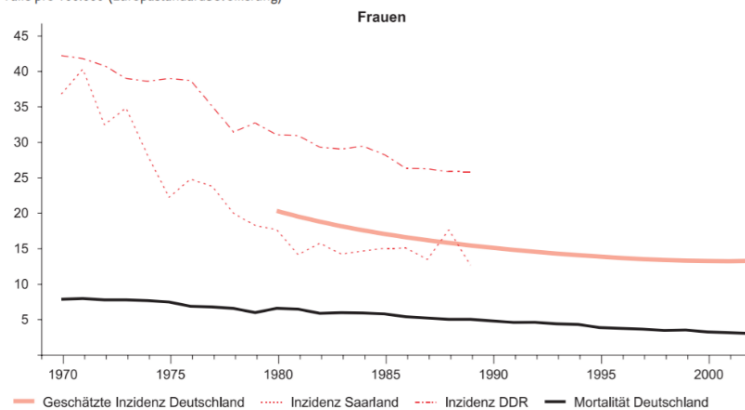


Abbildung 3: Altersstandardisierte Inzidenzraten (DDR und Saarland) 1970 - 1989 und Hochrechnung der Inzidenzrate für Gesamtdeutschland 1980 - 2002 sowie Mortalitätsraten in Deutschland 1970 - 2002, ICD-10 C53. (Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 5. Auflage 2006, Daten der deutschen Krebsregister (54))

Zusätzlich sieht das Krebsfrüherkennungsprogramm unter anderem für Frauen ab 30 Jahren eine jährliche Tastuntersuchung der Brust und Axilla vor, für Frauen von 50 bis 69 Jahren alle zwei Jahre ein Mammographie-Screening.

Bis 01.01.2020 war nach den Krebsfrüherkennungsrichtlinien keine HPV-Testung zur Krebsvorsorge vorgesehen (55). Bei Frauen unter 30 ist ein primäres HPV-Screening aufgrund der hohen Zahl an transienten Infektionen nicht sinnvoll. Bei Frauen ab 30 kann der Einsatz eines HPV-Tests im Primärscreening eine sinnvolle Ergänzung sein (55). Bei minimalen zytologischen Auffälligkeiten (PAPII-p) oder erstmaligem PAPIIID oder PAPIII ohne V.a. eine höhergradige glanduläre Atypie kann eine HPV-Diagnostik als Ergänzung eingesetzt werden. Bei HPV-Positivität sollte dann eine Differentialkolposkopie erfolgen (55).

Auch nach invasiver Therapie der Zervix ist HPV-Diagnostik sinnvoll, bei Negativität nach zwölf Monaten kann die Patientin wieder an der Routinevorsorge teilnehmen (56). Wichtig ist, dass bei HPV-Testung bei Frauen unter 25 Jahren die hohe Zahl transientser HPV-Infektionen und die hohe Remissionsrate von CIN 1 und CIN 2 beachtet wird (55).

1.4.2 Änderungen ab dem 01.01.2020

Seit 01.01.2020 gibt es ein neues organisiertes Zervixkarzinomscreening: Frauen ab 20 haben Anspruch auf Teilnahme am Screening. Eine obere Begrenzung des Alters ist nach wie vor nicht vorgesehen. Frauen von 20 bis 65 erhalten nun alle fünf Jahre eine Einladung zur Teilnahme am Screening. Zwischen 20 und 34 Jahren haben Frauen weiterhin Anspruch auf eine jährliche gynäkologische Untersuchung mit Inspektion und Palpation des Genitals, eine jährliche zytologische Untersuchung sowie ab 30 Jahren das Abtasten von Brust und Axilla. Ab 35 Jahren ändert sich das Vorgehen. Nun besteht alle drei Jahre Anspruch auf eine Ko-Testung bestehend aus zytologischer Untersuchung sowie einem HPV-Test. Dennoch kann eine jährliche gynäkologische Untersuchung mit Inspektion und Palpation des Genitale sowie Brust und Axilla in Anspruch genommen werden (57).

In **Abbildung 3** wird deutlich, dass die Inzidenz des Zervixkarzinoms in der BRD und später in Gesamtdeutschland seit Einführung des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms 1971 deutlich zurückging. In den letzten 15 Jahren stagnierte die Inzidenz jedoch (54). Für aktuelle Daten zur Inzidenz des Zervixkarzinoms siehe **Abbildung 1**. Bis 2020 war das Screening ein opportunistisches Screening, nur etwa 50% der Teilnahmeberechtigten nahmen jährlich und etwa 70% alle drei Jahre teil (58). Trotzdem konnte das Screening bisher zu einer deutlichen Senkung der Inzidenz des Zervixkarzinoms beitragen (59). Durch das neue organisierte Zervixkarzinomscreening werden unter anderem höhere Teilnehmeraten in allen sozialen Schichten, bessere Qualitätssicherung und eine einheitlichere Datenerhebung erwartet. Teilnehmeraten von mehr als 80% wären ideal (60). Der Abklärungsalgorithmus im Rahmen des organisierten Zervixkarzinomscreenings ist in **Tabelle 41** dargestellt.

1.5 Kolposkopische Diagnostik

Die Kolposkopie ist eine Methode der Auflichtmikroskopie zur Abklärung auffälliger oder unklarer zytologischer Befunde und somit zur Beurteilung und Früherkennung von Krebsvorstufen des weiblichen Genitales. Mithilfe von Essigsäure-

und Jodlösung können Beschaffenheit und Struktur des Zervixepithels genauer untersucht werden.

Kolposkopische Befunde werden nach der aktuellen IFCCP (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy) Nomenklatur eingeteilt. Die Befunde werden in fünf Diagnosegruppen eingeteilt (61):

- I: Normale kolposkopische Befunde
- II: Abnorme kolposkopische Befunde
- III: Karzinomverdacht
- IV: Kolposkopie unzureichend
- V: Verschiedene Befunde

Innerhalb der Gruppe II (abnorme kolposkopische Befunde) wird zwischen leichten Veränderungen („minor changes“), die auf HPV-Infektion oder leichte Dysplasien hindeuten können, schweren Veränderungen („major changes“), die auf eine Läsion im Sinne von CIN 2+ hinweisen und unspezifischen Zeichen unterscheiden (61). Wichtig für die Beurteilung der Zervix in der Kolposkopie sind fundierte Kenntnisse des Untersuchers. Die anatomischen Gegebenheiten der Portio werden in **Kapitel 1.2** genau erläutert. Wichtig für die Bewertung des kolposkopischen Befundes ist die Einsehbarkeit der PZG. Die Transformationszone wird in drei Typen eingeteilt. Bei T1 liegt die Transformationszone vollständig auf der Ektozervix, bei T2 ist die Epithelgrenze überall sichtbar, liegt jedoch teilweise im Zervikalkanal und bei T3 kann die PZG im Zervikalkanal nicht oder nicht vollständig eingesehen werden (61). Bei einer T3 besteht ein erhöhtes Risiko, dysplastische Veränderungen nicht zu erkennen (62).

Mithilfe von Essigsäure kann metaplastisches und dysplastisches Epithel erkannt werden, da je nach Zelldichte das Licht des Kolposkops unterschiedlich stark reflektiert wird. Sowohl die Intensität der Weißfärbung als auch die Zeit bis zum Farbumschlag lassen Rückschlüsse auf die Schwere der Läsion zu. Originäres Plattenepithel zeigt bei der Essigprobe keine Farbänderung. Der Schleim des Zylinderepithels färbt sich unter Essigeinwirkung weiß, die Färbung ist jedoch abwischbar. Mithilfe von Jodlösung (Lugol'sche Lösung) lassen sich glykogenhaltige Zellen dunkelbraun anfärben. Oberflächliche, differenzierte Zellen des Plattenepithels werden braun, wohingegen atrophisches, metaplastisches,

entzündliches, dysplastisches und karzinomatöses Epithel sowie Plattenepithelzellen aus tieferen Epithelschichten nicht angefärbt werden.

Minor changes (siehe **Abbildung 4**) stellen sich nach Auftupfen von Essigsäurelösung als verzögerte und schwache Reaktion, flach essigweißes Epithel, feines Mosaik oder feine Punktierung dar und können auf Metaplasieepithel oder CIN 1 hinweisen. Eine zarte Punktierung zeigt sich aufgrund von durchschimmernden Blutgefäßen der Stromapapillen durch das dünne Epithel. Ein feines Mosaik ist sichtbar, wenn sich unter dem Epithel gestaute Kapillaren befinden und diese durchscheinen.

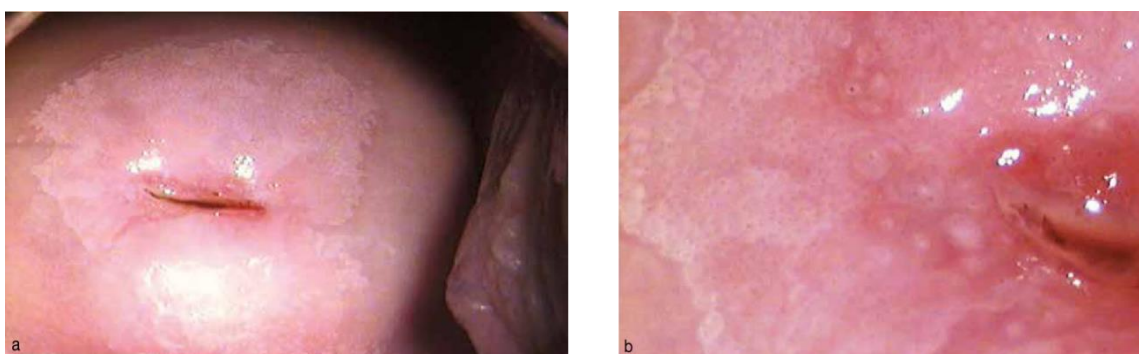


Abbildung 4: Kolposkopie einer schwach essigweißen Läsion (a) und einer zarten Punktierung (b) (Gieseck F., Kühn W. im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie (AG-CPC) : Die aktuellen Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie 2015 (62) mit Genehmigung des OmniMed Verlages)

Major changes (siehe **Abbildung 5**) stellen sich als schnelle und starke Essigreaktion, grobes Mosaik, grobe Punktierung, „ridge sign“, „inner border sign“ oder „cuffed open glands“ dar und können auf CIN 2 oder CIN 3 hinweisen. Durch den erhöhten Epitheldruck infolge Proliferation können blutgestaute Papillengefäße als grobe Punktierung sichtbar sein, große hyperämische Gefäße der Basalmembran stellen sich als grobes Mosaik dar. Da die Gefäßdichte mit zunehmender Schwere der Dysplasie steigt, werden Punktierungen und Mosaik bei major changes als grobe Punktierungen und Mosaik sichtbar. Das „inner border sign“ beschreibt eine Zone einer intensiveren Essigreaktion innerhalb einer essigweißen Läsion und kann ein Hinweis auf das Vorliegen einer hochgradigen Dysplasie sein. Das „ridge sign“ beschreibt an der PZG durch Gewebeproliferation erhabenes Epithel, vergleichbar mit einem Bergrücken. Als „cuffed open glands“

werden atypische, große und stark essigweiß angefärbte Drüsenöffnungen bezeichnet (12, 61, 63).

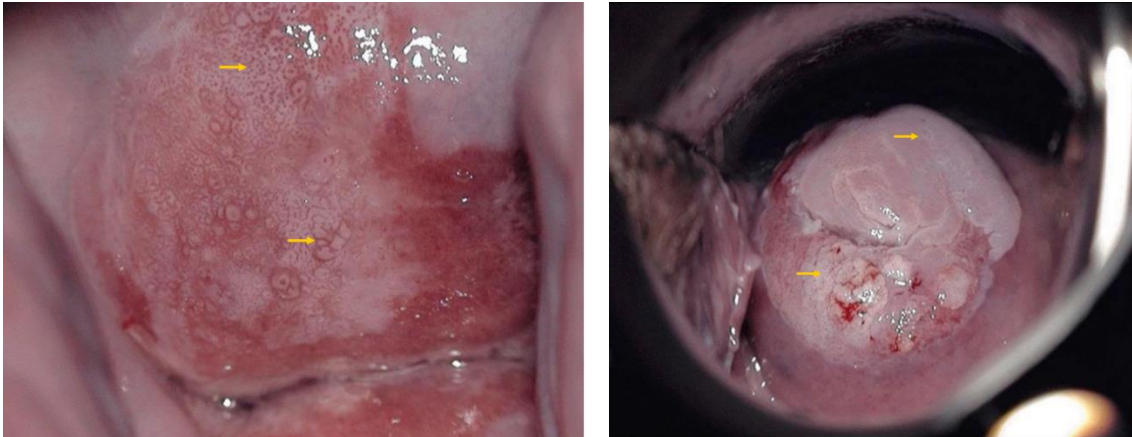


Abbildung 5: grobes Mosaik und grobe Punktierung sowie intensiv essigweißes Epithel im Rahmen einer CIN 3 (Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie & Kolposkopie: Konsensempfehlungen der Kursleitertagung der Kursleiter der AG-CPC zu einheitlichen Definitionen der kolposkopischen Nomenklatur, Bilder: Dr. med. Christopher Kossagk (64))

Leukoplakie, Erosion und die negative Lugol'sche Probe werden als abnorme, nicht spezifische Befunde eingestuft. Auffällige Drüsenöffnungen, bizarre Gefäßmuster und pathologische Schleimsekretion können auf ein Adenocarcinoma in situ (ACIS) hinweisen (12, 62).

In der Schwangerschaft obliegt die Zervix vielfachen Veränderungen. Die T-Zone ist in der Regel einsehbar. Es kommt durch erhöhte Steroidkonzentrationen zu einer Auflockerung und Vergrößerung der Zervix. Lokale Ödeme und Entzündungsreaktionen sowie erhöhte Vaskularisation und vermehrte Schleimbildung können die Beurteilung erschweren. Das Epithel ist besonders empfindlich und es kommt schneller zu Blutungen (29, 65). Es werden Tendenzen zur Überbewertung von kolposkopischen Befunden bei Schwangeren berichtet (66), daher ist es wichtig, dass Abklärungskolposkopien von erfahrenen Untersucher:innen durchgeführt werden (67). Besteht der Verdacht auf eine höhergradige zervikale Dysplasie, werden, bevorzugt in der 16.-20. Schwangerschaftswoche, kolposkopisch gesteuerte Biopsien (Target Biopsien) zum Ausschluss von invasiven Karzinomen genommen. In der Frühschwangerschaft sollte auf die Entnahme von Biopsien verzichtet werden, um eine Assoziation mit Spontanaborten zu vermeiden. Nur im Falle des Verdachts auf das Vorliegen eines invasiven Karzinoms

sollte die Biopsie unverzüglich erfolgen. Eine Zervixkürettage soll in der Schwangerschaft niemals durchgeführt werden (62, 68).

1.6 Histologische Diagnostik

Im deutschsprachigen Raum werden dysplastische Befunde der Zervix dreistufig in CIN 1, CIN 2 und CIN 3 eingeteilt. Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN) werden ebenso in VIN 1, VIN 2 und VIN 3 eingeteilt. Die WHO teilt zweistufig ein. Dabei entspricht CIN 1 der niedriggradigen intraepithelialen Neoplasie (LSIL, *low grade squamous intraepithelial lesion*) CIN 2 und CIN 3 der hochgradigen intraepithelialen Neoplasie (HSIL, *high grade squamous intraepithelial lesion*). Die dreistufige Einteilung wird im deutschen Sprachraum weiterhin verwendet, da sich CIN 2 und CIN 3 hinsichtlich ihres Regressionsmusters und Progressionsrisikos unterscheiden und somit oft jungen Frauen eine Übertherapie von CIN 2 Läsionen erspart werden kann. Das mehrschichtig unverhornte Plattenepithel besteht aus vier Schichten. Im Stratum basale findet Proliferation statt, im Stratum parabasale beginnt die Differenzierung, Stratum intermedium und Stratum superficiale sind vollständig differenziert und glykogenreich (69).































Zytologie	Superficialzelle	reife Dyskaryose	mittlere reife Dyskaryose	unreife Dyskaryose	unimorphe Atypie	polymorphe Atypie
Stratum superficiale						
Stratum intermedium						
Stratum intermedium						
Stratum parabasale						
Stratum basale						
Histologie	normal	leichte Dysplasie CIN 1	mäßige Dysplasie CIN 2	schwere Dysplasie CIN 3	Carcinoma in situ CIS	invasives Karzinom CA

Abbildung 6: Stadien der Epithelkanzerisierung am Plattenepithel der Zervix (nach: Nauth, Gynäkologische Zytodiagnostik, 2014, S. 176 (70) mit Genehmigung des Thieme Verlages)

Wie in **Abbildung 6** dargestellt, liegen bei CIN 1 histologisch milde Atypien des Plattenepithels vor. Bei CIN 2 gibt es bereits schwerwiegende Dysplasien über mehrere Epithelschichten. Mitosen sind auch außerhalb des Stratum basale zu finden, die einzelnen Zellen variieren in Größe und Form und auch leichte Zellkernatypien sind zu finden, oberflächliche Zellschichten sind jedoch noch differenziert. CIN 3 beinhaltet stark in Größe und Form variierende Zellen, Zellkernatypien sind in allen Schichten sichtbar und es gibt auffällige Mitosen.

1.7 Management der CIN

1.7.1 Außerhalb der Schwangerschaft

Niedriggradige CIN weisen grundsätzlich eine hohe Spontanheilungsrate von bis zu 90% innerhalb von 2 Jahren auf, vor allem bei jungen Frauen (71, 72). Zahlen aus den 90er Jahren beschreiben für CIN 1 in 60% Regression, 30% Persistenz, 10% Progression zu CIN 3 und 1% zu invasivem Karzinom. Für CIN 2 wird über eine Regression in 40% berichtet, Persistenz in 40% und Progression zu CIN 3 und zum invasiven Karzinom in jeweils 20% und 5%. Für CIN 3 wird von einer Remission in bis zu einem Drittel berichtet, jedoch war das Risiko einer Progression mit 12% relativ hoch (13).

Bei nicht schwangeren Frauen sieht die Leitlinie folgendes Vorgehen bei CIN vor: Für Patientinnen mit histopathologisch gesicherter CIN 1 wird ein konservatives Vorgehen mit Kontrolle in 6 Monaten empfohlen. Persistierende Befunde ≥ 2 Jahre können chirurgisch behandelt oder weiterhin abwartend beobachtet werden. Wenn eine CIN 1 mit PAPIVa oder höher assoziiert ist und die Läsion kolposkopisch nicht vollständig einsehbar ist, sollte eine endozervikale Kürettage und gegebenenfalls (ggf.) eine Exzision erfolgen. Für CIN 2 wird ebenfalls eine Kontrolle in 6 Monaten empfohlen. Persistierende Befunde $\geq 1-2$ Jahre sollen chirurgisch entfernt werden. Wenn eine CIN 2 mit PAPIVa oder höher assoziiert ist und/oder die Läsion sich bis in den Zervikalkanal ausdehnt, sollte diese mithilfe einer endozervikalen Kürettage abgeklärt und gegebenenfalls therapiert werden. CIN 3 Läsionen sollten nach Möglichkeit chirurgisch entfernt werden (47). Diese Empfehlungen können nicht uneingeschränkt auf Schwangere übertragen werden. Die einzige Indikation für eine Exzision ist der Verdacht auf das Vorliegen

einer invasiven Läsion. Außerdem ist eine endozervikale Kürettage in jedem Fall kontraindiziert (47).

1.7.2 In der Schwangerschaft

Das Vorgehen bei schwangeren Frauen mit zervikalen Dysplasien hat als oberstes Ziel invasive Karzinome auszuschließen, um dann über die Schwangerschaft zu kontrollieren. Bezüglich der Regression und Persistenz von zervikalen Dysplasien, die in der Schwangerschaft diagnostiziert werden, gibt es unterschiedliche Angaben:

Niedriggradige Dysplasien im Sinne von CIN 1 weisen hohe Regressionsraten von 62% oder 64% auf (68, 73, 74). Paraskevoidis et al. ermittelten Regressionsraten von 39,5%, in diesem Fall wurde eine höhere Persistenzrate beobachtet (75). CIN 2 wiesen isoliert betrachtet bei Yost et al. eine Regressionsrate von 68% auf, CIN 3 sogar von 70%. In dieser Studie persistierten CIN 2 und CIN 3 in jeweils 25% und 33% der Fälle. Progression von CIN 2 zu CIN 3 erfolgte in 7% (76). Eine Studie von Kaplan et al. kommt zu dem Ergebnis, dass alle CIN 2-3 (HSIL) Läsionen persistierten. Progression zu CIN 3 wurde in 6% der Fälle beobachtet (73). Andere Autoren berichten von Regressionsraten von ca. 48% für CIN 2-3 (HSIL) (74, 75). Noch niedrigere Regressionsraten von CIN 2-3 (HSIL) von 16,7% und 26,9% und Persistenz in 70% und 65% werden in neueren Studien berichtet (77, 78). Progression zu invasiven Karzinomen trat bei allen Autoren nur extrem selten auf (68, 73, 75-77).

Der Einfluss des Entbindungsmodus auf den postpartalen Befund wird kontrovers diskutiert. Es ist fraglich, ob das Geburtstrauma und die Einwirkungen einer vaginalen Entbindung eine Heilung von zervikalen Dysplasien begünstigen. Ahdoot et al. beobachteten eine Regression der CIN 2-3 Läsionen nur bei Frauen die vaginal entbunden hatten, während Yost et al. von hohen Regressionsraten unabhängig vom Entbindungsmodus berichten (74, 76). Das Vorliegen einer CIN in der Schwangerschaft stellt keine Kontraindikation für eine vaginale Entbindung dar. Liegt ein invasives Karzinom vor, sollte die Entbindung aufgrund einer erhöhten Gefahr der Tumoraussaat bei Geburtsverletzungen und einer hohen Blutungsgefahr mittels Sectio erfolgen (79).

In einer 2011 publizierten Studie von Henes et al. wurden Schwangere, die sich an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen mit Verdacht auf eine zervikale Dysplasie vorstellten hinsichtlich Progression, Persistenz und Remission untersucht. Dabei wiesen 40.0% ($n = 26$) aller Patientinnen postpartal eine Remission auf, darunter 30.8% ($n = 20$) mit CIN 1/2, 7.7% ($n = 5$) mit CIN 3 und 1.5% ($n = 1$) mit ACIS. In 4.6% ($n = 3$) der Fälle trat eine Teilremission von CIN 3 zu CIN 1/2 auf. Bei 26.2% ($n = 17$) wurde eine Persistenz der Befunde beobachtet, darunter 4.6% ($n = 3$) Patientinnen mit CIN 1/2, 20.0% ($n = 3$) mit CIN 3, 1.5% ($n = 1$) mit Zervixkarzinom. Bei einer Patientin (1.5%) wurde eine Progression von CIN 2 zu CIN 3 beobachtet. In einem Fall (1.5%) wurde im Exzidat ein Zervixkarzinom im Frühstadium (pT1a1, G2) gefunden, hier fand jedoch die Behandlung durch Versäumnisse der Patientin erheblich verzögert statt (68).

Das Vorgehen bei Schwangeren soll höchstmögliche Sicherheit für die Patientin, welche sich ohnehin in einer besonderen Lebenssituation befindet, garantieren. Die Zeit während der Schwangerschaft, in der Behandlungen wie die Exzision ein zu hohes Risiko darstellen, sollte überbrückt werden. Aufgrund der bisherigen Zahlen kann ein konservatives Vorgehen empfohlen werden. Dies setzt engmaschige Kontrollen während der Schwangerschaft voraus (47). Nach der Geburt sollte nach 6-8 Wochen unbedingt eine Wiedervorstellung in der Kolposkopieprechstunde und dann je nach Befund leitliniengerechte Behandlung der Patientin im weiteren Verlauf erfolgen. Siehe dazu **Kapitel 1.7.1**.

1.7.3 Therapieverfahren

Für die Behandlung von CIN stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Grob lassen sie sich in Ablations- und Exzisionsverfahren einteilen. Als Ablationsverfahren ist zum Beispiel die Laservaporisation zu nennen, bei der das auffällige Gewebe der Transformationszone mit einem Laserstrahl evaporisiert wird oder auch die Kryotherapie, bei der das Gewebe mithilfe einer Kühlsonde vereist wird. Die heute bevorzugte Methode zur Exzision ist die Schlingenexzision (LEEP-Exzision: Loop electro-surgical excisional procedure). Sie erfolgt mit einer elektrischen Schlinge, Schnitt und Blutstillung finden gleichzeitig statt. Bei der Messerkonisation wird das betroffene Gewebe mit einem Messer, bei der

Laserexzision mittels Laser herausgeschnitten. Eine Messerkonisation birgt ein höheres Risiko für postoperative Zervixstenosen und geburtshilfliche Komplikationen wie erhöhte Frühgeburtsrate und sollte deswegen nicht mehr angewendet werden (47, 80).

Eine Exzision ist sowohl für squamöse als auch glanduläre Neoplasien das Mittel der Wahl: Laservaporisation als ablatives Verfahren kann bei Patientinnen <50 Jahren angewandt werden, wenn die T-Zone komplett einsehbar ist (T1), weder Anhalt für eine glanduläre Neoplasie noch für eine Invasion gegeben ist und zytologischer, kolposkopischer und histologischer Eindruck übereinstimmen. Bei höhergradigen Dysplasien ist ein Exzisionsverfahren zu bevorzugen, da eine Invasion so histologisch erfasst werden kann und nach Exzision der R-Status evaluiert werden kann. Wichtig ist, dass immer das komplette erkrankte Gewebe entfernt wird und gleichzeitig so viel gesundes Gewebe wie möglich geschont wird. Die Therapie sollte immer unter kolposkopischer Vergrößerung stattfinden (47). Hinsichtlich der Erfolgsraten und der operativen Morbidität gibt es kein signifikant überlegenes Therapieverfahren (80). Einige Spätkomplikationen der Konisation sind zu beachten. Bei teilweise oder komplett endozervikal liegender CIN kommt es vermehrt zum Auftreten von Zervixstenosen, vor allem bei älteren Frauen, da sie mit steigendem Alter häufiger von endozervikal liegenden Neoplasien betroffen sind (47). Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist die wichtigste Spätkomplikation eine erhöhte Frühgeburtsrate. Da das Risiko einer Frühgeburt steigt, je mehr Gewebe entnommen wird, ist es besonders bei jungen Frauen wichtig, gewebeschonend zu operieren. Für ablative Verfahren konnten Kyrgiou et al. kein signifikant erhöhtes Risiko für Frühgeburten feststellen (81), Bruinsma et al. berichten von einem leicht erhöhten Risiko für Frühgeburten, wenn mit einer externen Kontrollgruppe verglichen wurde (*Relatives Risiko (RR) = 1.42, 95% Konfidenzintervall (95% KI) = 1.29–1.56*), jedoch nicht für die Laservaporisation allein (*RR = 1.27, 95% KI = 0.67–2.40*), und auch bei Studien mit einer internen Kontrollgruppe konnte kein signifikant erhöhtes Risiko beobachtet werden (*RR = 1.24, 95% KI = 0.73–2.10*) (82).

Tabelle 4: Risiko für Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht, (nach Kyrgiou et al. (81) und Bruinsma et al. (82))

	Kyrgiou et al.		Bruinsma et al.	
	LEEP	Messerkonisation	LEEP	Messerkonisation
Frühgeburt <37 Wochen	RR: 1.70 95%KI 1.24-2.35	RR: 2.59 95% KI 1.80-3.72	RR: 1,85 95% KI 1,59-2,15	RR: 3,41 95% KI 2,38-4,88
Geburtsgewicht <2500g	RR: 1.82 95%KI 1.09-3.06	RR: 2.53 95% KI 1.19-5.36		

Loop electrosurgical excisional procedure (LEEP), Relatives Risiko (RR), 95% Konfidenzintervall (95% KI)

1.8 Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

Bei Schwangeren ist der am häufigsten erstdiagnostizierte maligne Tumor das Zervixkarzinom (29).

1.8.1 Einteilung der Zervixkarzinome

Zervixkarzinome werden nach der TNM-Klassifikation eingeteilt, fakultativ nach dem FIGO-Stadium, welches die Grundlage für die Therapieentscheidung darstellt (14).

Tabelle 5: FIGO-Klassifikation des Zervixkarzinoms 2019 und entsprechende TNM Stadien (nach Horn et al. (83), Bhatla et al. (84), Bhatla et al.(85))^{a,b}

Kategorie	Definition
Carcinoma in situ	
Tis ^c	Carcinoma in situ
Invasive Zervixkarzinome	
FIGO I/T1	Karzinom auf Cervix uteri begrenzt (Infiltration des Corpus uteri nicht stagingrelevant)
<i>Mikroinvasives Zervixkarzinom</i>	
FIGO IA/T1a	Invasives Karzinom, das nur mikroskopisch diagnostiziert werden kann, mit einer Invasionstiefe ≤ 5.0 mm, horizontale (flächige) Ausdehnung ist dabei irrelevant
FIGO IA1/T1a1	Zervikale Stromainvasion ≤ 3.0 mm
FIGO IA2/T1a2	Zervikale Stromainvasion > 3.0 mm und ≤ 5.0 mm
<i>Makroinvasives Zervixkarzinom</i>	
FIGO IB/T1b	Invasives Karzinom mit einer Invasionstiefe > 5 mm, beschränkt auf die Cervix uteri
FIGO IB1/T1b1	Zervikale Stromainvasion > 5.0 mm und ≤ 2 cm max. Tumorgröße

FIGO IB2/T1b2	Tumorgröße > 2 cm und ≤ 4 cm in max. Ausdehnung
FIGO IB3/T1b3	Tumorgröße > 4 cm in max. Ausdehnung
FIGO II/T2	Infiltration des Zervixkarzinoms außerhalb des Uterus, jedoch keine Infiltration bis zur Beckenwand und nicht bis zum distalen (unteren) Drittel der Vagina
FIGO IIA/T2a	Infiltration der oberen zwei Drittel der Vagina, keine parametranne Infiltration
FIGO IIA1/T2a1	Tumorgröße ≤ 4 cm in max. Ausdehnung
FIGO IIA2/T2a2	Tumorgröße > 4 cm in max. Ausdehnung
FIGO IIB/T2b	Zervixkarzinom mit parametraner Infiltration, mit/ohne gleichzeitig nachweisbarer Infiltration der oberen zwei Drittel der Vagina
Zervixkarzinom mit extrauteriner Ausbreitung	
FIGO III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder infiltriert das distale Drittel der Vagina und/oder verursacht eine Hydronephrose oder eine funktionslose Niere und/oder umfasst Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
FIGO IIIA/T3a	Tumor breitet sich bis in das untere Drittel der Vagina aus ohne Einbeziehung der Beckenwand
FIGO IIIB/T3b	Ausbreitung bis zur Beckenwand und/oder Hydronephrose oder tumorbedingt nicht funktionstüchtige Niere ^d
FIGO IIIC/N1	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten ungeachtet der Tumorgröße und -ausbreitung ^d
FIGO IV	Das Karzinom überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens oder infiltriert die Schleimhaut von Harnblase oder Rektum (durch Biopsie gesichert; der zystoskopische Nachweis eines bullösen Ödems reicht nicht aus, um den Fall als FIGO IV/T4 zu klassifizieren)
FIGO IVA/T4	Ausbreitung in Organe des kleinen Beckens
FIGO IVB/M1	Fernmetastasen

a: Wenn Zweifel bei der Stadiengruppierung bestehen, soll immer das jeweils niedrigere Stadium angenommen werden (85)

b: Die endgültige Stadiengruppierung soll erst erfolgen, wenn alle Untersuchungsergebnisse vorliegen (84)

c: Von der FIGO ist das Carcinoma in situ seit 2009 nicht mehr aufgeführt und auch nicht in die FIGO-Klassifikation von 2014 wieder aufgenommen worden

d: Von der FIGO 2019 wurde vorgeschlagen, durch das Hinzufügen der Notation „r“ (Bildgebung) und „p“ (Pathologie) die Methode zu indizieren, mit der der Befund erhoben wurde

1.8.2 Behandlung in der Schwangerschaft

Die Behandlung von Krebsvorstufen wurde in **Kapitel 1.7.2** beschrieben. Die einzige Indikation für eine Exzision in der Schwangerschaft ist der begründete Verdacht auf Invasion. Der Eingriff birgt hohe Risiken für Komplikationen. Blutungen treten in den ersten zwei Trimestern in 5% auf, im letzten Trimester sogar in 10%. Die Rate an Aborten wird mit bis zu 25% und die Frühgeburtslichkeit mit bis zu 12% beschrieben. In 2% treten nach dem Eingriff Infektionen auf. Sonographie und ab dem zweiten Trimester Magnetresonanztomographie (MRT) sind zum Staging das Mittel der Wahl (7, 79). Der optimale Zeitpunkt für eine Exzision in der Schwangerschaft wird für den Zeitraum bis zur 14. oder 15. Woche angegeben (8, 79, 86). Am häufigsten werden Zervixkarzinome bei Schwangeren im FIGO Stadium I diagnostiziert (70-80%), gefolgt von FIGO II in 12-20%, FIGO III in 3-8% und FIGO IV in nur 0-3% (79). Die Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms bei einer schwangeren Patientin stellt alle beteiligten Personen vor ein schwieriges Dilemma: Soll sofort stadienadaptiert therapiert werden, mit potenziellem Verlust des Kindes, oder kann man die Therapie verzögern und die Lungenreife des Feten abwarten? Diese Fragestellungen erfordern eine individuelle Beratung der Patientin. Eine Entscheidung sollte unter Einbezug ihrer Wünsche mit Hilfe eines interdisziplinären Teams (Geburtshelfer:innen, Neonatolog:innen, Psycholog:innen, gynäkologische Onkolog:innen) gefällt werden (14). Die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ empfiehlt bei der Therapieplanung folgendes Vorgehen: Die Auswahl der Therapie sollte optimalerweise so durchgeführt werden wie bei einer nicht schwangeren Patientin (14). Beim mikroinvasiven Karzinom (FIGO IA1 und IA2, siehe **Tabelle 5**) besteht Uneinigkeit in Bezug auf das Therapieverfahren der Wahl. Es wird Exzision (v.a. vor der 14. SSW), später abwartendes Verhalten mit engmaschigen Kontrollen empfohlen (79). Bei makroinvasiven Karzinomen (FIGO IB, IIA) steht bis zur 16. SSW die Therapie der Patientin im Vordergrund und ein Schwangerschaftsabbruch wird empfohlen. Bei Erstdiagnose im zweiten Trimenon kann alternativ das Abwarten der fetalen Lungenreife empfohlen werden, neoadjuvante Chemotherapie während der Schwangerschaft kann dazu dienen, den Zustand des Karzinoms zu stabilisieren (14, 79). Selten werden Karzinome der FIGO

Stadien IIB, III und IV in der Schwangerschaft erstdiagnostiziert. In diesen Fällen sollte die Therapie der Mutter im Vordergrund stehen und mit einer cisplatinhaltigen Radio(chemo)therapie begonnen werden. Damit ist in den meisten Fällen ein Schwangerschaftsabbruch unvermeidbar. Bei Erstdiagnose im zweiten Trimester kann auch hier die fetale Lungenreife abgewartet werden und dann nach Sectio sofort mit der Therapie begonnen werden (14). Morice et al. berichten über die Möglichkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel, um das Fortschreiten des Karzinoms zu verhindern. Kinder, die im zweiten und dritten Trimenon einer Chemotherapie ausgesetzt waren, scheinen im weiteren Verlauf keine Auffälligkeiten wie Wachstumsretardierung, Frühgeburtlichkeit oder Anomalien zu zeigen (8). Eine vaginale Entbindung im Falle eines invasiven Karzinoms ist kontraindiziert, da es zu Tumorausssaat im Bereich von Geburtsverletzungen, Blutungen und zu lymphovaskulärer Dissemination kommen kann. Im Falle von mikroinvasiven Karzinomen kann nach R0-Resektion eine vaginale Entbindung erwogen werden (79).

Auf Grundlage der vorliegenden Literatur kann man sagen, dass unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse der Patientin, die Schwangerschaft in bestimmten Fällen erhalten werden kann. Dennoch steht die Gesundheit der Mutter im Vordergrund. Daher gilt es, Risiken sorgfältig abzuwägen, um dann multidisziplinär eine individuelle Entscheidung zu treffen.

1.9 Ziele und Fragestellung

Ziel dieser Studie soll es sein, anhand der gewonnenen Daten Aussagen zum Verlauf von zervikalen Dysplasien bei Schwangeren treffen zu können. Um die Beratung von betroffenen Frauen zu erleichtern, sollen Daten insbesondere zu Remission, Persistenz und Progression von zervikalen intraepithelialen Neoplasien generiert werden. Somit können aktuelle Behandlungsempfehlungen bewertet werden. Außerdem soll die aktuelle Diagnostik von zervikalen Dysplasien in der Schwangerschaft und postpartal untersucht und bewertet werden. Die besondere Situation eines Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft wird anhand von Einzelfalldarstellungen gezeigt. Die Arbeit baut auf einer Vorstudie, welche von PD Dr. Melanie Henes an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen durchgeführt wurde, auf (68). In der vorliegenden Erhebung können wir auf ein größeres Patientinnenkollektiv zurückgreifen und ausführlichere Ergebnisse berichten.

2 Material und Methoden

Der Ethikantrag wurde unter der Projektnummer 279/2019BO2 im April 2019 bei der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen eingereicht und im Mai 2019 genehmigt. Teile der Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits in einer Publikation veröffentlicht (87).

2.1 Patientinnenkollektiv

Grundlage dieser Studie ist eine retrospektive, monozentrische Datenanalyse aller schwangerer Patientinnen, die sich im Zeitraum zwischen Januar 2008 und Dezember 2018 an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen in der Dysplasiesprechstunde vorstellten. Eingeschlossen wurden alle Patientinnen, die im Dysplasiezentrum des Departments für Frauengesundheit Tübingen behandelt wurden und zum Zeitpunkt der Erstvorstellung volljährig und nicht älter als 45 Jahre waren. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine erhaltene Portio uteri sowie die Vorstellung aufgrund eines klinischen, kolposkopischen oder zytologischen Verdachts auf eine genitale Dysplasie. Alle Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung schwanger.

2.2 Datenerfassung

Alle benötigten Daten wurden aus der Patientenakte übernommen. Aus den Briefen der Kolposkopiesprechstunde sowie aus dem Anamnesebogen wurden die klinischen Routinedaten sowie Informationen zu Histologie, Zytologie, Kolposkopie und Virologie entnommen. Letztere wurden bei Bedarf in den Einzelbefunden der jeweiligen Abteilung geprüft und ergänzt.

