

Aus der Frauenklinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. H. G. Bender

Retrospektive Untersuchung zu Diagnostik und Therapie
der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN)
in der Schwangerschaft

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Sylvia Bartnitzky

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. med. Wolfgang H. M. Raab, Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Volkmar Küppers
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Jan-Steffen Krüssel

1. Einleitung	0
2. Epidemiologie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) und Krebsfrüherkennungsprogramm	2
2.1 Genese der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN).....	2
2.2 Krebsvorsorgeuntersuchung: Zytologie und Kolposkopie.....	6
2.3 Krebsfrüherkennungsprogramm	12
3. Ziel der Arbeit	13
4. Material und Methodik	14
5. Ergebnisse	19
5.1 Altersverteilung	19
5.2 Kolposkopiebefund	19
5.3 Erstvorstellung in der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.....	20
5.4 Geburtsmodus	21
5.4.1 Sectio caesarea	22
5.4.2 Vaginale Entbindung	23
5.5 Krebsvorsorgeuntersuchung	24
5.6 Operative Eingriffe	26
5.6.1 Erster operativer Eingriff.....	26
5.6.2 Komplikationen.....	38
5.7 Zweiter operativer Eingriff.....	39
5.7.1 Vergleich des ersten mit dem zweiten operativen Eingriff	41
5.8 Dritter operativer Eingriff	44
5.8.1 Vergleich des zweiten mit dem dritten operativen Eingriff.....	48
5.9 Kein operativer Eingriff	50
5.10 Rezidivrate.....	52
6. Diskussion	53
6.1 Krebsvorsorgeverhalten	54
6.2 Zytologie	55
6.3 Histologie	57
6.4 Konisation.....	59
6.4.1 Laservaporisation	63
6.5 Regression, Progression, und Remission	63
6.6 Rezidivrate.....	65
6.7 Procedere	65
6.8 HPV.....	70
7. Zusammenfassung	73
8. Literaturverzeichnis	74
9. Danksagung	84
10. Curriculum vitae	85

1. Einleitung

Das Zervixkarzinom ist nach Inzidenz und Mortalität weltweit nach dem Mammakarzinom das zweithäufigste Karzinom der Frau [67]. 1990 wurden global 471 000 Neuerkrankungen und 215 000 Todesfälle beobachtet. Von diesen Fällen traten 80 % in den Entwicklungsländern ohne Krebsfrüherkennungsprogramme auf [30]. Die Inzidenz ist von 35,8 pro 100.000 Frauen vor Einführung der Krebsvorsorgeuntersuchung auf 12 pro 100.000 Frauen gesunken [21]. Das invasive Zervixkarzinom wird selten bei Frauen unter 20 Jahren beobachtet, seine Inzidenz nimmt aber deutlich während der reproduktiven Jahre zu [80]; 25% der Erkrankten sind jünger als 43 Jahre. Die Altersverteilung zeigt einen kleineren Gipfel zwischen 35 und 39 Jahren sowie einen Hauptgipfel zwischen 60 und 64 Jahren [22]. Das Zervixkarzinom weist eine Prävalenz von 1,6 bis 10,6 auf 10.000 Schwangerschaften auf [65].

Bedingt durch eine effektive Früherkennung in den Industrienationen ist die Häufigkeit des Zervixkarzinoms in den letzten Jahrzehnten um mehr als zwei Drittel zurückgegangen. Im Jahr 2001 erkrankten in Deutschland ca. 6200 Frauen am Zervixkarzinom [13]. Die Mortalität ist von 7,8 auf 6,1 pro 100.000 gefallen [22]. Trotzdem liegt Deutschland sowohl bei der Inzidenz, als auch bei der Mortalität unter den Ländern mit den höchsten Raten in Europa [49].

Allerdings ist es durch die verbesserte Früherkennung zu einem relativen Anstieg der zervikalen intraepithelialen Neoplasien und des Carcinoma in situ der Zervix uteri, insbesondere bei jungen Frauen, gekommen. In Untersuchungen mit großen Fallzahlen werden diese Veränderungen bei 18,8 bis 28,8/1000 Frauen vom 15. bis 19. Lebensjahr und bei 28,8/1000 Frauen zwischen dem 20. und 24. Lebensjahr beobachtet [30]. Die Inzidenz von genitalen Präkanzerosen ist verglichen mit dem Zervixkarzinom um das 100fache höher [80].

Das Zervixkarzinom ist die häufigste in der Schwangerschaft diagnostizierte maligne Genitallerkrankung. Von einer solchen Konstellation sind 1-3 % aller Frauen betroffen [10]. Das Zervixkarzinom in der Schwangerschaft wird je zu einem Drittel bis zur 20. Schwangerschaftswoche, einem Drittel nach der 20. Schwangerschaftswoche und einem Drittel in den ersten Wochen post partum diagnostiziert [60].

Das therapeutische Vorgehen während der Schwangerschaft hat sich im Laufe der Jahre sehr gewandelt. Noch bis Ende der 80er Jahre erfolgte bei schwerer Dysplasie/Carcinoma in situ (CIS) in der Schwangerschaft fast regelhaft eine sofortige Konisation, wobei eine hohe Rate von Komplikationen in Kauf genommen wurde. Heute versucht man, solche invasiven Eingriffe in der Schwangerschaft zu vermeiden. Ziel ist der Ausschluss eines invasiven

Geschehens zum frühestmöglichen Zeitpunkt durch zytologische und kolposkopische Verlaufskontrollen sowie gegebenenfalls kolposkopisch gesteuerte Gewebeentnahmen.

Nichtsdestotrotz bringt die Diagnose der zervikalen intraepithelialen Neoplasie während der Schwangerschaft die Patientin und ihren behandelnden Arzt in eine zwiespältige Situation. Ein auffälliger zytologischer Abstrich zu diesem Zeitpunkt weckt bei der Patientin beträchtliche Ängste bezüglich der Bedeutung und Konsequenzen für die Schwangerschaft und den Feten. Die möglichst rasche Durchführung einer adäquaten Therapie steht in Konflikt zum geburtshilflichen Ziel der Erreichung kindlicher Reife. Es stellen sich nun Fragen nach der Prognose für Mutter und Kind, der sinnvollsten Diagnostik und Therapie.

Wegen der bestehenden Schwangerschaft kann es erschwert oder sogar unmöglich sein, den der histologischen Situation angemessenen therapeutischen Leitlinien zu folgen. Schwierigkeiten können sich hier schon bei der Frage der geeigneten Methoden der Diagnosesicherung ergeben. Umstritten ist das konservative Verhalten bis zur Beendigung der Schwangerschaft, aber auch die Art der gezielten Gewebeentnahme zur Diagnosesicherung während der Schwangerschaft.

In jedem Fall müssen unter Einbeziehung der Interessen der Patientin alle diagnostischen und therapeutischen Schritte individuell erfolgen.

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv klinische Daten der Patientinnen der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität ausgewertet, die sich im Zeitraum von 1980 bis 1998 dort vorgestellt hatten. Aufnahme in die Studie fanden alle Frauen, bei denen vor oder in der Gravidität unabhängig vom Gestationsalter pathologische zytologische Abstriche der Zervix uteri aufgetreten sind. Die Mehrzahl der Patientinnen war von ihren niedergelassenen Gynäkologen zur weiteren Abklärung überwiesen worden.

2. Epidemiologie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) und Krebsfrüherkennungsprogramm

2.1 Genese der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN)

Im klinischen Sprachgebrauch werden die Anteile der Portio uteri, die außerhalb des äußeren Muttermundes liegen, als Ekto- und die inneren Anteile als Endozervix bezeichnet.

Die Portio ist normalerweise von mehrreihigem, nicht verhornendem Plattenepithel bedeckt (Ektozervix), dessen Schichten sich in morphologischer und histochemischer Hinsicht erheblich unterscheiden. Das Epithel ist überall scharf gegen das Bindegewebe abgegrenzt.

Der Zervikalkanal wird von einem differenzierten Zylinderepithel ausgekleidet (Endozervix), das sich in das zervikale Bindegewebe kryptenartig einsenkt.

Die Grenze zwischen beiden Epithelien (Transformationszone) liegt im Bereich des äußeren Muttermundes. Der Bereich der Transformationszone ist typischer Entstehungsort der Präneoplasien an der Zervix. Die Grenze zwischen Plattenepithel und Zylinderepithel verändert sich physiologischerweise entsprechend dem Gestaltwandel der Zervix in den verschiedenen Lebensabschnitten der Frau. Beim jungen Mädchen wird die Portio durch das Plattenepithel bedeckt, die Grenze von Plattenepithel und Zylinderepithel liegt endozervikal. Bei der geschlechtsreifen Frauen verschiebt sich die Grenze aufgrund hormonaler Einflüsse nach distal auf die Portiooberfläche (Ektropionierung). Bei älteren (peri- oder postmenopausalen) Frauen ist die Grenze endozervikal lokalisiert, was zur Folge hat, dass die Transformationszone im höheren Alter schwerer zugänglich ist und Präkanzerosen in diesem Bereich damit weniger gut zu diagnostizieren sind.

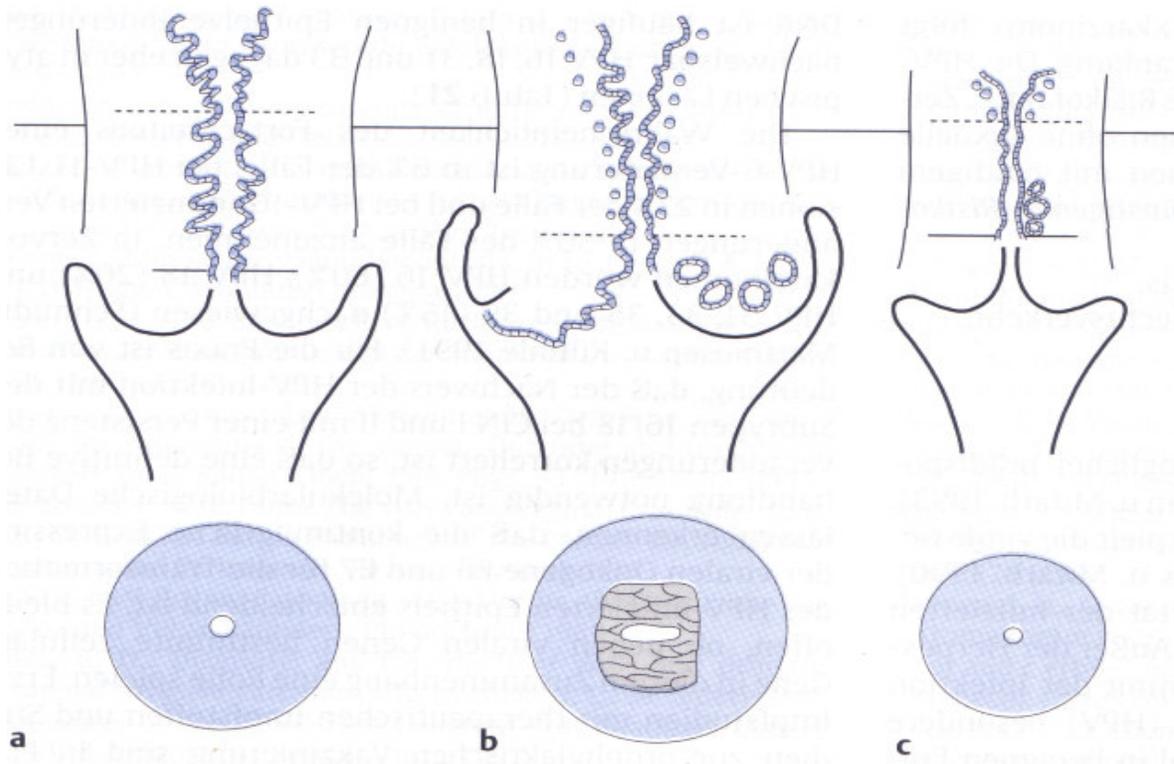


Abb. 1 Gestaltwandel der Zervix in den verschiedenen Lebensabschnitten der Frau:

- a Junges Mädchen
- b Geschlechtsreife Frau
- c Senium

[Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen J: Spezielle Krankheitsbilder – Zervixkarzinom. In: Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen J (Hrsg.): Praxis der gynäkologischen Onkologie – Konzepte für das differenzierte Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 2000]

Die Definition der zervikalen intraepithelialen Neoplasien beinhaltet zelluläre und nukleäre Atypien mit Veränderungen der Zellstruktur sowie die Störung der Ausreifung des Epithels und des geweblichen Aufbaus. Als zervikale intraepitheliale Neoplasie bezeichnet man eine Läsion, bei der das Epithel ganz oder teilweise durch Zellen unterschiedlicher Atypiegrade ersetzt ist.

In Abhängigkeit vom Ausmaß dieser Entdifferenzierungsvorgänge sowie der zellulären Atypien und Mitosen unterscheidet man leichte, mittelschwere und schwere Dysplasien.

Die Bezeichnung CIN 1 entspricht der leichten, CIN 2 der mittelschweren und CIN 3 der schweren Dysplasie und dem Carcinoma in situ.

Im Prinzip kann aus jeder Dysplasie ein invasives Karzinom entstehen. Im Mittel benötigt eine Dysplasie bis zur Entwicklung eines Carcinoma in situ 3-12 Jahre, ein Carcinoma in situ bis zur Entwicklung eines invasiven Karzinoms

noch einmal 3-15 Jahre [85]. Als Präkanzerose bezeichnet man die schwere zervikale intraepitheliale Neoplasie CIN 3 und das Carcinoma in situ (CIS).

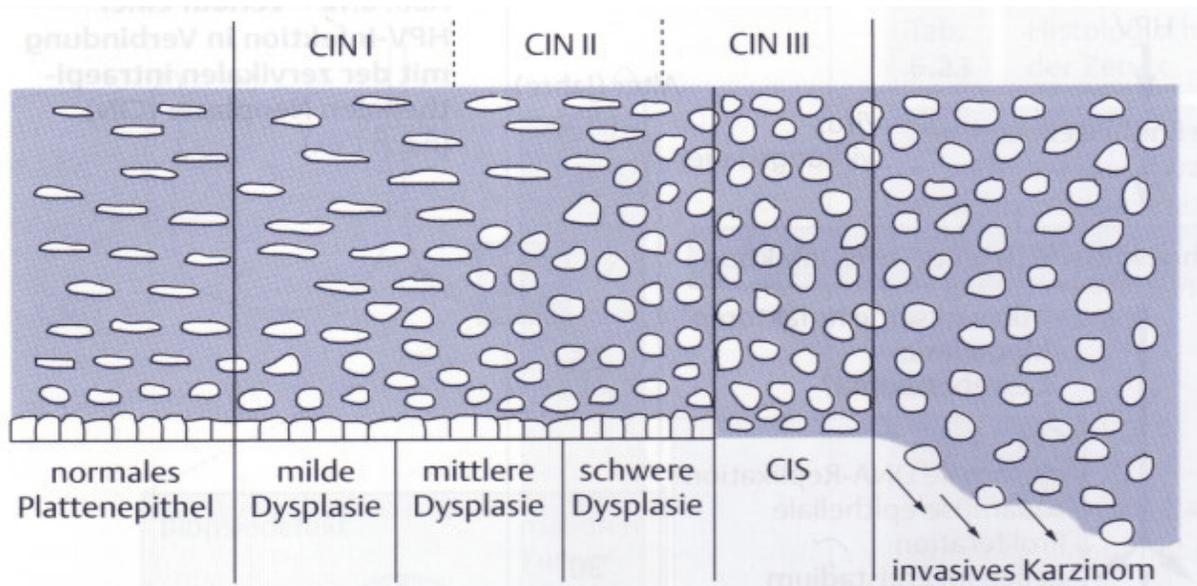


Abb. 2 Entwicklung und Progression von Präneoplasien der Zervix (nach Richart)

[Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen J: Spezielle Krankheitsbilder – Zervixkarzinom. In: Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen J (Hrsg.): Praxis der gynäkologischen Onkologie – Konzepte für das differenzierte Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 2000]

Durch das saure Scheidenmilieu werden Umwandlungsvorgänge im Bereich der Transformationszone induziert, bei denen das vulnerable Zylinderepithel durch resistenteres Plattenepithel ersetzt wird. Als Zeichen der erhöhten zellulären Aktivität im Bereich der Transformationszone finden sich vermehrt Mitosen, verschiedene Zellreifungs- und Zelldifferenzierungsprozesse.

Der Bereich der Transformationszone scheint gegenüber kanzerogenen Einflüssen weniger widerstandsfähig zu sein. Etwa 75 % der intraepithelialen Neoplasien und fast 100 % der In-situ-Karzinome werden im metaplastisch entstandenen Plattenepithel der Umwandlungszone gefunden [85]. Lediglich ca. 3% sind ausschließlich ektozervikal und etwa 10% endozervikal lokalisiert [69]. Erfahrungsgemäß liegen leichte Dysplasien weiter vaginalwärts und schwere Dysplasien/CIS mehr endozervikal. Die Ausdehnung korreliert gewöhnlich mit dem Grad der Dysplasie [69].

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung der intraepithelialen Neoplasien wird hauptsächlich eine Infektion mit Humanpapillomaviren (HPV) verantwortlich gemacht. Diskutiert werden auch Infektionen mit Chlamydien, Herpes- und

Zytomegalieviren. Außerdem wirken früher Geschlechtsverkehr, häufiger Partnerwechsel, mangelnde Hygiene, chronische Entzündungen, hohe Geburtenzahl, Behandlung mit oralen Kontrazeptiva und Nikotinabusus prädisponierend [9, 67].

Ohne therapeutische Maßnahmen wurden auch Spontanremissionen der zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) beobachtet. Die Spontanremissionsrate für CIN 1 wird mit 55 %, für CIN 2 mit 40 % und für CIN 3 mit 10 % angegeben. Die Persistenzrate für CIN 1 beträgt 30 %, für CIN 2 30 - 40% und für CIN 3 20 - 40 %.

Für CIN 1 beträgt die Progressionsrate 15 %, für CIN 2 20 - 30 % und für CIN 3 50 - 70 % [40].

Die Portio uteri durchläuft während der Schwangerschaft einige Veränderungen. Durch den Östrogen- und Progesteronanstieg kommt es zur Ödembildung, vermehrten Durchblutung und Hypertrophie und -plasie der Zervikaldrüsen. Aus letzterem folgt eine erhöhte Schleimsekretion sowie eine Ausstülpung des Zylinderepithels nach endozervikal. Das vaginale Sekret hat zum einen höheren Säuregehalt, was Infekten vorbeugen soll, gleichzeitig aber auch einen höheren Glykogengehalt, wodurch die Infektanfälligkeit für Bakterien und Trichomonaden ansteigt, was zu entzündlichen Veränderungen an der Zervix uteri führen kann.

Diese vaginalen Veränderungen können die Beurteilung der Zervix uteri auf verschiedene Art und Weise erschweren [6]. Die schwangerschaftsbedingte Hypertrophie der Vagina erschwert die SpekulumEinstellung. Infektionsbedingte Veränderung können die Interpretation des zervikalen Abstriches erschweren und unter Umständen eine Neoplasie kaschieren. Die Kolposkopie ist durch die vermehrte Gefäßzeichnung, die hohe Schleimsekretion und eventuell gegebene Entzündungen sehr schwierig zu beurteilen. Allerdings erleichtert die Ektopie der Zervix uteri das Einsehen der Transformationszone [58].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die typischen schwangerschaftsinduzierten Veränderungen an der Transformationszone der Zervix einerseits die Entnahme eines zytologischen Abstriches und die kolposkopische Einstellung erleichtern, andererseits die Beurteilung für den ungeübten Untersucher erschweren [6, 55]. *Barton et al.* [12] weisen darauf hin, dass ein größerer Anteil falsch negativer zytologischer Befunde bei Frauen vorlag, deren zervikale Transformationszone nur zu einem kleinen Anteil einsehbar war.

2.2 Krebsvorsorgeuntersuchung: Zytologie und Kolposkopie

Die Zervixzytologie ist ein wichtiger Bestandteil der Krebsvorsorgeuntersuchung und gründet sich darauf, dass die oberflächlichen Schichten eines jeden Epithels im Rahmen dauernder Regeneration abgestoßen werden. Es handelt sich um eine Exfoliativzytologie, bei der Plattenepithelien der Portio (Ektozervix) und Zylinderepithelien aus dem Zervikalkanal (Endozervix) getrennt entnommen und beurteilt werden.

Die Wiedergabe des zytologischen Befunds basiert auf dem Schema von Papanicolaou (Gruppe nach Pap I bis V), welches modifiziert wurde und als sogenanntes Münchner Schema im deutschsprachigen Raum in Gebrauch ist. Die zytologische Befundwiedergabe bezieht sich hiernach auf die Qualität des Abstrichs, den Proliferationsgrad, die Beschreibung der vorhandenen Mikroorganismen sowie die Klassifikation der zytologischen Befunde.