Es wurden folgende Daten aus den Patientenakten entnommen:

Allgemeine Anamnese

- Alter, Größe und Gewicht bei Erstvorstellung
- Suchtmittelanamnese, insbesondere Rauchen
- Vorerkrankungen und Voroperationen
- Gravidität und Parität

Daten zur Schwangerschaft

- Schwangerschaftswoche bei Erstvorstellung
- Schwangerschaftswoche bei allen weiteren Vorstellungen sowie Zeitpunkt der postpartalen Vorstellung in Wochen nach Geburt
- Entbindungsmodus: Vaginale Entbindung oder Sectio caesarea (anamnestisch oder aus dem Geburtsbericht bei Entbindung im Haus)
- Geburtszeitpunkt: Frühgeburt, Geburt zum Termin, Terminüberschreitung oder Übertragung (anamnestisch oder aus dem Geburtsbericht bei Entbindung im Haus)
- Bei Patientinnen mit invasivem Karzinom in der Schwangerschaft auch Daten des Neugeborenen

Behandlungsverlauf

- Jahr der Behandlung
- Zytologischer Befund bei Einweisung von niedergelassenen Gynäkolog:innen
- Kolposkopie-Befunde aus der Sprechstunde im Haus
- Zytologie-Befunde, die in der Kolposkopiesprechstunde während des Behandlungszeitraumes entnommen wurden
- Histologie-Befunde, die in der Kolposkopiesprechstunde während des Behandlungszeitraumes entnommen wurden
- HPV Status: Informationen zum HPV Status entstammen dem Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten am Universitätsklinikum Tübingen oder wurden anamnestisch aus dem Arztbrief übernommen
- Informationen zu erfolgten notwendigen Therapien, Art der Therapie, Zeitpunkt der Therapie (in graviditate oder postpartal)

2.3 Behandlungsverlauf

Bei auffälliger Kolposkopie und Zytologie wurde in der 16.-20. Schwangerschaftswoche eine kolposkopisch gesteuerte Biopsie entnommen. Eine endozervikale Kürettage erfolgte nie. In der Regel erfolgte dann ein Kontrolltermin alle 8-10 Wochen mit erneutem Pap-Abstrich und Kolposkopie. Eine erneute Biopsie erfolgte ausschließlich, wenn sich der Verdacht auf Progression ergab. Die postpartale Wiedervorstellung erfolgte in der Regel 6-8 Wochen nach Geburt.

2.3.1 Zytologische Befunde

Die Klassifikation der zytologischen Befunde erfolgte bis Juni 2014 anhand der Münchner Nomenklatur II (siehe **Tabelle 2**), ab Juli 2014 anhand der neu ausgearbeiteten Münchner Nomenklatur III (siehe **Tabelle 3**). Informationen zu zytologischen Befunden, welche im Haus entnommen wurden, entstammen dem zytologischen Labor der Universitäts-Frauenklinik Tübingen. In der Universitäts-Frauenklinik Tübingen erfolgte der Pap-Abstrich mittels Zytobrush. Abstriche im Haus wurden unter kolposkopischer Sicht entnommen. Externe zytologische Befunde wurden entweder aus der Anamnese im Arztbrief oder aus eingescannten externen Befunden entnommen.

Um die Auswertung zu vereinheitlichen und zu vereinfachen, wurden in der Auswertung zytologische Befundgruppen zusammengefasst. Befunde der Gruppen PAPI und PAPII nach Münchner Nomenklatur II sowie PAPIa nach Münchner Nomenklatur III wurden zusammengefasst. Befunde der Gruppe PAPIII beinhalten alle Befunde der Gruppe PAPIII nach Münchner Nomenklatur II sowie alle Befunde der Gruppen PAPIII-g und PAPIII-p nach Münchner Nomenklatur III. In einzelnen Kapiteln werden die Befundgruppen jeweils einzeln beschrieben. Befunde der Gruppe PAPIVa beinhalten Befunde der Gruppe PAPIVa nach Münchner Nomenklatur II sowie Befunde der Gruppen PAPIVa-g und PAPIVa-p nach Münchner Nomenklatur III. Befunde der Gruppe PAPIVb beinhalten Befunde der Gruppe PAPIVb nach Münchner Nomenklatur II sowie Befunde der Gruppe PAPIVb-p nach Münchner Nomenklatur III. Auch hier wurden die Befundgruppen in einzelnen Kapiteln jeweils einzeln beschrieben. Zytologische Befunde, welche

in der Auswertung mit Zytologie \leq PAPII beschrieben werden, beinhalten Befunde der Gruppen PAPI, PAPII, PAPIIa, PAPII-p und PAPII-g.

2.3.2 Histologische Befunde

Histologische Befunde werden anhand der CIN oder VIN Klassifikation eingeteilt (siehe **Kapitel 1.6**). Informationen zu histologischen Befunden entstammen dem Institut für Pathologie und Neuropathologie, Abteilung Allgemeine und Molekulare Pathologie und Pathologische Anatomie am Universitätsklinikum Tübingen.

2.3.3 Kolposkopische Befunde

Kolposkopische Befunde werden nach der aktuellen IFCCP (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy) Nomenklatur (63) eingeteilt (siehe **Kapitel 1.5**). Die kolposkopische Untersuchung wurde durch erfahrene Untersucher:innen in der Dysplasieeinheit der Universitäts-Frauenklinik Tübingen durchgeführt. Die Dysplasie-Einheit der Universitäts-Frauenklinik Tübingen ist seit 09/2014 durch die deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und die Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC) zertifiziert.

2.3.4 Gruppeneinteilung

Zur Auswertung der Daten wurden alle Patientinnen anhand ihres klinischen Verlaufs in Gruppen eingeteilt. Maßgeblich für die Zuordnung waren der zytologische und histologische Befund bei Erstvorstellung und das klinische Outcome postpartal. Unterschieden sich die externe Zytologie und die interne Zytologie bei Erstvorstellung, wurde der auffälligere Befund zur Gruppenzuordnung verwendet. Die Gruppeneinteilung erfolgte bevorzugt nach dem histologischen Befund. Erfolgte keine Biopsie oder war sie trotz auffälliger Zytologie und/oder Kolposkopie unauffällig, wurde die Gruppenzuordnung nach Zytologiebefund bei Erstvorstellung vorgenommen. Patientinnen mit PAPIII, PAPIII-p oder PAPIII-g bei gleichzeitig nicht durchgeführter oder unauffälliger Biopsie wurden in der Auswertung der Regressions-, Persistenz- und Progressionsraten nicht berücksichtigt. Stellte sich eine Patientin mit einem auffälligem externen Zytologiebefund vor, wies bei Erstvorstellung und bei den Kontrollterminen jedoch sowohl eine unauffällige

Histologie als auch eine unauffällige Zytologie (PAP I oder PAP II) und Kolposkopie auf, wurde die Patientin nicht in die Auswertung eingeschlossen. Patientinnen „lost to followup“ wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Bei fehlender postpartaler Wiedervorstellung nach bereits unauffälligen Pap-Abstrichen und unauffälliger Kolposkopie wurde die Entwicklung als Remission beurteilt. Bei persistierendem PAPIVa ohne histologisches Korrelat wurden die Akten erneut durchgesehen. Erfolgte bei PAPIVa postpartal eine LEEP-Exzision und es konnte im Exzidat keine Dysplasie nachgewiesen werden, wurde dies als Remission gewertet.

I. Remission

- a. CIN 1 / PAPIIID / PAPIIID1 → postpartal unauffällig
- b. CIN 2 / PAPIIID2 → postpartal unauffällig
- c. CIN 3 / PAPIV → postpartal unauffällig
- d. ACIS → postpartal unauffällig

II. Teilremission

- a. CIN 3 / PAPIV → CIN 1/2 / PAPIIID / PAPIIID1 / PAPIIID2

III. Persistenz

- a. CIN 1 / PAPIIID / PAPIIID1
- b. CIN 2 / PAPIIID2
- c. CIN 3 / PAPIVa → Befund persistiert, CIN 3 oder ACIS im Exzidat (in Einzelfällen erfolgte keine Exzision)
- d. Karzinom

IV. Progression

- CIN 2 / PAPIIID2 → CIN 3 / PAPIV
- CIN 1 / PAPIIID / PAPIIID1 → CIN 3 / PAPIV

2.3.5 Zytologische und histologische Befunde

Um die Übereinstimmung von zytologischem und histologischem Befund zu überprüfen, wurden die Ergebnisse der Pap-Abstriche in 5 Kategorien eingeteilt. Kategorie 1 entspricht PAPIIID nach Münchner Klassifikation 2 (siehe **Tabelle 1**), Kategorie 2 entspricht PAPIIID1, Kategorie 3 entspricht PAPIIID2, Kategorie 4 entspricht PAPIVa und PAPIVb, Kategorie 5 entspricht PAPIII und

Kategorie 6 PAPV. Auch die histologischen Befunde wurden so kategorisiert. Kategorie 1 entspricht CIN 1 und CIN 2 zum Zeitpunkt der Münchner Klassifikation 2, Kategorie 2 entspricht CIN 1, Kategorie 3 entspricht CIN 2, Kategorie 4 CIN 3 oder ACIS und Kategorie 6 bedeutet invasives Karzinom. PAPIII kann keinem eindeutigen histologischen Korrelat zugeordnet werden und wurde daher in der Auswertung gesondert berücksichtigt. Für die Berechnung von *Sensitivität* und *Spezifität* wurden alle Befunde mit Verdacht auf eine Dysplasie herangezogen. Alle Fälle mit Verdacht auf Invasion wurden in der statistischen Auswertung der Übereinstimmung von Zytologie und Histologie nicht berücksichtigt.

Tabelle 6: Zuordnung von Zytologie und Histologie

Kategorie	Zytologie	Histologie
1	PAPIIID	CIN 1 oder CIN 2
2	PAPIIID1	CIN 1
3	PAPIIID2	CIN 2
4	PAPIV	CIN 3 oder ACIS
5	PAPIII	
6	PAPV	Karzinom

2.3.6 Kolposkopische und zytologische Befunde

Die Übereinstimmung von kolposkopischen und zytologischen Befunden wurde deskriptiv ausgewertet. Von einer Übereinstimmung wurde ausgegangen, wenn folgende Kombinationen auftraten:

Tabelle 7: Zuordnung von Kolposkopie und Zytologie

Kolposkopie		Zytologie
abnorme Befunde	minor changes	PAPIIID, PAPIIID1
	major changes	PAPIIID, PAPIIID2, PAPIVa, PAPIVb
	nicht spezifische Veränderungen	PAPIIID, PAPIIID1, PAPIIID2, PAPIVa, PAPIVb
Verdacht auf Invasion		PAPIVb, PAPV
normale Befunde		≤PAPII
verschiedene Befunde		≤PAPII

Bei Befunden mit PAPIII wurde keine Zuordnung vorgenommen, da diese nicht einem bestimmten histologischen Korrelat zuzuordnen sind.

Für die Berechnung von *Sensitivität* und *Spezifität* wurden alle Befunde mit Verdacht auf eine Dysplasie herangezogen. Alle Fälle mit eingeschränkter Kolposkopie oder Verdacht auf Invasion wurden in der statistischen Auswertung der Übereinstimmung von Kolposkopie und Zytologie nicht berücksichtigt.

2.3.7 Kolposkopische und histologische Befunde

Die Übereinstimmung von kolposkopischen und histologischen Befunden wurde deskriptiv ausgewertet. Von einer Übereinstimmung wurde ausgegangen, wenn folgende Kombinationen auftraten:

Tabelle 8: Zuordnung von Kolposkopie und Histologie

Kolposkopie		Histologie
abnorme Befunde	minor changes	höchstens CIN 1
	major changes	CIN 2, CIN 3, ACIS
	nicht spezifische Veränderungen	CIN 1, CIN 2, CIN3, ACIS
Verdacht auf Invasion		Karzinom
normale Befunde		keine Dysplasie
verschiedene Befunde		keine Dysplasie

Für die Berechnung von *Sensitivität* und *Spezifität* wurden alle Befunde mit Verdacht auf eine Dysplasie herangezogen. Alle Fälle mit eingeschränkter Kolposkopie oder Verdacht auf Invasion wurden in der statistischen Auswertung der Übereinstimmung von Kolposkopie und Histologie nicht berücksichtigt.

2.3.8 Patientinnen mit invasivem Karzinom

Im Falle eines invasiven Karzinoms bei Erstvorstellung wurden die Patientinnen in die deskriptive Statistik bei Erstvorstellung eingeschlossen sowie der Gruppe *Persistenz* bei Karzinom zugeordnet. Da sich in diesen Fällen der Behandlungsverlauf individuell stark unterscheidet, wurden die Patientinnen nicht in die allgemeine Auswertung von postpartalen Befunden eingeschlossen, sondern in Fallvorstellungen gesondert beschrieben.

2.4 Statistische Analyse

Die Aufarbeitung der Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft® Excel® für Windows. Die statistische Auswertung wurde anonymisiert mit dem Programm IBM SPSS Statistics®, Version 26 für Windows durchgeführt. Die statistische Auswertung wurde in zwei Teilen vorgenommen. Aufgrund der teilweise geringen Anzahl an Patientinnen der Gruppenzuteilung für die deskriptive Statistik konnten nur wenige Aspekte interferenzstatistisch analysiert werden.

2.4.1 Cohens Kappa

Die Übereinstimmung von histologischen Befunden zu verschiedenen Zeitpunkten (bei Erstvorstellung und postpartal, postpartal und bei Therapie) wurde mittels Cohens Kappa berechnet. Ebenfalls wurde die Übereinstimmung von zytologischem Befund bei Erstvorstellung extern und intern mittels Cohens Kappa quantifiziert. Um die Übereinstimmung von zytologischem und histologischem Ergebnis sowohl bei Erstvorstellung als auch postpartal zu berechnen wurden die jeweiligen Befunde, wie in Kapitel **2.3.5** beschrieben, eingeteilt und die Übereinstimmung ebenfalls mittels Cohens Kappa berechnet.

Die Ergebnisse wurden nach Landis und Koch (88) wie folgt interpretiert: Kappa (κ): $0 \leq \kappa \leq 0.2$ = geringe Übereinstimmung, $0.2 < \kappa \leq 0.4$ = mäßige Übereinstimmung, $0.4 < \kappa \leq 0.6$ = moderate Übereinstimmung, $0.6 < \kappa \leq 0.8$ = substantielle Übereinstimmung, $0.8 < \kappa$ = fast perfekte Übereinstimmung. Ein Signifikanzniveau von 5% ($p = 0.05$) wurde festgelegt.

2.4.2 Ordinale Regression

Um den Einfluss von Faktoren auf das postpartale Outcome zu ermitteln, wurde eine Ordinale Regressionsanalyse durchgeführt. Hierzu wurden Patientinnen mit Ausgangspunkt CIN 1 / PAPIID, PAPIID1; CIN 2 / PAPIID2; CIN 3 oder ACIS / PAPIV in die Analyse eingeschlossen. Aufgrund von zu geringer Gruppengröße wurden Patientinnen mit PAPIII nicht eingeschlossen. Als abhängige Variable wurde die *Entwicklung der Läsion* mit *Remission*, *Teilremission*, *Persistenz* und *Progression* verwendet. *Remission* bildete die Referenzkategorie. Es wurde eine Ordinalskalierung angenommen. Als ein Faktor wurde der

Entbindungsmodus (vaginal oder Sectio) herangezogen, hier wurde nicht zwischen Spontanpartus und vaginal operativer Entbindung sowie zwischen primärer und sekundärer Sectio unterschieden. Einen weiteren Faktor stellte der *Ausgangspunkt* (CIN 1 / PAPIIID, PAPIIID1; CIN 2 / PAPIIID2; CIN 3, ACIS / PAPIV) dar. Um den Einfluss der *Parität* auf das Outcome zu prüfen, wurde zwischen Erstgebärender und Mehrgebärender unterschieden. Als Kofaktor diente das *Alter der Patientin bei Erstvorstellung*.

Die Regressionsanalyse wurde zunächst für jeden Einflussfaktor einzeln durchgeführt, im weiteren Verlauf wurden verschiedene Kombinationen von Einflussfaktoren analysiert. Ein Signifikanzniveau von 5% ($p = 0.05$) wurde festgelegt.

2.5 Abbildungen

Die Abbildungen in dieser Arbeit wurden mit Microsoft Excel® für Windows, Microsoft PowerPoint® für Windows und Adobe Illustrator CC® für Windows erstellt.

3 Ergebnisse

Über den Zeitraum der Datenerhebung stellten sich insgesamt 229 Patientinnen mit dem Verdacht einer zervikalen Dysplasie in der Schwangerschaft in der Sprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Tübingen vor.

Tabelle 9: Patientinnenkollektiv

	<i>n</i>	<i>Min/Max</i>	<i>M</i>	<i>Median</i>	<i>SD</i>
Alter bei EV (Jahre)	229	18/43	30.4	31	5.06
SSW bei EV	227	4/35	17.2	17	7.16
Gravidität	223	1/7	1.9	2	1.15
Parität	223	0/4	0.7	0	0.82

Angabe von absoluten Zahlen (*n*), des minimalen und maximalen Wertes (*Min/Max*), des Mittelwertes (*M*) und der Standardabweichung (*SD*). Alter bei Erstvorstellung in Jahren (*Alter bei EV*), Schwangerschaftswoche bei Erstvorstellung (*SSW bei EV*).

Zum Zeitpunkt der Vorstellung waren die Patientinnen im Mittel 30.4 (± 5.06) Jahre alt. Die jüngste Patientin stellte sich mit 18 Jahren, die älteste Patientin mit 43 Jahren vor. Der Mittelwert der SSW bei Erstvorstellung betrug 17.2 (± 7.16) Wochen. Der Median vorangegangener Schwangerschaften war 2, erfolgter Geburten 0.

222 von 229 Patientinnen (96.9%) stellten sich mit einem zytologischen Befund erhoben durch den niedergelassenen Gynäkologen in der Dysplasiesprechstunde vor. Vier Patientinnen (1.7%) wurden mit PAPII oder PAPIIa eingewiesen, 23 Patientinnen (10.0%) mit PAPIII (*PAPIII*, *PAPIII-p*, *PAPIII-g*), 97 Patientinnen (42.4%) mit PAPIIID (*PAPIIID*, *PAPIIID1*, *PAPIIID2*), 92 Patientinnen (40.2%) mit PAPIVa (*PAPIVa*, *PAPIVa-p*, *PAPIVa-g*), vier Patientinnen (1.7%) mit PAPIVb (*PAPIVb*, *PAPIVb-p*), zwei Patientinnen (0.9%) mit PAPV (*PAPV*, *PAPV-p*) und bei sieben Patientinnen (3.1%) lag der Befund nicht vor (siehe **Abbildung 7**).

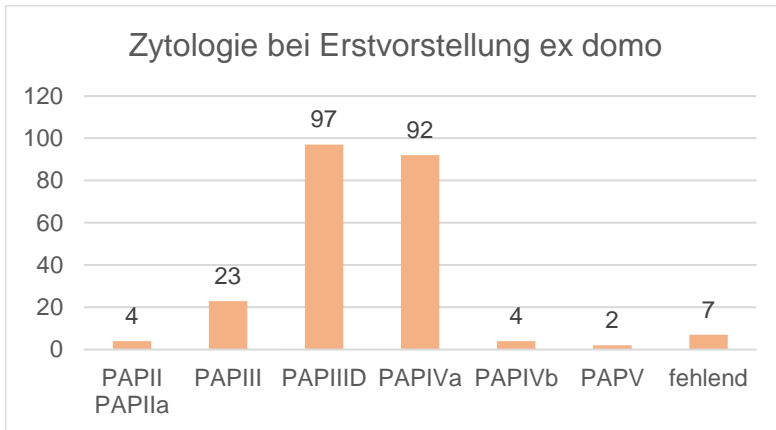


Abbildung 7: Zytologischer Befund bei Erstvorstellung von extern
Darstellung von absoluten Häufigkeiten. Die zytologischen Befunde sind wie folgt zusammengefasst: PAPIII: *PAPIII, PAPIII-p, PAPIII-g*; PAPIIID: *PAPIIID, PAPIIID1, PAPIIID2*; PAPIVa: *PAPIVa, PAPIVa-p, PAPIVa-g*; PAPIVb: *PAPIVb, PAPIVb-p*; PAPV: *PAPV, PAPV-p*.

Bei Erstvorstellung im Haus erfolgte ein erneuter Pap-Abstrich. Bei 27 Patientinnen (11.8%) wurde PAPII oder PAPIIa diagnostiziert, bei fünf Patientinnen (2.2%) PAPII-g oder PAPII-p, bei 23 Patientinnen (10.0%) PAPIII (*PAPIII, PAPIII-p oder PAPIII-g*), bei 80 Patientinnen (34.9%) PAPIIID (*PAPIIID, PAPIIID1 oder PAPIIID2*), bei 91 Patientinnen (39.7%) PAPIVa (*PAPIVa, PAPIVa-p oder PAPIVa-g*), bei einer Patientin (0.4%) PAPIVb und bei zwei Patientinnen (0.9%) PAPV (*PAPV oder PAPV-p*) (siehe **Abbildung 8**).

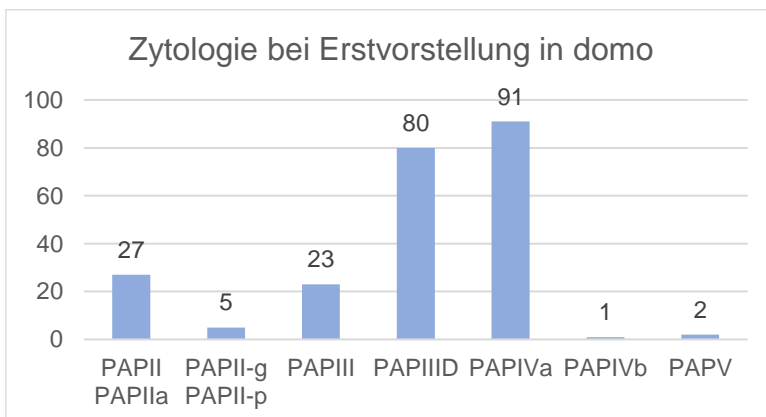


Abbildung 8: Zytologischer Befund bei Erstvorstellung intern.
Darstellung von absoluten Häufigkeiten. Die zytologischen Befunde sind wie folgt zusammengefasst: PAPIII: *PAPIII, PAPIII-p, PAPIII-g*; PAPIIID: *PAPIIID, PAPIIID1, PAPIIID2*; PAPIVa: *PAPIVa, PAPIVa-p, PAPIVa-g*; PAPIVb: *PAPIVb, PAPIVb-p*; PAPV: *PAPV, PAPV-p*.

Erfolgte die Erstvorstellung in der 16.-20. SSW, wurden bei auffälligem kolposkopischem Befund an diesem Termin eine oder mehrere Biopsien entnommen, erfolgte die Erstvorstellung in einer früheren Schwangerschaftswoche, wurde die

Probenentnahme gegebenenfalls nachgeholt. In **Abbildung 9** sind zusammenfassend die Befunde der jeweils ersten Biopsie dargestellt. In 55 von 229 Fällen (24.0%) war die erste Biopsie unauffällig, in 21 Fällen (9.2%) wurde histologisch CIN 1 gesichert, in 13 Fällen (5.7%) CIN 2, in 79 Fällen (34.5%) CIN 3, in drei Fällen (1.3%) ACIS, in zwei Fällen (0.9%) ein invasives Karzinom und in 56 Fällen (24.5%) wurde keine Biopsie entnommen.

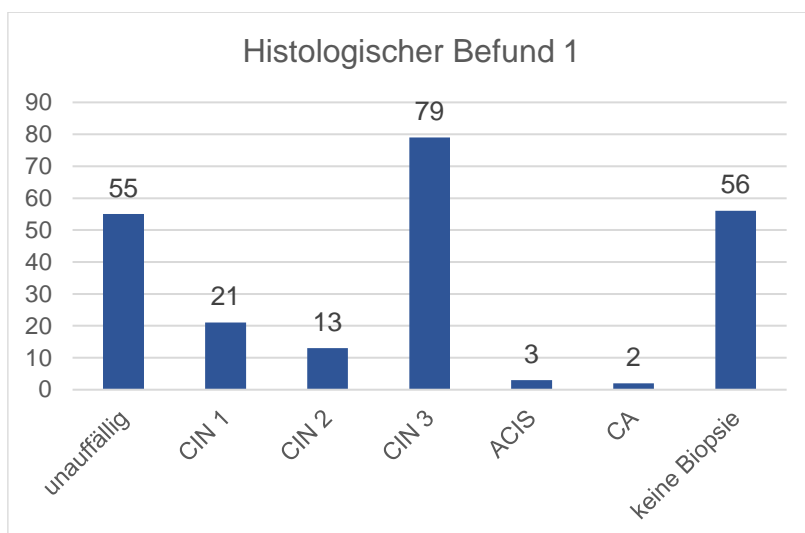


Abbildung 9: Histologischer Befund der ersten Biopsie. Darstellung von absoluten Häufigkeiten.

Eine Kolposkopie wurde in 228 Fällen (99.6%) durchgeführt. In einem Fall (0.4%) war die Kolposkopie inadäquat. Bei 9 Patientinnen (3.9%) war die Kolposkopie bei Erstvorstellung unauffällig, in 208 Fällen (90.8%) ergaben sich abnorme Befunde, in drei Fällen (1.3%) wurde der Verdacht auf Invasion geäußert und in acht Fällen (3.5%) waren verschiedene unauffällige Befunde wie Kondylome, Polypen oder Ektopie zu sehen. Von den 208 Patientinnen mit abnormen Befunden bei der Kolposkopie wiesen 69 (33.2%) minor changes, 133 (63.9%) major changes und sechs (2.9%) nicht spezifische Veränderungen auf.

Elf Patientinnen wiesen in der Universitäts-Frauenklinik kolposkopisch, zytologisch und histologisch mehrmals unauffällige Untersuchungsbefunde auf und wurden daher nicht in die weitere Auswertung eingeschlossen. Bei fünf Patientinnen wurde die Schwangerschaft nicht beendet, in vier Fällen erfolgte eine Interruptio aufgrund von Konfliktgravidität, in einem Fall ein Spontanabort. Diese Fälle wurden ebenfalls nicht in die weitere Auswertung eingeschlossen. In 71

Fällen erfolgte keine postpartale Vorstellung und eine Remission in graviditate konnte nicht sicher festgestellt werden. Diese Fälle wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen (87).

3.1 Patientinnenkollektiv

142 Patientinnen konnten in die weitere Auswertung eingeschlossen werden (87).

Tabelle 10: Patientinnenkollektiv weitere Auswertung

	<i>n</i>	<i>Min/Max</i>	<i>M</i>	<i>Median</i>	<i>SD</i>
Alter bei EV (Jahre)	142	18/43	31.1	31	4.97
SSW bei EV	140	4/35	17.3	17	7.21
Gravidität	142	1/7	1.9	2	1.18
Parität	142	0/4	0.7	0.5	0.85

Angabe von absoluten Zahlen (*n*), des minimalen und maximalen Wertes (*Min/Max*), des Mittelwertes (*M*) und der Standardabweichung (*SD*). Alter bei Erstvorstellung in Jahren (*Alter bei EV*), Schwangerschaftswoche bei Erstvorstellung (*SSW bei EV*).

Zum Zeitpunkt der Vorstellung waren die Patientinnen im Mittel 31.1 (\pm 4.97) Jahre alt. Die jüngste Patientin stellte sich mit 18 Jahren, die älteste Patientin mit 43 Jahren vor (87). Der Mittelwert der SSW bei Erstvorstellung betrug 17.3 (\pm 7.21) Wochen. Der Median vorangegangener Schwangerschaften war zwei, erfolgter Geburten 0.5 (87).

Von 142 Patientinnen gaben 51 (35.9%) keine Voroperationen an, sechs (4.2%) berichteten über einen vorangegangenen Eingriff der Zervix, davon erfolgte bei vier Patientinnen eine oder mehrere Exzisionen, bei einer Patientin eine Laser-vaporisation und bei einer Patientin beide Eingriffe. 20 (14.1%) gaben an, dass Eingriffe am Uterus wie Sectio, Abortabrasio, Interruptio und Myomenukleation in der Vergangenheit erfolgten. Bei 61 (43.0%) der Patientinnen erfolgte in der Vergangenheit ein anderer operativer Eingriff wie z.B. Appendektomie, Hals-Nasen-Ohren oder orthopädische Eingriffe, eine Patientin gab zusätzlich zum Eingriff der Zervix eine andere Operation an und sieben Patientinnen gaben zusätzlich zu einem Eingriff des Uterus eine andere Operation an. Bei 12 (8.5%) fehlten die Angaben zu Voroperationen.

84 Patientinnen (59.2%) gaben an, an keiner Vorerkrankung zu leiden. Elf (7.7%) waren an Hypothyreose, vier (2.8%) an Autoimmunerkrankungen (Systemischer Lupus erythematodes, Morbus Crohn, Rheuma, Diabetes mellitus Typ 1), drei (2.1%) an Adipositas, zwei (1.4%) an einer psychischen Erkrankung und eine (0.7%) Patientin an HIV erkrankt. 26 (18.3%) Patientinnen gaben andere Vorerkrankungen, wie z.B. Asthma, Faktor V-Leiden Mutation, Skoliose, chronische Hepatitis C oder Migräne an. Von 14 (9.9%) Patientinnen gab es keine Angaben. Mehrfachnennungen waren vorhanden (Diabetes mellitus Typ 1 & arterielle Hypertonie, Migräne & Hypothyreose, Depression & Adipositas, Asthma & Adipositas).

Von 142 Frauen erlitten 123 (86.6%) keinen Abort in der Vergangenheit, zwölf Frauen (8.5%) berichteten über eine Fehlgeburt, von vier Patientinnen (2.8%) wurden zwei stattgehabte Aborte berichtet, von einer Patientin (0.7%) drei und von zwei Frauen (1.4%) vier.

3.2 Erstvorstellung

3.2.1 Zytologische Diagnostik extern und intern

Von den Patientinnen, welche in die Auswertung eingeschlossen werden konnten, stellten sich zwei (1.4%) mit dem externen Befund PAPII vor, 13 (9.2%) mit PAPIII (*PAPIII*, *PAPIII-p*, *PAPIII-g*), 57 (40.1%) mit PAPIIID (*PAPIIID*, *PAPIIID1*, *PAPIIID2*), 63 (44.4%) mit PAPIVa (*PAPIVa*, *PAPIVa-p*, *PAPIVa-g*), vier (2.8%) mit PAPIVb (*PAPIVb*, *PAPIVb-p*) und zwei (1.4%) mit PAPV (*PAPV*, *PAPV-p*), bei einer Patientin (0.7%) fehlte der externe Befund. Die Verteilung ist in **Abbildung 10** dargestellt.

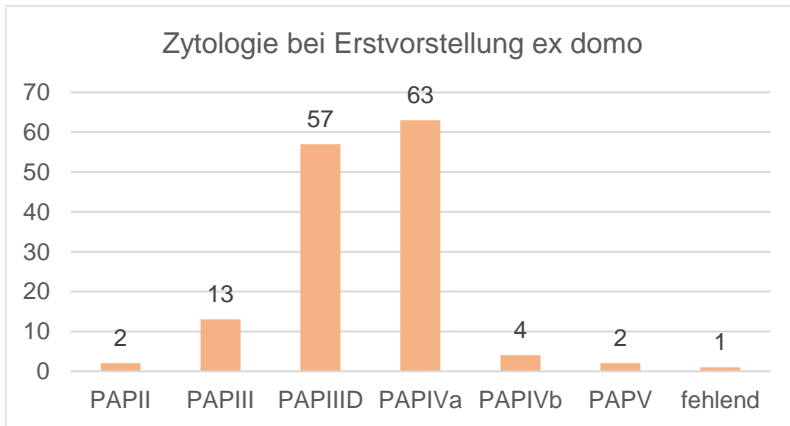


Abbildung 10: Pap-Abstrich bei Einweisung von extern
Darstellung von absoluten Zahlen. Die zytologischen Befunde sind wie folgt zusammengefasst: PAPIII: PAPIII, PAPIII-p, PAPIII-g; PAPIIID: PAPIIID, PAPIIID1, PAPIIID2; PAPIVa: PAPIVa, PAPIVa-p, PAPIVa-g; PAPIVb: PAPIVb, PAPIVb-p; PAPV: PAPV, PAPV-p.

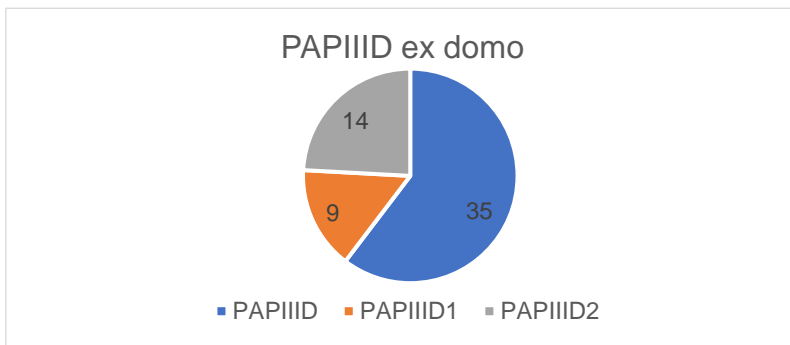


Abbildung 11: Unterteilung der Kategorie PAPIIID bei Einweisung von extern
Darstellung von absoluten Zahlen.

Aufgrund der Änderung der Münchner Klassifikation während des Zeitraumes der Datenerhebung werden in **Abbildung 10** zytologische Befunde der Klasse PAPIIID, PAPIIID1 und PAPIIID2 zusammengefasst dargestellt. In **Abbildung 11** ist die Unterteilung in PAPIIID (Münchner Nomenklatur II) und PAPIIID1/PAPIIID2 (Münchner Nomenklatur III) veranschaulicht. Die Verteilung der zytologischen Ergebnisse bei Einweisung von extern ist in **Tabelle 11** dargestellt.

Tabelle 11: Pap-Abstrich bei Erstvorstellung von extern

PAP	II	III	III-g	III-p	IIID	IIID1	IIID2	IVa	IVa-p	IVb	IVb-p	V	V-p	k.A.	Ges.
<i>n</i>	2	5	1	7	34	9	14	41	22	3	1	1	1	1	142
%	1.4	3.5	0.7	4.9	23.9	6.3	9.9	28.9	15.5	2.1	0.7	0.7	0.7	0.7	100.0

Genauere Verteilung der zytologischen Ergebnisse bei Erstvorstellung, Befund von extern.
Darstellung von absoluten Zahlen (*n*), Prozentwerten (%), kein Befund lag vor (*k.A.*)

Innerhalb des Kollektivs ergaben sich, wie in **Abbildung 12** dargestellt, folgende zytologische Befunde des Pap-Abstriches in domo bei Erstvorstellung: Zehn Patientinnen (7.0%) wiesen PAPIIa oder PAPII auf, vier Patientinnen (2.8%) PAPII-p, 13 Patientinnen (9.2%) PAPIII (*PAPIII, PAPIII-p, PAPIII-g*), 52 Patientinnen (36.6%) PAPIIID (*PAPIIID, PAPIIID1, PAPIIID2*), 60 Patientinnen (42.3%) PAPIVa (*PAPIVa, PAPIVa-p, PAPIVa-g*), eine Patientin (0.7%) PAPIVb (*PAPIVb, PAPIVb-p*) und zwei Patientinnen (1.4%) PAPV (*PAPV, PAPV-p*).

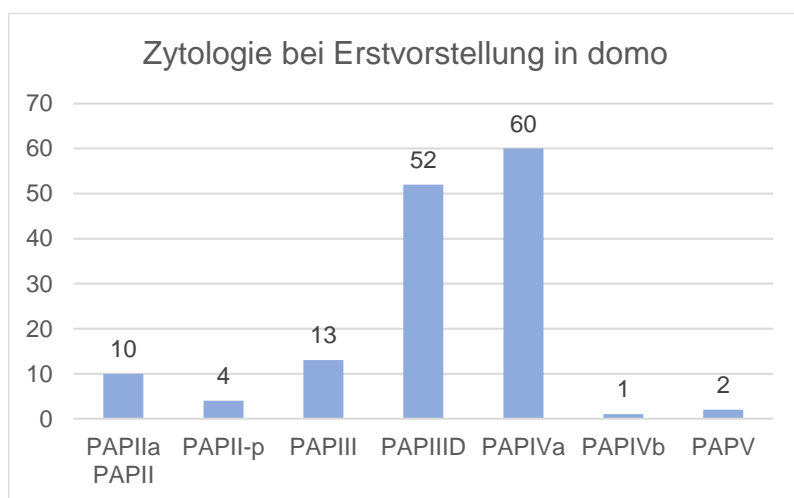


Abbildung 12: Pap-Abstrich bei Erstvorstellung in domo
Darstellung von absoluten Zahlen. Die zytologischen Befunde sind wie folgt zusammengefasst: PAPIII: *PAPIII, PAPIII-p, PAPIII-g*; PAPIIID: *PAPIIID, PAPIIID1, PAPIIID2*; PAPIVa: *PAPIVa, PAPIVa-p, PAPIVa-g*; PAPIVb: *PAPIVb, PAPIVb-p*; PAPV: *PAPV, PAPV-p*.

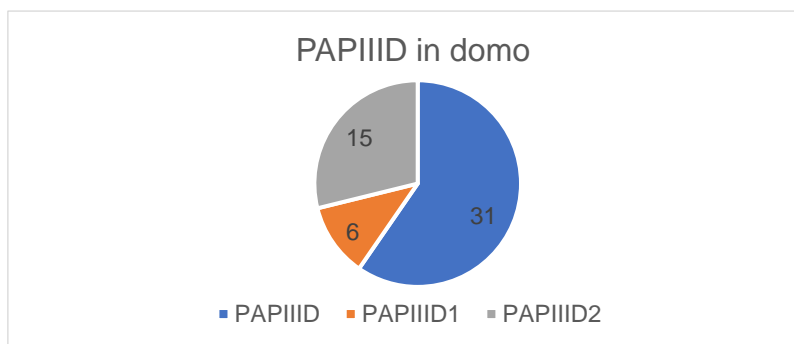


Abbildung 13: Unterteilung der Kategorie PAPIIID bei Erstvorstellung in domo
Darstellung von absoluten Zahlen

Aufgrund der Änderung der Münchner Klassifikation während des Zeitraumes der Datenerhebung werden in **Abbildung 12** zytologische Befunde der Klasse PAPIIID, PAPIIID1 und PAPIIID2 zusammenfassen dargestellt. In **Abbildung 13**

ist die Unterteilung in PAPIIID (Münchner Nomenklatur II) und PAPIIID1/PAPIIID2 (Münchner Nomenklatur III) veranschaulicht. Die Verteilung der zytologischen Ergebnisse bei Erstvorstellung im Haus ist in **Tabelle 12** im Detail dargestellt.

Tabelle 12: Pap-Abstrich bei Erstvorstellung intern

PAP	IIa	II	II-p	III	III-g	III-p	IIID	IIID1	IIID2	IVa	IVa-p	IVa-g	IVb	V	V-p	Ges.
<i>n</i>	2	8	4	8	1	4	31	6	15	31	28	1	1	1	1	142
%	1.4	5.6	2.8	5.6	0.7	2.8	21.8	4.2	10.6	21.8	19.7	0.7	0.7	0.7	0.7	100.0

Genauere Verteilung der zytologischen Ergebnisse bei Erstvorstellung, Befund von intern. Darstellung von absoluten Zahlen (*n*), Prozentwerten (%), kein Befund lag vor (*k.A.*)

Cohens Kappa als Maß der Übereinstimmung von externer und interner Zytologie ergibt einen Wert von $\kappa = 0.60$ ($p < 0.001$), somit besteht eine moderate bis gute Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse. In 69.0% ($n = 98$) stimmten die Ergebnisse exakt überein. In 20.4% ($n = 29$) war die externe Zytologie hochgradiger als die interne, in 9.9% ($n = 14$) war die externe Zytologie niedriggradiger als die interne. In 0.7% ($n = 1$) fehlte der externe Befund (87).