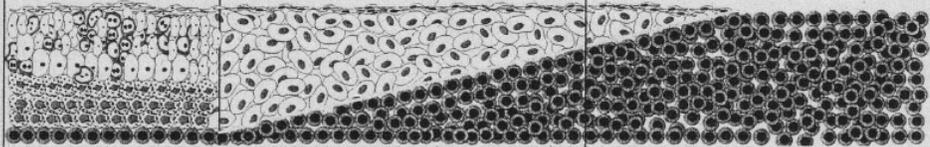
WHO / ISGYP	kondylomatöse Läsion	leichte Dysplasie	mäßige Dysplasie	schwere Dysplasie	Carcinoma in situ
Richart 1973		CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Richart 1990	Lo-CIN (low grade)		Hi-CIN (high grade)		
					
München II	Pap II + HPV	III D		IV A	
Bethesda-Nomenklatur	L-SIL (low grade squamous intraepithelial lesion)		H-SIL (high grade squamous intraepithelial lesion)		

Abb. 3 Einteilungsprinzipien der histologischen und zytologischen Klassifikationen mit schematischer Darstellung der histologischen Befunde. Empfohlen wird die Klassifikation der WHO/ISGYP (International Society of Gynecological Pathologists) mit leichter, mäßiger, schwerer Dysplasie/CIS (ohne kondylomatöse Läsion) und die CIN-Nomenklatur mit den Gruppen CIN 1-3 [Riethdorf L, Ramirez-Ponas J, Kühler-Obbarius C: Diagnostik und Therapie zervikaler Plattenepitheldysplasien. Pathologie 1999 · 20; 34-41; Springer-Verlag 1999]

Die zytologische Untersuchung ist das einzige Screeningverfahren, das die Tumorsterblichkeit gesenkt hat. Der Zervixabstrich ist einfach in seiner Durchführung, beliebig oft wiederholbar, praktisch ohne Nebenwirkungen und kostengünstig.

Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass dieser zytologische Test eine hohe Schwankungsbreite falsch negativer Befunde hat und seine Sensitivität in der Literatur zwischen 20 und 95 % beträgt. Das kann zum Beispiel an einer fehlerhaften Untersuchung im Labor oder an einer falschen Abnahmetechnik liegen, so dass das Abstrichmaterial nicht repräsentativ ist. Ein wichtiger Indikator für einen repräsentativen zytologischen Abstrich stellt das Vorliegen endozervikaler Drüsenzellen dar, denn ca. 90 % der CIN gehen von der Zylinder-Plattenepithelgrenze aus [40].

Die Sensitivität ist für leichtere Läsionen (CIN 1 und CIN 2) deutlich niedriger als für schwere Läsionen (CIN 3 und invasives Karzinom) [21].

Die zytologische Untersuchung ist bei richtiger Durchführung ein Test mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 99,95 % (Pap IV a bis V) bzw. 99,4 % (Pap III bis V) und somit als sehr effektiv einzustufen, insbesondere unter der Voraussetzung einer adäquaten Abstrichentnahme und Präparatanfertigung sowie der jährlichen Beteiligung der Frauen am Krebsvorsorgeprogramm.

Tab. 1 Sensitivität und Validität des zytologischen Screenings beim Zervixkarzinom und seinen Vorstufen [40]

	Pap III D	Pap IV a	Pap V	gesamt
Sensitivität	78,1 %	81,4 %	82,3 %	ca. 80 %
Positiver prädiktiver Wert	73,4 %	90,6 %	95,5 %	ca. 75 %

In der Realität hat die konventionelle Zytologie eine Sensitivität (im Nachweis von CIN 2-3 und invasivem Zervixkarzinom) von nur 18,4% und 43,5%, das heißt, in 55-80% der Fälle wird eine hochgradige Dysplasie oder ein Zervixkarzinom im konventionellen Pap-Abstrich übersehen [41].

Zu beachten ist, dass das zytologische Screening nie als Einzeltest, sondern immer als Abstrichserie konzipiert worden ist. Bei einer Sensitivität von 50 % des Einzelabstriches kumuliert die Sensitivität mit einer Serie von vier Abstrichen auf 93 % [21].

Die Kolposkopie gilt als sinnvolle Ergänzung zur Zytologie. Der kombinierte Einsatz erhöht die Treffsicherheit der Frühdiagnostik [9, 20]. Die Zervixdysplasie ist asymptomatisch, selten werden unspezifische Beschwerden angegeben (vaginaler Ausfluss, lokale Reizzustände). Intraepitheliale Neoplasien

Der jeweilige therapeutische Eingriff muss sich nach zytologisch-kolposkopischen und histologischen Kriterien richten.

Wie ein Pap III D- oder Pap IV a-Befund kolposkopisch aussehen kann, sollen die folgenden Fotos vermitteln:

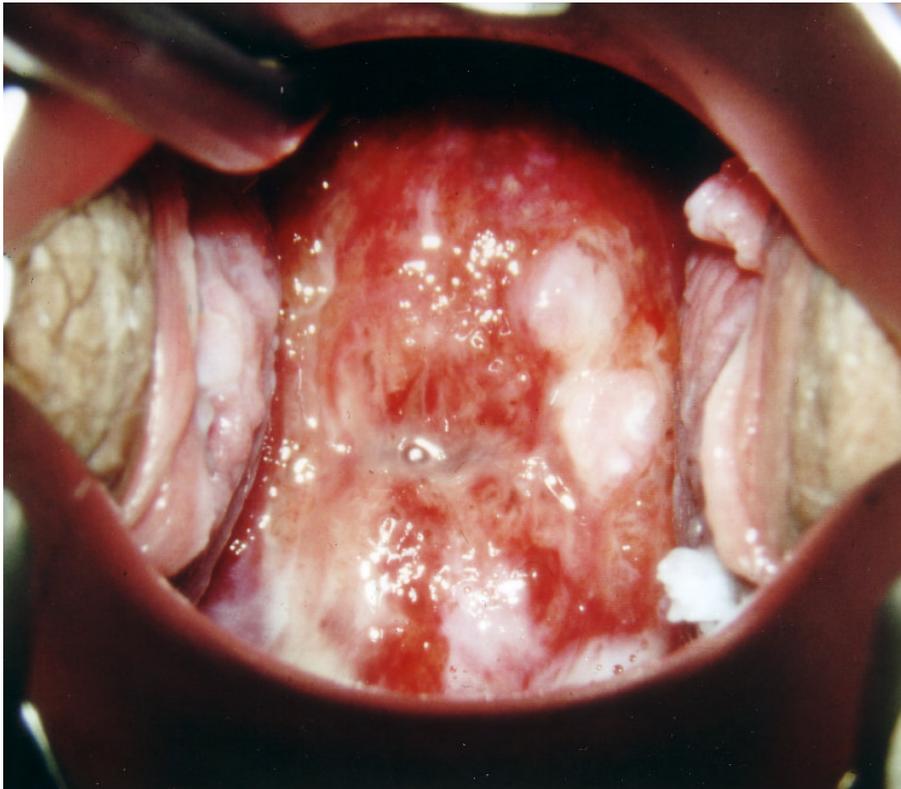


Foto 1 28-jährige II Gravida 0 Para in der 32. SSW mit Pap III D und Condylomata acuminata bei unregelmäßiger Vorsorgeuntersuchung; erstmalige Vorstellung in der Dysplasie-Sprechstunde (nativ)

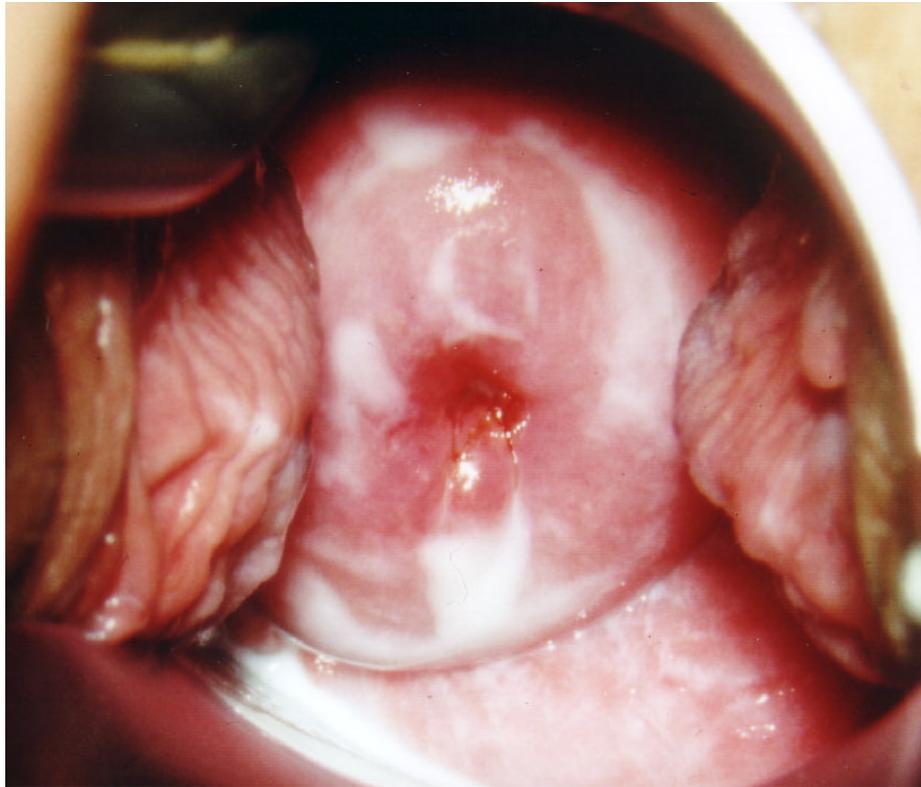


Foto 2 31-jährige I-Gravida 0-Para; in der 24. SSW mit auswärts nachgewiesenem Pap IV a bei regelmäßiger Vorsorgeuntersuchung; erstmalige Vorstellung in der Dysplasie-Sprechstunde (nativ)