Für die weitere Auswertung wurde der jeweils hochgradigere Pap-Abstrich herangezogen. Dabei ergab sich, wie in **Abbildung 14** zu sehen, folgende Verteilung: Die hochgradigste Zytologie bei Erstvorstellung war in zehn Fällen (7.0%) PAPIII (*PAPIII*, *PAPIII-p*, *PAPIII.g*), in 55 Fällen (38.7%) PAPIIID (*PAPIIID*, *PAPIIID1*, *PAPIIID2*), in 71 Fällen (50.0%) PAPIVa (*PAPIVa*, *PAPIVa-p*, *PAPIVa-g*), in vier Fällen (2.8%) PAPIVb (*PAPIVb*, *PAPIVb-p*) und in zwei Fällen (1.4%) PAPV (*PAPV*, *PAPV-p*) (87).

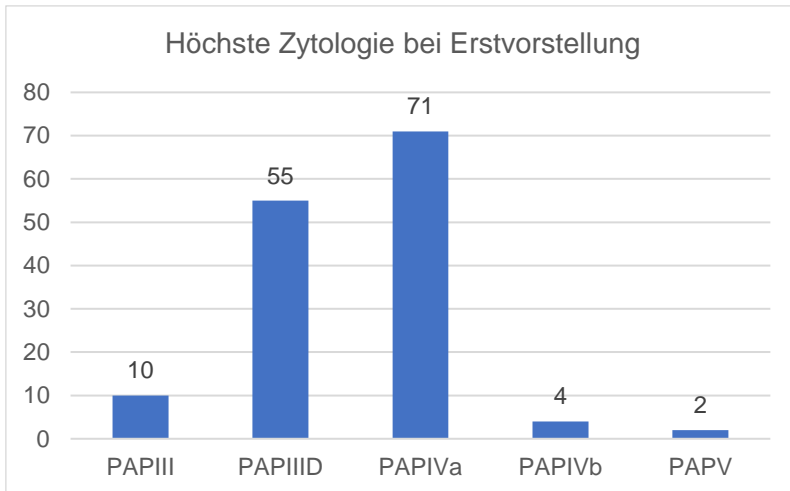


Abbildung 14: Höchste Zytologie bei Erstvorstellung

Darstellung von absoluten Zahlen. Die zytologischen Befunde sind wie folgt zusammengefasst: PAPIII: PAPIII, PAPIII-p, PAPIII-g; PAPIIID: PAPIIID, PAPIIID1, PAPIIID2; PAPIVa: PAPIVa, PAPIVa-p, PAPIVa-g; PAPIVb: PAPIVb, PAPIVb-p; PAPV: PAPV, PAPV-p.

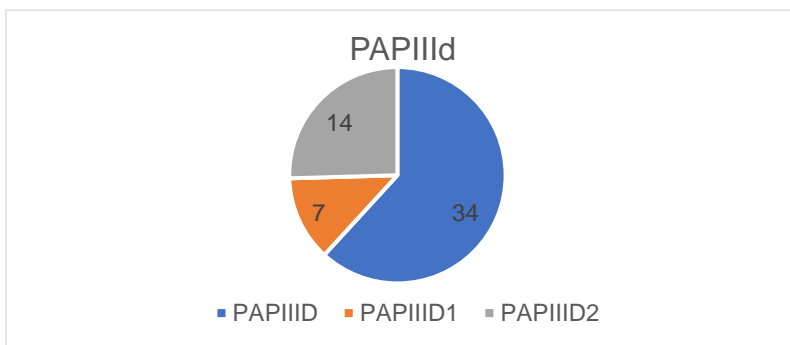


Abbildung 15: Unterteilung der Kategorie PAPIIID

Darstellung von absoluten Zahlen.

Aufgrund der Änderung der Münchner Klassifikation während des Zeitraumes der Datenerhebung werden in **Abbildung 14** zytologische Befunde der Klasse PAPIIID, PAPIIID1 und PAPIIID2 zusammengefasst dargestellt. In **Abbildung 15** ist die Unterteilung in PAPIIID (Münchner Nomenklatur II) und PAPIIID1/PAPIIID2 (Münchner Nomenklatur III) veranschaulicht. Die exakte Verteilung der hochgradigsten Zytologiebefunde ist in **Tabelle 13** dargestellt.

Tabelle 13: Höchste Zytologie bei Erstvorstellung

PAP	III	III-g	III-p	IIID	IIID1	IIID2	IVa	IVa-p	IVa-g	IVb	IVb-p	V	V-p	Ges.
<i>n</i>	3	1	6	34	7	14	42	28	1	3	1	1	1	142
%	2.1	0.7	4.2	23.9	4.9	9.9	29.6	19.7	0.7	2.1	0.7	0.7	0.7	100.0

Genauere Verteilung der hochgradigsten zytologischen Ergebnisse bei Erstvorstellung, Befund von extern oder intern. Darstellung von absoluten Zahlen (*n*), Prozentwerten (%), kein Befund lag vor (*k.A.*)

3.2.2 Kolposkopie

Im ausgewerteten Patientinnenkollektiv ergaben sich folgende Ergebnisse der kolposkopischen Untersuchung: Sechs Patientinnen (4.2%) zeigten normale Befunde, 130 Patientinnen (91.5%) zeigten abnorme Befunde, in zwei Fällen (1.4%) ergaben sich verschiedene Befunde wie in einem Fall ein Kondylom ohne Dysplasie und in einem Fall ein Polyp der Zervix ohne Dysplasie. In einem Fall (0.7%) konnte die Kolposkopie aufgrund von Adipositas permagna nicht durchgeführt werden. Insgesamt wiesen 43 (30.3%) minor changes auf, 85 (59.9%) major changes und zwei Patientinnen (1.4%) nicht spezifische Veränderungen (87).

Tabelle 14: Kolposkopische Befunde bei Erstvorstellung

Kolposkopie

	normal	abnorm			V.a. Invasion	andere	nicht möglich	Gesamt
<i>n</i>	6	130			3	2	1	142
%	4.2%	91.5%			2.1%	1.4%	0.7%	100.0%
		minor	major	n. spez.				
<i>n</i>		43	85	2				
%		30.3%	59.9%	1.4%				

Angabe von absoluten Häufigkeiten (*n*) und Prozentwerten (%). Normale Befunde (*normal*), abnorme Befunde (*abnorm*), verschiedene Befunde (*andere*), minor changes (*minor*), major changes (*major*), nicht spezifische Veränderungen (*n. spez.*).

3.2.3 Histologie

Bei Erstvorstellung oder bei der zweiten Vorstellung wurde in 114 von 142 Fällen eine oder mehrere kolposkopisch gesteuerte Knipsbiopsien entnommen. In 27 von 142 Fällen (19.0%) war die Biopsie unauffällig, in zehn Fällen (7.0%) wurde CIN 1 diagnostiziert, in elf Fällen (7.7%) CIN 2, in 61 Fällen (43.0%) CIN 3, in drei

Fällen (2.1%) ACIS, in zwei Fällen (1.4%) ein invasives Karzinom und in 28 Fällen (19.7%) wurde keine Biopsie entnommen.

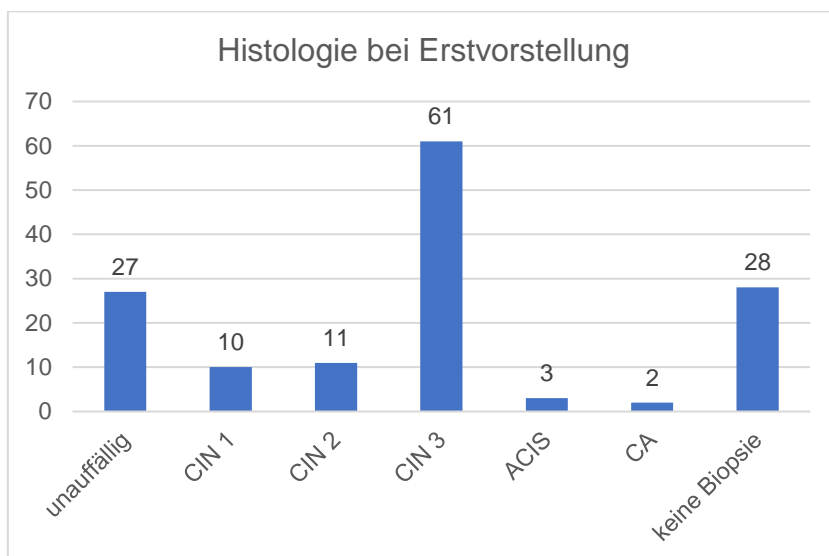


Abbildung 16: Histologie bei Erstvorstellung

Von 114 Patientinnen mit Biopsieentnahme ergab sich in 23.7% ($n = 27$) eine unauffällige Biopsie, in 8.8% ($n = 10$) CIN 1, in 9.6% ($n = 11$) CIN 2, in 53.5% ($n = 61$) CIN 3 und in 2.6% ($n = 3$) ACIS und in 1.8% ($n = 2$) ein invasives Karzinom (87).

3.2.4 Kolposkopische und zytologische Diagnostik

Nachfolgend werden die kolposkopischen und zytologischen Befunde bei Erstvorstellung verglichen.

Von 43 Patientinnen mit minor changes wiesen vier (9.3%) PAPIII auf, 14 (32.6%) PAPIIID, sechs (14.0%) PAPIIID1, sieben (16.3%) PAPIIID2 und zwölf (27.9%) PAPIVa. Von 85 Patientinnen mit major changes zeigte sich bei fünf (5.9%) PAPIII, bei 14 (16.5%) PAPIIID, bei sieben (8.2%) PAPIIID2, bei 56 (65.9%) PAPIVa und bei drei (3.5%) PAPIVb. Von zwei Patientinnen mit nicht spezifischen abnormen Veränderungen wies je eine PAPIIID und PAPIIID1 auf. Bei einer Patientin mit Kondylom und bei einer Patientin mit Zervixpolyp bestand gleichzeitig PAPIIID. In sechs Fällen war die Kolposkopie unauffällig, davon wies eine Patientin (16.7%) PAPIII auf, drei Patientinnen (50.0%) PAPIIID und zwei Patientinnen (33.3%) PAPIVa. Bei beiden Patientinnen mit unauffälligem

kolposkopischem Befund und PAPIVa wurde in einem Fall eine CIN 1 und in einem Fall ein ACIS histologisch erfasst. In drei Fällen bestand kolposkopisch der Verdacht auf Invasion, welcher sich in einem Fall (33.3%) als PAPIVb und in zwei Fällen (66.7%) als PAPV zeigte.

Tabelle 15: Zytologischer und kolposkopischer Befund bei Erstvorstellung

	PAPIII	PAP IIID	PAP IIID1	PAP IIID2	PAP IVa	PAP IVb	PAPV	Ges.
unauff.	1	3	0	0	2	0	0	6
%Zeile	16.7%	50.0%	0.0%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	10.0%	8.8%	0.0%	0.0%	2.9%	0.0%	0.0%	4.3%
minor	4	14	6	7	12	0	0	43
%Zeile	9.3%	32.6%	14.0%	16.3%	27.9%	0.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	40.0%	41.2%	85.7%	50.0%	17.1%	0.0%	0.0%	30.5%
major	5	14	0	7	56	3	0	85
%Zeile	5.9%	16.5%	0.0%	8.2%	65.9%	3.5%	0.0%	100.0%
%Spalte	50.0%	41.2%	0.0%	50.0%	80.0%	75.0%	0.0%	60.3%
n. spez.	0	1	1	0	0	0	0	2
%Zeile	0.0%	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	0.0%	2.9%	14.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.4%
andere	0	2	0	0	0	0	0	2
%Zeile	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	0.0%	5.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.4%
Invasion	0	0	0	0	0	1	2	3
%Zeile	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	33.3%	66.7%	100.0%
%Spalte	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	25.0%	100.0%	2.1%
Ges.	10	34	7	14	70	4	2	141
%Zeile	7.1%	24.1%	5.0%	9.9%	49.6%	2.8%	1.4%	100.0%
%Spalte	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Zeilen: kolposkopischer Befund, Spalten: Pap-Abstrich. Angabe von absoluten Häufigkeiten (*n*) und Prozent innerhalb der Zeile (*%Zeile*) und Spalte (*%Spalte*). Gesamt (*Ges.*), minor changes (*minor*), major changes (*major*), nicht spezifische Veränderungen (*n. spez.*), verschiedene Befunde (*andere*), unauffällig (*unauff.*), Verdacht auf Invasion (*Invasion*).

In 105 von 141 Fällen (74.5%) stimmte der kolposkopische Eindruck mit dem zytologischen Befund überein. 19 Patientinnen (13.5%) wiesen minor changes auf, obwohl das zytologische Ergebnis auf höhergradige Dysplasien wie PAPIIID2 oder PAPIVa hindeutete. 5 Patientinnen (3.5%) waren kolposkopisch unauffällig, obwohl sie zytologisch PAPIIID (*n* = 3) oder PAPIVa (*n* = 2) zeigten (87). In zwei Fällen (1.4%) war der zytologische Befund PAPIIID mit kolposkopisch „verschiedenen Befunden“ assoziiert. 10 Patientinnen (7.1%) wiesen

zytologisch PAPIII auf, kolposkopisch ergaben sich in vier Fällen minor changes, in fünf Fällen major changes und in einem Fall eine unauffällige Kolposkopie.

Von 85 Patientinnen mit major changes ergab sich in 94.1% ($n = 80$) ein zytologisches Ergebnis der Kategorien PAPIIID, PAPIIID2, PAPIVa oder PAPIVb, in 69.4% ($n = 59$) mindestens PAPIVa (87). Von 43 Patientinnen mit minor changes zeigte sich in 46.5% ($n = 20$) ein zytologisches Ergebnis der Kategorien PAPIIID oder PAPIIID1.

In 79.7% ($n = 59$) von 74 Fällen mit Zytologie PAPIVa oder PAPIVb zeigten sich auch kolposkopische major changes. In 16.2% ($n = 12$) bestanden minor changes und PAPIVa, in 2.7% ($n = 2$) war die Kolposkopie unauffällig und in 1.4% ($n = 1$) bestand bei PAPIVb der Verdacht auf Invasion. Für das Vorliegen von PAPIVa oder PAPIVb bei major changes betrug die *Sensitivität* 79.7% (59/74) und die *Spezifität* 60.0% (39/65). Für das Vorliegen von PAPIVa oder PAPIVb bei abnormen kolposkopischen Befunden betrug die *Sensitivität* 95.9% (71/74) und die *Spezifität* 12.3% (8/65).

Alle Fälle mit Verdacht auf Invasion ($n = 3$) wurden sowohl kolposkopisch als auch zytologisch entdeckt (*Sensitivität* = 100.0% (3/3), *Spezifität* = 100.0% (3/3)).

3.2.5 Kolposkopische und histologische Diagnostik

Nachfolgend werden kolposkopischer Befund und histologischer Befund miteinander verglichen. Es wurde jeweils der Befund der ersten Biopsie mit dem dazugehörigen, zeitgleich erhobenen kolposkopischen Befund ausgewertet.

Von 30 Patientinnen mit minor changes wiesen 13 (43.3%) eine unauffällige Histologie auf. In sechs Fällen (20.0%) wurde histologisch eine CIN 1 gesichert, in drei Fällen (10.0%) eine CIN 2 und in acht Fällen (26.7%) eine CIN 3. Von 74 Patientinnen mit major changes wiesen zehn Patientinnen (13.5%) eine unauffällige Biopsie auf, in zwei Fällen (2.7%) wurde eine CIN 1 gesichert, in acht Fällen (10.8%) eine CIN 2, in 53 Fällen (71.6%) eine CIN 3 und in einem Fall (1.4%) ein ACIS. Zwei Patientinnen zeigten kolposkopisch nicht spezifische Veränderungen und waren histologisch unauffällig. Von zwei Patientinnen mit kolposkopisch verschiedenen Befunden wurde bei einer Patientin (50.0%) ein

Portiokondylom ohne histologischen Anhalt für Dysplasie beschrieben und bei einer Patientin (50.0%) ein Zervixpolyp mit CIN 1. Bei drei Patientinnen bestand der kolposkopische Verdacht auf Invasion, in einem Fall (33.3%) wurde mindestens ACIS und in zwei Fällen (66.7%) ein invasives Karzinom diagnostiziert.

Tabelle 16: Kolposkopischer und histologischer Befund bei Erstvorstellung

	unauff.	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ACIS	CA	Ges.
unauff.	1	1	0	0	1	0	3
%Zeile	33.3%	33.3%	0.0%	0.0%	33.3%	0.0%	100.0%
%Spalte	3.7%	10.0%	0.0%	0.0%	33.3%	0.0%	2.6%
minor	13	6	3	8	0	0	30
%Zeile	43.3%	20.0%	10.0%	26.7%	0.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	48.1%	60.0%	27.3%	13.1%	0.0%	0.0%	26.3%
major	10	2	8	53	1	0	74
%Zeile	13.5%	2.7%	10.8%	71.6%	1.4%	0.0%	100.0%
%Spalte	37.0%	20.0%	72.7%	86.9%	33.3%	0.0%	64.9%
n. spez.	2	0	0	0	0	0	2
%Zeile	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	7.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.8%
andere	1	1	0	0	0	0	2
%Zeile	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	3.7%	10.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.8%
Invasion	0	0	0	0	1	2	3
%Zeile	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	33.3%	66.7%	100.0%
%Spalte	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	33.3%	100.0%	2.6%
Ges.	27	10	11	61	3	2	114
%Zeile	23.7%	8.8%	9.6%	53.5%	2.6%	1.8%	100.0%
%Spalte	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Zeilen: kolposkopischer Befund, Spalten: histologischer Befund. Angabe von absoluten Häufigkeiten (*n*) und Prozent innerhalb der Zeile (*%Zeile*) und Spalte (*%Spalte*). Gesamt (*Ges.*), minor changes (*minor*), major changes (*major*), nicht spezifische Veränderungen (*n. spez.*), verschiedene Befunde (*andere*), unauffällig (*unauff.*), Verdacht auf Invasion (*Invasion*), Adenocarcinoma in situ (*ACIS*), invasives Karzinom (*CA*).

In 64.0% der Fälle (*n* = 73) stimmten kolposkopischer Eindruck und histologischer Befund überein. Bei 9.6% der Patientinnen (*n* = 11) wurde trotz kolposkopischer minor changes CIN 2 oder CIN 3 diagnostiziert, in 1.8% (*n* = 2) war die Kolposkopie trotz CIN 2 oder ACIS unauffällig. Bei 11.4% der Patientinnen (*n* = 13) war die Biopsie unauffällig und kolposkopisch zeigten sich minor changes, bei 8.8% der Patientinnen (*n* = 10) ergab sich eine unauffällige Biopsie trotz kolposkopischer major changes. In 1.8% der Fälle (*n* = 2) waren nicht spezifische

Veränderungen in der Kolposkopie zu sehen und die Biopsie war unauffällig. In 0.9% ($n = 1$) waren verschiedene Befunde in der Kolposkopie zu sehen und histologisch ergab sich CIN 1.

75 Patientinnen zeigten histologisch CIN 2, CIN 3 oder ACIS. Davon zeigten sich bei 82.7% ($n = 62$) major changes, bei 14.7% ($n = 11$) minor changes und nur bei 1.3% ($n = 1$) war die Kolposkopie unauffällig. In 1.3% ($n = 1$) bestand der kolposkopische V.a. Invasion (87). In 74 Fällen zeigten sich kolposkopisch major changes, in 83.8% der Fälle ($n = 62$) wurden diese histologisch als CIN 2, CIN 3 oder ACIS bestätigt. So ergab sich bei major changes für das Vorliegen von CIN 2, CIN 3 oder ACIS eine *Sensitivität* von 82.7% (62/75) und eine *Spezifität* von 67.6% (25/37). Bei abnormen kolposkopischen Befunden ergab sich für das Vorliegen von CIN 2, CIN 3 und ACIS eine *Sensitivität* von 97.3% (73/75) und eine *Spezifität* von 10.8% (4/37).

3.2.6 Transformationszone

Insgesamt trat bei der Kolposkopie bei Erstvorstellung in 105 Fällen (74.5%) eine T1-Transformationszone auf, in 21 Fällen (14.9%) eine T2-Transformationszone und in 14 Fällen (9.9%) eine T3-Transformationszone. In einem Fall (0.7%) war die Transformationszone aufgrund eines Karzinoms nicht abgrenzbar (87).

Bei 105 Patientinnen mit einer T1-Transformationszone zeigten sich in 28.6% ($n = 30$) minor changes, in 66.7% ($n = 70$) major changes, in jeweils 1.0% ($n = 1$) nicht spezifische, verschiedene und unauffällige kolposkopische Befunde und in 1.9% ($n = 2$) der V.a. Invasion. Bei 21 Patientinnen mit einer T2-Transformationszone zeigten sich in 33.3% ($n = 7$) minor changes, in 52.4% ($n = 11$) major changes und in jeweils 4.8% ($n = 1$) nicht spezifische, verschiedene und unauffällige kolposkopische Befunde. Bei 14 Patientinnen mit einer T3-Transformationszone zeigten sich in 42.9% ($n = 6$) minor changes, in 28.6% ($n = 4$) major changes und in 28.4% ($n = 4$) war die Kolposkopie unauffällig (siehe **Tabelle 17**).

Tabelle 17: Transformationszone bei Erstvorstellung

	minor	major	n. spez.	andere	unauffällig	Invasion	Gesamt
T1	30	70	1	1	1	2	105
%Zeile	28.6%	66.7%	1.0%	1.0%	1.0%	1.9%	100.0%
T2	7	11	1	1	1	0	21
%Zeile	33.3%	52.4%	4.8%	4.8%	4.8%	0.0%	100.0%
T3	6	4	0	0	4	0	14
%Zeile	42.9%	28.6%	0.0%	0.0%	28.6%	0.0%	100.0%
n.a.	0	0	0	0	0	1	1
%Zeile	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
Gesamt	43	85	2	2	6	3	141
%Zeile	30.5%	60.3%	1.4%	1.4%	4.3%	2.1%	100.0%

Spalten: kolposkopischer Befund, Zeilen: Transformationszone (*T1*, *T2*, *T3*), aufgrund von Karzinom nicht abgrenzbar (*n.a.*). Angabe von absoluten Häufigkeiten (*n*) und Prozent innerhalb der Zeile. Minor changes (*minor*), major changes (*major*), nicht spezifische Veränderungen (*n. spez.*), verschiedene Befunde (*andere*), unauffällig (*unauff.*), Verdacht auf Invasion (*Invasion*).

Von 14 Fällen mit T3-Transformationszone ergab sich in vier Fällen (28.6%) eine unauffällige Kolposkopie bei CIN 1. Bei einer dieser Patientinnen ergab sich bei der ersten Kontrolle in graviditate eine T2-Transformationszone mit unauffälligem Befund, bei einer Patientin eine T1-Transformationszone mit minor changes, bei einer Patientin T3-Transformationszone mit minor changes. Eine Patientin stellte sich postpartal mit T1-Transformationszone und minor changes vor. Bei vier Patientinnen (28.6%) traten CIN 1 und minor changes auf. In zwei Fällen (14.3%) bestanden CIN 3 und minor changes und in vier Fällen (28.6%) CIN 3 und major changes.

3.2.7 Zytologische und histologische Diagnostik

In 114 (80.3%) Fällen erfolgte bei Erstvorstellung eine oder mehrere kolposkopisch gesteuerte Biopsien. Bei Erstvorstellung vor der 16. Schwangerschaftswoche erfolgte die Biopsie gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt. In 28 Fällen (19.7%) erfolgte keine Biopsie. Dieses Vorgehen hatte verschiedene Gründe. In einigen Fällen erfolgte Erstvorstellung in einer späten Schwangerschaftswoche (>29 SSW), sodass eine Biopsieentnahme postpartal angestrebt wurde.

Tabelle 18: Zytologischer Befund bei Erstvorstellung und Biopsieentnahme

		Biopsie 1				Gesamt	
		nein		ja			
Zytologie bei EV	PAPIII	2	66.7%	1	33.3%	3	100.0%
	PAPIII-g	0	0.0%	1	100.0%	1	100.0%
	PAPIII-p	3	50.0%	3	50.0%	6	100.0%
	PAPIIID	7	20.6%	27	79.4%	34	100.0%
	PAPIIID1	3	42.9%	4	57.1%	7	100.0%
	PAPIIID2	5	35.7%	9	64.3%	14	100.0%
	PAPIVa	3	7.1%	39	92.9%	42	100.0%
	PAPIVa-p	5	17.9%	23	82.1%	28	100.0%
	PAPIVa-g	0	0.0%	1	100.0%	1	100.0%
	PAPIVb	0	0.0%	3	100.0%	3	100.0%
	PAPIVb-p	0	0.0%	1	100.0%	1	100.0%
	PAPV	0	0.0%	1	100.0%	1	100.0%
	PAPV-p	0	0.0%	1	100.0%	1	100.0%
		Gesamt	28	19.7%	114	80.3%	142

Darstellung des zytologischen Befundes bei Erstvorstellung (*Zytologie bei EV*) und anschließender Biopsie (*Biopsie 1*). Angabe von absoluten Häufigkeiten und Prozentwerten innerhalb der Zeile.

Unterschieden sich externer und interner zytologischer Befund, wurde das jeweils hochgradigere Ergebnis für die weitere Auswertung herangezogen.

Bei Befunden der Gruppe PAPIII ($n = 10$) wurde in fünf Fällen (50.0%) auf eine Biopsie verzichtet, in fünf Fällen (50.0%) erfolgte eine Probenentnahme. Bei Befunden der Gruppe PAPIIID ($n = 55$) wurde in 15 Fällen (27.3%) auf die Biopsie verzichtet, in 40 Fällen (72.7%) erfolgte eine Biopsie. Bei Patientinnen mit Befunden der Gruppe PAPIVa ($n = 71$) erfolgte in acht Fällen (11.3%) keine Biopsie, in 63 Fällen (88.7%) wurden Biopsien entnommen. Bei sieben Patientinnen erfolgte die Biopsie aufgrund der Vorstellung in einer späten Schwangerschaftswoche erst postpartal, bei einer Patientin konnte aufgrund Adipositas permagna eine Probenentnahme erst intraoperativ bei Sectio entnommen werden. Bei Patientinnen mit zytologisch PAPIVb ($n = 4$) erfolgte in allen Fällen eine Biopsie. Bei Patientinnen mit PAPV ($n = 2$) erfolgte sie ebenfalls in allen Fällen. Die detaillierte Aufteilung ist in **Tabelle 18** dargestellt.

Tabelle 19: Zytologischer und histologischer Befund bei Erstvorstellung

		Histologie 1						
		unauffällig	CIN1/2	CIN1	CIN2	CIN3/A CIS	CA	Gesamt
Zyto- logie EV	PAPIIID	11	11	0	0	5	0	27
	%Zeile	40.7%	40.7%	0.0%	0.0%	18.5%	0.0%	100.0%
	PAPIIID1	4	0	0	0	0	0	4
	%Zeile	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	PAPIIID2	1	0	2	0	6	0	9
	%Zeile	11.1%	0.0%	22.2%	0.0%	66.7%	0.0%	100.0%
	PAPIV	9	0	1	6	50	1	67
	%Zeile	13.4%	0.0%	1.5%	9.0%	74.6%	1.5%	100.0%
	PAPV	0	0	0	0	1	1	2
	%Zeile	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	50.0%	100.0%
	PAPIII	2	0	1	0	2	0	5
%Zeile	40.0%	0.0%	20.0%	0.0%	40.0%	0.0%	100.0%	
Gesamt		27	11	4	6	64	2	114
%Zeile		23.7%	9.6%	3.5%	5.3%	56.1%	1.8%	100.0%

Um die Übereinstimmung von zytologischem und histologischem Befund zu überprüfen, wurden die Ergebnisse der Pap-Abstriche in 5 Kategorien eingeteilt. (Zytologie: 0 = unauffällig (\leq PAPII), 1 = PAPIIID, 2 = PAPIIID1, 3 = PAPIIID2, 4 = PAPIVa und PAPIVb, 5 = PAPIII, 6 = PAPV. Histologie: 0 = unauffällig, 1 = CIN 1/ CIN 2, 2 = CIN 1, 3 = CIN 2, 4 = CIN 3/ACIS, 6 = CA). Angabe von absoluten Zahlen und Prozentwerten innerhalb der Zeile (*%Zeile*). Zytologie bei Erstvorstellung (*Zytologie EV*), erster histologischer Befund (*Histologie 1*).

In **Tabelle 19** sind zytologischer Befund bei Erstvorstellung und das Ergebnis der Biopsie dargestellt. Von 27 Patientinnen mit PAPIIID wiesen elf (40.7%) histologisch keine Auffälligkeit auf, bei elf (40.7%) bestätigte sich der Verdacht einer CIN 1 ($n = 6$) oder CIN 2 ($n = 5$), und in fünf Fällen (18.5%) wurde eine CIN 3 diagnostiziert. Von vier Patientinnen mit PAPIIID1 waren vier (100.0%) histologisch unauffällig. Von neun Patientinnen mit PAPIIID2 wies eine (11.1%) histologisch keine Auffälligkeit auf, zwei (22.2%) eine CIN 1 und sechs (66.7%) eine CIN 3 oder ein ACIS. Von 67 Patientinnen mit PAPIVa oder PAPIVb waren neun (13.4%) histologisch unauffällig, eine Patientin (1.5%) wies CIN 1 auf, sechs (9.0%) zeigten histologisch eine CIN 2 und in 50 Fällen (74.6%) wurde der zytologische Verdacht einer CIN 3 oder eines ACIS bestätigt; in einem Fall (1.5%) wurde bei PAPIVb histologisch ein Karzinom diagnostiziert. Von zwei Patientinnen mit PAPV wurde bei einer (50.0%) histologisch mindestens ein ACIS und bei einer (50.0%) ein Karzinom diagnostiziert. Bei fünf Patientinnen mit PAPIII wurde

in zwei Fällen (40.0%) histologisch keine Auffälligkeit gefunden, eine Patientin (20.0%) wies CIN 1 auf und zwei Patientinnen (40.0%) CIN 3 oder ACIS.

Cohens Kappa als Maß der Übereinstimmung der beiden Untersuchungen ergab einen Wert von $\kappa = 0.29$, $p < 0.001$. Dies entspricht einer ausreichenden Übereinstimmung.

In 34 Fällen (29.8%) war die zytologische Beurteilung hochgradiger als der histologische Befund. In 64 Fällen (56.1%) entsprach die zytologische Beurteilung dem histologischen Befund. In elf Fällen (9.6%) wurde die Läsion zytologisch unterbewertet und stellte sich histologisch als hochgradiger heraus (87). In 73.7% der Fälle ($n = 84$) wichen die Untersuchungsergebnisse nicht mehr als eine Kategorie voneinander ab.

Von allen Läsionen, die histologisch als CIN 2, CIN 3 oder Karzinom eingeordnet wurden ($n = 77$), wiesen 76.6% ($n = 59$) zytologische Auffälligkeiten von mindestens PAPIV auf. 6.5% ($n = 5$) wiesen PAPIID und CIN 2 auf, 6.5% ($n = 5$) wiesen PAPIID und CIN 3 auf, 7.8% ($n = 6$) PAPIID2 und CIN 3 und 2.6% ($n = 2$) PAPIII-p bei CIN 3. Insgesamt wurden also bei 97.4% ($n = 75$) der Frauen mit histologisch gesicherter CIN 2+ ($n = 77$) zuvor zytologische Auffälligkeiten mit mindestens PAPIID beschrieben (87). Für das Vorliegen von CIN 3 oder ACIS bei PAPIVa und PAPIVb betrug die *Sensitivität* 78.1% (50/64) und die *Spezifität* 66.7% (32/48).

3.3 Postpartale Kontrolle

3.3.1 Kolposkopische und zytologische Diagnostik

Postpartal wiesen 47 Patientinnen (33.8%) minor changes, 75 Patientinnen (54.0%) major changes, vier Patientinnen (2.9%) nicht spezifische abnorme Veränderungen, drei Patientinnen (2.2%) eingeschränkt beurteilbare und vier Patientinnen (2.8%) eine unauffällige Kolposkopie auf. In einem Fall (0.7%) bestand aufgrund von Kontaktblutungen der Verdacht auf Invasion. Bei fünf Patientinnen (3.6%) erfolgte eine Remission bereits in graviditate und keine Wiedervorstellung postpartal. Bei drei Patientinnen bestand bei Erstvorstellung der Verdacht auf ein invasives Karzinom. Da sich in diesen Fällen der Behandlungsverlauf individuell stark unterschied, wurden die Patientinnen nicht in die allgemeine Auswertung

von postpartalen Befunden eingeschlossen, sondern in Fallvorstellungen (siehe **Kapitel 3.11**) gesondert beschrieben.

Tabelle 20: Zytologischer und kolposkopischer Befund postpartal

	keine Zyto	PAPIIa PAPII	PAPII-g PAPII-p	PAPIII	PAP IIID	PAP IIID1	PAP IIID2	PAP IVa	PAP IVb	Ges.
eing.	1	0	0	0	0	0	0	2	0	3
%Zeile	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	66.7%	0.0%	100.0%
%Spalte	9.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.5%	0.0%	2.2%
unauff.	0	3	0	0	0	1	0	0	0	4
%Zeile	0.0%	75.0%	0.0%	0.0%	0.0%	25.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	0.0%	9.1%	0.0%	0.0%	0.0%	16.7%	0.0%	0.0%	0.0%	3.0%
minor	1	21	1	4	8	3	4	5	0	47
%Zeile	2.1%	44.7%	2.1%	8.5%	17.0%	6.4%	8.5%	10.6%	0.0%	100.0%
%Spalte	9.1%	63.6%	25.0%	25.0%	72.7%	50.0%	50.0%	11.4%	0.0%	35.1%
major	9	7	3	12	3	2	4	34	1	75
%Zeile	12.0%	9.3%	4.0%	16.0%	4.0%	2.7%	5.3%	45.3%	1.3%	100.0%
%Spalte	81.8%	21.2%	75.0%	75.0%	27.3%	33.3%	50.0%	77.3%	100.0%	56.0%
n. spez.	0	2	0	0	0	0	0	2	0	4
%Zeile	0.0%	50.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	0.0%	6.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	4.5%	0.0%	3.0%
Invasion	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
%Zeile	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.3%	0.0%	0.7%
Ges.	11	33	4	16	11	6	8	44	1	134
%Zeile	8.2%	24.6%	3.0%	11.9%	8.2%	4.5%	6.0%	32.8%	0.7%	100.0%
%Spalte	100.0	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
%										

Zeilen: kolposkopischer Befund, Spalten: Pap-Abstrich. Angabe von absoluten Häufigkeiten (*n*) und Prozent innerhalb der Zeile (*%Zeile*) und Spalte (*%Spalte*). Gesamt (*Ges.*), minor changes (*minor*), major changes (*major*), nicht spezifische Veränderungen (*n. spez.*), verschiedene Befunde (*andere*), unauffällig (*unauff.*), Verdacht auf Invasion (*Invasion*), eingeschränkt beurteilbar (*eing.*), keine Zytologie postpartal (*keine Zyto*).

In **Tabelle 20** sind kolposkopischer Befund und das Ergebnis des Pap-Abstrichs postpartal dargestellt. 47 Patientinnen wiesen postpartal kolposkopisch minor changes auf, davon wurde in einem Fall (2.1%) auf den Pap-Abstrich verzichtet, in 21 Fällen (44.7%) wurde PAPIIa oder PAPII diagnostiziert, in einem Fall (2.1%) PAPII-p, in vier Fällen (8.5%) PAPIII, in acht Fällen (17.0%) PAPIIID, in drei Fällen (6.4%) PAPIIID1, in vier Fällen (8.5%) PAPIIID2 und in fünf Fällen (10.6%) PAPIVa. 75 Patientinnen wiesen postpartal kolposkopisch major changes auf. Davon wurde in neun Fällen (12.0%) auf den Pap-Abstrich verzichtet, in sieben Fällen (9.3%) wurde PAPIIa oder PAPII diagnostiziert, in drei Fällen (4.0%)

PAPII-g oder PAPII-p, in zwölf Fällen (16.0%) PAPIII, in drei Fällen (4.0%) PAPIIID, in zwei Fällen (2.7%) PAPIIID1, in vier Fällen (5.3%) PAPIIID2, in 34 Fällen (45.3%) PAPIVa und einmal (1.3%) PAPIVb. In vier Fällen waren nicht spezifische Veränderungen sichtbar, davon bestand in zwei Fällen (5.0%) PAPIIa oder PAPII und in zwei Fällen (50.0%) PAPIVa. Von vier Patientinnen mit unauffälliger Kolposkopie wurde in drei Fällen (75.0%) PAPIIa oder PAPII diagnostiziert und in einem Fall (25.0%) PAPIIID1. In einem Fall bestand postpartal erstmals der Verdacht auf Invasion, zytologisch bestand zu dem Zeitpunkt PAPIVa. In drei Fällen war die Kolposkopie aufgrund von schlechter Einstellbarkeit der Portio nur eingeschränkt beurteilbar, davon wurde in einem Fall (33.3%) kein Pap-Abstrich entnommen, in zwei Fällen (66.7%) bestand PAPIVa.

In 70 Fällen trat ein Befund von mindestens PAPIIID auf. Davon wiesen 95.7% ($n = 67$) kolposkopisch abnorme Befunde auf. Von 45 Patientinnen mit PAPIVa oder PAPIVb bei der postpartalen Kontrolle waren in 77.8% der Fälle ($n = 35$) major changes zu sehen, in 11.1% ($n = 5$) waren minor changes zu sehen, in 4.4% ($n = 2$) zeigten sich nicht spezifische Veränderungen und in 2.2% ($n = 1$) wurde der V.a. Invasion geäußert. Für das Vorliegen von PAPIVa oder PAPIVb bei major changes ergab sich eine *Sensitivität* von 81.4% (35/43) und eine *Spezifität* von 62.8% (49/78). Für das Vorliegen von PAPIVa oder PAPIVb bei abnormen kolposkopischen Befunden ergab sich eine *Sensitivität* von 97.7% (42/43).

3.3.2 Kolposkopische und histologische Diagnostik

In 108 Fällen wurde postpartal eine Biopsie entnommen. In einigen Fällen wurde aufgrund der geplanten LEEP-Exzision auf eine Biopsieentnahme verzichtet und es wurde eine kolposkopische und/oder zytologische Kontrolle durchgeführt. Eine genauere Beschreibung befindet sich in Kapitel **3.3.3**.

In **Tabelle 21** sind kolposkopischer Befund bei der postpartalen Kontrolle und das Ergebnis der Biopsie dargestellt. Von 44 Patientinnen mit postpartal minor changes wiesen 23 (52.3%) eine unauffällige Biopsie auf, bei 16 (36.4%) wurde CIN 1 diagnostiziert, bei zwei (4.5%) CIN 2 und bei drei (6.8%) CIN 3. Von 54 Patientinnen mit major changes wiesen 14 (25.9%) eine unauffällige Biopsie auf, bei drei (5.6%) wurde CIN 1 diagnostiziert, bei zehn (18.5%) CIN 2 und bei 27

(50.0%) CIN 3. Von vier Patientinnen mit nicht spezifischen Veränderungen wiesen zwei (50.0%) eine unauffällige Biopsie auf und jeweils eine Patientin (25.0%) CIN 1 und CIN 3. Bei einer Patientin mit V.a. Invasion wurde in der Biopsie CIN 3 diagnostiziert. Drei Patientinnen konnten aufgrund von schwieriger Einstellbarkeit der Portio nur eingeschränkt kolposkopisch beurteilt werden, in einem Fall (33.3%) war die Biopsie unauffällig und in zwei Fällen (66.7%) wurde CIN 2 diagnostiziert.

Tabelle 21: Kolposkopischer und histologischer Befund postpartal

	unauffällig	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Gesamt
eingeschränkt beurteilbar	1	0	2	0	3
%Zeile	33.3%	0.0%	66.7%	0.0%	100.0%
%Spalte	2.4%	0.0%	14.3%	0.0%	2.8%
unauffällig	2	0	0	0	2
%Zeile	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	4.8%	0.0%	0.0%	0.0%	1.9%
minor changes	23	16	2	3	44
%Zeile	52.3%	36.4%	4.5%	6.8%	100.0%
%Spalte	54.8%	80.0%	14.3%	9.4%	40.7%
major changes	14	3	10	27	54
%Zeile	25.9%	5.6%	18.5%	50.0%	100.0%
%Spalte	33.3%	15.0%	71.4%	84.4%	50.0%
nicht spezifisch	2	1	0	1	4
%Zeile	50.0%	25.0%	0.0%	25.0%	100.0%
%Spalte	4.8%	5.0%	0.0%	3.1%	3.7%
V.a. Invasion	0	0	0	1	1
%Zeile	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
%Spalte	0.0%	0.0%	0.0%	3.1%	0.9%
Gesamt	42	20	14	32	108
%Zeile	38.9%	18.5%	13.0%	29.6%	100.0%
%Spalte	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Zeilen: kolposkopischer Befund, Spalten: histologischer Befund. Angabe von absoluten Häufigkeiten (*n*) und Prozent innerhalb der Zeile (*%Zeile*) und Spalte (*%Spalte*). Verdacht auf Invasion (V.a. Invasion).

In 52.8% der Fälle (*n* = 57) stimmten kolposkopischer Eindruck und histologischer Befund überein. In 39.0% (*n* = 42) war die kolposkopische Einschätzung hochgradiger als die Biopsie, in 5.6% (*n* = 6) niedriggradiger. Bei 21.3% der Patientinnen (*n* = 23) war die Biopsie unauffällig und kolposkopisch zeigten sich minor changes, bei 13.0% der Patientinnen (*n* = 14) ergab sich eine unauffällige Biopsie trotz kolposkopischer major changes. In 1.9% der Fälle (*n* = 2) waren

nicht spezifische Veränderungen in der Kolposkopie zu sehen und die Biopsie war unauffällig. In 2.8% ($n = 3$) waren major changes und histologisch CIN 1 zu sehen. In 4.6% ($n = 5$) war der histologische Eindruck der Läsionen (CIN 2 und CIN 3) hochgradiger als die kolposkopisch beschriebenen minor changes. In 0.9% der Fälle ($n = 1$) bestand der Verdacht auf Invasion bei CIN 3 in der Biopsie und in 2.8% ($n = 3$) war die Kolposkopie nur eingeschränkt zu beurteilen. 46 Patientinnen zeigten histologisch CIN 2 oder CIN 3. Davon zeigten sich bei 80.4% ($n = 37$) major changes, bei 10.9% ($n = 5$) minor changes, bei 2.2% ($n = 1$) nicht spezifische Veränderungen, bei 2.2% ($n = 1$) der V.a. Invasion und in 4.3% ($n = 2$) war die Portio kolposkopisch nicht zu beurteilen. Für das Vorliegen CIN 2, CIN 3 oder ACIS bei major changes betrug die *Sensitivität* 86.0% (37/43) und die *Spezifität* 72.1% (44/61). Für das Vorliegen von CIN 2, CIN 3 oder ACIS bei abnormen kolposkopischen Veränderungen im Allgemeinen betrug die *Sensitivität* 100.0% (43/43).

3.3.3 Zytologische und histologische Diagnostik

In 108 Fällen wurde postpartal eine Biopsie entnommen. In zehn Fällen wurde auf die postpartale Zytologie verzichtet und stattdessen erfolgte Wiedervorstellung nach kolposkopischer Kontrolle zu einer LEEP-Exzision. In einem Fall mit postpartalem PAPIIID2 und in fünf Fällen mit PAPIVa wurde aufgrund der folgenden LEEP-Exzision auf eine Biopsie während der postpartalen Kontrolle verzichtet. In einem Fall mit PAPIVa-p wurde postpartal keine Biopsie entnommen und eine LEEP-Exzision empfohlen, es erfolgte jedoch hierzu keine Wiedervorstellung. Die Patientin stellte sich einmalig bei erneuter Schwangerschaft mit PAPIVa-p vor. In der Zwischenzeit war entgegen der Empfehlung keine Therapie erfolgt.

Tabelle 22: Zytologie und Histologie postpartal

		Biopsie postpartal				Gesamt	
		nein		ja			
Zytologie PP	Keine	10	90.9%	1	9.1%	11	100.0%
	PAPIIa	0	0.0%	12	100.0%	12	100.0%
	PAPII	3	16.7%	15	83.3%	18	100.0%
	PAPII-g	0	0.0%	1	100.0%	1	100.0%
	PAPII-p	0	0.0%	3	100.0%	3	100.0%
	PAPIIw	0	0.0%	3	100.0%	3	100.0%
	PAPIII	3	50.0%	3	50.0%	6	100.0%
	PAPIII-p	1	10.0%	9	90.0%	10	100.0%
	PAPIIID	0	0.0%	11	100.0%	11	100.0%
	PAPIIID1	0	0.0%	6	100.0%	6	100.0%
	PAPIIID2	1	12.5%	7	87.5%	8	100.0%
	PAPIVa	7	50.0%	7	50.0%	14	100.0%
	PAPIVa-p	1	3.4%	28	96.6%	29	100.0%
	PAPIVa-g	0	0.0%	1	100.0%	1	100.0%
	PAPIVb	0	0.0%	1	100.0%	1	100.0%
		Gesamt	26	19.4%	108	80.6%	134

Darstellung des zytologischen Befundes postpartal (*Zytologie PP*) und anschließender Biopsie (*Biopsie postpartal*). Angabe von absoluten Häufigkeiten und Prozentwerten innerhalb der Zeile.

In fünf Fällen erfolgte Remission in graviditate und keine postpartale Wiedervorstellung.

In **Tabelle 23** sind zytologischer und histologischer Befund bei der postpartalen Kontrolle dargestellt. Postpartal wiesen 34 Patientinnen unauffällige Pap-Abstriche (\leq PAPII) auf, davon konnten 21 (61.8%) histologisch bestätigt werden, acht (23.5%) wiesen dennoch CIN 1 auf, in einem Fall (2.9%) wurde CIN 2 diagnostiziert und in vier Fällen (11.8%) CIN 3/ACIS. Von elf Patientinnen mit PAPIIID (Münchener Nomenklatur II) waren zwei (45.5%) histologisch unauffällig, in fünf Fällen (45.5%) wurde der Verdacht einer CIN 1 ($n = 4$) oder CIN 2 ($n = 1$) histologisch bestätigt, und in einem Fall (9.1%) wurde postpartal eine CIN 3 diagnostiziert. Von den Patientinnen mit PAPIIID1 ($n = 6$) ergab sich in zwei Fällen (33.3%) eine unauffällige Histologie, in drei Fällen (50.0%) CIN 1, und in einem Fall (16.7%) CIN 3/ACIS. Unter den Patientinnen mit PAPIIID2 ($n = 7$) war eine Patientin (14.3%) histologisch unauffällig, eine Patientin (14.3%) wies CIN 1 auf, vier (57.1%) CIN 2 und eine Patientin (14.3%) CIN 3/ACIS. Bei Patientinnen mit postpartalem PAPIVa war die Histologie in neun Fällen (24.3%) unauffällig, in zwei Fällen (5.4%) wurde CIN 1 und in fünf Fällen (13.5%) CIN 2 diagnostiziert,

in 21 Fällen (56.8%) wurde der Verdacht auf CIN 3 bestätigt. Unter den Patientinnen mit PAPIII fanden sich vier (33.3%) mit unauffälliger Zytologie, zwei (16.7%) mit CIN 1, zwei (16.7%) mit CIN 2 und vier (33.3%) mit CIN 3.

Tabelle 23: Zytologischer und histologischer Befund bei Kontrolle postpartal

		Histologie PP					Gesamt
		unauffällig	CIN1/2	CIN1	CIN2	CIN3/A-CIS	
Zytologie PP	PAP≤II	21	0	8	1	4	34
	%Zeile	61.8%	0.0%	23.5%	2.9%	11.8	100.0%
	PAPIIID	5	5	0	0	1	11
	%Zeile	45.5%	45.5%	0.0%	0.0%	9.1%	100.0%
	PAPIIID1	2	0	3	0	1	6
	%Zeile	33.3%	0.0%	50.0%	0.0%	16.7%	100.0%
	PAPIIID2	1	0	1	4	1	7
	%Zeile	14.3%	0.0%	14.3%	57.1%	14.3%	100.0%
	PAPIV	9	0	2	5	21	37
%Zeile	24.3%	0.0%	5.4%	13.5%	56.8%	100.0%	
PAPIII	4	0	2	2	4	12	
%Zeile	33.3%	0.0%	16.7%	16.7%	33.3%	100.0%	
Gesamt		42	5	16	12	32	107
%Zeile		39.3%	4.7%	15.0%	11.2%	29.9%	100.0%

Um die Übereinstimmung von zytologischem und histologischem Befund zu überprüfen, wurden die Ergebnisse der Pap-Abstriche in 5 Kategorien eingeteilt. (Zytologie: 0 = unauffällig (\leq PAPII), 1 = PAPIIID, 2 = PAPIIID1, 3 = PAPIIID2, 4 = PAPIVa und PAPIVb, 5 = PAPIII, 6 = PAPV. Histologie: 0 = unauffällig, 1 = CIN 1/ CIN 2, 2 = CIN 1, 3 = CIN 2, 4 = CIN 3/ACIS, 6 = CA). Angabe von absoluten Zahlen und Prozentwerten innerhalb der Zeile (%Zeile). Zytologie postpartal (*Zytologie PP*), Histologie postpartal (*Histologie PP*).

Cohens Kappa als Maß der Übereinstimmung ergab hier einen Wert von $\kappa = 0.34$, $p < 0.001$, somit bestand ausreichende Übereinstimmung.

In 23.4% ($n = 25$) wurde die Läsion zytologisch überinterpretiert. In 50.5% ($n = 54$) der Fälle entsprach die zytologische der histologischen Einschätzung. In 15.0% ($n = 16$) der Fälle wurde die Läsion zytologisch unterschätzt und stellte sich histologisch als hochgradiger dar. In 11.2% der Fälle ($n = 12$) bestand zytologisch PAPIII, dies ist keinem direkten histologischen Korrelat zuzuordnen. In 45 Fällen wurde postpartal eine CIN 2 oder CIN 3 histologisch gesichert. Davon bestand in 57.8% der Fälle ($n = 26$) PAPIVa, in 75.6% der Fälle ($n = 34$) mindestens PAPIIID, in 13.3% der Fälle ($n = 6$) PAPIII. Für das Vorliegen von CIN 3 oder ACIS bei PAPIV betrug die *Sensitivität* 65.6% (21/32).

3.4 Postpartale Therapie

Postpartal erhielten 84 Patientinnen (60.4%) eine Therapie der diagnostizierten Läsion. In 81 Fällen (58.3%) eine LEEP-Exzision, in drei Fällen erfolgte Laservaporisation der Portio (2.2%) (87). Laservaporisation erfolgte in einem Fall bei Zustand nach PAPIIID und unauffälliger Histologie postpartal, in einem Fall bei PAPIIID und CIN 1 und in einem Fall bei PAPIIID2 und CIN 2.

Tabelle 24: Zytologie postpartal und Histologie bei Therapie

Zytologie	LEEP-Exzision						Ges.	Laser- vap.	Ges.
	neg.	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ACIS	CA			
Keine	2	1	0	7	0	1	11	0	11
%Zeile	18.2%	9.1%	0.0%	63.6%	0.0%	9.1%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIIa	0	0	1	2	0	0	3	0	3
%Zeile	0.0%	0.0%	33.3%	66.7%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPII	1	0	2	0	0	0	3	1	4
%Zeile	25.0%	0.0%	50%	0.0%	0.0%	0.0%	75.0%	25.0%	100.0%
PAPII-p	0	0	1	0	0	0	1	0	1
%Zeile	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIIw	1	0	0	0	0	0	1	0	1
%Zeile	100%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIII	1	0	0	5	0	0	6	0	6
%Zeile	16.7%	0.0%	0.0%	83.3%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIII-p	1	0	1	6	0	0	8	0	8
%Zeile	12.5%	0.0%	12.5%	75.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIIID	1	1	0	1	0	0	3	1	4
%Zeile	25.0%	25.0%	0.0%	25.0%	0.0%	0.0%	75.0%	25.0%	100.0%
PAPIIID1	2	0	0	0	0	0	2	0	2
%Zeile	100%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIIID2	0	0	1	3	0	0	4	1	5
%Zeile	0.0%	0.0%	20.0%	60.0%	0.0%	0.0%	80.0%	20.0%	100.0%
PAPIVa	2	0	0	11	0	0	13	0	11
%Zeile	15.4%	0.0%	0.0%	84.6%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIVa-p	0	0	3	19	1	1	24	0	24
%Zeile	0.0%	0.0%	12.5%	79.2%	4.2%	4.2%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIVa-g	1	0	0	0	0	0	1	0	1
%Zeile	100%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIVb	0	0	1	0	0	0	1	0	1
%Zeile	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
Ges.	12	2	10	54	1	2	81	3	84
	14.3%	2.4%	11.9%	64.3%	1.2%	2.4%	96.4%	3.6%	100.0%

Zeilen: Pap-Abstrich, Spalten: histologisches Ergebnis bei LEEP-Exzision oder Laservaporisation (*Laservap.*). Angabe von absoluten Häufigkeiten und Prozent innerhalb der Zeile (*%Zeile*). Gesamt (*Ges.*), unauffällige Histologie (*neg.*).

Bei elf Patientinnen erfolgte kein postpartaler Pap-Abstrich, hier erfolgte die Vorstellung zur LEEP-Exzision nach kolposkopischer Kontrolle.

Tabelle 25: Zytologie vereinfacht und Histologie bei Therapie

		Histologie im Konus						
		unauf- fällig	CIN 1/2	CIN 1	CIN 2	CIN 3/ ACIS	CA	Ges.
Zytologie PP	PAP≤II	3	0	1	4	2	0	10
	%Zeile	30.0%	0.0%	10.0%	40.0%	20.0%	0.0%	100.0%
	%Spalte	27.3%	0.0%	100.0%	40.0%	4.2%	0.0%	13.9%
	PAPIID	1	1	0	0	1	0	3
	%Zeile	33.3%	33.3%	0.0%	0.0%	33.3%	0.0%	100.0%
	%Spalte	9.1%	100.0%	0.0%	0.0%	2.1%	0.0%	4.2%
	PAPIID1	2	0	0	0	0	0	2
	%Zeile	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	%Spalte	18.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.8%
	PAPIID2	0	0	0	1	3	0	4
	%Zeile	0.0%	0.0%	0.0%	25.0%	75.0%	0.0%	100.0%
	%Spalte	0.0%	0.0%	0.0%	10.0%	6.3%	0.0%	5.6%
	PAPIV	3	0	0	4	31	1	39
	%Zeile	7.7%	0.0%	0.0%	10.3%	79.5%	2.6%	100.0%
	%Spalte	27.3%	0.0%	0.0%	40.0%	64.6%	100.0%	54.2%
	PAPIII	2	0	0	1	11	0	14
	%Zeile	14.3%	0.0%	0.0%	7.1%	78.6%	0.0%	100.0%
	%Spalte	18.2%	0.0%	0.0%	10.0%	22.9%	0.0%	19.4%
Ges.		11	1	1	10	48	1	72
%Zeile		15.3%	1.4%	1.4%	13.9%	66.7%	1.4%	100.0%
%Spalte		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Um die Übereinstimmung von zytologischem und histologischem Befund zu überprüfen, wurden die Ergebnisse der Pap-Abstriche in 5 Kategorien eingeteilt. (Zytologie: 0 = unauffällig (≤PAPII), 1 = PAPIID, 2 = PAPIID1, 3 = PAPIID2, 4 = PAPIVa und PAPIVb, 5 = PAPIII, 6 = PAPV. Histologie: 0 = unauffällig, 1 = CIN 1/ CIN 2, 2 = CIN 1, 3 = CIN 2, 4 = CIN 3/ACIS, 6 = CA). Angabe von absoluten Zahlen und Prozentwerten innerhalb der Zeile (%Zeile) und Spalte (%Spalte). Zytologie postpartal (*Zytologie PP*), histologischer Befund postpartal (*Histologie PP*), Gesamt (*Ges.*).

In **Tabelle 25** sind zytologischer Befund postpartal und Histologie im Konus dargestellt. Bei zehn Patientinnen mit einer Zytologie ≤ PAPII ergab sich in drei Fällen (30.0%) eine unauffällige Histologie nach Therapie, bei einer Patientin (10.0%) wurde CIN 1 diagnostiziert, bei vier Patientinnen (40.0%) CIN 2 und bei zwei Patientinnen (20.0%) CIN 3 / ACIS. Bei Patientinnen mit PAPIID (n = 3) wurde in je einem Fall (33.3%) unauffällige Histologie, CIN 1 und CIN 3 diagnostiziert. Bei Patientinnen mit PAPIID1 (n = 2) wurde in jedem Fall (100.0%) keine

Dysplasie im Konus nachgewiesen. Bei Patientinnen mit PAPIIID2 ($n = 4$) wurde in einem Fall (25.0%) CIN 2 und in drei Fällen (75.0%) CIN 3 nachgewiesen. Von 39 Patientinnen mit PAPIV wurde in drei Fällen (7.7%) keine Dysplasie gefunden, in vier Fällen (10.3%) wurde CIN 2 diagnostiziert, in 31 Fällen (79.5%) CIN 3 / A-CIS und in einem Fall (2.6%) ein invasives Karzinom. Bei 14 Patientinnen mit zytologisch PAPIII wurde in zwei Fällen (14.3%) keine Dysplasie im Exzidat nachgewiesen, in einem Fall (7.1%) CIN 2 und in elf Fällen (78.6%) CIN 3.

Somit wurden in 13.9% der Fälle ($n = 10$) die Läsionen zytologisch hochgradiger eingeschätzt als im histologischen Präparat nach Therapie. In 50.0% der Fälle ($n = 36$) entsprach die zytologische Einschätzung postpartal dem histologischen Befund nach Therapie und in 16.7% ($n = 12$) wurden die Läsionen zytologisch unterbewertet und stellte sich histologisch als hochgradiger dar. In 19.4% der Fälle ($n = 14$) trat PAPIII auf, davon zeigten zwei Patientinnen eine unauffällige Histologie, eine Patientin CIN 2 und elf Patientinnen CIN 3. Von allen Patientinnen mit einer CIN 2, CIN 3 oder ACIS ($n = 58$) wiesen 20.7% ($n = 12$) PAPIII auf, 69.0% ($n = 40$) hatten zytologisch mindestens PAPIIID und 60.3% ($n = 35$) mindestens PAPIVa. In einem Fall zeigte sich nach der Exzision bei PAPIVa histologisch ein Plattenepithelkarzinom (siehe Kapitel **3.11.4**). Für das Vorliegen von CIN 3 oder ACIS bei PAPIVa oder PAPIVb ergab sich eine *Sensitivität* von 64.6% (31/48), *Spezifität* von 69.6% (16/23).

Tabelle 26: Kolposkopie und Therapie

	Kolposkopie						Ges.
	minor	major	nicht spez.	unauffällig	Invasion	eingeschr.	
keine Therapie	31	12	3	4	0	0	50
%Zeile	62.0%	24.0%	6.0%	8.0%	0.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	66.0%	16.0%	75.0%	100.0%	0.0%	0.0%	37.3%
Exzision	14	62	1	0	1	3	81
%Zeile	17.3%	76.5%	1.2%	0.0%	1.2%	3.7%	100.0%
%Spalte	29.8%	82.7%	25.0%	0.0%	100.0%	100.0%	60.4%
Laservap.	2	1	0	0	0	0	3
%Zeile	66.7%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	4.3%	1.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.2%
Ges.	47	75	4	4	1	3	134
%Zeile	35.1%	56.0%	3.0%	3.0%	0.7%	2.2%	100.0%
%Spalte	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Zeilen: Art der Therapie, Spalten: kolposkopische Veränderung postpartal. Angabe von absoluten Häufigkeiten und Prozentwerten innerhalb der Zeile (*%Zeile*) und Spalte (*%Spalte*). Minor changes (*minor*), major changes (*major*), nicht spezifische Veränderungen (*nicht spez.*), Verdacht auf Invasion (*Invasion*), eingeschränkt (*eingeschr.*), Gesamt (*Ges.*)

Die Auswertung der Kolposkopie-Befunde bei der postpartalen Kontrolluntersuchung mit anschließender Therapie zeigte, wie in **Tabelle 26** dargestellt, dass von 47 Patientinnen mit kolposkopischen minor changes 66.0% ($n = 31$) keine Therapie erhielten, 29.8% von ihnen ($n = 14$) wurden mit LEEP-Exzision behandelt und 4.3% ($n = 2$) mit Laservaporisation. Von 75 Patientinnen mit major changes bei der postpartalen Kolposkopie wurden 16.0% ($n = 12$) nicht in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen therapiert, 82.7% ($n = 62$) wurden mittels LEEP-Exzision und 1.3% ($n = 1$) mittels Laservaporisation behandelt. Von vier Patientinnen mit nicht spezifischen abnormen Veränderungen wurden 75.0% ($n = 3$) nicht therapiert, 25.0% ($n = 1$) wurden mittels LEEP-Exzision behandelt. Vier Patientinnen wiesen postpartal eine unauffällige Kolposkopie auf, 100.0% ($n = 4$) wurden nicht therapiert. Eine Patientin mit kolposkopischem Verdacht auf Invasion (100.0%) wurde mittels LEEP-Exzision therapiert.

Tabelle 27: Kolposkopie und Histologie bei Therapie

		Histologie im Konus					Ges.
		unauffällig	CIN 1	CIN 2	CIN 3/ACIS	CA	
Kolpo- skopie PP	minor	6	0	2	6	0	14
	%Zeile	42.9%	0.0%	14.3%	42.9%	0.0%	100%
	%Spalte	50.0%	0.0%	20.0%	10.9%	0.0%	17.3%
	major	6	2	7	47	0	62
	%Zeile	9.7%	3.2%	11.3%	75.8%	0.0%	100.0%
	%Spalte	50.0%	100.0%	70.0%	85.5%	0.0%	76.5%
	nicht spezifisch	0	0	0	1	0	1
	%Zeile	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
	%Spalte	0.0%	0.0%	0.0%	1.8%	0.0%	1.2%
	V.a. Invasion	0	0	0	0	1	1
	%Zeile	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
	%Spalte	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	1.2%
	eingeschränkt	0	0	1	1	1	3
	%Zeile	0.0%	0.0%	33.3%	33.3%	33.3%	100.0%
	%Spalte	0.0%	0.0%	10.0%	1.8%	50.0%	3.7%
Ges.	12	2	10	55	2	81	
%Zeile	14.8%	2.5%	12.3%	67.9%	2.5%	100.0%	
%Spalte	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Zeilen: kolposkopischer Befund postpartal (*Kolposkopie PP*), Spalten: histologischer Befund im Konus (*Histologie im Konus*). Angabe von absoluten Häufigkeiten (*n*) und Prozent innerhalb der Zeile (*%Zeile*) und Spalte (*%Spalte*). Gesamt (*Ges.*), minor changes (*minor*), major changes (*major*), nicht spezifische Veränderungen (*n. spez.*), verschiedene Befunde (*andere*), unauffällig (*un-
auff.*), Verdacht auf Invasion (*Invasion*), Adenocarcinoma in situ (*ACIS*), invasives Karzinom (*CA*).

Bei drei Patientinnen war die postpartale Kolposkopie aufgrund von anatomischen Gegebenheiten nur eingeschränkt beurteilbar, alle Patientinnen (100.0%) wurden mittels LEEP-Exzision therapiert. Bei fünf Patientinnen fand eine Remission in graviditate vor, diese erschienen nicht zur postpartalen Kolposkopie.

Bei 81 Patientinnen erfolgte die Therapie mittels Exzisionsverfahren. In 69.1% der Fälle (*n* = 56) stimmten kolposkopischer Eindruck bei der postpartalen Kontrolle und histologischer Befund im Exzidat überein. Bei 7.4% der Patientinnen (*n* = 6) war die Histologie nach Exzision trotz minor changes unauffällig. Bei weiteren 7.4% (*n* = 6) war die Histologie trotz major changes unauffällig und in 2.5% (*n* = 2) ergab sich CIN 1 bei major changes. In 9.9% (*n* = 8) waren kolposkopisch minor changes zu sehen und die histologische Diagnose war CIN 2 (*n* = 2) oder CIN 3 (*n* = 6). In 3.7% (*n* = 3) war die Kolposkopie eingeschränkt beurteilbar und es ergaben sich histologisch CIN 2 und CIN 3 sowie in einem Fall ein

Plattenepithelkarzinom (pT1a1). In diesem Fall ist jedoch zu beachten, dass die Operation trotz dringlicher Empfehlung mehrmals verschoben wurde und erst acht Monate später erfolgte. Bei 87.1% ($n = 54$) der 62 Patientinnen mit major changes trat auch eine CIN 2 oder CIN 3 im Konus auf.

Bei 65 Patientinnen mit CIN 2 oder CIN 3 waren in 83.1% ($n = 54$) major changes zu sehen, in 12.3% ($n = 8$) minor changes. Bei zwei Patientinnen mit invasivem Karzinom wurde in einem Fall (50.0%) der V.a. Invasion geäußert (Plattenepithelkarzinom, pT1b1), die andere Patientin (Plattenepithelkarzinom, pT1a1) konnte aufgrund ihrer Adipositas nicht adäquat kolposkopiert werden. In 12 von 81 Fällen (14.8%) war trotz auffälliger Kolposkopie (6 x minor changes, 6 x major changes) keine Dysplasie im Exzidat zu finden. Eine detaillierte Verteilung ist in **Tabelle 27** dargestellt. Für das Vorliegen von CIN 2, CIN 3 oder ACIS bei major changes ergab sich eine *Sensitivität* von 85.7% (54/63) und eine *Spezifität* von 42.9% (6/14). Für das Vorliegen von CIN 2, CIN 3 oder ACIS bei abnormen kolposkopischen Befunden im Allgemeinen ergab sich eine *Sensitivität* 100.0% (63/63).

3.4.1 Histologie postpartal und bei Therapie

Bei 61 von 84 Patientinnen (72.6%), die eine postpartale Therapie erhielten, wurde bei der ersten Kontrolle nach Geburt eine Biopsie entnommen. Diese war in 17 Fällen (20.2%) unauffällig, in sechs Fällen (7.1%) wurde CIN 1 diagnostiziert, in neun Fällen (10.7%) CIN 2, und in 29 Fällen (34.5%) CIN 3.

Bei allen Patientinnen, die eine LEEP-Exzision erhielten ($n = 81$) wurde das Exzidat histologisch ausgewertet. In zwölf Fällen (14.8%) wurde keine Dysplasie im Konus gefunden, in zwei Fällen (2.5%) wurde CIN 1 diagnostiziert, in zehn Fällen (12.3%) CIN 2, in 54 Fällen (66.7%) CIN 3, in einem Fall (1.2%) ACIS und bei zwei Patientinnen (2.5%) ein invasives Karzinom (Plattenepithelkarzinom pT1a1 und Plattenepithelkarzinom pT1b1) (87).

Tabelle 28: Histologie postpartal und Histologie bei Therapie

		Histologie im Konus						
		unauffällig	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ACIS	CA	Ges.
Histologie PP	unauffällig	5	1	2	8	0	0	16
	%Zeile	31.3%	6.3%	12.5%	50.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	%Spalte	71.4%	100.0%	22.2%	21.1%	0.0%	0.0%	27.6%
	CIN 1	1	0	2	2	0	0	5
	%Zeile	20.0%	0.0%	40.0%	40.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	%Spalte	14.3%	0.0%	22.2%	5.3%	0.0%	0.0%	8.6%
	CIN 2	0	0	1	5	1	1	8
	%Zeile	0.0%	0.0%	12.5%	62.5%	12.5%	12.5%	100.0%
	%Spalte	0.0%	0.0%	11.1%	13.2%	100.0%	50.0%	13.8%
	CIN 3	1	0	4	23	0	1	29
	%Zeile	3.4%	0.0%	13.8%	79.3%	0.0%	3.4%	100.0%
	%Spalte	14.3%	0.0%	44.4%	60.5%	0.0%	50.0%	50.0%
	Ges.	7	1	9	38	1	2	58
	%Zeile	12.1%	1.7%	15.5%	65.5%	1.7%	3.4%	100.0%
%Spalte	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Zeilen: histologischer Befund postpartal (*Histologie PP*), Spalten: histologischer Befund im Konus (*Histologie im Konus*). Angabe von absoluten Häufigkeiten (*n*) und Prozent innerhalb der Zeile (*%Zeile*) und Spalte (*%Spalte*). Gesamt (*Ges.*), Adenocarcinoma in situ (*ACIS*), invasives Karzinom (*CA*)

In **Tabelle 28** ist die Übereinstimmung von histologischem Befund postpartal und nach Therapie dargestellt. In 10.3% der Fälle (*n* = 6) wurde die Läsion durch die Histologie postpartal gegenüber der Histologie nach Therapie überbewertet oder durch die Biopsie bereits entfernt. In 50.0% der Fälle (*n* = 29) stimmten beide Befunde überein. In 39.7% der Fälle (*n* = 23) wurde die Läsion zunächst unterschätzt und im Exzisionspräparat fand sich eine höhergradige Läsion.

70.8% (*n* = 34) der 48 postoperativ diagnostizierten CIN 2, CIN 3 und ACIS waren auch in der Biopsie als CIN 2, CIN 3 oder ACIS eingestuft, in 20.8% (*n* = 10) war die präoperative Biopsie in diesen Fällen negativ und in 8.3% (*n* = 4) wurde präoperativ CIN 1 diagnostiziert. In fünf von 58 Fällen (8.6%) war sowohl die präoperative als auch die postoperative Histologie unauffällig. Zwei Patientinnen erlebten Progression zu invasiven Karzinomen, davon wurde in einem Fall zuvor CIN 2 (Plattenepithelkarzinom der Zervix, pT1a1, G2) und in einem Fall CIN 3 (Plattenepithelkarzinom der Zervix, pT1b1, G3) diagnostiziert. Cohens Kappa ergab einen Wert von $\kappa = 0.19$ mit $p = 0.015$, entsprechend bestand geringe Übereinstimmung.

Für CIN 3 und ACIS ergab sich für die Biopsie eine *Sensitivität* von 59.0% (23/39) und eine *Spezifität* von 70.6% (12/17). Für CIN 2, CIN 3 und ACIS ergab sich für die Biopsie eine *Sensitivität* von 70.2% (33/47) und eine *Spezifität* von 87.5% (7/8).

3.5 Diagnostik

Um eine bessere Übersicht über die drei verwendeten Methoden zur Diagnostik - Kolposkopie, Zytologie und Histologie - zu gewinnen, wurde die Übereinstimmung der drei Methoden in Bezug auf die Diagnosefindung ausgewertet. In der Auswertung sind auch Patientinnen enthalten, bei denen nur zwei von drei Untersuchungen durchgeführt wurden.

3.5.1 Bei Erstvorstellung

Bei Erstvorstellung fand in 142 Fällen (100.0%) eine kolposkopische und zytologische Untersuchung statt. In 114 Fällen (80.3%) erfolgte zusätzlich eine Biopsie. Wie in **Tabelle 29** dargestellt, erfolgte die Diagnosestellung in 53 von 142 Fällen (37.3%) anhand von übereinstimmender Kolposkopie, Zytologie und Histologie, in 18 Fällen (12.7%) anhand von Kolposkopie und Histologie, in 30 Fällen (21.1%) anhand von Kolposkopie und Zytologie, in elf Fällen (7.7%) anhand von Zytologie und Histologie, in 25 Fällen (17.6%) anhand der Zytologie und in fünf Fällen (3.5%) allein anhand der Histologie. Im Falle einer CIN 3 wurde diese in 43 von 78 Fällen (55.1%) in allen drei diagnostischen Verfahren richtig erkannt, und in 69 Fällen (88.5%) durch mindestens zwei Untersuchungen. Beide Fälle von ACIS wurden durch mindestens zwei Untersuchungen richtig erkannt. Bei allen Patientinnen, die sich mit einem invasiven Karzinom vorstellten, wurde dieses bei Erstvorstellung durch alle drei Untersuchungen richtig erkannt.

Tabelle 29: Diagnose bei Erstvorstellung

	Kolposko- pie, Zyto- logie, His- tologie	Kolpo- skopie, Histolo- gie	Kolpo- skopie, Zytolo- gie	Zytolo- gie His- tologie	Zytolo- gie	Histolo- gie	Ges.
CIN 1, PAPIID1	3	3	16	3	9	1	35
%Zeile	8.6%	8.6%	45.7%	8.6%	25.7%	2.9%	100.0%
%Spalte	5.7%	16.7%	53.3%	27.3%	36.0%	20.0%	24.6%
CIN 2, PAPIID2	3	5	3	2	3	1	17
%Zeile	17.6%	29.4%	17.6%	11.8%	17.6%	5.9%	100.0%
%Spalte	5.7%	27.8%	10.0%	18.2%	12.0%	20.0%	12.0%
CIN 3, PAPIVa	43	10	11	5	6	3	78
%Zeile	55.1%	12.8%	14.1%	6.4%	7.7%	3.8%	100.0%
%Spalte	81.1%	55.6%	36.7%	45.5%	24.0%	60.0%	54.9%
ACIS	1	0	0	1	0	0	2
%Zeile	50.0%	0.0%	0.0%	50.0%	0.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	1.9%	0.0%	0.0%	9.1%	0.0%	0.0%	1.4%
CA	3	0	0	0	0	0	3
%Zeile	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	5.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.1%
PAPIII	0	0	0	0	7	0	7
%Zeile	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
%Spalte	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	28.0%	0.0%	4.9%
Ges.	53	18	30	11	25	5	142
%Zeile	37.3%	12.7%	21.1%	7.7%	17.6%	3.5%	100.0%
%Spalte	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Zeilen: Diagnose bei Erstvorstellung, Spalten: Übereinstimmende Untersuchungen. Angabe von absoluten Häufigkeiten sowie Prozent innerhalb von Zeile (*%Zeile*) und Spalte (*%Spalte*). Adenocarcinoma in situ (*ACIS*), invasives Karzinom (*CA*), Gesamt (*Ges.*)

3.6 Entwicklung der Läsionen

3.6.1 CIN 1 / PAPIIID (1)

Es stellten sich 35 Patientinnen mit einer histologisch gesicherten CIN 1 oder dem Ausgangsbefund PAPIIID oder PAPIIID1 vor.

Tabelle 30: Biopsie bei CIN 1

	Histologie 1		Gesamt	histologischer Befund	
	nein	ja		unauffällig	CIN 1
PAPIII-p	0	1	1	0	1
%Zeile	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIIID	7	17	24	11	6
%Zeile	29.2%	70.8%	100.0%	64.7%	35.3%
PAPIIID1	3	4	7	4	0
%Zeile	42.9%	57.1%	100.0%	100.0%	0.0%
PAPIIID2	0	2	2	0	2
%Zeile	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIVa	0	1	1	0	1
%Zeile	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%
Gesamt	10	25	35	15	10
%Zeile	28.6%	71.4%	100.0%	60.0%	40.0%

Zeilen: zytologischer Befund bei Erstvorstellung, Spalten: Biopsieentnahme (*Histologie 1*) und histologischer Befund. Angabe von absoluten Häufigkeiten und Prozent innerhalb der Zeile (*%Zeile*).

Bei 25 Patientinnen (71.4%) erfolgte zytologische und histologische Diagnostik, bei zehn Patientinnen (28.6%) erfolgte die Diagnose und Gruppenzuordnung anhand des zytologischen Befundes. Bei auffälliger Zytologie/Kolposkopie aber unauffälliger Histologie erfolgte die Zuteilung anhand des Pap-Abstrichs. Sowohl Patientinnen mit PAPIIID als auch mit PAPIIID1 wurden in diese Gruppe zugeteilt. Zytologie und histologischer Befund sind in **Tabelle 30** dargestellt.

Tabelle 31: Remission, Persistenz und Progression der CIN 1 oder PAPIIID/PAPIIID1

	<i>n</i>	%
Remission	13	37.1
Persistenz	19	54.3
Progression	3	8.6
Gesamt	35	100.0

n=absolute Häufigkeiten, %=Angabe in Prozent

Remission erfolgte in 13 Fällen (37.1%), die Läsion persistierte in 19 Fällen (54.3%) und verschlechterte sich in drei Fällen (8.6%). Die Progression erfolgte in allen Fällen zu CIN 3-Läsionen (siehe **Tabelle 31**)

3.6.2 CIN 2 / PAPIIID (2)

Es stellen sich 17 Patientinnen mit einer histologisch gesicherten CIN 2 oder dem Ausgangsbefund PAPIIID2 vor.

Tabelle 32: Biopsie bei CIN 2

	Histologie 1		Gesamt	histologischer Befund	
	nein	ja		unauffällig	CIN 2
PAPIIID	0	5	5	0	5
%Zeile	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIIID2	5	1	6	1	0
%Zeile	83.3%	16.7%	100.0%	100.0%	0.0%
PAPIVa	0	5	5	0	5
%Zeile	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIVa-p	0	1	1	0	1
%Zeile	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%
Gesamt	5	12	17	1	11
%Zeile	29.4%	70.6%	100.0%	8.3%	91.7%

Zeilen: zytologischer Befund bei Erstvorstellung, Spalten: Biopsieentnahme (*Histologie 1*) und histologischer Befund. Angabe von absoluten Häufigkeiten und Prozent innerhalb der Zeile (*%Zeile*).

Zytologie und histologischer Befund sind in **Tabelle 32** dargestellt. Bei zwölf Patientinnen (70.6%) erfolgte eine Biopsie, bei fünf Patientinnen (29.4%) erfolgte die Diagnose und Gruppenzuordnung allein anhand des zytologischen Befundes. Bei auffälliger Zytologie/Kolposkopie aber unauffälliger Histologie erfolgte die Zuweisung anhand des Pap-Abstrichs. In diese Gruppe wurden nur Patientinnen mit PAPIIID2 und fehlender/unauffälliger Histologie zugeteilt.