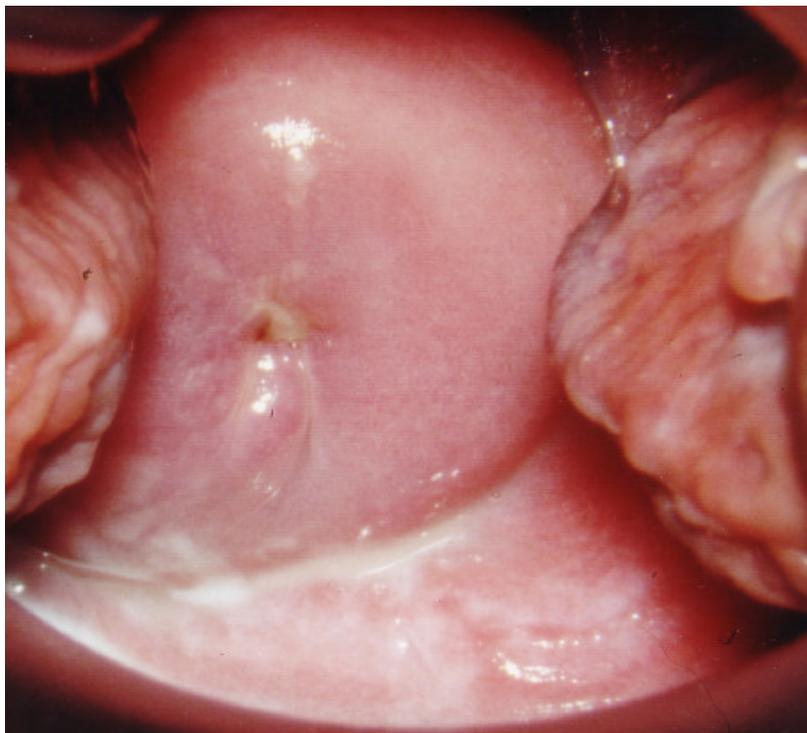


Foto 3 31-jährige I-Gravida 0-Para; in der 24. SSW mit auswärts nachgewiesenem Pap IV a bei regelmäßiger Vorsorgeuntersuchung; erstmalige Vorstellung in der Dysplasie-Sprechstunde (essigweiß)

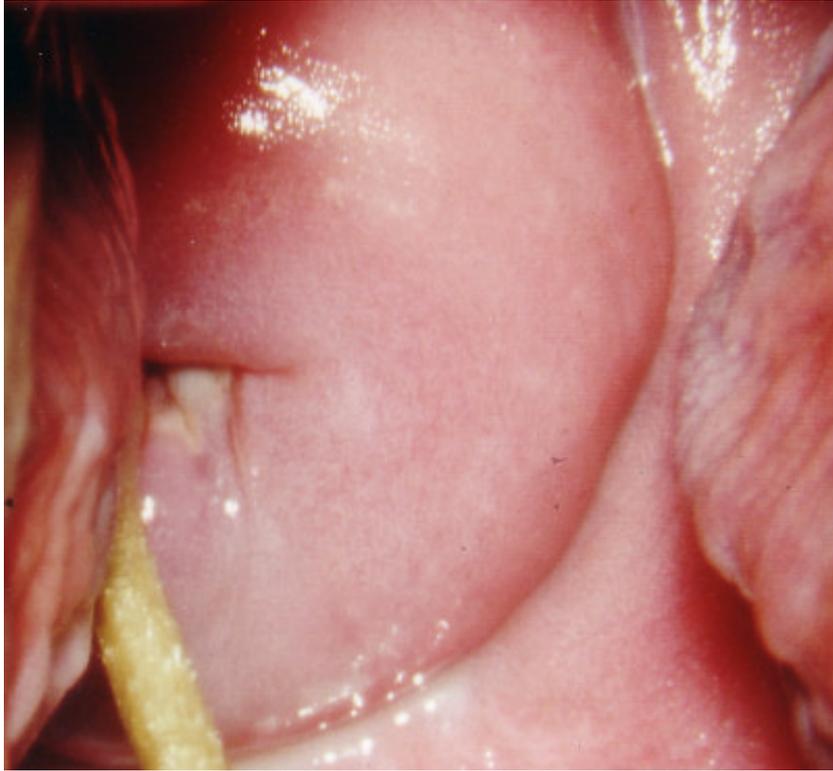


Foto 4 31-jährige I-Gravida 0-Para; in der 24. SSW mit auswärts nachgewiesenem Pap IV a bei regelmäßiger Vorsorgeuntersuchung; erstmalige Vorstellung in der Dysplasie-Sprechstunde (essigweiß endozervikal)

2.3 Krebsfrüherkennungsprogramm

In Westdeutschland existiert seit dem 1. Juli 1971 das gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm (§§ 181 und 181a RVO, 1981 und §§ 8 und 9 der KVLG), das durch das Krankenversicherungsneuregelungsgesetz (KVNRG) die kostenlose Teilnahme an der regelmäßigen Früherkennungsuntersuchung aller weiblichen Versicherungsberechtigten ab dem 20. Lebensjahr sichert. In Deutschland sind über 90 % der Frauen gesetzlich versichert [77]. 1991 wurde das Gesetz auf Ostdeutschland ausgedehnt. Seither übernehmen die Krankenkassen die Kosten für eine jährliche Untersuchung, die neben der gezielten Anamnese die Untersuchung des äußeren und inneren Genitale mit zytologischem Abstrich der Portio uteri umfasst, wobei im Einzelfall die Entnahme einer Gewebeprobe zur Diagnosesicherung führt.

Einige Mängel des Deutschen Vorsorgeprogramms sind die patienten-gesteuerte Rekrutierung, die bisher praktisch vollkommen fehlende zeitnahe und für Auswertungen geeignete zentrale Datenerfassung, die hohe Abstrichfrequenz mit Tendenz zur Übertherapie sowie die mangelnde Qualitätssicherung bei relativ vielen Labors [21].

Durch das Früherkennungsprogramm kann ein Großteil der malignen Neubildungen der Zervix in einem frühen Stadium diagnostiziert werden. Die Zahl der anhand der Symptomatik diagnostizierten Zervixkarzinome, meist späteren Stadiums, sank zunehmend. Sie dürften theoretisch bei den heutigen Möglichkeiten der Vorsorge überhaupt nicht mehr vorkommen, da man sie schon in präinvasiven Stadien erkennen und behandeln kann. Doch machen nur ca. 60 % der 25 bis 40jährigen Frauen von der Krebsvorsorgeuntersuchung Gebrauch. Der Anteil der Frauen über 60 Jahren ist mit 17 % weit unterrepräsentiert, obgleich sie 42 % der invasiven Karzinome stellen, die mit der Krebsvorsorge erfasst werden [40].

Dieser restliche Pool nicht oder schlecht untersuchter Frauen (fehlende Teilnahmemotivation) ist wohl der wichtigste Grund für die seit Jahren gleichbleibenden Inzidenz- und Mortalitätszahlen. Von 12.560 invasiven Zervixkarzinomen des Jahres 1997 in den USA wurden 50 % als überhaupt nicht gescreent und 10 % als schlecht gescreent eingestuft [21].

Eine wichtige Möglichkeit diese Erfassungslücke zu schließen bietet der Zeitraum der Schwangerschaft. Im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung erscheint die Frau so regelmäßig zur gynäkologischen Kontrolluntersuchung wie zu keinem anderen Zeitpunkt, so dass man dann auch diejenigen Frauen mit der Krebsvorsorge erfassen kann, die sonst die Möglichkeit der Krebsvorsorgeuntersuchung nicht in Anspruch nehmen. Viele zervikale intraepitheliale Neoplasien in der Schwangerschaft werden daher, bedingt durch die geringe Beteiligung am Krebsvorsorgeprogramm, als Zufallsbefund erhoben [78].

3. Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand des Patientengutes der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf retrospektiv die Diagnostik und Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie in der Schwangerschaft untersucht.

Von Interesse waren das Teilnahmeverhalten der Patientinnen am Krebsfrüherkennungsprogramm, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Verlauf der Schwangerschaft und das bis zum Zeitpunkt der Zuweisung in die Dysplasiesprechstunde erfolgte Management bei suspektem zytologischen Abstrichbefund. Diese Daten wurden durch Befragung der niedergelassenen Frauenärzte erhoben.

Darüber hinaus wurde retrospektiv das weitere diagnostische und therapeutische Procedere im Rahmen der Dysplasiesprechstunde analysiert. Hierbei interessierte insbesondere, welche operativen Eingriffe zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft durchgeführt wurden, deren Auswirkungen auf den Geburtsmodus, das Auftreten von Komplikationen sowie die Rezidivhäufigkeit. Um die Aussagekraft des Zervixabstriches in der Schwangerschaft zu prüfen, wurden die Abstrichbefunde mit den entsprechenden histologischen Diagnosen verglichen.

Auch die in der Literatur vertretene These einer Spontanremission der CIN durch die vaginale Entbindung wurde überprüft.

Schließlich sollte anhand der vorliegenden Daten und der Literatur erarbeitet werden, inwieweit ein konservatives Verhalten im Vergleich zu invasiven Maßnahmen in der Schwangerschaft vertretbar oder sogar überlegen ist.

4. Material und Methodik

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv klinische Daten von Patientinnen der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum war von 1980 bis 1998. Aufnahme in die Studie fanden alle Frauen, bei denen vor oder in der Gravidität unabhängig von der Gestationsdauer pathologische zytologische Abstriche der Zervix uteri aufgetreten sind.

Von diesen Patientinnen wurden der Name und die Anschrift des einweisenden Arztes, der Name der Patientin, das Geburtsdatum, die Anzahl der Schwangerschaften, der Geburtsmodus, falls bekannt die Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, zytologische Abstrichbefunde und, falls vorgenommen, operative Eingriffe mit Operationsmodus und Operationszeitpunkt sowie den dazugehörigen histologischen Ergebnissen dokumentiert.

Da die Anamnesen der untersuchten 119 Patientinnen unvollständig waren, wurde ein Fragebogen erstellt und an die einweisenden Gynäkologen versandt. Die Frauenärzte wurden gebeten, die Fragen zu beantworten bzw. die Angaben zu vervollständigen oder, falls nötig zu korrigieren. Der Fragebogen enthielt 8 Fragen (s. Abb. 4), von denen einige mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten formuliert waren. Bei den übrigen Fragen war auf dem Fragebogen ausreichend Platz für frei formulierte Bemerkungen vorhanden.

1. Name:	Geburtsdatum:			
2. Gravida:	Para:	Abort:	L.R.	E.T.
3. War die Patientin regelmäßig zur Vorsorge (mind. 1x jährlich)?				
ja		nein		
4. War die Schwangerschaft komplikationslos?				
ja		nein, falls nein: warum?		
5. Wie war der Geburtsmodus?				
spontan		Forceps/ Vakuum		Sectio
am Termin		ja	nein, falls nein: in welcher SSW? _____ SSW	
6. Falls möglich, geben Sie bitte 2-3 zytologische Abstrichbefunde der Zervix uteri				
a.) vor der Schwangerschaft an:				
b.) im Zeitraum von... bis.... an:				
c.) nach der Schwangerschaft und/oder nach einem operativen Eingriff an:				
7. Sind histologische Untersuchungen bei Ihrer Patientin vorgenommen worden?				
ja		nein		
8. Falls ja, bitte wann und mit welchem Befund?				