Tabelle 33: Remission, Persistenz und Progression von CIN 2 / PAPIIID2

	<i>n</i>	%
Remission	6	35.3
Persistenz	4	23.5
Progression	7	41.2
Gesamt	17	100.0

n=absolute Häufigkeiten, %=Angabe in Prozent

Remission erfolgte in sechs Fällen (35.3%), der Befund persistierte postpartal in vier Fällen (23.5%) und eine Progression zu CIN 3 / PAPIVa fand in sieben Fällen (41.2%) statt (siehe **Tabelle 33**)

3.6.3 CIN 3 / PAPIVa

Es stellten sich 78 Patientinnen mit einer histologisch gesicherten CIN 3 oder dem Ausgangsbefund PAPIVa oder PAPIVa-p.

Tabelle 34: Biopsie bei CIN 3

	Histologie 1		Gesamt	histologischer Befund	
	nein	ja		unauffällig	CIN 3
PAPIII-p	0	2	2	0	2
%Zeile	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIIID	0	5	5	0	5
%Zeile	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIIID2	0	6	6	0	6
%Zeile	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIVa	3	32	35	5	27
%Zeile	8.6%	91.4%	100.0%	15.6%	84.4%
PAPIVa-p	5	22	27	4	18
%Zeile	18.5%	81.5%	100.0%	18.2%	81.8%
PAPIVb	0	2	2	0	2
%Zeile	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PAPIVb-p	0	1	1	0	1
%Zeile	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%
Gesamt	8	70	78	9	61
%Zeile	10.3%	89.7%	100.0%	12.9%	87.1%

Zeilen: zytologischer Befund bei Erstvorstellung, Spalten: Biopsieentnahme (*Histologie 1*) und histologischer Befund. Angabe von absoluten Häufigkeiten und Prozent innerhalb der Zeile (*%Zeile*).

Zytologie und histologischer Befund sind in **Tabelle 34** dargestellt. Bei 70 Patientinnen (89.7%) erfolgte zytologische und histologische Diagnostik, bei acht Patientinnen (10.3%) erfolgte die Diagnose und Gruppenzuordnung allein anhand des zytologischen Befundes. Bei auffälliger Zytologie/Kolposkopie aber unauffälliger Histologie erfolgte die Zuteilung anhand des Pap-Abstrichs.

Tabelle 35: Remission, Teilremission, Persistenz und Progression bei CIN 3

	<i>n</i>	%
Remission	12	15.4
Teilremission	14	17.9
Persistenz	50	64.1
Progression	2	2.6
Gesamt	78	100

n=absolute Häufigkeiten, %=Angabe in Prozent

Die Entwicklung der CIN 3-Läsionen ist in **Tabelle 35** dargestellt. In zwölf Fällen (15.4%) kam es postpartal zu einer Remission, in 14 Fällen (17.9%) zu einer Teilremission (CIN 3 → CIN 2 oder CIN 1), in 50 Fällen (64.1%) persistierte die Läsion postpartal und konnte so auch im Konus histologisch nachgewiesen werden, davon wurde in einem Fall postpartal histologisch ein ACIS diagnostiziert. In zwei Fällen (2.6%) kam es zu Progression zu einem invasiven Karzinom, es ist jedoch zu beachten, dass in einem dieser Fälle (Plattenepithelkarzinom der Cervix pT1a1, G2) die Wiedervorstellung und LEEP-Exzision trotz dringlicher Empfehlung erst acht Monate postpartal erfolgte (87).

3.6.4 ACIS / PAPIVa-g

Zwei Patientinnen stellten sich mit einem histologisch gesicherten ACIS vor, in beiden Fällen konnte im Konus postpartal kein Tumor nachgewiesen werden. Der zytologische Ausgangsbefund war jeweils PAPIVa oder PAPIVa-g.

3.6.5 Remission, Persistenz und Progression

Von 135 Patientinnen fand bei 24.4% (*n* = 33) eine Remission der Läsion statt, in 10.4% (*n* = 14) eine Teilremission von CIN 3 zu CIN 1 oder CIN 2, in 56.3% (*n* = 76) persistierte die Läsion und in 8.9% (*n* = 12) fand eine Progression statt (87). In **Abbildung 17** und **Tabelle 36** sind die jeweiligen Remissionsraten nach Ausgangsbefund aufgeschlüsselt dargestellt.

Von 135 Patientinnen erfolgte Remission bei CIN 1 in 13 Fällen (9.6%), bei CIN 2 in sechs Fällen (4.4%), bei CIN 3 in zwölf Fällen (8.9%) und bei ACIS in zwei Fällen (1.5%). Teilremission erfolgte bei CIN 3 zu CIN 1 oder CIN 2 in 14 Fällen (10.4%). Die Läsion persistierte bei CIN 1 in 19 Fällen (14.1%), bei CIN 2 in vier

Fällen (3.0%), bei CIN 3 in 50 Fällen (37.0%) und im Falle von invasiven Karzinomen in drei Fällen (2.2%). Eine Progression erfolgte von CIN 1 zu CIN 3 in drei Fällen (2.2%), von CIN 2 zu CIN 3 in sieben Fällen (5.2%) und von CIN 3 zu einem invasiven Karzinom in zwei Fällen (1.5%), hier ist jedoch zu beachten, dass in einem dieser Fälle die Wiedervorstellung zur Behandlung mehrfach abgesagt und verschoben wurde, sodass eine Exzision deutlich verspätet stattfinden konnte (87).

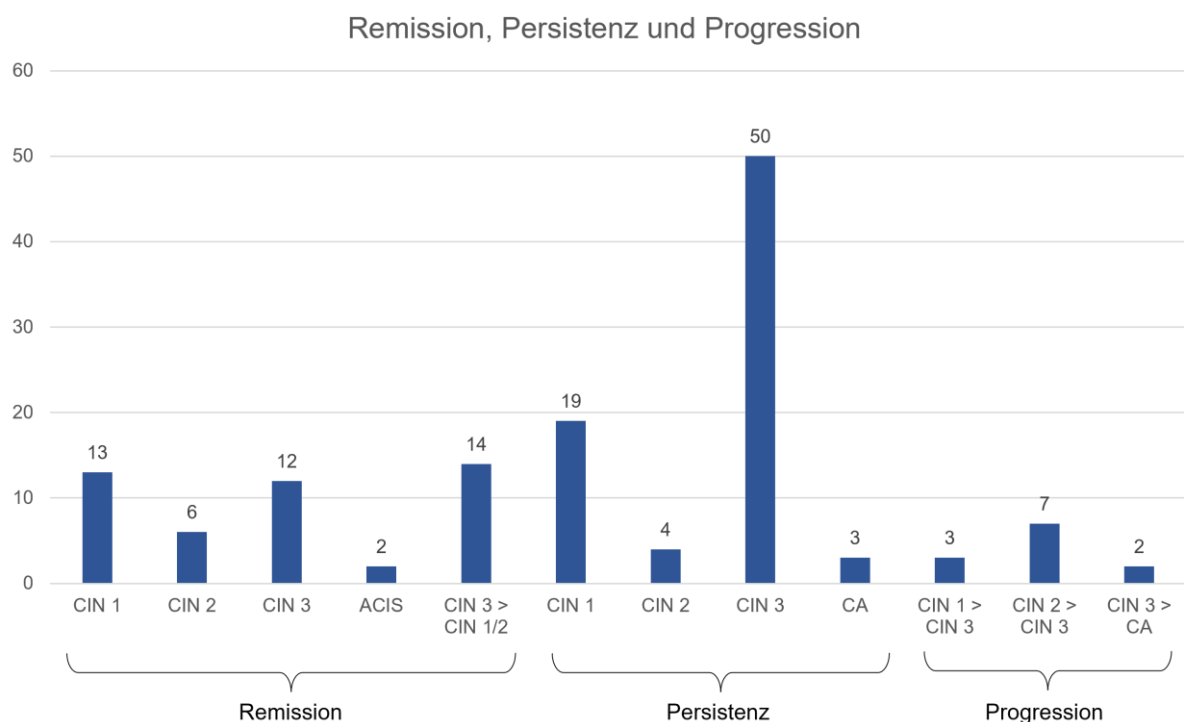


Abbildung 17: Remission, Persistenz und Progression von CIN 1, CIN 2, CIN 3 und ACIS (nach: Freudenreich et al., Characterization and clinical management of abnormal cytology findings in pregnant women: a retrospective analysis, 2022 (87)).

Darstellung von absoluten Häufigkeiten ($n = 135$)

Tabelle 36: Remission, Persistenz und Progression

Entwicklung	Ausgangspunkt	n	%
Remission	CIN 1	13	9.6%
	CIN 2	6	4.4%
	CIN 3	12	8.9%
	ACIS	2	1.5%
Teilremission	CIN 3 > CIN 1/2	14	10.4%
Persistenz	CIN 1	19	14.1%
	CIN 2	4	3.0%
	CIN 3	50	37.0%
	CA	3	2.2%
Progression	CIN 1 > CIN 3	3	2.2%
	CIN 2 > CIN 3	7	5.2%
	CIN 3 > CA	2	1.5%
Gesamt		135	100.0%

Entwicklung der Läsion (*Entwicklung*), Diagnose bei Erstvorstellung (*Ausgangspunkt*), Darstellung von absoluten Zahlen (*n*), Prozentwerten (%).

3.7 Patientinnen mit PAPIII

Sieben Patientinnen stellten sich mit dem Ausgangsbefund PAPIII, PAPIII-g oder PAPIII-p und gleichzeitig nicht erfolgter ($n = 5$) oder unauffälliger ($n = 2$) Biopsie bei Erstvorstellung vor. Bei zwei Patientinnen mit PAPIII in graviditate zeigten sich postpartal sowohl histologisch als auch zytologisch unauffällige Befunde. Eine Patientin mit PAPIII-p in graviditate wies bereits während der Schwangerschaft eine Remission mit unauffälligen Pap-Abstrichen auf, eine Patientin mit PAPIII-g in graviditate war histologisch unauffällig und wies ebenfalls in der Schwangerschaft eine Remission mit unauffälligen Pap-Abstrichen auf. Beide Patientinnen erschienen nicht zur postpartalen Kontrolle.

Bei zwei Patientinnen mit PAPIII in graviditate bot sich postpartal das histologische Bild einer CIN 1 und eine Patientin mit PAPIII-p in graviditate entwickelte postpartal zytologische Auffälligkeiten im Sinne von PAPIVa, war aber zunächst histologisch unauffällig. In der Histologie nach LEEP-Exzision wurde in diesem Fall eine CIN 3 diagnostiziert.

3.8 Entbindungsmodus

In 128 Fällen lagen Angaben zum Entbindungsmodus vor. In 14 Fällen (9.9%) fehlten die Angaben. 86 Patientinnen (60.6%) wurden vaginal entbunden, bei 42 Patientinnen (29.6%) erfolgte eine Sectio (87).

3.9 Ordinal logistische Regression

Mithilfe der ordinal logistischen Regression wurde die Wahrscheinlichkeit, dass die Läsion einer Patientin sich in Richtung der Remission entwickelt, betrachtet. Hierzu wurde die *Entwicklung* der jeweiligen Läsion als abhängige Variable in vier Kategorien eingeteilt: *Progression*, *Persistenz*, *Teilremission*, *Remission*, wobei die *Remission* die Referenzkategorie bildete.

Tabelle 37: Ordinal logistische Regression, Version 1

	Modellanpassung	Pseudo R ²	Parallelitätstest		Schätzer	OR	Sig.	95% KI
Modus dichotom (n = 119)	$\chi^2 = 7.91$ $p = 0.005$	0.072	n.s. $p = 0.817$	Vaginal (n = 81)	1.13	3.08	$p = 0.006$	0.32 - 1.93
				Sectio (n = 38)				
Alter bei EV (n = 132)	$\chi^2 = 0.29$ n.s. $p = 0.592$	0.002	n.s. $p = 0.799$		0.02	1.02	n.s. $p = 0.581$	- 0.05 - 0.08
Ausgangspunkt (n = 132)	$\chi^2 = 3.47$ n.s. $p = 0.177$	0.029	$p < 0.001$					
Parität (n = 132)	$\chi^2 = 7.08$ $p = 0.029$	0.058	n.s. $p = 0.079$	1. (n = 66)	1.14	3.14	$p = 0.024$	0.15 - 2.14
				2. (n = 45)	0.37	1.45	n.s. $p = 0.485$	- 0.67 - 1.41
				≥ 3. (n = 21)				
Parität dichotom (n = 132)	$\chi^2 = 6.60$ $p = 0.010$	0.054	n.s. $p = 0.167$	1. (n = 66)	0.87	2.40	$p = 0.011$	0.20 - 1.55
				≥ 2. (n = 66)				

Zunächst wurde die Analyse für einzelne Faktoren (siehe **Tabelle 37**) durchgeführt. Für den *Geburtsmodus* ergab sich ein signifikanter Einfluss: Frauen mit vaginaler Entbindung wiesen eine höhere Wahrscheinlichkeit der Entwicklung in Richtung Remission auf (*Odds Ratio (OR)* = 3.08, $p = 0.006$, 95% *KI* = 0.32 - 1.93, $R^2 = 0.072$). Für das *Alter der Patientin bei Erstvorstellung* (Modellanpassung: $\chi^2 = 0.29$, $p = 0.592$) und den Faktor *Ausgangspunkt* (Modellanpassung: $\chi^2 = 3.47$, $p = 0.177$) konnte kein signifikanter Einfluss auf das Outcome festgestellt werden. Für die *Anzahl an vorangegangenen Geburten (Parität)* ließ sich ein signifikanter Einfluss feststellen. Hier war die Unterscheidung zwischen Erstgebärender und Mehrgebärender maßgeblich. Für eine Erstgebärende gegenüber einer Patientin mit bereits mindestens zwei erfolgten Geburten ließ sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Entwicklung in Richtung der Remission feststellen ($OR = 3.14$, $p = 0.024$, 95% *KI* = 0.15 - 2.14, $R^2 = 0.058$), für eine Zweitgebärende gegenüber einer mindestens Drittgebärenden bestand kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf Remission ($OR = 1.45$, $p = 0.485$, 95% *KI* = - 0.67 - 1.41). Beim Vergleich von Erstgebärender mit Mehrgebärender ließ sich ebenfalls ein signifikanter Einfluss feststellen ($OR = 2.40$, $p = 0.011$, 95% *KI* = 0.20 - 1.55).

Tabelle 38: Ordinal logistische Regression, Version 2

Modellanpassung	Pseudo R^2	Parallelitätstest		Schätzer	OR	Sig.	95% KI
Geburtsmodus, Parität dichotom (n = 119)							
$\chi^2 = 11.40$ $p = 0.003$	0.102	n.s. $p = 0.389$	Vaginal (n = 81)	1.0	2.71	$p = 0.017$	0.18 - 1.81
			Sectio (n = 38)				
			Para 1. (n = 61)	0.69	1.99	$p = 0.065$	- 0.04 - 1.41
			Para 2+ (n = 58)				

In der multivariaten Analyse (siehe **Tabelle 38**) ließ sich eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit der Entwicklung in Richtung der Remission bei Frauen mit vaginaler Entbindung feststellen. Als Faktoren wurden einmal *Parität* dichotom und *Entbindungsmodus* herangezogen ($R^2 = 0.102$), für vaginale Entbindung gegenüber Sectio bestand eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Entwicklung in

Richtung der Remission ($OR = 2.71$, $p = 0.017$, $95\% KI = 0.18 - 1.81$), für Erstgebärende bestand in diesem Modell keine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Entwicklung in Richtung der Remission ($OR = 1.99$, $p = 0.065$, $95\% KI = - 0.04 - 1.41$) (87).

3.10 HPV

Bei 64 von 142 Patientinnen (45.1%) lagen Angaben zum hrHPV-Status vor. Davon waren 54 Patientinnen (84.4%) hrHPV positiv und zehn Patientinnen (15.6%) hrHPV negativ (87). Zu lrHPV-Infektionen lagen Informationen in 52 Fällen (36.6%) vor. 46 Patientinnen (88.5%) waren lrHPV negativ und sechs Patientinnen (11.5%) waren lrHPV positiv. Patientinnen, bei denen der hrHPV-Status vorlag, waren im Mittel 31.2 (± 5.65) Jahre alt.

Tabelle 39: hrHPV und Zytologie bei Erstvorstellung

	Pap-Abstrich bei Erstvorstellung										
	III	IIIg	IIIp	IIID	IIID1	IIID2	IVa	IVa-p	IVa-g	IVb-p	Ges.
hrHPV neg	1	1	0	1	0	2	5	0	0	0	10
%Zeile	10.0	10.0	0.0	10.0	0.0	20.0	50.0	0.0	0.0	0.0	100.0
hrHPV pos	1	0	5	17	5	7	7	10	1	1	54
%Zeile	1.9	0.0	9.3	31.5	9.3	13.0	13.0	18.5	1.9	1.9	100.0
Ges.	2	1	5	18	5	9	12	10	1	1	64
%Zeile	3.1	1.6	7.8	28.1	7.8	14.1	18.8	15.6	1.6	1.6	100.0

Zeilen: high risk-HPV-Status: high risk-HPV negativ (*hrHPV neg*) oder high risk-HPV positiv (*hrHPV pos*), Spalten: zytologischer Befund bei Erstvorstellung (*Pap-Abstrich bei Erstvorstellung*), Gesamt (*Ges.*), Angabe von absoluten Zahlen sowie Prozentwerten innerhalb der Zeile (*%Zeile*).

In **Tabelle 39** sind hrHPV-Status und Zytologie bei Erstvorstellung dargestellt. Zehn von 64 Frauen (15.6%) waren hrHPV negativ, davon zwei Patientinnen (20.0%) mit PAPIII, eine Patientin (10.0%) mit PAPIIID, zwei Patientinnen (20.0%) mit PAPIIID2 und fünf Patientinnen (50.0%) mit PAPIVa (87). 54 von 64 Patientinnen (84.4%) waren hrHPV positiv, davon sechs Frauen (11.1%) mit PAPIII, 17 Patientinnen (31.5%) mit PAPIIID, fünf Patientinnen (9.3%) mit PAPIIID1, sieben Patientinnen (13.0%) mit PAPIIID2, 18 Patientinnen (33.3%) mit PAPIVa, und eine Patientin (1.9%) mit PAPIVb. Zusammenfassend wiesen 64.8% der hrHPV-positiven Patientinnen ($n = 35$) einen zytologischen Befund \leq PAPIIID2

auf und 35.2% der hrHPV positiven Patientinnen ($n = 19$) einen zytologischen Befund \geq PAPIVa.

Tabelle 40: hrHPV und Histologie

	Histologie 1					
	unauffällig	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ACIS	Ges.
hrHPV neg	3	0	2	4	0	9
%Zeile	33.3%	0.0%	22.2%	44.4%	0.0%	100.0%
hrHPV pos	10	9	4	19	1	43
%Zeile	23.3%	20.9%	9.3%	44.2%	2.3%	100.0%
Ges.	13	9	6	23	1	52
%Zeile	25.0%	17.3%	11.5%	44.2%	1.9%	100.0%

Zeilen: high risk-HPV-Status: high risk-HPV negativ (*hrHPV neg*) oder high risk-HPV positiv (*hrHPV pos*), Spalten: histologischer Befund bei Erstvorstellung (*Histologie 1*), Gesamt (*Ges.*), Angabe von absoluten Zahlen sowie Prozentwerten innerhalb der Zeile (*%Zeile*).

Bei 52 Patientinnen lagen gleichzeitig HPV-Status und Histologie bei Erstvorstellung vor (siehe **Tabelle 40**). Davon wiesen neun Patientinnen eine negative hrHPV-Virologie auf. Drei dieser Patientinnen (33.3%) wiesen eine unauffällige Histologie auf, zwei (22.2%) CIN 2 und vier (44.4%) CIN 3 (87). 43 Patientinnen waren hrHPV positiv, davon wiesen zehn (23.3%) eine unauffällige Histologie auf, neun (20.9%) CIN 1, vier (9.3%) CIN 2, 19 (44.2%) CIN 3 und eine Patientin (2.3%) ACIS.

3.11 Fallvorstellung invasive Karzinome

3.11.1 Fall 1

Die 35-jährige Erstgravida stellte sich in der 16. SSW mit PAPIVb vor, nachdem drei Jahre keine Vorsorge stattgefunden hatte. Es erfolgte die Diagnose eines Plattenepithelkarinoms (**FIGO IIa, pT2a (5 cm) pN0 (0/28), Mx, L1, V1, R0**). Aufgrund von exzessiv proliferativen Aktivität wurde die Läsion als hochmaligne, **G3** eingestuft. In der Kolposkopie zeigte sich ein dringender V.a. auf Invasion und die Zytologie ergab PAPIVb. Aufgrund der hohen Malignität wurde eine Längsschnittlaparotomie mit Operation nach Wertheim und Sectio parva empfohlen. Es wurde auch über die Möglichkeit des Zuwartens bis zur vollendeten 28. SSW mit Sectio caesarea und anschließender OP nach Wertheim aufgeklärt, was jedoch erhöhte gesundheitliche Risiken für die Patientin bedeutete. Das Ehepaar

entschied sich dafür, die maximale Sicherheit für die Patientin in den Vordergrund zu stellen. Das oben genannte Vorgehen wurde gemeinsam mit der Patientin nach einer ausführlichen individuellen Beratung und Risikoaufklärung beschlossen. Die Therapie erfolgte in der 19. SSW. Es erfolgte wie geplant eine Längsschnittlaparotomie mit Operation nach Wertheim in graviditate ohne Adnexektomie mit Sectio parva und eine radikale pelvine und paraaortale Lymphonodektomie. In der Histologie zeigte sich ein 5 cm großes, gering differenziertes Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri auf dem Boden einer CIN 3, mit Infiltration der Vaginalwand, randbildend, **pTNM-Klassifikation: pT2a, pN0(0/28), M0, L1, V1, R0 Graduierung: G3 (87).**

Im Verlauf zeigten sich ausgedehnte Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa. Es bestand kein Hinweis auf Infiltration von Rektum, Blase und Vagina. Eine Vorstellung in der Klinik für Radioonkologie zur Durchführung einer Radiochemotherapie wurde empfohlen. Drei Wochen postoperativ berichtete die Patientin über relatives Wohlbefinden. Die Bestrahlung wurde heimatnah durchgeführt, Unterlagen hierzu lagen uns nicht vor. Eine Wiedervorstellung erfolgte vier Monate postoperativ mit Abszessbildung im Bereich der Beckenwand links bei ausgedehntem Adhäsionssitus. Als Therapie erfolgte eine offene Laparoskopie mit Adhäsiolektomie und Eröffnung eines Abszesses an der linken Beckenwand. In der Narikoseuntersuchung stellte sich das Abdomen weich, die Leisten frei und das äußere Genitale altersentsprechend dar, mit dem Spekulum konnten glatte vaginalverhältnisse im Zustand nach Wertheim'scher Operation dargestellt werden. Die Längslaparotomienarbe stellte sich reizlos dar. Auch rektovaginal waren keine pathologischen Resistenzen tastbar, es bestand kein Anhalt für ein Rezidiv. Auch bei Wiedervorstellung elf Monate postoperativ mit Schmerzen im Bereich des Unterbauches gab es keinen Anhalt für ein Rezidiv. Im MRT-Fremdbefund wurde ein kleiner Abszess perizöliacal rechts beschrieben, im Vergleich zu Vorbefunden wurde dieser als regredient eingestuft. Es gab keinen Nachweis für einen Fistelgang oder ein Rezidiv. Im Labor wurde der Tumormarker Squamous cell carcinoma antigen (SCC) von 2.3 ng/ml ermittelt. Als weiteres Vorgehen wurden weitere Kontrollen beim niedergelassenen Gynäkologen und bei Bedarf Wiedervorstellung in der Klinik empfohlen. Anamnestisch besteht bei der Patientin

weiterhin Beschwerdefreiheit und kein Anhalt auf ein Rezidiv hinsichtlich des diagnostizierten und therapierten Zervixkarzinoms (87).

3.11.2 Fall 2

Die 32-jährige Patientin (2G1P) stellte sich aufgrund von PAPV in der 7+1 SSW vor. Es wurde mindestens ein ACIS diagnostiziert. Die Läsion stellte sich kolposkopisch folgendermaßen dar: T1, rasche essigweiße Reaktion zirkulär um den Zervixkanal, knotige weißliche Veränderungen im Bereich des Zervixkanals, vulnerables Areal der vorderen Muttermundlippe. V.a. Adenokarzinom der Cervix. Zytologisch ergab sich bei PAPV der V.a. adenoide Tumorzellen der Zervix. Histologisch wurde in allen Biopsien mindestens ein ACIS diagnostiziert, aufgrund der oberflächlichen Lage und Quetschartefakte der Biopsien konnte ein invasives Wachstum nicht bewiesen werden. Aufgrund des kolposkopischen, zytologischen und histologischen Eindrucks konnte in diesem Fall eine Invasion nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Empfehlung zur LEEP-Exzision wurde trotz bestehender Schwangerschaft ausgesprochen. Das Vorgehen wurde ausführlich mit der Patientin besprochen und im Konsens initiiert (87).

Die Therapie mittels LEEP-Exzision und tiefer endozervikaler Nachresektion erfolgte in der 9. SSW. In Konus und Nachresektat wurde ein ACIS von maximal 13 mm ekto-/endozervikaler Längsausdehnung in allen vier Quadranten diagnostiziert. Die Läsion war multifokal im Nachresektat nachweisbar und fokal randbildend im Bereich des endgültigen endozervikalen sowie ektozervikalen Randes. Es bestand kein Anhalt für invasives Wachstum. Eine Resektion endozervikal non in sano war anzunehmen, weshalb eine Re-Konisation mit totalem Muttermundverschluss (TMMV) und Cerclage empfohlen wurde. Bei großzügiger Exzision mit tiefer endozervikaler Nachresektion war dieses Vorgehen indiziert, um einer Zervixinsuffizienz und Frühgeburtlichkeit sowie aufsteigenden Infektionen vorzubeugen. Die Re-Konisation mit TMMV und Cerclage fand in der 13. SSW statt. Histologisch wurde ein ACIS im separat liegenden Exzidat mit einer Ausdehnung von 4 mm und Beteiligung der Präparategrenzen, im Re-Konus eine weitere 1 mm große Manifestation im

Abstand von 1 mm zum nächstgelegenen, endozervikalen Resektionsrand beschrieben. Die ektozervikalen Präparategrenzen waren dysplasiefrei (87).

Bei Kontrolle in der 21. SSW zeigte sich die Restzervix kolposkopisch und makroskopisch unauffällig und der Cerclagefaden befand sich in situ. Zytologisch wurde PAP II bei fehlenden Endozervikalzellen diagnostiziert. Es bestand kein V.a. Invasion. Bei Kontrolle in der 35. SSW zeigte sich der Befund idem zur Voruntersuchung. Als weiteres Vorgehen wurde die Empfehlung zur Cerclagelösung in der 38+0 SSW mit Einleitungsversuch ausgesprochen, um die definitive Abklärung und möglicherweise nötige Behandlung nach Abschluss der Frühgeburtlichkeit nicht weiter hinauszuzögern. Die Cerclagelösung und Einleitung fanden in der 38+4 SSW statt (87). Nach einem Einleitungsversuch wurde das Kind spontan entbunden (Kindliche Daten: männlich, 3.330 g, Länge: 50 cm, Kopfumfang: 35.5 cm, APGAR 9/10/10, pH arteriell: 7.23, pH venös: 7.34).

Acht Wochen postpartal zeigte sich kolposkopisch folgendes Bild: Portio im Niveau. Ektozervikal essignegativ und jodpositiv. Vagina und Vulva unauffällig. Zytologisch wurde PAP III mit reichlich Zellen mindestens eines ACIS diagnostiziert. Bei abgeschlossener Familienplanung und mit ACIS in der Vorgeschichte wurde der Patientin die Hysterektomie empfohlen. Zwölf Wochen postpartal wurde eine laparoskopische totale Hysterektomie mit Salpingektomie beidseits durchgeführt. Im histologischen Präparat zeigte sich ein ACIS der Zervix von 8 mm ektoendozervikaler Länge, im Gesunden entfernt. Es bestand kein Anhalt für invasives Tumorwachstum. Die Tuben waren beidseits altersentsprechend und unauffällig. Die Patientin wurde anschließend in der Tumorkonferenz vorgestellt, empfohlen wurde die weitere onkologische Nachsorge. Bei Vorstellung zur Kontrolle vier Monate postoperativ waren Vagina und Vulva kolposkopisch unauffällig, zytologisch zeigte sich PAP II. Virologisch zeigte sich hrHPV und lrHPV Negativität. Bei Kontrolle ein Jahr später waren Vagina und Vulva ebenfalls kolposkopisch unauffällig und zytologisch zeigte sich PAP IIa (87).

3.11.3 Fall 3

Die 33-jährige Patientin (2G1P) stellte sich in der 24. SSW mit PAPV-p vor. In der Kolposkopie bei Erstvorstellung war die Portio sehr schwierig einstellbar, derb, zerklüftet und blutend. Die Essigreaktion war nicht beurteilbar und die Portio jodgelb. Vagina und Vulva zeigten sich unauffällig. Histologisch wurde ein mäßiggradig differenziertes, gering verhornendes Plattenepithelkarzinom, Graduierung G2 mit assoziierter CIN 3 diagnostiziert. Die Patientin wurde anschließend stationär aufgenommen und eine Lungenreifeinduktion mit Betamethason wurde durchgeführt. In der Narkoseuntersuchung zeigte sich ein bis auf die Vagina übergehender und die Parametrien rechts infiltrierender Tumor. Somit ergab sich das FIGO Stadium IIb. In der Zystoskopie konnte keine Invasion erkannt werden. Weitere Biopsien wurden entnommen, es zeigte sich ein gering differenziertes, gering verhornendes, invasives Plattenepithelkarzinom. Als Vorgehen wurden eine zeitnahe Chemotherapie und dafür eine Portanlage empfohlen. Die Patientin wurde direkt nach dem stationären Aufenthalt im Tumorboard vorgestellt, welches eine neoadjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel bei engmaschigem fetalen Monitoring und MRT-Verlaufskontrolle nach drei Zyklen empfahl (87).

In der 29.-30. SSW stellte sich die Patientin mit zunehmenden Rückenschmerzen vor. Bisher waren zwei Zyklen Carboplatin/Paclitaxel erfolgt. Im MRT zeigte sich zu diesem Zeitpunkt keine wesentliche Verkleinerung des primären Tumors im Bereich der Zervix bei zunehmender Unschärfe zur Blase hin. SCC war rückläufig von 1.7 ng/ml auf 0.9 ng/ml. Bei Anämie wurden zwei Erythrozytenkonzentrate transfundiert sowie bei erhöhten Infektparametern eine Antibiose mit Clindamycin eingeleitet. In der Pränataldiagnostik zeigte sich ein zeitgerecht entwickelter Fetus mit normaler Fruchtwassermenge und unauffälligen Dopplern. Als weiteres Vorgehen wurde empfohlen, den nächsten Chemotherapiezyklus durchzuführen und in einer MRT-Kontrolle die Entwicklung des Tumors zu bewerten sowie im Falle einer Zunahme der Konturunterbrechung und Beziehung zur Blase die vorzeitige Entbindung in der 30./31. SSW zu erwägen. Die Patientin wurde in der 31. SSW bei anämisierender vaginaler Blutung aufgenommen. Im Verlauf zeigte sich ein pathologisches CTG und leichte Wehentätigkeit, eine Tokolyse wurde

verabreicht. In der 31+5 SSW wurde die Entscheidung zur primären Sectio per Längslaparatomie getroffen. Das Kind konnte problemlos entwickelt werden. Als weiteres Vorgehen wurde eine Prüfung der Operabilität des Tumors beschlossen. Im Falle von Inoperabilität wurde Radiochemotherapie und im Intervall optional eine extrafasziale Hysterektomie empfohlen (87).

Kindliche Daten: männlich, geboren in der 31+5 SSW, Gewicht: 1980 g (70. Perzentile), Länge: 44.0 cm (60. Perzentile), Kopfumfang: 30.0 cm (50. Perzentile), APGAR 6/9/9, pH arteriell: 7.27, im Verlauf pH minimal: 7.06

Das Kind kam als eutrophes Frühgeborenes zur Welt. Im Verlauf kam es zu unter anderem zu einer kardiopulmonalen Adaptationsstörung und einem Atemnotsyndrom des Frühgeborenen. Das Kind wurde bis zum sechsten Lebenstag mittels CPAP-Atemhilfe (continuous positive airway pressure), minimalinvasiver Surfactant-Gabe und Coffeingabe bis zum 35. Lebenstag therapiert. Es wurde bis zum fünften Lebenstag parenteral und anschließend mit Muttermilch und Säuglingsformula ernährt. Im Verlauf erfolgte die Ernährung dann aufgrund der maternalen Chemotherapie ausschließlich mit Säuglingsformula. Nach 40 Tagen konnte das Kind in gutem Allgemeinzustand entlassen werden (37+2 SSW, Gewicht 2998 g (40. Perzentile (P40), Länge 49.0 cm (P30), Kopfumfang 33.5 cm (P25)). Bei der Frühgeborenenennachsorge mit elf Monaten zeigte das Kind eine unauffällige und altersgerechte Entwicklung. Mit zwei Jahren zeigten sich außer einer expressiven Sprachentwicklungsverzögerung keine weiteren Auffälligkeiten.

In der Tumorkonferenz zwei Wochen postpartal wurde der Befund als operabel eingeordnet. Als Vorgehen wurde empfohlen, die Uterusinvolution abzuwarten, ein Ganzkörper-CT zum Ausschluss einer distanten Metastasierung durchzuführen und die Wertheim'sche Radikaloperation per Längsschnittlaparotomie mit gegebenenfalls vorderer Exenteration zu planen. Präoperativ erfolgte eine Markierung des Sentinel-Lymphknotens. Die geplante Wertheim-OP konnte bei deutlichem Tumorprogress im Bereich der Beckenwände beidseits nicht durchgeführt werden. Stattdessen wurde eine Längslaparotomie, Tumordebulking der rechten Beckenwand und inframesenteriale Lymphonodektomie durchgeführt sowie bei aufgestautem Ureter rechts eine Doppel-J-Schiene beidseits angelegt.

Histologisch zeigten sich im Mesorektum Infiltrate eines mäßiggradig differenzierten, gering verhornenden Plattenepithelkarzinoms. Im Gewebe des Tumors der linken Beckenwand zeigte sich ein metastasiertes Plattenepithelkarzinom in einem von fünf Lymphknoten mit extrakapsulärer Ausbreitung und diffuser Infiltration in das benachbarte Weichgewebe. Alle anderen entnommenen Lymphknoten waren tumorfrei. **Tumorklassifikation (TNM, 8. Auflage): Plattenepithelkarzinom der Zervix, Grading: G2, TNM: pT3b, pN1 (1/16). FIGO III C (87).**

Eine Narkoseuntersuchung zwei Monate postpartal mit Zysto- und Rektoskopie ergab keine sichtbare Infiltration. Mit der Patientin wurde bei maximalem Therapiewunsch eine Bestrahlungstherapie beschlossen. Zur geplanten vaginalen Brachytherapie wurde ein Fehling Röhrchen eingelegt. Eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) der Tumorregion im Bereich der Zervix uteri, Beckenwand rechts und des pelvinen Lymphabflusses wurde durchgeführt (6 MV Photonen, 5 x 1.8 bis 39.6 Gy, dann Fortführung bis 50.4 Gy Zielvolumendosis (ZVD)). Eine IMRT Boost der Tumorregion und parametran beidseits sowie der Beckenwand rechts folgte (2 x 1.8 Gy an zwei Tagen bis 3.6 Gy ZVD, wegen Dünndarmschädigung bei 54 Gy abgebrochen, bis 60 Gy geplant). Simultan erfolgte die Chemotherapie mit 40 mg/m² Cisplatin wöchentlich, von sechs geplanten Gaben wurden vier realisiert. Im weiteren Verlauf stellte sich die Patientin mit einer vesikovaginalen Fistel mit Urinabgang, später mit fieberhaftem HWI, Pyelonephritis, Harnstau und Hydronephrose links vor. Verschiedene Therapien wurden durchgeführt, unter anderem die Anlage von Dauerkathetern, intravenöse Antibiose und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Fünf Monate postpartal erfolgte eine erneute Vorstellung in der Tumorkonferenz. Bei V.a. Pleurakarzinose und pulmonaler Filialisierung, ausgedehnter Peritonealkarzinose mit V.a. Infiltration der Beckenwand sowie einer Fistel zwischen Harnblase und Tumornekrosehöhle mit Bezug zur Vagina wurde von einem operativen Vorgehen abgeraten. Die Nachbestimmung von EGF-Rezeptorstatus wurde vereinbart, um bei positivem Nachweis eine Therapie mit Carboplatin und Cetuximab (Erbix®) zu beginnen. Wenige Tage später erfolgte eine stationäre Aufnahme bei Schmerzexazerbation und Verschlechterung des Allgemeinzustands, im Verlauf wurde die Schmerztherapie verbessert. Eine erste Gabe Carboplatin erfolgte

zwei Wochen später. Bei einer explorativen Laparotomie wurde eine Dünndarmperforation festgestellt und es erfolgte die Anlage eines Jejunostomas. Daraufhin wurde die Entscheidung getroffen, die Chemotherapie zu unterbrechen und die Patientin auf eine Palliativstation zu verlegen. Drei Wochen später wurde die Patientin zur palliativen Versorgung in ein externes Krankenhaus verlegt (87).

3.11.4 Fall 4

Die 34-jährige Erstgravida stellte sich mit erstmaligem PAPIVa-p in der 17+4 SSW vor. Bei Erstvorstellung wurde eine CIN 3 sowie eine VIN 3 festgestellt. In der Kolposkopie zeigte sich T1, mit essigweißer schneller Reaktion zirkulär und essigweißem grobem Mosaik mit punctum maximum bei 7 und 11 Uhr, korrespondierend jodgelb. Die Vagina war unauffällig. An der Labieninnenseite rechts war eine dysplasieverdächtige Leukoplakie mit Essigreaktion sichtbar. In den Biopsien der Portio zeigte sich eine CIN 3, kein Anhalt für invasives Wachstum sowie Schleim, wohl aus einer Ovula nabothi. In der Biopsie der Vulva zeigte sich eine VIN 3 ohne Anhalt für invasives Wachstum (87).

In der 25. SSW wurde eine lokale Exzision der VIN 3 durchgeführt, die Läsion wurde im Gesunden entfernt. Bei Kontrolle in der 27. SSW zeigte sich kolposkopisch bei T1 major changes und ein Ovulum nabothi, korrespondierend jodgelb. Die Vagina war unauffällig. Die Wunde im Bereich der Vulva befand sich in guter Heilung. Die Zytologie der Portio ergab PAPIVa-p, der Vulva PAPIIa (87).

Neun Wochen postpartal stellte sich die Patientin zur Kontrolle vor. In der Kolposkopie zeigte sich bei T1 eine derbe vordere Muttermundlippe mit Essigreaktion und Kontaktblutungen, die Jodreaktion war nicht beurteilbar. Es erfolgten zwei Portiobiopsien unter kolposkopischer Sicht. Die Vagina war unauffällig, die Vulva ohne Anhalt auf Dysplasie. Zytologisch wies die Portio PAPIVa-p und die Vulva PAPIIa auf. Histologisch ergaben sich eine CIN 2 und eine CIN 3. Es bestand kein Anhalt für invasives Wachstum. Auch bei einer nachträglichen Befundung dieser Biopsien unter Kenntnis des später diagnostizierten Plattenepithelkarzinoms wurde die Diagnose einer CIN 2 und CIN 3 bestätigt. Bei histologisch gesicherter CIN 3 wurden eine LEEP-Exzision und Zervixkanalabrasio geplant. Die Therapie wurde zwölf Wochen postpartal durchgeführt, makroskopisch ergab

sich kein Anhalt für Malignität. In der Histologie zeigte sich ein nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom der Zervix Grad 3, mindestens Stadium pT1b1. Der invasive Tumorabschnitt maß zusammengerechnet mindestens 15 mm mit einer Invasionstiefe von 5 mm, aufgrund von Randbildung war eine Resektion in sano nicht anzunehmen. Im Tumorboard wurde die Empfehlung einer laparoskopischen radikalen Hysterektomie PIVER III-IV mit Belassung der Ovarien und Lymphknoten-Entfernung in Sentinel-Technik ausgesprochen. Zum präoperativen Staging wurde eine Positronenemissionstomographie-Magnetresonanztomographie (PET-MRT) geplant. In der Kolposkopie-Sprechstunde zeigte sich die Portio nach LEEP-Exzision unauffällig, die Vulva ohne Anhalt auf hochgradige Dysplasie. Es folgte eine Large-Konisation mit Zervixkürettage nach ausführlicher Aufklärung. In der Histologie zeigte sich im Konus eine CIN 3 mit 2 mm Ausdehnung und kein residuales invasives Karzinom. Die Resektionsränder waren dysplasiefrei. Die zusammenfassende Tumorklassifikation (TNM, 8. Auflage) ergab ein **nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom der Zervix mit HSIL/CIN 3, Grading: G3, TNM: pT1b1, pN0, M0, L0, V0, R0 (87).**

Trotz Resektion im Gesunden bestand bei pTb1 und G3 ein erhöhtes Rezidivrisiko. Nach eingehender Beratung wünschte sich die Patientin dennoch ein fertilitätserhaltendes Vorgehen, welches nicht den aktuellen Leitlinien entsprach. Als weiteres Vorgehen wurde vereinbart, bei abgeschlossener Familienplanung zeitnah eine laparoskopische radikale Hysterektomie zu planen. PET-MRT nativ und mit Kontrastmittel zeigte keinen stoffwechselaktiven Primärtumor im Bereich der Zervix und auch keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Es erfolgte die pelvine Sentinel-Lymphknotenmarkierung mit anschließender laparoskopischer Sentinel-unterstützter pelviner Lymphonodektomie beidseits sowie Knochenmarkspunktion am linken Beckenkamm zur Tumorzellsuche. Rechts wurden neun tumorfreie, deutlich reaktive Lymphknoten, links zehn zum Teil deutlich reaktive Lymphknoten jeweils ohne Malignität entfernt. In der Tumorkonferenz postoperativ wurden eine engmaschige kolposkopische sowie onkologische Nachsorge empfohlen sowie eine zügige Realisierung des Kinderwunsches mit anschließender komplettierender Operation (87).

Sieben Monate postoperativ erfolgte die Vorstellung mit einer bestehenden Gardnerella vaginalis Infektion. Kolposkopisch zeigte sich die Portio nach Large-Konisation unauffällig, auch Vagina und Vulva zeigten einen unauffälligen Befund. Eine Zervixkürettage erfolgte. Es bestand kein Anhalt für eine hochgradige Dysplasie. Zytologisch ergaben sich PAPIIIa der Portio und Vulva. Histologisch zeigte sich aus der Zervixkürettage dysplasiefreies Plattenepithel mit reaktiven Veränderungen. Es bestand kein Anhalt für Residuen des zuvor diagnostizierten Plattenepithelkarzinoms der Zervix mit CIN 3 sowie keine Malignität (87).

4 Diskussion

Schwangere Frauen, bei denen eine zervikale Dysplasie diagnostiziert wird, befinden sich in einer belastenden Situation. Im Rahmen dieser Studie wurde der Verlauf von zervikalen intraepithelialen Neoplasien bei Schwangeren untersucht, und ob die aktuelle Vorgehensweise größtmögliche Sicherheit für die Patientin und das ungeborene Kind bieten kann. Zusammenfassend ergab sich, dass ein abwartendes Verhalten mit sorgfältigen kolposkopischen, zytologischen und ggf. histologischen Kontrollen große Sicherheit für die Patientin bieten kann. Wichtigstes Ziel bei der Behandlung der Schwangeren ist der Ausschluss eines invasiven Geschehens. Eine Progression einer CIN zu einem invasiven Karzinom während der Schwangerschaft ist extrem selten (87).

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestand in Deutschland noch kein organisiertes Zervixkarzinomscreening mit der Folge, dass viele Frauen die Früherkennungsuntersuchungen nicht regelmäßig in Anspruch nahmen. Die Teilnahmeraten am Screening in Deutschland variierten von 48% einmal jährlich bis 67-74% mindestens einmal alle drei Jahre (58, 89). Frauen, die nicht an der Früherkennung teilnahmen, sich aber im Rahmen der Schwangerschaft beim Gynäkologen vorstellten, konnten in diesem Zuge erreicht werden und im Falle von Auffälligkeiten konnten diese erkannt und gegebenenfalls postpartal behandelt werden. Zudem können CIN 3 Läsionen in keiner anderen Situation so lange beobachtet werden wie während der Schwangerschaft. Bei nicht schwangeren Frauen ist eine Verzögerung der Exzision von hochgradigen Dysplasien nicht zu rechtfertigen. Von 229 Patientinnen, die sich mit v.a. eine Zervixdysplasie während der Schwangerschaft vorstellten, konnten 142 (62.0%) in die weitere Auswertung eingeschlossen werden (87). 71 Patientinnen (31.4%) stellten sich postpartal nicht mehr in der Sprechstunde vor, in diesen Fällen konnte der Verlauf und die Entwicklung der Läsion nicht weiterverfolgt werden. Über die Inzidenz und Prävalenz von auffälligen zervikalen Befunden in der Schwangerschaft kann keine Aussage getroffen werden, da nur diejenigen mit ohnehin Verdacht auf Dysplasie in der Frauenklinik vorstellig wurden. Jedoch finden sich in der Literatur Inzidenzen für CIN in der Schwangerschaft von 1.3 - 7 pro 1000 Schwangerschaften (6, 7).

Auffällige zytologische Befunde werden in bis zu 5% der Schwangerschaften berichtet (8, 9).

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Zytologische Diagnostik bei Erstvorstellung

In der Dysplasieeinheit stellten sich vor allem Patientinnen mit auffälligen zytologischen Befunden, die beim niedergelassenen Gynäkologen erhoben wurden, zur Abklärung vor. Dies zeigte sich in der Verteilung der zytologischen Ergebnisse bei Erstvorstellung. Einige Patientinnen stellten sich im Verlauf der Schwangerschaft oder postpartal nicht erneut vor, diese Patientinnen wurden in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt. Aus welchen Gründen die Patientinnen sich in einigen Fällen nicht wieder in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen vorstellten, war retrospektiv nicht nachvollziehbar. Ein Grund könnte der lange Anreiseweg sein, den viele Patientinnen auf sich nahmen und sich möglicherweise nach einer ersten Beratung in der Dysplasiesprechstunde für eine heimatnahe Weiterbetreuung entschieden. Alle Patientinnen, die sich mit einem konkreten Verdacht auf Invasion vorstellten, konnten im Verlauf der Schwangerschaft engmaschig betreut und ggf. behandelt werden und wurden in die weitere Auswertung eingeschlossen.

Eine exakte Übereinstimmung von externem und internem Zytologiebefund bestand in 69.0%. In 20.4% war die externe Zytologie hochgradiger als die interne und in 9.9% war die externe Zytologie niedriggradiger als die interne. Mit $\kappa = 0.60$ ($p < 0.001$) bestand eine moderate bis gute Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse. Schulmeyer et al. verglichen in ihrer Studie externe und interne Zytologiebefunde bei nicht schwangeren Frauen und kamen zu einer Übereinstimmung in 47.65%, die externe Zytologie war in 20.61% hochgradiger als die interne und in 31.74% niedriggradiger (90). Somit konnte in unserem Kollektiv eine höhere Übereinstimmung festgestellt werden, die Rate an durch die externe Zytologie hochgradiger eingeschätzten Läsionen war vergleichbar und es fand weniger Unterbewertung durch die externe Zytologie statt. Es erscheint sinnvoll, bei Erstvorstellung einen weiteren Pap-Abstrich zu entnehmen, um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen. Dennoch sollte der externe Befund mitbeachtet

werden, da dort oftmals hochgradigere Läsionen zu sehen waren. Ein Grund hierfür könnte die Zeitspanne zwischen den Abstrichen sein. Außerdem sind durch den sogenannten Abstricheffekt möglicherweise im zweiten Abstrich weniger dysplastische Zellen zu finden, wenn kurz hintereinander zwei Abstriche entnommen werden. In der Literatur finden sich Arbeiten, welche eine erniedrigte Sensitivität und eine erhöhte Rate an falsch-negativen Pap-Abstrichen berichten, wenn zwei Abstriche innerhalb kurzer Zeit entnommen wurden (91-93).

Histologische Diagnostik bei Erstvorstellung

Bei Erstvorstellung war von 114 entnommenen Biopsien in 23.7% die Biopsie unauffällig, in 8.8% wurde CIN 1 diagnostiziert, in 9.6% CIN 2 und in 56.1% CIN 3 oder ACIS. In 1.8% wurde ein invasives Karzinom diagnostiziert. In anderen Studien bei Schwangeren sind sehr unterschiedliche Verteilungen zu finden, was auch auf verschiedene Studienkonzeptionen sowie jeweils kleine Gruppengrößen zurückzuführen ist (7, 94-96). Beispielweise fanden Palle et al. in 31.9% eine unauffällige Biopsie, in 14.8% CIN 1, in 14.3% CIN 2 und in 39.0% CIN 3 oder ACIS (7). Durch kolposkopisch gesteuerte Biopsien werden nicht immer zuverlässig die jeweiligen Läsionen erfasst. Die Wahrscheinlichkeit erhöht sich jedoch durch die Entnahme mehrerer Biopsien. Wichtig ist es außerdem, dass die Diagnostik durch erfahrene Untersucher:innen durchgeführt wird, um die Zuverlässigkeit zu erhöhen (47). In unserem Kollektiv erfolgten in den meisten Fällen mehrere Biopsien. In der spezialisierten Dysplasieeinheit der Universitätsfrauenklinik Tübingen ist gewährleistet, dass die Untersuchungen stets durch erfahrene und qualifizierte Untersucher:innen durchgeführt werden (siehe **Kapitel 7.2**). Gage et al. berichten, dass 68.3% der CIN 2+ durch eine Biopsie, aber schon 81.8% bei zwei Biopsien und 83.3% bei drei Biopsien erfasst wurden (97). Eine hohe Rate an unauffälligen Biopsien könnten wir durch erhöhte Vorsicht bei der Probenentnahme bei Schwangeren erklären, außerdem erfolgte niemals eine endozervikale Kürettage (87).

Kolposkopische und zytologische Diagnostik bei Erstvorstellung

Bei Erstvorstellung lieferte die Kolposkopie in Übereinstimmung zur Zytologie zuverlässige Ergebnisse. In 74.5% stimmte der kolposkopische mit dem

zytologischen Eindruck überein. Bei 13.5% bestanden kolposkopisch minor changes assoziiert mit PAPIID2 und PAPIVa. Lediglich 3.5% waren kolposkopisch unauffällig trotz zytologisch PAPIID und PAPIVa. Von 85 Patientinnen mit major changes traten in 94.1% auch zytologische Auffälligkeiten von mindestens PAPIID auf, in 69.4% mindestens PAPIVa.

Fader et al. beobachteten in ihrem Kollektiv bei 66% der Patientinnen mit zytologischen LSIL einen kolposkopischen Verdacht auf CIN 1. Von allen Patientinnen mit zytologischen HSIL zeigten 71% CIN 2 oder CIN 3. 22% der Patientinnen mit LSIL und 4% der Patientinnen mit HSIL waren kolposkopisch unauffällig. 27% der Patientinnen mit HSIL zeigten kolposkopisch den V.a. CIN 1 (67).

In unserem Patientinnenkollektiv konnten ein Großteil der zytologischen Auffälligkeiten bereits in der Kolposkopie wahrgenommen werden, es traten im Vergleich zu dieser Studie weniger unauffällige Kolposkopien bei zytologischen Auffälligkeiten auf. In unserem Kollektiv waren 2.7% der Patientinnen mit einer Zytologie \geq PAPIVa und 5.4% der Patientinnen mit einer Zytologie \geq PAPIID kolposkopisch unauffällig. Bei Erstvorstellung war der kolposkopische Eindruck verglichen mit der Zytologie zuverlässig. Es bestand keine Tendenz zur Überinterpretation der kolposkopischen Befunde verglichen mit der Zytologie. Somit erscheint die Diagnostik auch in der Schwangerschaft zuverlässig. Dies ist besonders wichtig für die Beratung von betroffenen Frauen, da somit Sicherheit geschaffen werden kann und ein abwartendes Verhalten zu rechtfertigen ist. Insbesondere im Falle von invasiven Karzinomen war die Diagnostik während der Schwangerschaft in jedem Fall zuverlässig und alle diese Fälle wurden durch Kolposkopie und Zytologie erkannt.

Kolposkopische und histologische Diagnostik bei Erstvorstellung

Beim Vergleich von Histologie und Kolposkopie bei Erstvorstellung ergab sich eine Übereinstimmung von 64.0%, bei 9.6% waren minor changes mit CIN 2 oder CIN 3 assoziiert. In 1.8% ergaben sich auffällige Biopsien trotz unauffälliger Kolposkopie. Bei 21.9% war die Biopsie trotz kolposkopischer Auffälligkeiten ohne pathologischen Befund. Von 74 Patientinnen mit major changes zeigte sich bei 83.8% mindestens CIN 2. In einer Studie von Fader et al. bei Schwangeren wiesen von 27 Patientinnen mit kolposkopisch normalem Befund oder V.a. CIN 1

81.4% eine unauffällige Biopsie oder CIN 1 auf, 18.5% zeigten CIN 2 oder CIN 3. Von 62 Patientinnen mit kolposkopisch CIN 2 oder CIN 3 zeigte sich in 45.4% eine normale Biopsie oder CIN 1 und in 54.8% CIN 2 oder CIN 3. Hier betrug die Übereinstimmung 62.9% (67). Diese ist vergleichbar mit der unseres Kollektivs, jedoch sind die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Übereinstimmungskriterien nicht uneingeschränkt übertragbar und müssen vorsichtig bewertet werden. In unseren Untersuchungen traten seltener unauffällige Kolposkopien mit histologischen Auffälligkeiten auf, auch unauffällige Biopsien bei kolposkopischem Verdacht auf höhergradige Dysplasien konnten wir seltener beobachten. Auch in unserer Untersuchung ergab sich bei 13.5% der Patientinnen mit major changes eine unauffällige Biopsie und bei 2.7% eine CIN 1, was auf eine Überinterpretation der kolposkopischen Befunde verglichen mit der Histologie hinweisen könnte. Insgesamt schien die kolposkopische Beurteilung im Vergleich zu Histologie und Zytologie bei Erstvorstellung jedoch zuverlässig. Besonders bedeutend ist auch hier, dass kein invasives Karzinom übersehen wurde. Die Diagnostik in der Schwangerschaft scheint zuverlässig und den betroffenen Frauen kann ein abwartendes Verhalten empfohlen werden. Das wichtigste Ziel, invasive Läsionen in der Schwangerschaft auszuschließen, wurde in allen Fällen erreicht.

Zytologische und histologische Diagnostik bei Erstvorstellung

In unserem Kollektiv betrug die Übereinstimmung von Zytologie und Histologie bei Erstvorstellung 56.1%, in 29.8% wurde die Läsion zytologisch überinterpretiert und in 9.6% unterinterpretiert. In dieser Berechnung wurde keine Abweichung toleriert. Insgesamt wurden bei 97.4% der Frauen mit histologisch gesicherter CIN 2+ zuvor zytologische Auffälligkeiten mit mindestens PAPIIID beschrieben, in 2.6% der Fälle bestand PAPIII-p und CIN 3. Alle Befunde mit Verdacht auf Invasion wurden sowohl zytologisch, histologisch als auch kolposkopisch bei Erstvorstellung erkannt. Somit lässt sich das abwartende Verhalten während der Schwangerschaft bei V.a. CIN rechtfertigen. Das wichtigste Ziel während der Schwangerschaft stellt die Erkennung akut behandlungsbedürftiger invasiver Karzinome dar, dieses wurde in dieser Arbeit in jedem Fall erreicht. In der Literatur finden sich Übereinstimmungsraten von Zytologie und dem entsprechenden histologischen Korrelat bei nicht schwangeren Frauen von 61.4%-

68.0% (98), für PAPIID von 63%, PAPIV von 76.2% und PAPV von 66.7% (99). Palle et al. berichten über eine Übereinstimmung des zytologischen Befundes mit der hochgradigsten Histologie in ihrem Kollektiv schwangerer Frauen von 77%, eine Übereinstimmung war bei ihnen gegeben, wenn das zytologische Ergebnis nicht mehr als eine Kategorie vom histologischen abwich. In 15% wurde die Histologie durch die Zytologie unterbewertet, in 8% überbewertet (7). Eine entsprechende Übereinstimmung lag in unserem Kollektiv bei der Untersuchung bei Erstvorstellung bei 73.7%. Kaplan et al. berichten von einer Übereinstimmung von Zytologie und Histologie bei Schwangeren von 80% (73). Bei Vlahos et al. findet man eine exakte Übereinstimmung in 58.1%, die Histologie war in 17.7% hochgradiger und in 11.3% niedriggradiger als die Zytologie (95). Fader et al. sprechen von einer Übereinstimmung bei unauffälliger Biopsie oder CIN 1 assoziiert mit LSIL und CIN 2 / CIN 3 mit HSIL. Diese war in 47.3% gegeben (67). In allen Fällen ist zu beachten, dass sich die international gebräuchliche Bethesda Nomenklatur von der Münchner Nomenklatur unterscheidet und somit die Aussagen nicht uneingeschränkt auf diese Studie übertragen lassen. In den genannten Arbeiten finden sich jeweils sehr unterschiedliche Angaben zur Übereinstimmung von Zytologie und Histologie bei Schwangeren. Unsere Ergebnisse lassen sich hier einordnen. Erfreulich ist, dass sich in unserem Kollektiv herausstellte, dass eine Unterbewertung der Dysplasie durch die Zytologie seltener stattfand als eine Überbewertung, was dazu beitragen konnte, dass nur selten hochgradige Dysplasien übersehen wurden. Besonders bedeutend ist, dass in keinem Fall ein invasives Karzinom übersehen wurde. Somit konnten alle Patientinnen mit einer akut behandlungsbedürftigen Läsion in der Schwangerschaft erkannt werden. In allen anderen Fällen mit CIN konnte eine Invasion ausgeschlossen werden und somit war ein abwartendes Verhalten während der Schwangerschaft zu rechtfertigen. Wichtig sind dennoch regelmäßige Kontrollen während der Schwangerschaft und eine zeitnahe postpartale Vorstellung.

Cohens Kappa wurde für die Übereinstimmung von zytologischer und histologischer Untersuchung bei Erstvorstellung berechnet. Mit $\kappa = 0.29$ ($p < 0.001$) bestand mäßige Übereinstimmung. Dieser Wert ist dadurch zu erklären, dass nach unseren Kriterien Übereinstimmung nur dann bestand, wenn der zytologische

Befund streng mit dem dazugehörigen histologischen Befund übereinstimmte. Trotz der eher gering anmutenden Übereinstimmung von Zytologie und Histologie war die Zytologie für die Erkennung von Dysplasien und die Diagnosestellung richtungsweisend.

Diagnostik bei Erstvorstellung

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass die Kombination aus Kolposkopie, Zytologie und Histologie auch während der Schwangerschaft eine zuverlässige Diagnosefindung und den Ausschluss von Invasion zuließ. Die präpartale Diagnose wurde in 37.3% der Fälle anhand von übereinstimmender Kolposkopie, Zytologie und Histologie gestellt, in 78.9% der Fälle durch mindestens zwei übereinstimmende Untersuchungen. In 55.1% der Fälle mit CIN 3 wurde diese in der Schwangerschaft durch Kolposkopie, Histologie und Zytologie übereinstimmend erkannt, in 88.5% durch mindestens zwei der Untersuchungsmethoden. In allen Fällen mit V.a. Invasion in der Schwangerschaft wurde diese in allen drei Untersuchungsmethoden erkannt. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Diagnose eines invasiven Karzinoms akut behandlungsbedürftig ist und somit ein abwartendes Verhalten bis nach der Geburt nicht immer rechtfertigt werden kann (87). Somit ist das wichtigste Ziel der Untersuchungen während der Schwangerschaft der Ausschluss einer solchen invasiven Läsion. In allen anderen Fällen ist das abwartende Verhalten unter engmaschigen Kontrollen zu rechtfertigen. Wichtig ist, dass eine postpartale Vorstellung in jedem Fall erfolgt.

Kolposkopische Diagnostik

Die kolposkopische Beurteilbarkeit der Portio in der Schwangerschaft stellte sich als gut dar (87). So zeigte sich bei Erstvorstellung in 74.5 % eine T1, in 14.9% eine T2 und in 9.9% eine T3. Alle Patientinnen mit T3 bei Erstvorstellung wurden wiederholt kolposkopiert und abgeklärt. In unserem Kollektiv wurde eine verhältnismäßig niedrige Rate an T3 festgestellt. Leitliniengerecht wurde auf Zervixkürrettage in der Schwangerschaft verzichtet. Für die Verteilung der T-Zone bei nicht schwangeren Frauen werden Zahlen von 24% für T1, 57% für T2 und 19% für T3 aus Deutschland berichtet. Fan et al. berichten über T1 in 39.2%, T2 in 44.4% und T3 in 16.4%. Sie berichten über mehr T1 und weniger T3 bei jüngeren

Patientinnen (100). Beim Vergleich mit diesen Zahlen in der Literatur bestätigt sich die Vermutung, dass in der Schwangerschaft in der Regel die PZG gut sichtbar ist (29). Die hohen Raten an T1 und niedrigen Raten an T3 lassen sich zudem auch durch das jüngere Alter von Schwangeren erklären (87). Für die zuverlässige Beurteilung in der Schwangerschaft ist es unerlässlich, dass Kolposkopien durch erfahrene Untersucher:innen durchgeführt werden (47). Die Dysplasie-Einheit der Universitäts-Frauenklinik Tübingen ist seit 09/2014 durch die deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und die Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC) zertifiziert. Somit wird sichergestellt, dass die Dysplasie-Einheit die von den genannten Fachgesellschaften festgelegten Anforderungen für die Behandlung von Dysplasiepatientinnen erfüllt (siehe Kapitel 7.2). Die Einhaltung dieser Anforderungen wird in regelmäßigen Qualitätskontrollen und Audierungen überprüft. Durch die Zertifizierung wird sichergestellt, dass betroffene Frauen von erfahrenen Untersucher:innen in spezialisierten, qualifizierten Zentren beraten und behandelt werden.

Postpartale Kontrolle

Bei der Kontrolle postpartal, in der Regel mindestens 6 Wochen nach Entbindung, erfolgte erneut eine kolposkopische sowie gegebenenfalls histologische und zytologische Kontrolle. In Fällen mit einer kolposkopisch eindeutigen major-Veränderung wurde in einigen Fällen auf einen Pap-Abstrich und/oder eine Biopsie verzichtet, und direkt eine LEEP-Exzision geplant.

Kolposkopische und zytologische Diagnostik postpartal

In 70 Fällen trat ein Befund von mindestens PAPIIID auf. Davon wiesen 95.7% kolposkopisch abnorme Befunde auf. In 1.4% bestand PAPIIID1 und unauffällige Kolposkopie und in 2.9% war die Kolposkopie nicht zu beurteilen. Von 45 Patientinnen mit mindestens PAPIVa zeigten 77.8% major changes, 2.2% V.a. Invasion und 15.6% andere abnorme Befunde. In 4.4% war die Kolposkopie nicht beurteilbar. Hier zeigte sich, dass keine Fälle von zytologischem V.a. schwergradige Dysplasie im Sinne von CIN 2+ in der Kolposkopie übersehen wurden. Jedoch wurde auch deutlich, dass von 75 Patientinnen mit major changes postpartal nur 46.6% PAPIVa oder PAPIVb aufwiesen, insgesamt 58.6% mindestens PAPIIID

und bei 12.0% wurde kein Pap-Abstrich entnommen. Somit war die Kolposkopie postpartal zwar geeignet, Dysplasien zu erkennen, auffällige Befunde sollten aber immer hinterfragt und histologisch abgeklärt werden. Möglicherweise führten postpartale Veränderungen an der Zervix im Rahmen der Geburt zu vermehrt auffälligen kolposkopischen Veränderungen. Die *Sensitivität* von major changes für PAPIVa oder PAPIVb betrug bei uns 81.4%, von abnormen Befunden im Allgemeinen für PAPIVa oder PAPIVb 97.7%. Bei allen Patientinnen, denen die LEEP-Exzision empfohlen wurde und kein Pap-Abstrich postpartal erfolgte, zeigten sich in der Kolposkopie abnorme Befunde. In einem Fall war die Kolposkopie aufgrund von Adipositas permagna eingeschränkt.

Kolposkopische und histologische Diagnostik postpartal

Auch im Vergleich von Kolposkopie und Histologie postpartal zeigte sich, dass alle CIN 2+ Läsionen kolposkopisch erkannt wurden. Allerdings wurde auch hier deutlich, dass von 54 Patientinnen mit major changes nur 68.5% in der Biopsie postpartal CIN 2+ aufwiesen, 25.9% eine unauffällige postpartale Biopsie und 5.6% CIN 1. Die exakte Übereinstimmung war in 52.8% gegeben. Die Übereinstimmung von Kolposkopie und Histologie bei nicht Schwangeren wird in der Literatur als eher niedrig beschrieben, es werden Raten von 32% (101), 37% (102), 57.7% (103), 57.9% (104) und 65.5% (100) berichtet. In unserem Kollektiv wurde die Läsion kolposkopisch in 5.6% unterinterpretiert und in 39.0% überinterpretiert. Fan et al. berichten hingegen dass in ihrem Kollektiv in 22.1% die Läsionen kolposkopisch unterschätzt und nur in 12.3% die Läsionen kolposkopisch überschätzt wurden (100). Ähnlich zu unseren Ergebnissen berichten dagegen Masad et al. über eine kolposkopische Überbewertung der Läsion in 40% aber von einer Unterbewertung bei 23% (102). Diese beiden Studien wurden bei Frauen durchgeführt, bei denen keine Geburt unmittelbar vorher erfolgte. Die *Sensitivität* von major changes in Bezug auf CIN 2, CIN 3 oder ACIS in der postpartalen Biopsie betrug bei uns 86.0%, die *Spezifität* 72.1%. Auch in der Literatur lassen sich Werte in diesem Bereich von 39% bis 91.3% für die kolposkopische Entdeckung von HSIL finden (100, 104, 105). Die *Sensitivität* von abnormen kolposkopischen Befunden im Allgemeinen für das Vorliegen von CIN 2, CIN 3 oder ACIS betrug 100.0%, allerdings zu Lasten der *Spezifität* mit 4.9%. Zu vergleichbaren

Ergebnissen kommen auch Massad et al. die für minor und major changes eine *Sensitivität* für HSIL von 93% berichten, allerdings auch zu Lasten der *Spezifität*. In dieser Studie zeigten 74% der Frauen ohne CIN 2+ Läsionen auch essigweiße Areale in der Kolposkopie (105). Da in dieser Arbeit die Kolposkopie mit Biopsie in der Regel unmittelbar nach Abschluss des Wochenbetts erfolgte, im Idealfall sechs Wochen postpartal, könnte eine Erklärung für eine hohe Zahl an kolposkopisch überbewerteten Läsionen das Vorhandensein von postpartalen zervikalen Veränderungen darstellen. Die Entscheidung zur chirurgischen Behandlung einer Läsion wurde immer basierend auf kolposkopischem, zytologischem und histologischem Ergebnis getroffen. In einigen Fällen wurde auf die postpartale Biopsie verzichtet, da das Vorliegen einer hochgradigen Läsion eindeutig erschien und die Behandlung in jedem Fall durchgeführt werden musste.

Zytologische und histologische Diagnostik postpartal

Die Auswertung von Zytologie und Histologie bei der postpartalen Kontrolle ergab eine exakte Übereinstimmung der Befunde in 50.5% der Fälle, eine Überbewertung durch die Zytologie in 23.4% und eine Unterbewertung in 15.0%. Anschau et al. berichten über eine exakte Übereinstimmung von Zytologie und Histologie von 54% (106), Yeoh und Chan von 52% (107). In 45 Fällen wurde eine CIN 2 oder CIN 3 diagnostiziert, davon bestanden in 57.8% mindestens PAPIVa und in 75.6% mindestens PAPIIID. Bei PAPIV betrug die *Sensitivität* für CIN 3 65.6% und die *Spezifität* 78.7%. Für die *Sensitivität* und *Spezifität* von Pap-Abstrichen bei nicht schwangeren Frauen findet man unterschiedliche Werte in der Literatur. Petry et al. berichten über eine *Sensitivität* von PAPIII+ für CIN 2+ von 37.0% bei einer *Spezifität* von 99.4% (34), Aydogan et al. berichten aktuell über eine *Sensitivität* der Zytologie für high grade Läsionen von 72.4% bei einer *Spezifität* von 86.0% (108). In einer älteren Metaanalyse wird die durchschnittliche *Sensitivität* der Zytologie mit 51% und die *Spezifität* mit 98% angegeben (109). Allerdings findet man auch sehr niedrige Werte für die *Sensitivität* von 18.4% bei einer *Spezifität* von 99.0% (33) und höhere von 76.3-87.3% bei einer *Spezifität* von 93.0% und 71.0% (106, 110). Die *Sensitivität* in unserer Studie war im Rahmen der in der Literatur angegebenen Werte. Bezüglich der *Spezifität* berechneten wir unterdurchschnittliche Werte. Dies könnte auch auf die geringe Gruppengröße

zurückzuführen sein, außerdem handelte es sich in unserer Studie nicht um Zytologie im Routine-Screening, sondern bei ohnehin auffälligen Patientinnen.

Zytologie und Histologie bei Therapie

60.4% der Patientinnen wurden postpartal therapiert, 58.3% mittels LEEP-Exzision und 2.2% mittels Laservaporisation der Portio. In 85.7% davon erfolgte ein Pap-Abstrich vor der Therapie. In 50.0% stimmten zytologische und histologische Einschätzung im Konus überein. In 13.9% dieser Fälle wurde die Läsion zytologisch überbewertet und in 16.7% zytologisch unterbewertet. Dennoch ergaben 81.9% der zuvor zytologisch evaluierten Exzisionen eine CIN 2, CIN 3, ACIS oder CA in der Histologie. Bezüglich der Übereinstimmung von präoperativer Zytologie und Histologie nach Exzision finden sich in der Literatur verschiedene Zahlen. Diese beziehen sich auf nicht-schwangere Frauen. So fanden Heatley et al. eine exakte Übereinstimmung von Zytologie und Histologie im Konus von 49 (111), Schulmeyer et al. berichten über eine höhere Übereinstimmung von 73.75%, hier erfolgte der Abstrich, wie auch in dieser Arbeit, unter kolposkopischer Sicht (90). Auch Müller et al. berichten über eine hohe Übereinstimmung von 86.7% (112). Bei uns zeigte sich im Vergleich eine eher schlechtere Übereinstimmung, wobei unsere Stichprobe in diesem Fall sehr klein war und nicht bei allen Frauen postpartal präoperativ ein Pap-Abstrich erfolgte, sondern nach kolposkopischer Kontrolle in elf Fällen direkt die Exzision. Die *Sensitivität* von PAPIV für CIN 3 oder ACIS betrug in unserer Studie 64.6% bei einer *Spezifität* von 69.6%. Damit stellte sich die *Sensitivität* und *Spezifität* des postpartalen Pap-Abstriches in Bezug auf das histologische Ergebnis im Konus niedriger dar als für die postpartale Biopsie. Der Unterschied könnte auf die geringe Gruppengröße zurückzuführen sein wie auch auf den zeitlichen Abstand zwischen Zytologie postpartal und LEEP-Exzision im Vergleich zur kolposkopisch gesteuerten Biopsie. Da nicht alle Patientinnen postpartal therapiert wurden ist der Vergleich von Zytologie und Biopsie postpartal für das Patientinnenkollektiv repräsentativer.

Kolposkopie und Histologie bei Therapie

Bei den drei Patientinnen, bei denen eine Laservaporisation erfolgte, konnte die Läsion nach Behandlung nicht histologisch evaluiert werden. Jede Patientin wurde vor der Therapie zur Kontrolle kolposkopiert. Bei jeder dieser Patientinnen mit adäquater Kolposkopie waren auch abnorme Befunde zu finden. In 76.5% zeigten sich major changes, in 17.3% minor changes und in 1.2% der V.a. Invasion. Die Kolposkopie eignete sich in unserem Kollektiv gut zur Einschätzung der Läsion vor Therapie, die exakte Übereinstimmung betrug 69.1%. Bei 87.1% der 62 Patientinnen mit major changes trat auch eine CIN 2 oder CIN 3 im Exzidat auf. Osmanovic et al. beschreiben eine Übereinstimmungsrate von Kolposkopie und Histologie im Konus von 48% für major changes mit assoziierter CIN 3 (99). In unserem Fall war die Übereinstimmung höher. Petousis et al. beschreiben eine Übereinstimmung von 46.1% von Kolposkopie und endgültiger Histologie insgesamt, von 76.9% für hochgradige Läsionen (103). Die *Sensitivität* von major changes für CIN 3, CIN 2 oder ACIS betrug 85.7%, die *Spezifität* 42.9%. Es gilt zu beachten, dass die Gruppengröße klein war und es sich nicht um Routine-Screening handelte, sondern die Untersuchung und Behandlung bei Frauen mit V.a./und/oder gesicherten höhergradigen Dysplasien durchgeführt wurde.

Histologie präoperativ und bei Therapie

Der Vergleich von prä- und postoperativer Histologie zeigt, dass nur in 50.0% der Fälle beide Befunde exakt übereinstimmten. In einem Fall war die präoperativ diagnostizierte CIN 3 nicht im Exzidat nachweisbar. In einigen Fällen kann es vorkommen, dass durch gerichtete Biopsien gesamte Läsionen entfernt werden und so nach Therapie nicht mehr sichtbar sind (14). 70.8% der postoperativ diagnostizierten CIN 2, CIN 3 und ACIS waren auch in der Biopsie als CIN 2, CIN 3 oder ACIS eingestuft, in 20.8% war die Biopsie bei CIN 2, CIN 3 oder ACIS jedoch präoperativ unauffällig. Daher ist es unerlässlich, für die Entscheidung zur Exzision sowohl Kolposkopiebefund, Zytologiebefund als auch Histologiebefund mit einzubeziehen. Die Übereinstimmungsraten von präoperativen Biopsien mit dem endgültigen postoperativen Ergebnis wurden in der Vergangenheit mehrfach untersucht. Bezüglich der exakten Übereinstimmung von Biopsie und Histologie im Konus werden Werte von 45% (113) über 51.6% (114), 63% (103, 111),

67% (115), 71.9% (116) bis hin zu 85.5 - 89.6% (112, 117, 118) berichtet. Die Übereinstimmung innerhalb eines Grades der Schwere der CIN wird mit 84% bis 95% angegeben (111, 113). Cohens Kappa ergab in unserer Studie einen Wert von $\kappa = 0.19$ ($p = 0.015$), es bestand ein signifikanter Zusammenhang der beiden Untersuchungsergebnisse, aber die Übereinstimmung war nur gering. In anderen Studien finden sich Werte für Kappa von $\kappa = 0.23$ (113), $\kappa = 0.31$ (114) und $\kappa = 0.443$ (103). Damit befindet sich bei uns die Übereinstimmung im unteren Bereich. Dies lässt sich möglicherweise durch die kleine Stichprobengröße erklären, außerdem wurde nicht bei allen Patientinnen eine präoperative Biopsie entnommen. Für hochgradigere CIN werden höhere Übereinstimmungsraten berichtet (116-118), diesen Eindruck konnten wir anhand unserer Daten ebenfalls gewinnen. Es gilt jedoch auch zu beachten, dass vor allem CIN 3 Läsionen therapiert werden. Frauen mit niedriggradigen Läsionen in der Biopsie aber mit kolposkopischem oder zytologischem Verdacht auf eine hochgradige Läsion wurden daher auch therapiert. Die *Sensitivität* für die Biopsie in Bezug auf CIN 3 und ACIS betrug 59.0%, bei einer *Spezifität* von 70.6. In Bezug auf CIN 2, CIN 3 und ACIS betrug in unserem Kollektiv die *Sensitivität* 70.2% und die *Spezifität* 87.5%. Zuchna et al. berichten eine allgemeine *Sensitivität* der Biopsie für das histologische Ergebnis nach Exzision von 66.2% und eine *Spezifität* von 95.0% (114). Im Vergleich dazu ist in unserem Fall für CIN 3 und ACIS die *Sensitivität* sowie die *Spezifität* niedriger. Auch hier besteht jedoch in dieser Arbeit eine kleine Stichprobe, da nicht die Ergebnisse bei Frauen im Allgemeinen, sondern nur unmittelbar postpartal analysiert wurden. Postpartal obliegt die Zervix vielen Veränderungen und es finden Rückbildungsprozesse statt, weswegen eine Probeentnahme im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen erschwert sein kann.

Remission, Persistenz und Progression

Insgesamt konnten wir von 135 Patientinnen in 24.4% eine Remission der jeweiligen Läsion beobachten, in 10.4% eine Teilremission von CIN 3 zu CIN 1 und CIN 2, in 56.3% persistierte die Läsion und in 8.9% fand eine Progression statt (87). Da sich CIN 1, CIN 2 und CIN 3 Läsionen hinsichtlich ihres Regressionsmusters unterscheiden, werteten wir die Entwicklung der jeweiligen Läsionen einzeln aus (87).