Abb. 4 Fragebogen an die niedergelassenen Gynäkologen

Zu Frage 2 ist anzumerken, dass „Gravida“ die Anzahl der Schwangerschaften, „Para“ die Anzahl der ausgetragenen Schwangerschaften und „Abort“ die Anzahl der Fehlgeburten inklusive Schwangerschaftsabbrüchen beschreibt. L.R. steht für „Datum der letzten Regelblutung“ und E.T. für „Datum des errechneten Geburtstermins“.

25 Gynäkologen beantworteten Frage 7 mit „nein“; allerdings lagen in 10 Fällen Operationsberichte und Histologien vor, so dass in diesen Fällen die gegebene Antwort als falsch bewertet und somit nicht berücksichtigt wurde.

Insgesamt wurden 92 verschiedene niedergelassene Gynäkologen angeschrieben. Einige von ihnen betreuten mehr als eine Patientin aus dem ausgewählten Kollektiv und erhielten daher mehrere Fragebögen.

Von 119 vorhandenen Fragebögen konnten 90 (75,6%) ausgewertet werden. Zwei Frauenärzte mit je einer Patientin lehnten die Beantwortung aus Gründen des Datenschutzes ab. Acht Fragebögen waren nicht zustellbar. 19 Fragebögen wurden nicht zurückgesandt.

Wegen Rückfragen bei unvollständigen oder widersprüchlichen Angaben wurden erneut 63 niedergelassene Frauenärzte telefonisch kontaktiert. Bei drei Patientinnen hatte der Praxisinhaber gewechselt, und der neue Inhaber war in der Zwischenzeit nicht von der Patientin aufgesucht worden, so dass die Angaben nicht ergänzt werden konnten. Aus Gründen der Verjährung waren bei 6 Patientinnen die alten Karteikarten aussortiert worden und somit eine weitere Auswertung der Daten unmöglich.

Nach Auswertung von Fragebögen, Krankenakten, Sprechstunden- und Operationsbüchern sowie Telefongesprächen konnten von 119 in der Dysplasiesprechstunde vorgestellten Patientinnen die Daten von 90 Patientinnen ausgewertet werden.

Im Folgenden wird das diagnostische bzw. therapeutische Vorgehen in der Dysplasiesprechstunde an der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf beschrieben. Das Vorliegen einer Präkanzerose der Zervix uteri in der Schwangerschaft stellt eine besondere Situation für die Patientin und ihren Arzt dar, so dass sich daraus in Einzelfällen ein von dem folgenden Konzept abweichendes individuelles Vorgehen ergab.

Im Rahmen der Dysplasiesprechstunde wurden die Patientinnen gynäkologisch untersucht, ein zytologischer Abstrich der Zervix uteri entnommen und eine Kolposkopie mit dem Operationskolposkop Universal S2B der Firma Zeiss durchgeführt. In Abhängigkeit vom zytologischen Ergebnis, Stadium und Verlauf der Schwangerschaft sowie kolposkopischen Ausmaß der Dysplasie wurde das weitere Prozedere nach Rücksprache mit den Patientinnen festgelegt. Bei einem Pap III D in der Schwangerschaft erfolgte alle 8 Wochen eine zytologische und kolposkopische Verlaufskontrolle im Rahmen der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf und eine Wiedervorstellung 8 Wochen post partum.

Bei einem Pap IV a in der Schwangerschaft erfolgte evtl. eine Biopsie zur histologischen Befundsicherung nach der 12. SSW und dann alle 8 Wochen eine zytologische und kolposkopische Verlaufskontrolle. Bei dringendem Verdacht auf ein malignes Geschehen während der Schwangerschaft erfolgte die sofortige histologische Sicherung des Befundes durch kolposkopisch gezielte Gewebsentnahme durch Knipsbiopsie oder elektrische Schlinge (Loopexcision). Bei Verdacht auf eine Präkanzerose mit endozervikalem Sitz oder eines Karzinoms erfolgte auch während der Schwangerschaft eine modifizierte Loopexzision i.S. einer Konisation evtl. in Kombination mit einer Cerclage nach Shirodkar. Statt der klassischen Sturmdorff-Nähte wurden in diesen Fällen zwei seitliche Nähte zur Verkleinerung der Wundfläche gelegt. Abhängig von der Ausdehnung des Befundes wurde ein zylinderförmiges Gewebstück der Zervix mit einer Länge von 1,5 bis 2 cm entnommen. Eine präoperative Unterbindung der Rami descendens der Aa. uterinae wurde in Einzelfällen durchgeführt. Es wurde in keinem Fall im Rahmen der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik eine Konisation im klassischen Sinn während der Schwangerschaft durchgeführt. Die Gewebsentnahmen wurden zur

Diagnosesicherung durchgeführt und sollten den Verschlussapparat der Zervix uteri nicht schädigen und somit die Schwangerschaft zu keinem Zeitpunkt gefährden.

Nach operativen Eingriffen erfolgten erste zytologische und kolposkopische Nachsorgeuntersuchungen nach 8-12 Wochen.

Bei weiterhin auffälligen Befunden wurde die Patientin engmaschig untersucht, und ggf. erfolgte ein erneuter Eingriff, meistens nach Beendigung der Schwangerschaft. Bei unauffälligen postoperativen Befunden wurde eine regelmäßige Kontrolluntersuchung in sechsmonatigen Abständen empfohlen.

Gruppe IV A

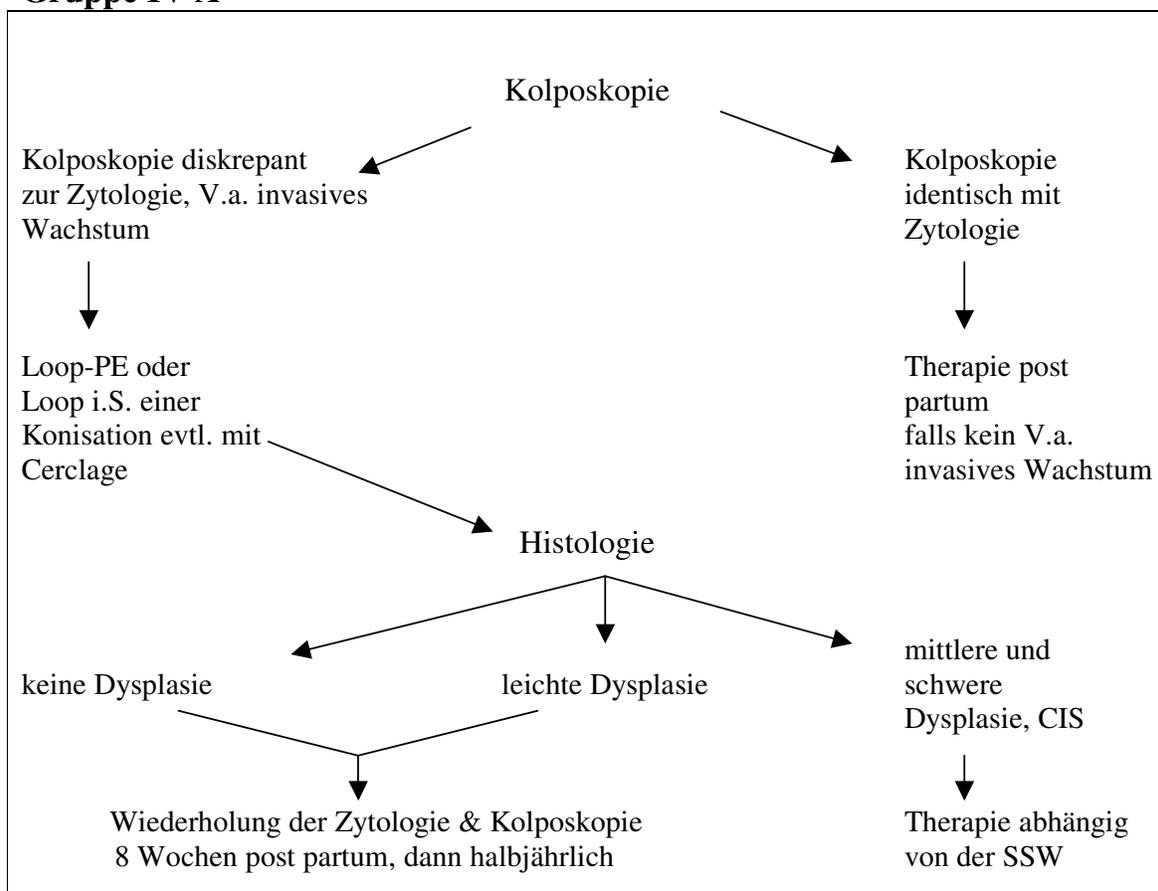


Abb.5 Therapeutisches Vorgehen bei Pap IV a in der Schwangerschaft

Anzumerken ist, dass insgesamt 20 operative Eingriffe außerhalb der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik durchgeführt wurden: 2mal eine Konisation in Kombination mit einer Cerclage (16. und 22. SSW), 2mal eine Konisation (8. und 18. SSW), 16 mal eine Konisation post partum und 2mal

eine Portio-PE (vor Beginn der Schwangerschaft und 16. SSW). Diese Therapiemaßnahmen weichen daher zum Teil vom o.g. Prozedere ab.

5. Ergebnisse

5.1 Altersverteilung

Der Altersdurchschnitt der 90 Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines suspekten zytologischen Abstrichs der Zervix uteri bei 29,3 Jahren (20-41).

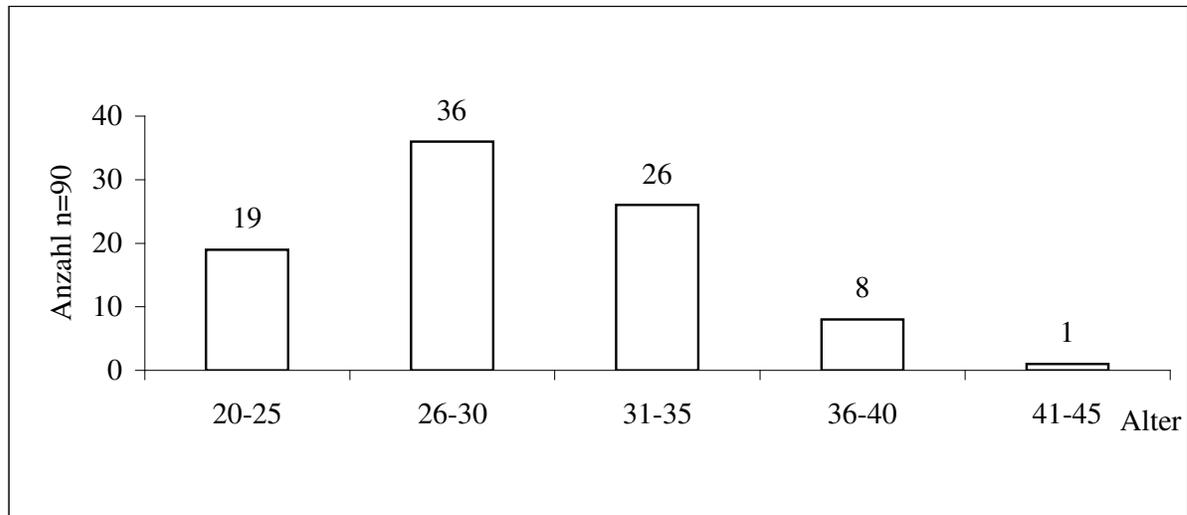


Abb. 6 Altersverteilung

5.2 Kolposkopiebefund

Epithelveränderungen der Zervix uteri waren bei 8 der Patientinnen (8,9%) endozervikal, bei 43 der Patientinnen (47,8%) ektozervikal und bei 38 der Patientinnen (42,2%) sowohl endo- als auch ektozervikal lokalisiert. Zu einer Patientin (1,1%) gab es keine Angaben zur Lokalisation der epithelialen Veränderungen.