In der unserer Arbeit vorausgehenden Studie von Henes et al., publiziert 2011, wiesen 40.0% ($n = 26$) aller Patientinnen postpartal eine Remission auf. In 4.6% ($n = 3$) der Fälle trat Teilremission von CIN 3 zu CIN 1/2 auf. Bei 26.2% ($n = 17$) wurde eine Persistenz der Befunde beobachtet. Bei 3.0% der Patientinnen wurde eine Progression beobachtet, davon in einem Fall (1.5%) von CIN 2 zu CIN 3 und in einem Fall (1.5%) zu einem Plattenepithelkarzinom (pT1a1, G2) gefunden, hier fand jedoch die Behandlung durch Versäumnisse der Patientin erheblich verzögert statt (68). Obwohl das Patientengut aus dieser Studie in unserer Arbeit mit ausgewertet wurde, unterscheiden sich die Remissions-, Persistenz- und Progressionsraten. In unserer Studie konnten wir 135 Patientinnen in die endgültige Auswertung der Remissions- Persistenz- und Progressionsraten einschließen, Henes et al. berichteten über 65 Patientinnen, von denen 13 (20.0%) zum Zeitpunkt der Auswertung noch schwanger waren, und von vier Patientinnen (6.2%), von denen keine postpartalen Daten vorlagen (68). Somit wird deutlich, dass es durch die jeweils kleinen Gruppengrößen schnell zu Veränderungen kommen kann (87). Wichtig ist, dass sich der Anteil der Patientinnen, bei welchen eine Progression zu einem invasiven Karzinom erfolgte, nicht änderte. So beobachteten Henes et al. in 1.5% der Fälle ($n = 1$) Progression zum invasiven Karzinom (68). In dieser Arbeit kam ein weiterer Fall hinzu, sodass hier ebenfalls in 1.5% der Fälle ($n = 2$) Progression zum invasiven Karzinom erfolgte. Auf diese Fälle wird im Folgenden nochmals im Detail eingegangen.

Bei Patientinnen mit CIN 1 oder PAPIIID / PAPIIID1 in der Schwangerschaft konnten wir in 37.1% ($n = 13$) eine Remission beobachten, in 54.3% ($n = 19$) Persistenz und in 8.6% ($n = 3$) Progression zu CIN 3 (87). Ähnlich zu unseren Ergebnissen berichten Paraskevaidis et al. von Remission bei CIN 1 in 35.9%, Persistenz in 59.0% und Progression zu CIN 2 oder CIN 3 in 5.1% (75). Dagegen berichten andere Autoren über Regression von CIN 1 in 62%, Persistenz in 32% und Progression zu CIN 2 oder CIN 3 in 6% (73) beziehungsweise Regression von CIN 1 in 69%, Persistenz in 16.6% und Progression zu CIN 2 oder CIN 3 in 14.3% (94). In unserer Studie gab es in keinem Fall Progression von CIN 1 zu einem invasiven Karzinom. Bei Patientinnen mit CIN 2 oder PAPIIID2 konnten wir in 35.3% ($n = 6$) eine Remission, in 23.5% ($n = 4$) Persistenz und in 41.2%

($n = 7$) Progression zu CIN 3 beobachten (87). Bezüglich des Regressionsmusters von CIN 2 in der Schwangerschaft gibt es wenig Daten, da zumeist CIN 2 und CIN 3 zusammen betrachtet werden. Die in Deutschland gebräuchliche histologische Einteilung ermöglicht hier eine Differenzierung. Diese ist aufgrund des unterschiedlichen Regressionsmusters von CIN 2 und CIN 3 Läsionen sinnvoll. Dennoch wird über eine geringe Reproduzierbarkeit und eine niedrige Inter- und Intraraterreliabilität von CIN 2-Diagnosen berichtet (47, 119). Hong et al. ermittelten eine Remission von CIN 2 in 27.7%, Teilremission in 17.0%, Persistenz in 19.1% und Progression zu CIN 3 in 36.2% (78). Sie beobachteten also eine höhere Progressionsrate, weniger Persistenz und in der Summe mehr Teilremission und Remission. Yost et al. berichten über Remission und Teilremission in 68%, Persistenz in 25% und Progression zu CIN 3 in 7% (76). In unserem Kollektiv konnte eine niedrigere Regressionsrate beobachtet werden. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass durch die Änderung der Münchner Nomenklatur Patientinnen mit PAPIIID bis 2014 zusammenfassend in der Gruppe CIN 1 / PAPIIID analysiert wurden und nur Patientinnen mit histologisch gesicherter CIN 2 oder PAPIIID2 seit Einführung der Münchner Nomenklatur III in dieser Gruppe aufgeführt wurden. Wichtig ist jedoch, dass sich keine dieser Läsionen während der Schwangerschaft zu einem invasiven Karzinom entwickelte, sodass das abwartende Verhalten unter regelmäßigen Kontrollen während der Schwangerschaft in diesen Fällen sehr sicher scheint. In jedem Fall ist eine postpartale Vorstellung unbedingt nötig. Bei 78 Patientinnen wurde in der Schwangerschaft eine CIN 3 oder PAPIV diagnostiziert, davon wurden bei 70 Patientinnen (89.7%) Biopsien entnommen. Bei unauffälliger oder nicht durchgeführter Biopsie wurde nach zytologischem Befund eingeteilt. In 15.4% erfolgte eine Remission der Läsion, in 17.9% erfolgte eine Teilremission zu CIN 1 oder CIN 2, in 64.1% persistierte die Läsion postpartal und in 2.6% erfolgte eine Progression zu einem invasiven Karzinom. Hier wurde in einem Fall ein mikroinvasives (pT1a1) und in einem Fall ein makroinvasives Plattenepithelkarzinom (pT1b1) diagnostiziert (87). In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Angaben bezüglich Regression, Persistenz und Progression von CIN 3 Läsionen. Hong et al. beschreiben explizit die Entwicklung von CIN 3 Läsionen und konnten in 26.5% eine Remission, in 7.1% eine

Teilremission, in 63.7% Persistenz und in 2.7% Progression beobachten. Bei drei Patientinnen mit einer Progression ergab sich in einem Fall ein Plattenepithelkarzinom im Stadium pT1b1 und in zwei Fällen pT1a1 (78). Diese Zahlen sind vergleichbar mit unseren, wir konnten weniger Totalremission beobachten, aber ähnliche Persistenz- und Progressionsraten. Ähnliche Daten finden sich bei Paraskevidis et al., welche eine Remission in 25%, Teilremission in 23.1%, Persistenz in 50% und Progression zu mikroinvasiven Karzinomen in 1.9% beobachteten (75), Serati et al. beschreiben vergleichbare Zahlen, jedoch beobachteten sie in keinem Fall eine Progression (94). Kaplan et al. beobachteten in keinem Fall eine Remission von HSIL, die Läsion persistierte in 89.3% und in 10.7% erfolgte Progression zu einem mikroinvasiven Karzinom (73). Copolillo et al. beschreiben eine Remission oder Teilremission von HSIL in 17.3%, Persistenz in 72.4% und Progression in 10.3%. Hier wurde bei vier Patientinnen mit einer Progression in einem Fall ein invasives Karzinom und in drei Fällen ein mikroinvasives Karzinom diagnostiziert (77). Es werden andererseits auch sehr hohe Remissionsraten von HSIL berichtet. Beispielsweise konnten Vlahos et al. in 61.5% Remission oder Teilremission beobachten und nur in 38.5% Persistenz (95), Fader et al. berichten sogar über Remission in 53%, Teilremission in 16% und nur in 31% Persistenz (67), ähnlich dazu beschreiben Yost et al. eine Remissions- und Teilremissionsrate bei CIN 3 von 70% und Persistenz in 30% (76). In keiner dieser Arbeiten wird eine Progression von HSIL in der Schwangerschaft beschrieben. Es wird deutlich, dass der Verlauf von Patientinnen mit CIN 3 Läsionen in verschiedenen Studien unterschiedlich beschrieben wird. Dies kann auf unterschiedliche Ursachen zurückzuführen sein. Je nach Arbeit unterschied sich die Nomenklatur, einige Autoren betrachteten die Entwicklung von HSIL, andere die von CIN 3. Außerdem bestanden Unterschiede hinsichtlich der Diagnostik. In manchen Fällen wurde nur ein Pap-Abstrich durchgeführt, in anderen Fällen auch eine Biopsie während der Schwangerschaft. Zudem muss beachtet werden, dass es sich bei allen Studien um retrospektive Analysen handelt und immer nur kleine Stichprobengrößen gegeben waren, was auch zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann (87). In zwei Fällen wurde in unserem Kollektiv während der Schwangerschaft ein ACIS diagnostiziert, in beiden Fällen erfolgte LEEP-

Exzision postpartal und die vorbeschriebene Läsion konnte in diesen Fällen nicht im Exzidat nachgewiesen werden. In einem Fall wurde in der Schwangerschaft ein ACIS diagnostiziert. Da eine Invasion in diesem Fall nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, wurde die Patientin noch in der Schwangerschaft behandelt. Da das zytologische Ergebnis PAPIII keinem eindeutigen histologischen Korrelat zugeordnet werden kann, entschieden wir uns dafür, diese Patientinnen bei unauffälliger oder nicht erfolgter Histologie nicht in die Gesamtauswertung der Remissions- Persistenz- und Progressionsraten einzuschließen. Die Fälle werden in einem gesonderten Kapitel deskriptiv ausgewertet. Hierbei konnten wir eine Remission des Befundes in vier Fällen beobachten, in zwei Fällen ergab sich postpartal eine CIN 1 und in einem Fall eine CIN 3, diese wurde aufgrund von PAPIVa erkannt und auch behandelt. Da bei Patientinnen mit PAPIII, PAPIII-p oder PAPIII-g ein Karzinom zytologisch nicht ausgeschlossen werden kann, ist es wichtig, diese Patientinnen während und nach der Schwangerschaft zu betreuen und gegebenenfalls zu therapieren. Laut aktuellem Abklärungsalgorithmus soll in allen Fällen bei PAPIII-p und PAPIII-g eine Abklärungskolposkopie innerhalb von drei Monaten erfolgen (120). Bei allen Patientinnen erfolgten während der Schwangerschaft kolposkopische und zytologische Kontrollen. In keinem dieser Fälle wurde während oder nach der Schwangerschaft ein invasives Karzinom diagnostiziert.

Progression zum invasiven Karzinom

In einem Fall kam es zu einer Progression zu einem makroinvasiven Plattenepithelkarzinom. Dieser Fall ist von besonderer Bedeutung, da sich die Progression nicht durch eine verzögerte postpartale Kontrolle oder nicht wahrgenommene Kontrolluntersuchungen in der Schwangerschaft erklären lässt. Die 34-jährige Patientin stellte sich mit erstmaligem PAPIVa-p in der 17+4 SSW vor. Es wurde eine CIN 3 und VIN 3 diagnostiziert. Die VIN 3 wurde in der 25. SSW lokal exzidiert. Es bestand zu keinem Zeitpunkt während der Schwangerschaft der kolposkopische, zytologische oder histologische Verdacht auf Invasion. Neun Wochen postpartal stellte sich die Patientin zur Kontrolle vor. Zu diesem Zeitpunkt wurde kolposkopisch bei T1 eine derbe vordere Muttermundslippe mit Essigsäurereaktion und Kontaktblutungen sowie eine nicht beurteilbare Jodreaktion

beschrieben. Zytologisch bestand zu diesem Zeitpunkt jedoch nach wie vor PAPIVa-p und in den zwei entnommenen Biopsien wurde CIN 2 und CIN 3 diagnostiziert. Es wurde umgehend eine Therapie eingeleitet, welche zwölf Wochen postpartal durchgeführt wurde. Hier zeigte sich im Exzidat ein nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom, pT1b1, G3 (87). Die Läsion wurde zunächst nicht im Gesunden entfernt und es folgte eine Large-Konisation bei dem Wunsch der Patientin nach einem fertilitätserhaltenden Vorgehen.

Trotz der regelmäßigen Kontrollen bei der Patientin, welche während der Schwangerschaft nie den Verdacht auf Invasion ergaben, erfolgte hier eine Progression zu einem Plattenepithelkarzinom. Bei der Kontrolle postpartal bestand kolposkopisch der Verdacht auf Invasion, der sich zytologisch und histologisch nicht bestätigen ließ. Die histologische Beurteilung dieser Biopsien ergab CIN 2 und CIN 3. Um beurteilen zu können, ob unter Kenntnis des später diagnostizierten Plattenepithelkarzinoms die Beurteilung der Biopsien anders ausgefallen wäre, wurden diese im Rahmen dieser Studie erneut beurteilt. Auch hier ergab sich histologisch kein Anhalt für Malignität und es wurde eine CIN 1 und CIN 3 diagnostiziert. Auch die Bilder der kolposkopischen Untersuchungen während und nach der Schwangerschaft wurden nochmals beurteilt. Auch hier ergaben sich nachträglich keine Änderungen der vorbeschriebenen Befund. Es bleibt unklar, aus welchem Grund bei der Patientin eine solch schnelle Progression zu einem makroinvasiven Zervixkarzinom stattfand (87). Für immunsupprimierte Frauen besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von CIN 3+ (121-123). Eine weitere Arbeit zeigt auf, dass immunsupprimierte, HPV-positive Frauen ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von VIN 3+ und CIN 3+ aufweisen. Hier konnte gezeigt werden, dass unter diesen Frauen kombinierte VIN- und CIN-Läsionen häufiger auftraten als bei gesunden Patientinnen (124). Durch das gleichzeitige Vorliegen einer VIN 3 in graviditate ergab sich die Vermutung, dass bei der Patientin eine immunologische Schwäche vorliegen könnte, welche auch die Progression der CIN 3 begünstigte. Durch die Patientin wurde keine Vorerkrankung angegeben, insbesondere keine Immunsuppression (87). Die Patientin gab außerdem an, aktuell nicht zu rauchen. Das Vorliegen einer hochmalignen Läsion mit dem Grading G3 kann einen weiteren Faktor für die schnelle

Progression darstellen (87). In der Literatur werden erhöhte Kolposkopie-Fehler-raten für die Erfassung von CIN 3+-Läsionen bei Frauen mit T3, unauffälliger Zytologie und hrHPV-Nachweis beschrieben (125). In diesen Fällen steigt die Wahrscheinlichkeit, ein tief endozervikal liegendes Plattenepithelkarzinom nicht erfassen zu können. Bei nicht schwangeren Frauen mit T3 ist eine endozervikale Kürettage in bestimmten Fällen indiziert. Fällt diese negativ aus, ist das Vorliegen einer tief-endozervikalen hochgradigen Dysplasie jedoch nicht vollständig ausgeschlossen, das Risiko hierfür steigt mit einem höherem Alter der Patientin (47). Bei der beschriebenen Patientin lag jedoch zum Zeitpunkt der postpartalen Kolposkopie eine T1 vor, somit bestand auch postpartal keine Indikation für eine endozervikale Kürettage (87). Bei einem von endozervikal einwachsendem Karzinom könnte die Diagnosestellung anhand von Kolposkopie, Zytologie und Biopsie erschwert sein (87). Die von den Untersucher:innen bei der postpartalen Kolposkopie beschriebene derbe vordere Muttermundlippe mit Kontaktblutungen suggeriert das Vorliegen eines invasiven Karzinoms. Dieses konnte jedoch trotz Probeentnahme an dieser Stelle und eines Pap-Abstriches unter kolposkopischer Sicht zunächst nicht bestätigt werden (87). Die Therapie mittels LEEP-Exzision zur endgültigen Abklärung der Läsion wurde umgehend eingeleitet. Es bestand bei der Patientin ein ausdrücklicher Wunsch nach fertilitätserhaltendem Vorgehen. Laut der aktuellen Leitlinie kann bei Zervixkarzinomen im Stadium pT1b1 ohne zusätzliche Risikofaktoren bei bestehendem Kinderwunsch primär ein fertilitätserhaltendes Vorgehen mit sekundärer Hysterektomie gewählt werden (14). Dieses war in dieser Situation aufgrund eines erhöhten Rezidivrisikos bei pT1b1 und G3 nicht leitliniengerecht. Trotz ausführlicher Beratung entschied sich die Patientin gegen eine unmittelbare Hysterektomie.

Hong et al. beschreiben in ihrer Arbeit einen Fall einer Progression von CIN 3 zu einem Plattenepithelkarzinom im Stadium pT1b1, hier wird jedoch nicht im Detail auf den Verlauf der Behandlung dieser Patientin eingegangen (78). In anderen Arbeiten werden Progressionen zu mikroinvasiven Karzinomen berichtet (73, 75), Copolillo et al. berichten zwar von einer Progression zu einem makroinvasiven Karzinom, auch hier wird jedoch kein genaues Tumorstadium oder ein detaillierter Verlauf berichtet (77).

Aufgrund des retrospektiven Studiencharakters fällt es schwer, Aussagen zu treffen, welche Gründe dazu geführt haben, dass die Progression erst bei Exzision diagnostiziert wurde oder warum sie so schnell erfolgte. Dieser Fall macht jedoch deutlich, dass die zeitnahe postpartale Vorstellung bei Diagnose einer CIN 3 in der Schwangerschaft unerlässlich ist und dass die leitliniengerechte Therapie unverzüglich erfolgen sollte (87). Dadurch konnte in diesem Fall eine weitere Progression des Karzinoms vermieden werden und die Diagnose erfolgte noch im lokal begrenzten Stadium.

In einem weiteren Fall erfolgte eine Progression zu einem invasiven Karzinom. Es erfolgte Vorstellung mit PAPIVa von extern. Da die Patientin an ausgeprägter Adipositas permagna litt, konnte die Kolposkopie in der Schwangerschaft nur sehr eingeschränkt erfolgen. Während der Entbindung per Sectio erfolgte eine Biopsie in Narkose, welche CIN 2 ergab. In diesem Fall (Plattenepithelkarzinom der Cervix pT1a1, G2) erfolgte die Wiedervorstellung und LEEP-Exzision trotz dringlicher Empfehlung erst acht Monate postpartal. Auch an diesem Fall wird deutlich, wie wichtig die zeitnahe postpartale Vorstellung und Behandlung einer hochgradigen Dysplasie ist. In diesem Fall kann die Progression durch nicht wahrgenommene postpartale Kontrollen und die lange Verzögerung der Behandlung erklärt werden (87).

Ordinale Regression

In keinem Fall war das Vorliegen der zervikalen Dysplasie der ausschlaggebende Grund, eine Sectio durchzuführen (87). In einem Fall mit bekanntem invasivem Karzinom wurde per Sectio entbunden. In den Jahren 2008 bis 2018 lag die Rate an per Sectio entbundenen Kindern zwischen 29.1% und 32.2%, im Durchschnitt bei 31.1% (126). In unserem Kollektiv lag die Rate an Kaiserschnitten bei 29.6% und ist somit eher unterdurchschnittlich.

Bezüglich des Einflusses des Entbindungsmodus auf Regression der Läsion besteht Uneinigkeit. Einige Autoren berichten über höhere Regressionsraten von CIN bei Frauen nach vaginaler Geburt (74, 75), während in anderen Studien kein Einfluss nachgewiesen werden kann (76, 78, 127). Kaneshiro et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss des Geburtsmodus auf Remission, Persistenz und Progression der CIN und differenzierten auch zwischen Sectio mit Wehentätigkeit

und ohne Wehentätigkeit. Sie konnten in keinem Fall einen signifikanten Unterschied feststellen (127).

In unserer Studie wurde der Einfluss des Entbindungsmodus auf das postpartale Outcome mittels ordinal logistischer Regression ermittelt. Wir konnten einen schwachen Einfluss des Geburtsmodus auf die Wahrscheinlichkeit einer Remission ermitteln, jedoch konnten dadurch nur 7.2% der Varianz erklärt werden. Das Alter allein und auch der Ausgangspunkt hatten keine signifikanten Auswirkungen. Betrachtete man die Anzahl vorangegangener Geburten und ihren Einfluss auf Remission, Persistenz und Progression der Läsionen konnten wir feststellen, dass lediglich die Unterscheidung zwischen Erstgebärender und Mehrgebärender einen Unterschied ergab, nicht aber die Anzahl der erfolgten Geburten. So hatte eine Erstgebärende gegenüber einer Dritt- oder Mehrgebärenden eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Entwicklung in Richtung der Remission, nicht jedoch die Zweitgebärende gegenüber der Dritt- und Mehrgebärenden. Betrachteten wir Erstgebärende und Mehrgebärende, ergab sich eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit der Erstgebärenden für eine Entwicklung in Richtung der Remission. Eine Erklärung für dieses Ergebnis könnte sein, dass der verlängerte Geburtsvorgang und der damit längere Einfluss auf die Zervix während der Geburt eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Remission bewirkt. In der Literatur finden sich zudem Arbeiten, welche ein erhöhtes Risiko für Zervixkarzinome mit steigender Geburtenzahl angeben (128, 129).

Bei der Analyse mehrerer Einflussfaktoren gleichzeitig ergab sich ebenfalls ein signifikanter Einfluss des Geburtsmodus auf die Entwicklung der Läsion. Wurden Geburtsmodus und Parität betrachtet, konnten wir für die Frauen mit vaginaler Geburt eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Remission ermitteln. Für dieses Modell ergab sich $R^2 = 0.102$, es konnten also 10.2% der Varianz erklärt werden. Der festgestellte Einfluss des Geburtsmodus und der Parität auf den Verlauf der Dysplasie war gering und es konnten nur maximal 10.2% der Varianz durch die Modelle erklärt werden. Somit gibt es noch weitere Einflussfaktoren, welche in unsere Studie nicht erhoben und ausgewertet werden konnten (87). Es wird deutlich, dass im ausgewerteten Kollektiv zwar ein statistisch signifikanter Einfluss verschiedener Faktoren auf die Wahrscheinlichkeit einer Remission messbar ist,

das Ergebnis jedoch nicht im Einzelnen auf die Prognose einer betroffenen Patientin übertragen werden kann. Zudem bestehen auch hier jeweils kleine Gruppengrößen, was zu statistischen Verzerrungen führen kann (87). Wichtig ist, dass in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, dass aufgrund einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie keine Indikation zu einer Entbindung mittels Sectio besteht. Auch wenn die positiven Auswirkungen einer vaginalen Geburt auf die Wahrscheinlichkeit der Remission einer CIN nur gering sind und viele weitere Einflussfaktoren vorliegen, welche in dieser Arbeit nicht ausgewertet wurden, so lässt sich sagen, dass keine negativen Effekte einer vaginalen Geburt ermittelt werden konnten (87). Lediglich das Vorliegen eines invasiven Karzinoms stellt eine Kontraindikation für eine vaginale Entbindung dar (79).

Humanes Papillomavirus

Auch der HPV-Status wurde in unserer Studie ausgewertet. Es lagen jedoch nur bei 64 von 142 Patientinnen (45.1%) Angaben zu hrHPV und bei 52 Patientinnen Angaben zu IrHPV vor (87). 84.4% ($n = 54$) der Patientinnen mit Angaben zum HPV-Status waren hrHPV-positiv. Aufgrund des geringen Anteils der Daten lassen sich hier nur schwer Aussagen für das gesamte Kollektiv treffen. In unserem Kollektiv handelte es sich um überwiegend junge Frauen, im *Mittel* 31.1 Jahre alt. Frauen, bei denen uns Angaben zum HPV-Status vorlagen, waren im *Mittel* 31.2 Jahre alt. Frauen <30 Jahren weisen in Deutschland die höchste Prävalenz an HPV-Infektionen auf (36), jedoch heilen 80-90% der Infektionen innerhalb von zwei Jahren spontan ab (16, 26). Die niedrige Rate an Informationen zum HPV-Status in unserem Kollektiv ist dadurch zu erklären, dass HPV-Diagnostik im Zeitraum unserer Studie nicht Teil des Primärscreenings war (55), seit 2020 wird eine zytologische und virologische Co-Testung für Frauen ab 35 Jahren angeboten (47). Ein großer Teil unseres Kollektivs lag außerhalb der Zielgruppe, in der HPV-Diagnostik zum Primärscreening sinnvoll ist. Zudem wird bei Befunden der Gruppen PAPIVa eine direkte Abklärungskolposkopie und histologische Klärung empfohlen, unabhängig vom HPV-Status (siehe **Tabelle 2** und **Tabelle 3**). In unserem Kollektiv stellten sich 54.2% ($n = 77$) der Patientinnen mit einer Zytologie \geq PAPIVa vor, bei den Patientinnen mit Informationen zum HPV-Status hatten 62.5% ($n = 40$) einen zytologischen Befund \leq PAPIIID2. Zusammenfassend lässt

sich feststellen, dass HPV Infektionen eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von zervikalen Dysplasien und Zervixkarzinomen spielen. In unserem Kollektiv fällt die Auswertung des HPV-Status jedoch aufgrund einer großen Zahl von fehlenden Daten schwer. Für zukünftige Arbeiten zu diesem Thema wären eine Erhebung und Auswertung der HPV-Infektionen bei Schwangeren interessant.

Verdacht auf Invasion in der Schwangerschaft: Fall 1

Bei dieser Patientin wurde in der 16. SSW ein Plattenepithelkarzinom der Zervix, Stadium *FIGO IIa, pT2a (5 cm) pN0 (0/28), M0, L1, V1, R0, Grading G3*, diagnostiziert (87). Sie hatte in den drei letzten Jahren keinen Pap-Abstrich in Anspruch genommen. In der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom wird bei Plattenepithelkarzinomen der Zervix im FIGO Stadium IB und IIA empfohlen, bei Erstdiagnose vor der 16. SSW einen Schwangerschaftsabbruch durchzuführen und mit der Therapie zu beginnen. Danach kann auch ein Abwarten der Lungenreife in Erwägung gezogen werden, mit potenzieller neoadjuvanter Chemotherapie ab dem zweiten Trimenon (14, 79). Da bei der Patientin das Sicherheitsbedürfnis im Vordergrund stand, wurde die radikale Hysterektomie nach Wertheim mit Sectio parva, ohne Adnexektomie und radikale pelvine und paraaortale Lymphonodektomie beschlossen. Dieses Vorgehen war so auch in der damals gültigen Leitlinie beschrieben (130). Außerdem wurde die Empfehlung zu einer adjuvanten Radiochemotherapie ausgesprochen. Dieses Vorgehen war ebenfalls leitliniengerecht, da mehrere Risikofaktoren bei der Patientin bestanden (Tumor > 4 cm, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, exzessive proliferative Aktivität mit Grading G3) (14, 130). Bis zum Ende der Datenerfassung war bei der Patientin kein Rezidiv aufgetreten.

Verdacht auf Invasion in der Schwangerschaft: Fall 2

Die Patientin stellte sich in der 7+1 SSW mit PAPV und V.a. Adenokarzinom der Zervix vor. Kolposkopisch bestand der Verdacht auf Invasion, in den Biopsien bei Erstvorstellung konnte aufgrund der oberflächlichen Lage und Quetschartefakte kein invasives Wachstum bewiesen werden. Da ein konkreter Verdacht auf Invasion nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde die Empfehlung zur LEEP-Exzision während der Schwangerschaft ausgesprochen (87). Im Falle eines

ACIS sollte die Indikation zur Exzision großzügig gestellt werden, da es oftmals nicht sicher möglich ist, eine Invasion auszuschließen (47). Da Adenokarzinome, adenosquamöse Karzinome und Plattenepithelkarzinome im Gegensatz zu kleinzelligen Karzinomen eine ähnliche Prognose aufweisen, unterscheidet sich hier das Vorgehen nicht wesentlich (8). Beim mikroinvasiven Karzinom in der Schwangerschaft wird, trotz unklarer Datenlage bei Diagnose vor der 14. SSW eine Exzision empfohlen, diese ist jedoch mit hohen Risiken wie Abort, Blutungen und Frühgeburtlichkeit verbunden (8, 79). Eine israelische Studie berichtet über LEEP in der Schwangerschaft vor der 15. SSW bei 43 Schwangeren, in keinem dieser Fälle kam es zu schweren Blutungen, 91.9% ($n = 34$) der Kinder wurden termingerecht geboren, in 5.4% ($n = 2$) erfolgte eine Frühgeburt und in 2.7% ($n = 1$) erfolgte eine missed abortion (86). In unserem Fall erfolgte die LEEP-Exzision und tiefe endozervikale Nachresektion in der 9.SSW, eine Re-Exzision mit TMMV und Cerclage erfolgten in der 13.SSW. Es bestand kein Anhalt für Invasion. Um die endgültige Diagnose zügig stellen zu können und die Behandlung nicht weiter hinauszuzögern wurde in der 38+4 SSW die Geburt eingeleitet. Bei Frauen mit ACIS und abgeschlossener Familienplanung wird zunächst eine definitive histologische Abklärung der Läsion mittels Exzision empfohlen, die definitive Behandlung sollte dann mittels Hysterektomie erfolgen. Bei ACIS kann es zu einer diskontinuierlichen Ausbreitung der Läsion kommen, weswegen eine R0-Resektion oftmals schwierig zu beurteilen sein kann. Dennoch kann bei Frauen, die einen aktuellen Kinderwunsch haben, die Behandlung des ACIS zunächst mittels Exzision erfolgen, die R0 Resektion sollte angestrebt werden und regelmäßige Kontrollen sind unerlässlich (47). Da die Patientin ihre Familienplanung abgeschlossen hatte, erfolgte die definitive Behandlung mittels Hysterektomie. In diesem Fall wurde die Indikation zur Exzision noch in der Schwangerschaft zu Recht gestellt, da eine Invasion nicht ausgeschlossen werden konnte und das zytologische und kolposkopische Bild einen begründeten Verdacht auf Invasion ergaben. Die Eingriffe erfolgten ohne große Komplikationen und ein gesundes Kind wurde nach Abschluss der Frühgeburtlichkeit entbunden (87).

Verdacht auf Invasion in der Schwangerschaft: Fall 3

Bei der Patientin wurde in der 24. SSW bei PAPV-p ein mäßiggradig differenziertes, gering verhornendes Plattenepithelkarzinom, Graduierung G2 mit assoziierter CIN 3 diagnostiziert (87). Kolposkopisch waren deutliche Zeichen einer Invasion zu sehen und die Essigreaktion war nicht beurteilbar. Es erfolgte eine Lungenreifeinduktion. In der Narkoseuntersuchung ergab sich zunächst das FIGO Stadium IIB (87). Die Diagnose von solch fortgeschrittenen Karzinomen in der Schwangerschaft ist äußerst selten, von allen in der Schwangerschaft diagnostizierten Zervixkarzinomen sind nur 11-20% FIGO II, und nur 3-8% FIGO III (79). Aufgrund der Erstdiagnose am Ende des zweiten Trimenons entschied sich die Patientin gemeinsam mit den behandelnden Ärzten nach Vorstellung im Tumorboard, eine neoadjuvante Chemotherapie durchzuführen. Dieses Vorgehen wird so auch in den aktuellen Leitlinien und anderer Literatur beschrieben (8, 14). Eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel wurde unter engmaschigem, fetalen Monitoring begonnen. Es existieren einige Fallbeschreibungen und Metaanalysen die für Neugeborene, welche im zweiten und dritten Trimenon einer Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin und teilweise zusätzlich Paclitaxel ausgesetzt waren, eine gesunde Entwicklung beschreiben (8, 131, 132). Für Carboplatin und Paclitaxel existieren deutlich weniger Fallbeschreibungen als für Cisplatin. Song et al. beschreiben in ihrer Metaanalyse 88 Frauen mit neoadjuvanter Chemotherapie in der Schwangerschaft, 86 davon wurden mit Cisplatin und zwei mit Carboplatin behandelt. In 17 Fällen wurde Cisplatin mit Paclitaxel und in einem Fall Carboplatin mit Paclitaxel kombiniert. Generell wurde die Chemotherapie in der Schwangerschaft gut toleriert, in einigen Fällen traten jedoch maternale Nebenwirkungen wie Thrombopenie, Anämie, Neutropenie oder Übelkeit auf. Alle Kinder waren im Verlauf gesund. In einem Fall wurde mit fünf Jahren ein retroperitoneales embryonales Rhabdomyosarkom und in einem Fall eine akute Myeloische Leukämie beobachtet, ein klarer Zusammenhang zur erfolgten Chemotherapie der Mutter konnte hier jedoch nicht bewiesen werden und behielt spekulativen Charakter. 97.6% der Kinder waren eine Frühgeburt (132). Mir et al. berichten über sieben Patientinnen, die mit Carboplatin in der Schwangerschaft behandelt wurden, davon drei in Kombination mit Paclitaxel. Die Neugeborenen

zeigten keine Fehlbildungen und waren gesund (131). Cisplatin und Carboplatin scheinen sich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit nicht zu unterscheiden (133). Der Versuch der Behandlung der Patientin mit neoadjuvanter Chemotherapie erfolgte stets unter engmaschigen fetalen und maternalen Kontrollen. Der Tumor zeigte sich unter Chemotherapie nicht wesentlich rückläufig, was dazu führte, dass die Entbindung zeitnah angestrebt wurde, um die endgültige Behandlung nicht weiter zu verzögern. Die beschriebenen Komplikationen des neugeborenen Kindes sind auf die Frühgeburt in der 31+5 SSW zurückzuführen und stehen nicht in direktem kausalem Zusammenhang mit der maternalen Chemotherapie. Um eine Exposition des Neugeborenen mit Chemotherapeutika zu vermeiden, sollte auf das Stillen verzichtet werden (134). Postpartal wurde der Tumor der Mutter zunächst als operabel eingeordnet. Es zeigte sich bei einer geplanten Wertheim-OP jedoch ein inoperabler Befund. Es erfolgte zunächst eine Radiochemotherapie und im Verlauf eine palliative Chemotherapie. Die Patientin wurde zur palliativen Versorgung in ein externes Krankenhaus verlegt. Morice et al. kommen in ihrer Metaanalyse zu dem Schluss, dass eine Schwangerschaft die Prognose von Plattenepithelkarzinomen nicht verschlechtert und daher Schwangere ein vergleichbares Outcome zu nicht Schwangeren haben. Dies rechtfertigt auch das Abwarten der Lungenreife (8). Auch andere Autoren gehen davon aus, dass die Prognose von Schwangeren und nicht Schwangeren vergleichbar ist sowie unabhängig davon, in welchem Trimester die Erstdiagnose erfolgte (14).

Die Behandlung von Schwangeren mit invasiven Karzinomen stellt für alle Beteiligten eine große Herausforderung dar. Wichtig ist, dass die Entscheidung über Therapie und Schwangerschaft immer in einem spezialisierten und interdisziplinären Team getroffen werden. Die Diagnose von Zervixkarzinomen in der Schwangerschaft ist selten. Die Vorgehensweise im Falle des Vorliegens eines invasiven Karzinoms ist in jedem Fall eine Einzelfallentscheidung unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien aber auch der Wünsche und Bedürfnisse der betroffenen Patientinnen (14, 87).

Fazit

Ziel dieser Studie war es, anhand der gewonnenen Daten ein abwartendes Verhalten bei Patientinnen mit zervikalen Dysplasien in der Schwangerschaft zu rechtfertigen. Dazu wurde der Verlauf von Patientinnen mit zervikalen Dysplasien in der Schwangerschaft untersucht. Um die Beratung von betroffenen Frauen zu erleichtern, wurden Daten zu Remission, Persistenz und Progression von zervikalen intraepithelialen Neoplasien generiert. Auch der Einfluss des Geburtsmodus auf den Verlauf von zervikalen Dysplasien wurde beleuchtet. Außerdem wurde die durchgeführte Diagnostik von zervikalen Dysplasien in der Schwangerschaft und postpartal ausgewertet. Die Behandlung von Schwangeren mit Zervixkarzinom wurde anhand von Einzelfallberichten vorgestellt. In dieser Arbeit wurde deutlich, dass im Falle von CIN in der Schwangerschaft ein abwartendes Verhalten sicher für Mutter und Kind ist. Auch hochgradige Dysplasien können während der Schwangerschaft unter engmaschigen und sorgfältigen kolposkopischen, zytologischen und ggf. histologischen Kontrollen in spezialisierten Dysplasieeinheiten oder -sprechstunden beobachtet werden. In diesen Fällen besteht keine Indikation für eine operative Therapie während der Schwangerschaft, welche mit hohen Risiken für Mutter und Kind vergesellschaftet ist und somit nur bei Patientinnen mit einem begründeten Verdacht auf Invasion erfolgen sollte. Eine Progression einer CIN 3 zu einem invasiven Karzinom während der Schwangerschaft ist extrem selten. Wichtig ist eine zuverlässige Diagnostik bei Erstvorstellung, um eine invasive Läsion auszuschließen. Die diagnostischen Methoden während der Schwangerschaft wurden in dieser Studie untersucht. In allen Fällen konnte die Diagnose mittels Kolposkopie, Zytologie und Histologie zuverlässig gestellt werden. Alle invasiven Karzinome oder der begründete Verdacht auf Invasion wurden bei Erstvorstellung zuverlässig diagnostiziert und keine Invasion wurde übersehen. Aufgrund der vorliegenden Daten besteht bei zervikalen Dysplasien keine Indikation für eine Entbindung mittels Sectio. Es konnte sogar eine leicht erhöhte Wahrscheinlichkeit der Remission bei vaginaler Geburt ermittelt werden. Entscheidend für die geburtshilfliche Beratung der betroffenen Patientinnen ist jedoch die Tatsache, dass eine spontane Geburt sicher ist und aufgrund einer zervikalen Dysplasie keine Sectio notwendig ist. Um den

Verlauf der Dysplasie während der Schwangerschaft genau zu beobachten und eine Progression frühzeitig zu erkennen, sind engmaschige und sorgfältige kolposkopische, zytologische und ggf. histologische Kontrolluntersuchungen unbedingt nötig. Unverzichtbar ist bei allen Patientinnen eine unmittelbare postpartale Vorstellung nach Abschluss des Wochenbetts. So können persistierende hochgradige Dysplasien umgehend behandelt werden und eine Progression durch Verzögerung der Therapie kann verhindert werden. Die Erstdiagnose von invasiven Karzinomen in der Schwangerschaft ist sehr selten und ist für alle beteiligten besonders herausfordernd. Die Vorgehensweise in diesen Fällen ist immer eine Einzelfallentscheidung und sollte in einem erfahrenen, interdisziplinären Team gemeinsam mit der betroffenen Familie geplant werden (87).

4.2 Limitationen

Eine Limitation dieser Studie besteht in ihrem retrospektiven Charakter. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv über einen Zeitraum von 10 Jahren. Von 229 Patientinnen konnten nur 142 in die endgültige Auswertung aufgenommen werden, die meisten Patientinnen wurden aufgrund von fehlender Wiedervorstellung ausgeschlossen. Ein weiteres Problem stellte die Änderung der Münchner Nomenklatur zur Klassifikation von Pap-Abstrichen in Deutschland dar. Diese erfolgte inmitten des Untersuchungszeitraumes im Juli 2014. Vor allem die Unterteilung der Gruppe PAPIIID in PAPIIID1 und PAPIIID2 erschwerte in unserer Studie die Vergleichbarkeit der jeweiligen Untersuchungsergebnisse untereinander sowie zwischen den korrelierenden histologischen und kolposkopischen Befunden. Wir entschieden uns dennoch, die überarbeitete Münchner Klassifikation III ab Juli 2014 zu verwenden und auszuwerten und unterschieden daher in der Auswertung an wichtigen Punkten zwischen Befunden vor und nach der Überarbeitung. Durch den retrospektiven Charakter der Studie konnte keine Verblindung stattfinden. Somit wussten beispielsweise die Patholog:innen in der Universitätsklinik Tübingen über Verdachtsdiagnosen bei der jeweiligen Patientin Bescheid und ein eventueller Bias kann nicht ausgeschlossen werden. Auch können Faktoren wie Interobservervariabilität bei allen Untersuchungen nicht ausgeschlossen werden. Dies entspricht jedoch auch der Realität im klinischen Alltag

und erlaubt, realitätsnahe Aussagen zu treffen. Trotz der oben genannten Punkte konnten im Rahmen dieser Arbeit ausreichend Daten generiert werden, um Aussagen hinsichtlich der Entwicklung von zervikalen intraepithelialen Neoplasien bei Schwangeren zu treffen. Unter Berücksichtigung ähnlicher Studien zu diesem Thema konnte ein vergleichsweise großes Patientinnenkollektiv über den Zeitraum der Schwangerschaft und im postpartalen Verlauf beobachtet werden.

5 Zusammenfassung

Abnorme Zytologiebefunde werden bei Schwangeren in bis zu 5% beobachtet. Das Management von CIN in der Schwangerschaft ist insofern besonders, als dass eine sofortige Therapie allein durch den Verdacht auf Invasion zu rechtfertigen ist. In allen anderen Fällen wird die Patientin im Verlauf engmaschig überwacht und bei Bedarf postpartal therapiert. Ziel dieser Arbeit war es, Daten zu Remission, Persistenz und Progression von CIN bei Schwangeren zu generieren, um ein abwartendes Verhalten zu rechtfertigen, die Diagnostik zu evaluieren und Aussagen zum Entbindungsmodus zu treffen. Daten 142 schwangerer Patientinnen mit V.a. CIN, die sich im Zeitraum von 2008 bis 2018 in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen vorstellten, wurden retrospektiv ausgewertet. Die Diagnostik erfolgte mittels Kolposkopie, Zytologie und gegebenenfalls Histologie. Zytologische Befunde wurden anhand der Münchner Nomenklatur II bzw. III eingeteilt. In der 16.-20. SSW wurden bei Auffälligkeiten Biopsien entnommen. Die Zytologie bei Erstvorstellung war in 7.0% PAPIII, in 38.7% PAPIIID, in 50.0% PAPIVa, in 2.8% PAPIVb und in 1.4% PAPV. Alle Fälle mit V.a. Invasion wurden bei Erstvorstellung erfasst. Kolposkopie und Zytologie bzw. Kolposkopie und Histologie stimmten bei Erstvorstellung in jeweils 74.5% und 64.0% überein. Die exakte Übereinstimmung von Zytologie und Histologie betrug 56.1%. In 24.4% wurde postpartal eine Remission der Läsion beobachtet, in 10.4% Teilremission, in 56.3% Persistenz und in 8.9% Progression. Im Fall von CIN 3 erfolgte in 15.4% eine Remission, in 17.9% Teilremission und in 64.1% persistierte die Läsion. In zwei Fällen (2.6%) kam es zu einer Progression zu einem Plattenepithelkarzinom, davon erfolgte in einem Fall (pT1a1, G2) die Vorstellung zur postpartalen Kontrolle trotz dringlicher Empfehlung erst acht Monate später. Es konnte eine leicht erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Remission bei vaginaler Geburt beobachtet werden. Ein abwartendes Verhalten im Falle einer CIN scheint für Mutter und Kind sicher zu sein. Besonders wichtig ist der Ausschluss einer Invasion in der Schwangerschaft sowie im Verlauf engmaschige kolposkopische, zytologische und gegebenenfalls histologische Kontrollen. Eine zeitige postpartale Vorstellung ist wichtig, um eine Behandlung insbesondere hochgradiger Läsionen nicht hinauszuzögern und so eine Progression zu verhindern. Eine spontane

Geburt ist im Falle einer CIN sicher, eine Sectio ist nicht indiziert. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Therapie in der Schwangerschaft mit allen Risiken für Mutter und Kind bei diagnostizierten CIN nicht notwendig erscheint (87).

6 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Daten zum durchschnittlichen Alter der Mutter bei Geburt nach der Geburtenfolge für 1. Kind, 2. Kind, 3. Kind und insgesamt 2018. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mutter-biologischesalter.html> [last access: 9.5.2020].
2. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):105-13.
3. Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer.* 2004;91(5):942-53.
4. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018 [Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=908_276&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=#collapse-group-0-4].
5. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019;12. Ausgabe.
6. Al-Halal H, Kezouh A, Abenhaim HA. Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: a population-based study on 8.8 million births. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(2):245-50.
7. Palle C, Bangsboll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(4):306-10.
8. Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet.* 2012;379(9815):558-69.
9. Kaminski PF, Lyon DS, Sorosky JI, Wheelock JB, Podczaski ES. Significance of atypical cervical cytology in pregnancy. *Am J Perinatol.* 1992;9(5-6):340-3.

10. Cheng X, Bian X, Lang J, Gai M, Liu X, Zhang J, et al. [Papanicolaou test in pregnancy]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2000;22(2):174-6.
11. Morimura Y, Fujimori K, Soeda S, Hashimoto T, Takano Y, Yamada H, et al. Cervical cytology during pregnancy--comparison with non-pregnant women and management of pregnant women with abnormal cytology. *Fukushima J Med Sci*. 2002;48(1):27-37.
12. Kühn W. [Colposcopy in the diagnosis of early cervical cancer]. *Pathologe*. 2011;32(6):497-504.
13. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12(2):186-92.
14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, [last access: 20.03.2020]
15. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121(3):621-32.
16. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.
17. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
18. zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology*. 1991;184(1):9-13.
19. Munoz N, Bosch FX. The causal link between HPV and cervical cancer and its implications for prevention of cervical cancer. *Bull Pan Am Health Organ*. 1996;30(4):362-77.
20. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer*. 1992;52(5):743-9.
21. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-65.
22. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(12):958-64.

23. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/26-34.
24. Grce M, Husnjak K, Bozikov J, Magdic L, Zlacki M, Lukac J, et al. Evaluation of genital human papillomavirus infections by polymerase chain reaction among Croatian women. *Anticancer Res*. 2001;21(1b):579-84.
25. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(6):1383-92.
26. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F55-70.
27. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(19):1478-88.
28. Fife KH, Katz BP, Roush J, Handy VD, Brown DR, Hansell R. Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(5):1487-93.
29. Origoni M, Salvatore S, Perino A, Cucinella G, Candiani M. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(6):851-60.
30. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789-99.
31. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-9.
32. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2632-9.
33. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kuhne-Heid R, Nindl I, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer*. 2000;89(6):529-34.
34. Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer

screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer*. 2003;88(10):1570-7.

35. Radde K, Gottschalk A, Bussas U, Schulein S, Schriefer D, Seifert U, et al. Invitation to cervical cancer screening does increase participation in Germany: Results from the MARZY study. *Int J Cancer*. 2016;139(5):1018-30.

36. Iftner T, Eberle S, Iftner A, Holz B, Banik N, Quint W, et al. Prevalence of low-risk and high-risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: an epidemiological observational study. *J Med Virol*. 2010;82(11):1928-39.

37. Hariri S, Unger ER, Sternberg M, Dunne EF, Swan D, Patel S, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health And Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *J Infect Dis*. 2011;204(4):566-73.

38. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *Jama*. 2007;297(8):813-9.

39. Ständige Impfkommission (STIKO). Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom August 2014. *Epidemiologisches Bulletin*. 2014;35:341-50.

40. AG HPV der Ständigen Impfkommission (STIKO). Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. *Epid Bull* 2018. 2018;26:233-50.

41. Deleré Y, Remschmidt C, Leuschner J, Schuster M, Fesenfeld M, Schneider A, et al. Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis*. 2014;14:87.

42. Rieck T FM, Wichmann O, Siedler A. Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance. *Epid Bull* 2020;32/33. 2020:9-27.

43. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370(9599):1609-21.

44. Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(8):597-604.

45. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 2002;89(2):191-9.
46. Reiner-Concin A. DFP - PAP-Abstrich. *Österreichische Ärztezeitung*, (Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Pathologie unter Mitarbeit der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie). 2011;7-2011:26-39.
47. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0, 2017, AWMF Registernummer: 015/027OL, <http://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom-praevention/> [last access: 10.03.2020].
48. Wagner D. Münchner Nomenklatur II für die gynäkologische Zytodiagnostik. *Acta Cytol* 1990;34:900-1.
49. Griesser H. MK, Jordan B., Kühn W., Neis K., Neumann H.H., Bollmann R., Pöschel B., Steiner M., Schenck U.,. Münchner Nomenklatur III. *Frauenarzt.* 2013;54 (2013)(Nr. 11):1024-10.
50. Bentley J. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(12):1188-202.
51. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):7-14.
52. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):829-46.
53. Michael CW, Esfahani FM. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagnostic cytopathology.* 1997;17(2):99-107.
54. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken, 2006.
55. AG Infektiologie und Infektimmunologie (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale. 2008;AWMF 015/027 (S2k).
56. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer.* 2001;84(6):796-801.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen,

Krebsfrüherkennungsrichtlinie KFE-RL, in der Fassung vom 18. Juni 2009 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 148a in Kraft getreten am 3. Oktober 2009 zuletzt geändert am 19. Juli 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.10.2018 B3, in Kraft getreten am 18.04.2019. 2018.

58. Geyer S, Jaunzeme J, Hillemanns P. Cervical cancer screening in Germany: group-specific participation rates in the state of Niedersachsen (Lower Saxony). A study with health insurance data. Arch Gynecol Obstet. 2015;291(3):623-9.

59. Bujan Rivera J, Klug SJ. Gebärmutterhalskrebscreening in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2018;61(12):1528-35.

60. Hillemanns P. Krebsfrüherkennung: Zervixkarzinom – Doppelter Paradigmenwechsel. Dtsch Arztebl International. 2016;113(7):A-282.

61. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol. 2012;120(1):166-72.

62. Giesecking F, Kühn, W., im Auftrag der AG-CPC, . Die aktuellen Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie 2015. gyn Praktische Gynäkologie 20, Sonderheft zur 23Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie,. 2015;2015(5):304-23.

63. Girardi F, Frey, T., Küppers, V., Menton, M., Quaas, J., Reich, O.,. Neue kolposkopische IFCPC-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011). Frauenarzt. 2012;53(11):1064-6.

64. Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie & Kolposkopie. Konsensempfehlungen der Kursleitertagung der Kursleiter der AGCPC zu einheitlichen Definitionen der kolposkopischen Nomenklatur [Available from: https://www.ag-cpc.de/wp-content/uploads/2018/07/Kursleitertagung_Konsensempfehlungen-4-180209-M-P-Essig.pdf [Abgerufen am 26.02.2021]].

65. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1995;62(1):31-6.

66. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado ML, Tancer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. Obstet Gynecol. 1993;81(6):915-8.

67. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(2):113.e1-6.

68. Henes M, Neis F, Rall K, Iftner T, Staebler A, Fehm T, et al. Abnormal cytology during pregnancy--a retrospective analysis of patients in a dysplasia clinic. *Anticancer Res.* 2013;33(2):711-5.
69. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. 726 p.
70. Nauth H. Gynäkologische Zytodiagnostik. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-19448>.
71. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1336-43.
72. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet.* 2001;358(9295):1782-3.
73. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer.* 2004;102(4):228-32.
74. Ahdoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, Tewari DS, Kurasaki T, DiSaia PJ, et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(6):1116-20.
75. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglou I, Zikopoulos K, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104(1):67-9.
76. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol.* 1999;93(3):359-62.
77. Coppolillo EF, HM DERV, Brizuela J, Eliseth MC, Barata A, Perazzi BE. High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(3):293-7.
78. Hong DK, Kim SA, Lim KT, Lee KH, Kim TJ, So KA. Clinical outcome of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: A 10-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;236:173-6.
79. Gonçalves CV, Duarte G, Costa JS, Marcolin AC, Bianchi MS, Dias D, et al. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(6):359-65.

80. Martin-Hirsch PP, Paraskeva E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(6):Cd001318.
81. 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*. 2006;367(9509):489-98.
82. Bruinsma FJ, Quinn MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*. 2011;118(9):1031-41.
83. Horn LC, Brambs CE, Opitz S, Ulrich UA, Höhn AK. [The 2019 FIGO classification for cervical carcinoma-what's new?]. *Pathologe*. 2019;40(6):629-35.
84. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(1):129-35.
85. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:22-36.
86. Siegler E, Lavie O, Amit A, Vaknin Z, Auslander R, Blumenfeld Z. Should the Risk of Invasive Cancer in Pregnancy and the Safety of Loop Electrosurgical Excision Procedure During the First 15 Weeks Change Our Practice? *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(4):299-303.
87. Freudenreich R, Weiss M, Engler T, Neis F, Henes M. Characterization and clinical management of abnormal cytology findings in pregnant women: a retrospective analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(6):2017-26.
88. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
89. Klug SJ, Taylor KJ, Scheidemann-Wesp U, Lautz D, Güther B, Potthoff P, et al. Participation in cervical cancer screening in Germany. *Prev Med*. 2010;51(5):431-2.
90. Schulmeyer CE, Stübs F, Gass P, Renner SK, Hartmann A, Strehl J, et al. Correlation between referral cytology and in-house colposcopy-guided cytology for detecting early cervical neoplasia. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(1):263-71.
91. Bishop JW, Hartinger JS, Pawlick GF. Time interval effect on repeat cervical smear results. *Acta Cytol*. 1997;41(2):269-76.
92. Panos JC, Jones BA, Mazzara PF. Usefulness of concurrent Papanicolaou smear at time of cervical biopsy. *Diagn Cytopathol*. 2001;25(4):270-3.

93. Koss LG. Pap prior to colposcopy. *Diagn Cytopathol.* 2002;26(6):405; author reply 6.
94. Serati M, Uccella S, Laterza RM, Salvatore S, Beretta P, Riva C, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(12):1296-300.
95. Vlahos G, Rodolakis A, Diakomanolis E, Stefanidis K, Haidopoulos D, Abela K, et al. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN(2-3)) in pregnant women. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;54(2):78-81.
96. Hong DG, Seong WJ, Kim SY, Lee YS, Cho YL. Prediction of high-grade squamous intraepithelial lesions using the modified Reid index. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(1):65-9.
97. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2006;108(2):264-72.
98. Weigert M, Sevelde P, Pokieser W, Weigl G, Schuller B. Histologische Korrelation von Portio-Biopsie und Konus in der klinischen Praxis: 2001–2008. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2009;69(03):A20.
99. Osmanovic F, Girardi F. Diagnose und Therapie der CIN in einem Standardkrankenhaus. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2009;69(05):P112.
100. Fan A, Wang C, Zhang L, Yan Y, Han C, Xue F. Diagnostic value of the 2011 International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Terminology in predicting cervical lesions. *Oncotarget.* 2018;9(10):9166-76.
101. Baum ME, Rader JS, Gibb RK, McAlister RP, Powell MA, Mutch DG, et al. Colposcopic accuracy of obstetrics and gynecology residents. *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):966-70.
102. Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol.* 2003;89(3):424-8.
103. Petousis S, Christidis P, Margioulas-Siarkou C, Sparangis N, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Discrepancy between colposcopy, punch biopsy and final histology of cone specimen: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(5):1271-5.
104. Tatiyachonwiphut M, Jaishuen A, Sangkarat S, Laiwejpithaya S, Wongtiraporn W, Inthasorn P, et al. Agreement between colposcopic diagnosis and cervical pathology: Siriraj hospital experience. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(1):423-6.
105. Massad LS, Jeronimo J, Katki HA, Schiffman M. The accuracy of colposcopic grading for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2009;13(3):137-44.

106. Anschau F, Guimarães Gonçalves MA. Discordance between cytology and biopsy histology of the cervix: what to consider and what to do. *Acta Cytol.* 2011;55(2):158-62.
107. Yeoh GP, Chan KW. The accuracy of Papanicolaou smear predictions: cytohistological correlation of 283 cases. *Hong Kong Med J.* 1997;3(4):373-6.
108. Aydogan Kirmizi D, Baser E, Demir Caltekin M, Onat T, Sahin S, Yalvac ES. Concordance of HPV, conventional smear, colposcopy, and conization results in cervical dysplasia. *Diagn Cytopathol.* 2021;49(1):132-9.
109. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, et al. Evaluation of cervical cytology. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 1999(5):1-6.
110. DiBonito L, Falconieri G, Tomasic G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S. Cervical cytopathology. An evaluation of its accuracy based on cytohistologic comparison. *Cancer.* 1993;72(10):3002-6.
111. Heatley MK, Bury JP. The correlation between the grade of dyskaryosis on cervical smear, grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) on punch biopsy and the final histological diagnosis on cone biopsies of the cervix. *Cytopathology.* 1998;9(2):93-9.
112. Müller K, Soergel P, Hillemanns P, Jentschke M. Accuracy of Colposcopically Guided Diagnostic Methods for the Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *GebFra - DGGG-Gesellschaftsausgaben.* 2016(01):182-7.
113. Barker B, Garcia F, Lozevski J, Warner J, Hatch K. The correlation between colposcopically directed cervical biopsy and loop electrosurgical excision procedure pathology and the effect of time on that agreement. *Gynecol Oncol.* 2001;82(1):22-6.
114. Zuchna C, Hager M, Tringler B, Georgouloupoulos A, Ciresa-Koenig A, Volgger B, et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):321.e1-6.
115. Stubbe M, Broschewitz U, Kramm G, Schmidt W, Radtke A. Analyse der Konisationen im Zeitraum von 2005–2009 in Rostock. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2011;71(03):187-93.
116. Stuebs FA, Schulmeyer CE, Mehlhorn G, Gass P, Kehl S, Renner SK, et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(2):525-32.
117. Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, Jaenicke F, Giesecking F, Issa R, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy

and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). Arch Gynecol Obstet. 2012;286(6):1549-54.

118. Baldauf J-J, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 1997;76(5):468-73.

119. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Gilioli E, et al. The reproducibility of CIN diagnoses among different pathologists: data from histology reviews from a multicenter randomized study. Am J Clin Pathol. 2009;132(1):125-32.

120. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Abklärungsdiagnostik für auffällige Befunde im Rahmen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) 2020 [Available from: https://www.kbv.de/media/sp/Abklaerungsalgorithmen_nach_oKFE-RL.pdf [zuletzt aufgerufen am 21.09.2020]].

121. Dugué PA, Rebolj M, Garred P, Lynge E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2013;13(1):29-42.

122. Petry KU, Scheffel D, Bode U, Gabrysiak T, Köchel H, Kupsch E, et al. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. Int J Cancer. 1994;57(6):836-40.

123. Maiman M. Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. J Natl Cancer Inst Monogr. 1998(23):43-9.

124. Petry KU, Köchel H, Bode U, Schedel I, Niesert S, Glaubitz M, et al. Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid high-grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women. Gynecol Oncol. 1996;60(1):30-4.

125. Petry KU, Luyten A, Scherbring S. Accuracy of colposcopy management to detect CIN3 and invasive cancer in women with abnormal screening tests: Results from a primary HPV screening project from 2006 to 2011 in Wolfsburg, Germany. Gynecologic Oncology. 2013;128(2):282-7.

126. Statistisches Bundesamt. Anzahl von Kaiserschnitten und Geburten insgesamt in Deutschland in den Jahren von 2004 bis 2018 2020 [Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/71897/umfrage/entbindungen-und-entbindungen-per-kaiserschnitt-in-deutschland/> [Abgerufen am 27.11.2020]].

127. Kaneshiro BEK, Acoba JD, Holzman J, Wachi K, Carney ME. Effect of delivery route on natural history of cervical dysplasia. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005;192(5):1452-4.

128. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9312):1093-101.
129. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti MC, Sherman ME, et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer*. 2001;84(9):1219-26.
130. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) DGfGuGD, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO),. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. 2008;AWMF 032/033.
131. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Goldwasser F. Use of platinum derivatives during pregnancy. *Cancer*. 2008;113(11):3069-74.
132. Song Y, Liu Y, Lin M, Sheng B, Zhu X. Efficacy of neoadjuvant platinum-based chemotherapy during the second and third trimester of pregnancy in women with cervical cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:79-102.
133. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, Giuntoli RL, Armstrong DK, Rocconi RP, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2007;105(2):299-303.
134. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(4):302-12.

7 Anhang

7.1 Anhang 1

Tabelle 41: Abklärungsalgorithmus für Auffällige Befunde im Rahmen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (nach https://www.kbv.de/media/sp/Abklaerungsalgorithmen_nach_oKFE-RL.pdf, Zuletzt aufgerufen am 21.09.2020) (120))

Al- ter	Befund	Schritt 1	Schritt 2
20- 29	II-p, II-g oder IIID1	Wiederholung des Abstriches in 6-12 Monaten	Bei Persistenz von geringgradigen Ver- änderungen über 24 Monate oder hoch- gradigen Zellveränderungen Abklä- rungskolposkopie
30- 34	II-p, II-g, IIID1	HPV-Test nach 6- 12 Monaten	Negativ: normales Screening Positiv: Abklärungskolposkopie inner- halb von 3 Monaten
20- 34	III-p, III-g, IIID2	Abklärungskolpo- skopie innerhalb von 3 Monaten	
20- 34	IV, V	Abklärungskolpo- skopie sofort	
Ab 35	Zytologie der Gruppe I und HPV-positiv	Ko-Testung HPV und Zytologie nach 12 Monaten	Unauffällig: normales Screening Mindestens ein auffälliger Befund (min. II-p oder HPV positiv): Abklärungskol- poskopie innerhalb von drei Monaten
	II-p, II-g und HPV-	Normales Scree- ning	
	IIID1 und HPV-	Ko-Testung HPV und Zytologie nach 12 Monaten	Unauffällig: normales Screening Mindestens ein auffälliger Befund (min. II-p oder HPV positiv): Abklärungskol- poskopie innerhalb von drei Monaten
	II-p, II-g oder IIID1 und HPV+	Abklärungskolpo- skopie innerhalb von 3 Monaten	
	III-p, III-g oder IIID2 (HPV un- abhängig) IV oder V (HPV unabhängig)	Abklärungskolpo- skopie innerhalb von 3 Monaten Abklärungskolpo- skopie innerhalb von 3 Monaten	

7.2 Anhang 2



Zertifizierte Gynäkologische Dysplasie-Einheit

Die Zertifizierungsstelle der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. OnkoZert bescheinigt hiermit, dass die

Gynäkologische Dysplasie-Einheit der Universitätsfrauenklinik Tübingen

Calwerstraße 7, 72076 Tübingen

vertreten durch

**Frau Prof. Dr. med. Sara Y. Brucker und
Frau PD Dr. med. Melanie Henes**

für die Behandlung von Dysplasiepatientinnen, die von der AG-CPC, DGGG, AGO und DKG definierten „Fachlichen Anforderungen an Gynäkologische Dysplasie-Einheiten“ erfüllt.

Erstzertifizierung: 22.09.2014
Re-Zertifizierung: 07.07.2020
Gültigkeitsdauer: 22.03.2024
Registriernummer: DYS-E007

Prof. Dr. Th. Seufferlein
Präsident
Deutsche Krebsgesellschaft

Prof. Dr. A. Scharl
Präsident
Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe

PD Dr. V. Küppers
Vorsitzender
Arbeitsgemeinschaft
Zervixpathologie und Kolposkopie

Prof. Dr. J.-U. Blohmer
Vorsitzender
Arbeitsgemeinschaft
Gynäkologische Onkologie

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin
Tel. (030) 322 93 29 0
E-Mail: service@krebsgesellschaft.de
www.krebsgesellschaft.de

Erhebungsbogen Gynäkologische Dysplasie-Einheit

Der vorliegende Erhebungsbogen beinhaltet die fachlichen Anforderungen für Gynäkologische Dysplasie-Einheiten. Praxen oder Kliniken, die sich zertifizieren lassen, müssen für die Betreuung der invasiven Karzinome eine Kooperation mit einem Gynäkologischen Krebszentrum nachweisen.

Dieses Dokument stellt auch gleichzeitig die gemäß Erhebungsbogen geforderte Vereinbarung zwischen den Kooperationspartnern eines Gynäkologischen Krebszentrums dar. Weitergehende Vereinbarungen sind daher nicht erforderlich. Der vorliegende Erhebungsbogen ist vollständig zu bearbeiten und im Vorfeld der Audits zu aktualisieren.

Praxis/Klinik		
Postanschrift		
	Leiter	Koordinator
Titel, Nachname, Vorname		
e-mail		
Tel.		

Erstellung / Aktualisierung Erhebungsbogen

Datum Erstellung / Aktualisierung (= ca. Einreichungsdatum bei OnkoZert)

Abkürzungen / Erläuterungen

Ausschließlich aus Gründen der Lesbarkeit wurde die männliche Form der Berufsbezeichnungen verwendet. Gemeint sind in allen Fällen beide Geschlechter.

AG-CPC Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie
EFC European Federation for Colposcopy
IFCPC International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy

Der hier vorliegende Erhebungsbogen ist für alle ab dem 01.01.2018 durchgeführten Audits verbindlich anzuwenden.

A Basisdaten

A.1 Kooperation Gynäkologisches Krebszentrum

Gynäkologisches Krebszentrum ¹⁾ (DKG zertifiziert; www.oncomap.de)	
Postanschrift	

- ¹⁾ sofern Antragsteller nicht Teil eines DKG zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrums ist, dann ist eine Kooperation nachzuweisen (u.a. für Erfüllung Anforderung B12 – Tumorkonferenz erforderlich). Das Gynäkologische Krebszentrum muss die DKG-Zertifizierung spätestens zur Rezertifizierung der Dysplasie-Einheit nachweisen (Voraussetzung für Zertifikatsverlängerung nach 3 Jahren); das noch nicht DKG zertifizierte Gyn. Krebszentrum muss zum Zeitpunkt der Antragstellung seine Bereitschaft für die DKG-Zertifizierung äußern und die geforderten 50 Primärfälle zu mind. 80% erfüllen (mind. 40 Primärfälle).

A.2 Ärztliche Expertise (letztes Kalenderjahr in Bezug auf Auditdatum)

Benannte Untersucher Facharzt (Name, Vorname)	AGCPC- Kolposkopie- diplom 1) Pflicht	Schwerpunkt Gynäko- logische Onkologie 1) optional	Alle Abklärungs- kolposkopien (Zervix, Vagina, Vulva)	Abklärungs- kolposkopien mit abnormen Kolposkopie- befunden an Zervix, Vagina und Vulva 2)	Histologisch gesicherte intraepitheliale Neoplasien oder invasive Karzinome an Zervix, Vagina und Vulva nach WHO 2) 3)	Exzisionen Zervix, Vagina und Vulva im Sinne der kolposkopischen Nomenklatur RIO 2011 2) 4)
	Anforderung Kap. B.2	Anforderung Kap. B.2	---	Anforderung Kap. B.3	Anforderung Kap. B.4	Anforderung Kap. B.5
Sonstige Ärzte 5)	----	----				
	Gesamt					
	GD-Einheit pro Einheit mind. pro benannter Untersucher mind.		---	300 100	150 50	100 ---

Die Fallzahlen sind ausnahmslos ausgehend vom Auditdatum aus dem zurückliegenden Kalenderjahr anzugeben (Auditjahr 2018 => Daten vollständiges Kalenderjahr 2017). Dies gilt auch für Erstzertifizierungen (unabhg. von Darlegung in Kap. „C“).

- Kennzeichnung mit „ja“, „nein“; bei laufender Qualifizierung Angabe „in Ausbildung – Abschluss mm.yy“ (Planungstermin Abschluss); die Qualifikationsnachweise werden im Falle einer Auditierung vor Ort eingesehen
- bei den Anforderungen B.3, B.4 und B.5 werden nur ärztliche Tätigkeiten gezählt, die in der betrachteten Dysplasie-Einheit geleistet wurden (falls personenbezogene Expertise außerhalb erbracht wurde, ist diese bei Unterschreitung der Mindestfallzahlen unter dem jeweiligen Abschnitt B3, B4 und B.5 zu erläutern); Schätzzahlen sind nicht gestattet; Liste der Kolposkopien müssen beim Audit pro benanntem Untersucher vorgelegt werden
- Histologien werden einmalig pro Patientin gezählt (entweder PE oder Exzision);
- Exzisionen nach kolposkopischer Nomenklatur der Cervix uteri (IFCPC 2011) [siehe Quaaas J et al., Geburtsh Frauenheilk 2013; 73: 904-907]; zu unterscheiden von reinen destruierenden therapeutischen Verfahren (z.B. Laservaporisation)
- Option; Maßnahmen können durch den Leiter der Dysplasie-Einheit delegiert werden.

B Anforderungen

Kap.	Anforderungen	Erläuterung der Praxis/Klinik
B.1	Qualitätsmanagement Ein zertifiziertes QM-System sollte vorhanden sein bzw. eingeführt werden. Norm und Zertifizierungsinstitut sind zu nennen.	
B.2	Fachärzte Mind. 1 Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe mit AGCPC-Kolposkopiediplom und mit dem Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie (falls Schwerpunkt nicht vorhanden Regelung über Kooperation mit dem Gynäkologischen Zentrum).	Angabe unter „A Ärztliche Expertise“
B.3	Anzahl dokumentierter Abklärungskolposkopien mit abnormen Kolposkopiefunden an Zervix, Vagina und Vulva pro Jahr	
	Mind. 300 Fälle/Einheit, dabei mind. 100 Fälle/Untersucher, kolposkopischer Befund mind. Skizze	Angabe unter „A Ärztliche Expertise“
B.4	Anzahl dokumentierter histologisch gesicherter intraepithelialer Neoplasien oder invasiver Karzinome an Zervix, Vagina und Vulva nach WHO pro Jahr	
	Mindestens 150 Fälle/Einheit, dabei mind. 50 Fälle/Untersucher	Angabe unter „A Ärztliche Expertise“
B.5	Anzahl dokumentierter Exzisionen (=therapeutische Eingriffe an Zervix, Vagina und Vulva) im Sinne der RIO Klassifikation 2011; exkl. Biopsien) pro Jahr Mindestens 100 Fälle/Einheit	Angabe unter „A Ärztliche Expertise“
B.6	Qualitätssicherung Qualitätsindikatoren/Kennzahlen (Kapitel C)	Angabe in Datenblatt (Excel-Vorlage)
B.7	Patientinneninformation <ul style="list-style-type: none"> Primärprävention: Informationen über HPV-Infektion, Verhütung u. Impfung müssen der Pat. schriftlich und mündlich zur Verfügung gestellt werden Vorsorgeuntersuchung: Vor der Untersuchung sollte die Pat. Basisinformationen über Pap-/HPV-Test (schriftlich und mündlich) zur Verfügung gestellt werden Befundbesprechung bei auffälliger Zytologie/ pos. HPV-Test: Informationen über Verlauf, Karzinomrisiko und Management, Nachweis über Notiz Patientenakte 	
B.8	Diagnostik Die Diagnostik ist in Anlehnung an die nationalen OL/AWMF-Leitlinien durchzuführen.	
B.9	Therapie	

B Anforderungen

Kap.	Anforderungen	Erläuterung der Praxis/Klinik
	Die Therapie ist entsprechend den nationalen OL/AWMF-Leitlinien durchzuführen.	
	Auf dem Gebiet der operativen Techniken, insbesondere der Hochfrequenz- und Laserchirurgie, sollen Kenntnisse, Fertigkeiten und Standardausstattungen nachgewiesen werden. Folgende Möglichkeiten müssen insbesondere gegeben sein:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Hochfrequenzchirurgie • CO2-Laser • Kenntnisse über spezielle onkologische operative Verfahren; (in Kooperation mit entsprechender Einrichtung). 	
B.10	Fortbildung/ Weiterbildung Die benannten Ärzte müssen eine kontinuierliche Fortbildung in Bezug auf Diagnostik und Therapie vulvärer, vaginaler und zervikaler Veränderungen nachweisen:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens eine interdisziplinäre Fortbildung pro Jahr; anerkannt werden u.a. zertifizierte themenbezogene Fortbildungen der AG-CPC, DGGG, AGO, EFC, DKG, IFCPC • Hospitation/Fortbildungsreihen: Benannte Untersucher müssen externe Fortbildungen organisieren bzw. diese wesentlich ausführen (mind. 1 x pro Jahr realisiert; Plan vorlegen) • Hospitationen müssen angeboten und schriftlich nachgewiesen werden (mind. 1 x pro Jahr realisiert) 	
B.11	Wartezeiten	
	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Karzinomverdacht oder Pap IVb Termin zur Kolposkopie < 4 Wochen • Bei Zytologie Pap IVa, Termin zur Kolposkopie < 3 Monate • Bei Schwangerschaft und Zytologie Pap IVa oder höher: Termin zur Kolposkopie < 4 Wochen • Bei Schwangerschaft und Zytologie Pap IIID bis 12. SSW: Termin zur Kolposkopie bis zur 20. SSW 	
	Die Wartezeiten auf einen Termin sind jährlich stichprobenartig zu erheben.	
B.12	Interdisziplinäre Tumorkonferenz	Angabe in Datenblatt (Excel-Vorlage)
	<ul style="list-style-type: none"> • Der benannte Facharzt muss mind. 2 x pro Quartal an der interdisziplinären 	

B Anforderungen

Kap.	Anforderungen	Erläuterung der Praxis/Klinik
	Tumorkonferenz des Gynäkologischen Krebszentrums teilnehmen (Nachweis Tumorkonferenzprotokoll).	
	<ul style="list-style-type: none"> Alle Pat. mit inv. Ca sind in der TK des Gynäkologischen Krebszentrums vorzustellen (hier ist auch die Vorstellung von Patientinnen mit Komplikationen nach Primärtherapie oder Beschwerden im Rahmen der Nachsorge möglich). 	Angabe in Datenblatt (Excel-Vorlage)
	<ul style="list-style-type: none"> Video-/Telefonkonferenzen sind möglich, mind. 2x/Jahr persönliche Anwesenheit, wenn ausschließlich Telefonkonferenzen durchgeführt werden. 	
	<ul style="list-style-type: none"> Bei Bedarf können zusätzlich auch eigenständige Dysplasiekonferenzen mit Gynäkologe, Gynäkopathologe / -zytologe etabliert werden. 	
B.13	Studienteilnahme Patientinnen sollten, falls geeignet, in Studien (Ethikvotum) eingebracht sein bzw. mit betreut werden.	
B.14	Nachsorge/Dokumentation Die Nachsorge der Patientinnen (ist in Zusammenarbeit mit dem niedergelassenen Kollegen) entsprechend den nationalen OL/AWMF-Leitlinien durchzuführen.	
B.15	Verfahrensbeschreibungen / SOPs Es wird empfohlen, für folgende Verfahren schriftliche Regelungen zu erstellen:	
	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostik (Kolposkopie, Probiopsie usw.) incl. Befundmitteilung 	
	<ul style="list-style-type: none"> Leitliniengerechte Nachsorge 	
	<ul style="list-style-type: none"> Beschwerdemanagement 	
	<ul style="list-style-type: none"> Einweisung / Kommunikation innerhalb des Zentrums (Vorstellung interdisziplinäre Tumorkonferenzen, Organisation Veranstaltungen) 	
	<ul style="list-style-type: none"> Algorithmus der Zervixkarzinomfrüherkennung 	



C Qualitätsindikatoren / Kennzahlen

Grundsätzlich sind ausgehend vom Auditdatum die Daten aus dem zurückliegenden Kalenderjahr anzugeben (Auditjahr 2018 => Daten vollständiges Kalenderjahr 2017).

Bei einer Erstzertifizierung besteht die Möglichkeit, dass die Kennzahlen nicht für das vollständige zurückliegende Kalenderjahr, sondern für einen aktuellen Zeitraum von mind. 3 vollständigen Kalendermonaten dargelegt werden (Daten zum Zeitpunkt der Einreichung nicht älter als 6 Wochen). In diesem Fall ist der Darlegungszeitraum für alle Kennzahlendarlegungen identisch zu wählen. Diese Sonderregelung gilt nicht für A.2 (Ärztliche Expertise).

Für die Kennzahlen 3, 4, 5, 7-9 werden ausschließlich Exzisionen an der Cervix uteri gezählt.

Betrachtungszeitraum bei Erstzertifizierung

von		bis	
-----	--	-----	--

Für die Abbildung der Kennzahlen steht eine EXCEL-Vorlage zur Verfügung, die ab dem Auditjahr 2017 durch die Gynäkologischen Dysplasie-Einheiten/-Sprechstunden verbindlich anzuwenden ist. Diese EXCEL-Vorlage beinhaltet auch eine automatische Ermittlung der Datenqualität und ist unter <https://www.onkozert.de/praxen-kooperationspartner/> abrufbar.

8 Erklärungen zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Frauenklinik im Department für Frauengesundheit unter Betreuung von PD Dr. Melanie Henes durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. Melanie Henes, Jun. Prof. Dr. Martin Weiss und mich angelehnt an die Vorgängerstudie von PD Dr. Melanie Henes et al.: "Abnormal Cytology during Pregnancy – A Retrospective Analysis of Patients in a Dysplasia Clinic" (68) .

Der Ethikantrag wurde entworfen und gestellt durch Jun. Prof. Dr. Martin Weiss und PD Dr. Melanie Henes.

Die Auswahl der Patientinnen und die Datenerhebung wurde nach Überlassung der Untersucher:innenlisten durch PD Dr. Melanie Henes von mir durchgeführt. Bei Unklarheiten während der Datenerhebung wurde ich durch PD Dr. Melanie Henes und Jun. Prof. Dr. Martin Weiss unterstützt. Die Patientinnendaten wurden aus dem klinikinternen SAP entnommen und wurden durch Mitarbeitende der Universitäts-Frauenklinik erhoben. Beratung zu pathologischen Fragestellungen erfolgte durch PD Dr. Hans Bösmüller.

Die deskriptive und statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Dr. Bettina Brendel am Institut für Biometrie Tübingen durch mich.

Teile der Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurden in einer vorherigen Veröffentlichung (Freudenreich et al. 2022) bereits verwendet.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch PD Dr. Melanie Henes und Jun. Prof. Dr. Martin Weiss verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Kirchentellinsfurt, den 02.02.2023 _____

9 Veröffentlichungen

Teile der Ergebnisse dieser Arbeit wurden von mir im Rahmen eines Vortrages nach Einreichung eines Abstracts auf der Jahrestagung der AG-CPC am 18.09.2021 in Berlin vorgestellt.

Freudenreich R, Weiss M, Engler T, Neis F, Henes M. Characterization and clinical management of abnormal cytology findings in pregnant women: a retrospective analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Dec;306(6):2017-2026. doi: 10.1007/s00404-022-06699-7. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35976386; PMCID: PMC9633466.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Doktormutter PD Dr. Melanie Henes für die Überlassung der Doktorarbeit, die freundliche, kompetente und geduldige Betreuung und die ausführlichen Korrekturen.

Auch meinem Betreuer, Jun. Prof. Dr. Martin Weiss, danke ich herzlich für die freundliche Betreuung und Unterstützung.

Bei Dr. Bettina Brendel vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen bedanke ich mich für die Beratung zur statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Bei PD. Dr. Hans Bösmüller bedanke ich mich für die Beratung zu pathologischen Fragestellungen.

Zuletzt gilt ein besonderer Dank meinem Freund und meiner Familie, die mich nicht nur während des Erstellens dieser Arbeit, sondern während des gesamten Studiums unterstützten und für mich da sind.