Tab. 2 Kolposkopischer Befund – Lokalisation der CIN

	Anzahl	Anteil (in %)
Keine Angaben	1	1,1
Ektozervikal	43	47,8
Endozervikal	8	8,9
Ekto- und endozervikal	38	42,2
gesamt	90	100,0

5.3 Erstvorstellung in der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Eine Patientin stellte sich vor der Schwangerschaft, 23 Patientinnen stellten sich im ersten Trimenon, 45 Patientinnen im zweiten Trimenon, 16 Patientinnen im dritten Trimenon und 5 Patientinnen nach der Schwangerschaft in der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor.

Bei der Erstvorstellung fand sich bei 39 Patientinnen ein Pap III D, bei 44 Patientinnen ein Pap IV a, bei 4 Patientinnen ein Pap IV b und bei 3 Patientinnen ein Pap III.

Die Verteilung der Pap-Befunde und der Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geht aus Tabelle 3 hervor.

Tab. 3 Pap-Befunde und Zeitpunkt der ersten Vorstellung in der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Pap-Befunde bei Erstvorstellung in der HHU	Zeitpunkt der Erstvorstellung					gesamt
	vor SS	1. Trimenon (1.-13. SSW)	2. Trimenon (14.-28. SSW)	3. Trimenon (28.-40. SSW)	nach SS	
Pap III		1	1	1		3
Pap III D		12	17	7	3	39
Pap IV a	1	8	25	8	2	44
Pap IV b		2	2			4
gesamt	1	23	45	16	5	90

42 (46,7%) Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung eines auffälligen zytologischen Zervikalabstrichs Erstgebärende, 34 (37,8%) Zweitgebärende, 9 (10,0%) Dritt-, und 5 (5,5%) Viert- und Mehrgebärende. 27 (31%) Patientinnen hatten schon einen Schwangerschaftsabbruch oder eine Fehlgeburt in einer vorherigen Schwangerschaft.

5.4 Geburtsmodus

Von den 90 Patientinnen gebären 67 (74,4%) spontan, 18 (20,0%) Patientinnen per Sectio caesarea und 2 (2,2%) Patientinnen per Forceps.

Zu 3 (3,3%) Patientinnen gibt es keine Angaben zum Geburtsmodus.

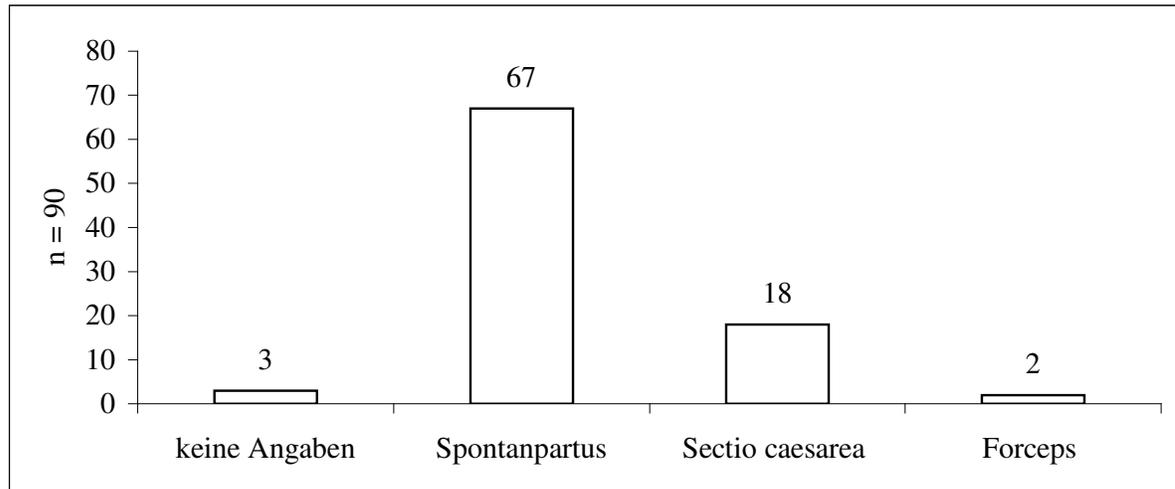


Abb. 5 Geburtsmodus

54 Spontanentbindungen waren in der 39.- 40. SSW, 10 Spontanentbindungen in der 41.- 42. SSW und jeweils eine Spontanentbindung in der 38. SSW, 35. SSW und 29. SSW.

Von den insgesamt 18 Sectiones waren 10 in der 39.- 40. SSW, 2 in der 41.- 42. SSW, 2 in der 38. SSW, und je eine in der 36. SSW, 31. SSW, 28. SSW und 26. SSW.

Tab. 4 Entbindungszeitpunkt

	vaginale Entbindung	abdominale Entbindung	gesamt
am Termin (38.- 42.SSW)	67	14	81
35./36. SSW	1	1	2
31. SSW		1	1
29. SSW	1		1
28. SSW		1	1
26. SSW		1	1
gesamt	69	18	87

5.4.1 Sectio caesarea

Die 18 Sectiones wurden aufgrund folgender Indikationen durchgeführt:

- 4 elektive Sectiones wegen mütterlicher HIV-Infektion
- eine Sectio caesarea bei Polyhydramnion
- eine Sectio caesarea wegen Amnioninfektionssyndrom bei vorzeitigem Blasensprung
- 7 Sectiones wegen eines protrahierten Geburtsverlaufs
- eine Sectio caesarea bei Geminigravidität und vorzeitigem Blasensprung in der 31. SSW
- eine Sectio caesarea bei Gemini mit fetaler Missbildung in der 28. SSW bei vorzeitiger Wehentätigkeit und Blasensprung
- eine Sectio caesarea bei vorzeitiger Wehentätigkeit in der 26. SSW und Fußlage
- eine Sectio caesarea wegen Beckenendlage am Termin
- eine Sectio caesarea bei in der 18. SSW per Konisation außerhalb histologisch gesichertes pT1a1

6 der insgesamt 18 Patientinnen hatten sich während der Schwangerschaft operativen Eingriffen unterzogen - alle während des zweiten Trimenons (s. Tab. 4). Bei 3/6 Patientinnen wurde eine Sectio caesarea wegen eines protrahierten Geburtsverlaufes durchgeführt. Alle 3 hatten sich einer Gewebeentnahme per Loop unterzogen. Bei keiner Patientin war eine Cerclage notwendig geworden. Zwei weitere Patientinnen unterzogen sich im zweiten Trimenon einer Gewebeentnahme per Loop ohne Cerclage und wurden aus geburtshilflichen Indikationen (mütterliche HIV-Infektion; vorzeitiger Blasensprung bei Geminigravidität) per Sectio caesarea entbunden. Eine Konisation wurde außerhalb in der 18. SSW bei dringendem Verdacht auf ein Karzinom durchgeführt.

Bei 8 Patientinnen fand der operative Eingriff post partum und einmal vor der Gravidität statt; 3 Patientinnen ließen gar keinen Eingriff durchführen.

Tab. 5 Verteilung der operativen Ersteingriffe der per Sectio caesarea entbundenen Patientinnen

Zeitpunkt	keine OP	Loop	Konisation	frakt. Abrasio	gesamt
vor SS			1		1
2. Trimenon		5	1		6
post partum		2	5	1	8
keine OP					3
gesamt	3	7	7	1	18

5.4.2 Vaginale Entbindung

Von den 69 Patientinnen, die vaginal entbunden haben, ließen 7 keinen Eingriff durchführen. 40 operative Eingriffe wurden in der Schwangerschaft und 15 post partum durchgeführt. Vor ihrer Schwangerschaft ließen sich 7 Patientinnen operieren.

Tab. 6 Verteilung der operativen Eingriffe in der Gruppe der vaginal entbundenen Frauen

Zeitpunkt	Eingriffsmodus					gesamt
	Loop	Konisation	Knipsbiopsie	Kondylomabtragung	keine OP	
vor SS	2	1	4			7
1.Trimenon	5	3				8
2.Trimenon	17	4	1	1		23
3.Trimenon	6	1		2		9
post partum	5	10				15
keine OP					7	7
gesamt	35	19	5	3	7	69

5.5 Krebsvorsorgeuntersuchung

Die niedergelassenen Gynäkologen gaben an, dass von den insgesamt 90 Patientinnen 48 (53,3%) der Patientinnen regelmäßig und 42 (46,7%) Patientinnen unregelmäßig an der ärztlichen Krebsvorsorgeuntersuchung teilnahmen.

Von den 48 Patientinnen, die regelmäßig an der Krebsvorsorgeuntersuchung teilgenommen hatten, unterzogen sich 43 Patientinnen mindestens einem operativen Eingriff. Aus der anderen Patientinnengruppe waren es 34 von 42 Patientinnen.

Von den 42 Patientinnen, die unregelmäßig eine Krebsvorsorgeuntersuchung vornehmen ließen, wiesen 23 Patientinnen einen Pap III D als Erstbefund eines pathologischen zytologischen Abstriches der Zervix uteri auf. Ein Pap IV a-Befund fand sich in dieser Gruppe in 16 Fällen und ein Pap IV b-Befund in 2 Fällen. Eine Patientin wies einen Pap III-Befund auf.

11 Patientinnen hatten vor der Schwangerschaft einen auffälligen zervikalen Abstrichbefund. Während der Schwangerschaft war bei weiteren 31 Patientinnen der zervikale Abstrich verdächtig.

Tab. 7 Zeitpunkt und Verteilung der ersten pathologischen Zytologie bei unregelmäßiger Teilnahme an der Krebsvorsorgeuntersuchung

Diagnose-zeitpunkt	Pap-Befund				
	Pap III	Pap III D	Pap IV a	Pap IV b	gesamt
Vor SS		8	3		11
1.Trimenon	1	8	12	2	23
2.Trimenon		3	1		4
3.Trimenon		4			4
gesamt	1	23	16	2	42

Unter den 48 (53,3%) Patientinnen, die regelmäßigen Gebrauch von der Krebsvorsorgeuntersuchung machten, waren es 32 Patientinnen mit Pap III D und 16 Patientinnen mit Pap IV a als Erstbefund eines pathologischen zytologischen Abstriches der Zervix uteri. Keine dieser Patientinnen wies einen Pap IV b-Befund auf. Vor der Schwangerschaft waren 20 Patientinnen durch einen verdächtigen zytologischen Abstrichbefund aufgefallen. Die übrigen 28 Patientinnen wiesen im Verlauf ihrer Schwangerschaft einen verdächtigen zytologischen Abstrich auf. Fraglich ist hier, ob es sich bei den Abstrichbefunden vor der Schwangerschaft um falsch-negative Befunde handelte (s. Tab. 9).

Tab. 8 Zeitpunkt und Verteilung der ersten pathologischen Zytologie bei regelmäßiger Teilnahme an der Krebsvorsorgeuntersuchung

Diagnosezeitpunkt	Pap-Befund		
	Pap III D	Pap IV a	gesamt
Vor SS	15	5	20
1. Trimenon	10	6	16
2. Trimenon	5	4	9
3. Trimenon	2	1	3
gesamt	32	16	48

Tab. 9 Falsch-negativer zytologischer Abstrichbefund vor der Schwangerschaft?

Pap-Befund vor SS	Erster path. Pap-Befund und Zeitpunkt						gesamt
	1. Trimenon		2. Trimenon		3. Trimenon		
	Pap III D	Pap IV a	Pap III D	Pap IV a	Pap III D	Pap IV a	
Pap I	4	0	1	1	0	1	7
Pap II	6	5	3	3	1	1	19
gesamt	10	5	4	4	1	2	26

Von den 77 Patientinnen, die mindestens einen operativen Eingriff durchführen ließen, hatten vor der Schwangerschaft 6 Patientinnen (7,8 %) einen Pap I, 24 Patientinnen (31,2 %) einen Pap II, 20 Patientinnen (26,0 %) einen Pap III D und 8 Patientinnen (10,4 %) einen Pap IV a.

Zu 19 Patientinnen (24,7 %) sind keine Angaben zum Pap-Befund vor der Schwangerschaft bekannt. 18 von ihnen waren nicht bei der Krebsvorsorgeuntersuchung gewesen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei 28 (36,4 %) Patientinnen schon vor der Schwangerschaft ein mindestens kontrollbedürftiger Pap-Befund bekannt war.

Tab. 10 Verteilung der zytologischen Befunde vor der Schwangerschaft

	Anzahl	Anteil %
unbekannt	19	24,7
Pap I	6	7,8
Pap II	24	31,2
Pap III D	20	26,0
Pap IV a	8	10,4
gesamt	77	100

5.6 Operative Eingriffe

Bei den 90 Patientinnen dieser Arbeit wurden insgesamt 115 operative Eingriffe durchgeführt.

Bei 13 Patientinnen wurde keine histologische Diagnosesicherung vorgenommen. 77 Patientinnen ließen einen operativen Eingriff durchführen: 7/77 Patientinnen vor ihrer Schwangerschaft, 46/77 Patientinnen während der Schwangerschaft (8 Patientinnen während des 1. Trimenons, 29 Patientinnen während des 2. Trimenons, 9 Patientinnen während des 3. Trimenons), und 24/77 Patientinnen post partum.

Bei 30/77 Patientinnen wurde ein zweiter, bei 8/30 Patientinnen ein dritter Eingriff zur Entfernung des Befundes notwendig.

Im Folgenden werden die einzelnen Eingriffe nach Zeitpunkt, Modus und den dazugehörigen zytologischen und histologischen Befunden aufgeschlüsselt.

5.6.1 Erster operativer Eingriff

Insgesamt unterzogen sich von den 90 Patientinnen 77 (85,6%) Patientinnen einer operativen Behandlung. 13 (14,4%) Patientinnen ließen keinen Eingriff vornehmen.

Präoperativ wiesen je 2 Patientinnen einen Pap II bzw. Pap III auf. Außerdem waren 18 Patientinnen durch einen Pap III D, 50 Patientinnen durch einen Pap IV a und 5 Patientinnen durch einen Pap IV b aufgefallen.

Tab. 11 Verteilung der präoperativen Zytologien

	Anzahl	Anteil %
Pap II	2	2,6
Pap III	2	2,6
Pap III D	18	23,4
Pap IV a	50	64,9
Pap IV b	5	6,5
gesamt	77	100

Von den insgesamt 77 operativen Erstbehandlungen wurden 17 außerhalb der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf durchgeführt, die sich wie folgt ergaben: 15 (19,5%) Konisationen, davon 2 in Kombination mit einer Cerclage nach Shirodkar und eine in Kombination mit einer Kondylomabtragung. Außerdem erfolgten 2 (2,6%) Knipsbiopsien der Zervix uteri.

Im Rahmen der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf wurden 42 (54,5%) kolposkopisch gezielte Gewebeproben mittels elektrischer Schlinge (Loop) entnommen. Des Weiteren wurden 3 (3,9%) Knipsbiopsien der Zervix uteri entnommen und 3 (3,9%) Kondylomabtragungen vorgenommen.

11 (14,2%) Konisationen wurden durchgeführt.

9 Konisationen wurden während der Schwangerschaft vorgenommen, davon 5 in der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, alle als modifizierte Loopexzisionen im Sinne einer Konisation (s. Kap. Material und Methoden), 4mal in Kombination mit einer Cerclage nach Shirodkar. Eine Patientin (1,3%) unterzog sich einer fraktionierten Abrasio post partum.

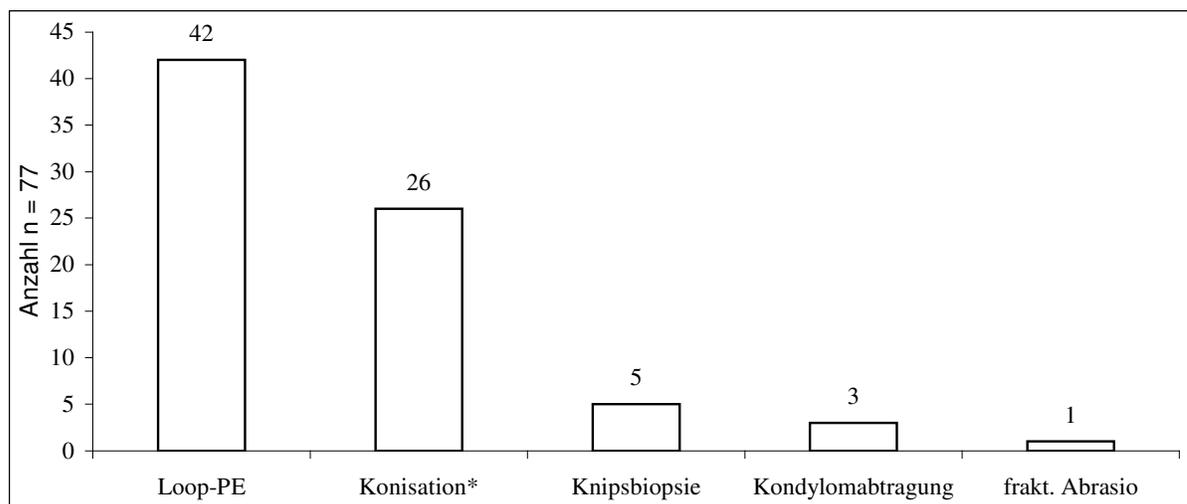


Abb. 6 Verteilung der operativen Eingriffe

*Aufteilung der Konisationen in 15mal Konisationen außerhalb, 11 Konisationen Universitätsfrauenklinik, davon 5mal Loopexzision im Sinne einer Konisation und 6 Laserkonisationen p.p.

8 (10,4%) Patientinnen hatten sich schon vor der Schwangerschaft einem ersten operativen Eingriff an der Zervix unterzogen. Während der Schwangerschaft waren es 46 (59,7%) Patientinnen, die sich erstmalig operativ behandeln ließen und nach Beendigung der Schwangerschaft noch 23 (29,8%) Patientinnen.

Tab. 12 Zeitpunkt und Art der operativen Ersteingriffe

Zeitpunkt	Eingriffsmodus					
	Loop-PE	Konisation*	Kondylom-abtragung	Knipsbiopsie	frakt. Abrasio	gesamt
Vor SS	2	2		4		8
1. Trimenon	5	3				8
2. Trimenon	22	5	1	1		29
3. Trimenon	6	1	2			9
Bis 6 Mo p.p.	5	13			1	19
> 6 Mo p.p.	2	2				4
gesamt	42	26	3	5	1	77

*Aufteilung der Konisationen in 15mal Konisationen außerhalb, 11 Konisationen Universitätsfrauenklinik, davon 5mal Loopexzision im Sinne einer Konisation und 6 Laserkonisationen p.p.

Wie sich die Verteilung der zytologischen Erstdiagnosen der 77 Patientinnen gestaltete und welche operativen Ersteingriffe daraufhin folgten, lässt sich aus Tabelle 13 ersehen. Anzumerken ist, dass in 2 Fällen außerhalb der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf bei einem zytologischen Pap II Befund ein Eingriff erfolgte und in diesen Fällen die Indikation unklar ist.

Tab. 13 Verteilung der den jeweiligen Ersteingriffen vorangegangenen path. Pap-Befunde

Pap-Befund	Modus des ersten operativen Eingriffs					
	Loop-PE	Konisation*	Kondylom-abtragung	Knipsbiopsie	frakt. Abrasio	gesamt
Pap II		1		1		2
Pap III	1	1				2
Pap III D	9	3	3	2	1	18
Pap IV a	30	19		1		50
Pap IV b	2	2		1		5
gesamt	42	26	3	5	1	77

*Aufteilung der Konisationen in 15mal Konisationen außerhalb, 11 Konisationen Universitätsfrauenklinik, davon 5mal Loopexzision im Sinne einer Konisation und 6 Laserkonisationen p.p.

Es wurden insgesamt 77 Histologien nach einer ersten operativen Behandlung untersucht. 7 Patientinnen hatten eine CIN 1, 13 Patientinnen eine CIN 2 und 34 eine CIN 3. 14mal ergab das histologische Ergebnis ein Carcinoma in situ (CIS).

In 3 Fällen konnte nach Konisation histologisch ein Karzinom - zweimal im Stadium pT1a1 und einmal im Stadium pT1b - nachgewiesen werden. Diese Patientinnen unterzogen sich noch weiteren operativen Eingriffen (s. unten).
3 Kondylome waren ohne dysplastische Veränderung. In 3 weiteren Fällen konnte nach Gewebeentnahme keine Dysplasie nachgewiesen werden.

Tab. 14 Verteilung der histologischen Ergebnisse

	Anzahl	Anteil (%)
CIN 1	7	9,1
CIN 2	13	16,9
CIN 3	34	44,2
CIS	14	18,2
Karzinom	3	3,9
Kondylom	3	3,9
keine Dysplasie	3	3,9
gesamt	77	100,1

Aus Tabelle 15 geht die Verteilung der histologischen Ergebnisse nach dem ersten operativen Eingriff im Vergleich mit der zuvor entnommenen Zytologie hervor.

Unerwartet war eine CIN 1 bei Pap II w, 3mal eine CIN 3 und ein CIS bei Pap III D, sowie einmal kein Dysplasienachweis, 2mal eine CIN 1 und 2mal ein Karzinom bei Pap IV a.

Bei den Patientinnen mit einem Karzinom im Stadium pT1a1 war einmal ein Pap IV a und einmal ein Pap IV b bestimmt worden. Die Patientin mit einem Karzinom im Stadium pT1b war durch einen Pap III D-Befund aufgefallen.

Bei den drei Patientinnen mit einem Kondylom als histologisches Ergebnis war einmal ein Pap II w und zweimal ein Pap III D bestimmt worden. Alle Kondylome zeigten keine dysplastischen Veränderungen.

Tab. 15 Histologische Befunde im Vergleich mit dem präoperativen zytologischen Abstrichbefund

Pap-Befund	Histologischer Befund der ersten Eingriffs						gesamt
	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Karzinom	Kondylom	keine Dysplasie	
Pap II	1				1		2
Pap III		1	1				2
Pap III D	4	6	4		2	2	18
Pap IV a	2	6	39	2		1	50
Pap IV b			4	1			5
gesamt	7	13	48	3	3	3	77

Zusammenfassend lässt sich aus Tabelle 15 entnehmen, dass das histologische Ergebnis in 7 Fällen (9,1 %) schlechter war als der Pap-Befund hatte vermuten lassen. Hinter einem Pap II w verbarg sich eine CIN 1; hinter einem Pap III D verbarg sich 3mal eine CIN 3 und einmal ein CIS; hinter einem Pap IV a verbarg sich 2mal ein Karzinom.

In 2 Fällen (2,6 %) von Pap IV a ergab die Histologie eine CIN 1. In 2 Fällen (2,6 %) von Pap III D und einem von Pap IV a (1,3 %) waren keine dysplastischen Veränderungen nachweisbar. In 5 Fällen (6,5 %) war also das histologische Ergebnis besser als der Pap-Befund.

In 65 Fällen (84,4 %) wurde der zytologische Verdacht bestätigt.

Postoperativ hatte sich der zytologische Abstrichbefund bei 49 Patientinnen verbessert, bei 2 Patientinnen verschlechtert und war bei 20 Patientinnen unverändert, darunter 14mal Pap IV a, der gleich geblieben war.

Zusammenfassend hatten nach einem ersten operativen Eingriff noch 27 von 77 Patientinnen einen mindestens kontrollbedürftigen zytologischen Befund.

Anzumerken ist, dass zu einer Patientin mit Pap IV a vor der Konisation keine Abstrichbefunde nach dem ersten Eingriff existieren, da wegen eines Karzinoms im Stadium pT1b eine Woche nach der Konisation die Hysterektomie nach Wertheim-Meigs erfolgte.

Tab. 16 Erster pathologischer Zervikalabstrich im Vergleich zum ersten postoperativen Zervikalabstrich

1. pathol. Pap-Befund	1. postoperative Pap-Befund						gesamt
	unbekannt	Pap I	Pap II	Pap III D	Pap IV a	Pap V	
Pap II w			2				2
Pap III			2				2
Pap III D	1	2	10	4	1		18
Pap IV a	5	4	21	5	14	1	50
Pap IV b		1	2		2		5
gesamt	6	7	37	9	17	1	77

Von den 27 Patientinnen mit einem postoperativen Pap III D-Befund und schlechter ließen nur 22 einen weiteren operativen Eingriff durchführen. 3 der 5 Patientinnen, die keinen weiteren Eingriff vornehmen ließen, wiesen im weiteren Verlauf der Gravidität Pap III D- bis IV a-Befunde auf, die postpartalen Kontrollen zeigten allerdings nur Pap II bis Pap IIw.

Eine Ausnahme bildete hier eine Patientin, die auch postpartal immer wieder Pap III D-Befunde aufwies. Außerdem ließen sich in einem weiteren Fall in den Kontrollabstrichen weitere Pap IV a-Befunde während der Schwangerschaft nachweisen. Postpartale Abstrichbefunde sind in diesem Fall nicht bekannt.

Insgesamt unterzogen sich 36 Patientinnen während der Schwangerschaft keinem operativen Eingriff. 23 Patientinnen ließen nach der Schwangerschaft einen operativen Eingriff durchführen, und 13 Patientinnen unterzogen sich auch post partum keinem operativen Eingriff.

Bei 14 Patientinnen hatte sich der zytologische Abstrich nach der Schwangerschaft verschlechtert, bei 4 Patientinnen bestätigte sich der zytologische Befund postpartal, und bei 2 Patientinnen war der postpartale zytologische Befund besser. Von 10 Patientinnen sind keine Angaben zu postpartalen zytologischen Befunden bekannt.

5.6.1.1 Operativer Eingriff vor der Schwangerschaft

Vor der Schwangerschaft unterzogen sich 8 Patientinnen einem operativen Verfahren. Es wurden 2 kolposkopisch gezielte Gewebeproben mittels elektrischer Schlinge (Loop) entnommen, wegen je eines Pap III D und Pap IV a. Des weiteren erfolgten 4 Knipsbiopsien der Portio, wegen eines Pap II w*, zwei Pap III D und eines Pap IV b. Außerdem wurden zwei Konisation wegen eines Pap III D bzw. eines Pap IV a durchgeführt.

Tab. 17 Ersteingriffe vor der Schwangerschaft und präoperativer zytologischer Abstrichbefund

Pap-Befund vor Eingriff	Modus des ersten Eingriffs			
	Loop-PE	Knipsbiopsie	Konisation	gesamt
Pap II		1*		1
Pap III D	1	2	1	4
Pap IV a	1		1	2
Pap IV b		1		1
gesamt	2	4	2	8

*Eingriff erfolgte außerhalb der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf – Indikation unklar

Die Verteilung der 8 Histologien lässt sich aus Tabelle 18 entnehmen.

Die beiden Patientinnen mit einer CIN 1 wiesen vor dem Eingriff einen Pap II w bzw. einen Pap III D auf. Eine Patientin hatte eine CIN 2 mit vorherigem Pap III D.

2 Patientinnen zeigten eine CIN 3 und waren vorher mit einem Pap III D bzw. Pap IV a aufgefallen.

Bei 3 weiteren Patientinnen diagnostizierte man ein Carcinoma in situ, die jeweils mit einem Pap III D, Pap IV a und IV b aufgefallen waren.

Tab. 18 Histologische Befunde im Vergleich zur vorangegangenen Zytologie

präoperativer Pap-Befund	histologischer Befund			
	CIN 1	CIN 2	CIN 3	gesamt
Pap II	1			1
Pap III D	1	1	2	4
Pap IV a			2	2
Pap IV b			1	1
gesamt	2	1	5	8

In dieser Patientinnengruppe war das histologische Ergebnis 2mal schlechter als der Pap-Befund ausgefallen und stimmte in 6 Fällen überein.

5 Patientinnen unterzogen sich noch einem weiteren operativen Eingriff: je 2 Patientinnen während des ersten bzw. zweiten Trimenons eine Patientin über 12 Monate nach der Schwangerschaft. Alle Eingriffe waren kolposkopisch gezielte Gewebeproben mittels elektrischer Schlinge (Loop).

Die Patientin mit präoperativem Pap II w und CIN 1 unterzog sich keinem weiteren Eingriff mehr. Im Verlauf ihrer Schwangerschaft ergab sich mehrfach noch ein Pap III D, der postpartal aber nicht mehr bestätigt werden konnte.

Ebenso unterzogen sich die 2 Patientinnen mit präoperativem Pap IV a keinem weiteren Eingriff mehr. Bei einer der beiden Patientinnen hatte ein Kontrollabstrich in der Frühschwangerschaft noch einmalig einen Pap IV a ergeben, die weiteren zytologischen Befunde während der Schwangerschaft und postpartal waren unauffällig. Die zweite Patientin hatte im weiteren Verlauf immer unauffällige Abstrichkontrollen.

5.6.1.2 Operativer Eingriff während der Schwangerschaft

Insgesamt 46 Patientinnen ließen eine operative Erstbehandlung während der Schwangerschaft vornehmen.

1. Trimenon

Während des ersten Trimenon unterzogen sich 8 Patientinnen einer operativen Behandlung. Es wurden 5 kolposkopisch gezielte Gewebeproben mittels elektrischer Schlinge (Loop) entnommen; bei einer Patientin wegen eines Pap III D und bei 4 Patientinnen wegen eines Pap IV a. Außerdem wurden 3 Konisation vorgenommen; je einmal bei einem Pap IV a-, Pap IV b- und Pap II w*-Befund, davon eine in Kombination mit einer Cerclage nach Shirodkar.

Tab. 19 Verteilung der operativen Ersteingriffe während des 1. Trimenons mit präoperativem Pap-Befund

präoperativer Pap-Befund	Eingriffsmodus		
	Loop-PE	Konisation	gesamt
Pap II		1*	1
Pap III D	1		1
Pap IV a	4	1	5
Pap IV b		1	1
gesamt	5	3	8

*Eingriff erfolgte außerhalb der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf – Indikation unklar

2. Trimenon

Im zweiten Trimenon erfolgten insgesamt 29 operative Behandlungen. 22 kolposkopisch gezielte Gewebeproben mittels elektrischer Schlinge (Loop) wurden vorgenommen. Davon waren 2 wegen eines Pap III D, je eine wegen eines Pap III bzw. Pap IV b und 18 wegen eines Pap IV a erfolgt. Eine Knipsbiopsie wurde wegen eines Pap III D durchgeführt. Des weiteren erfolgten 5 Konisationen: 4mal wegen eines Pap IV a und einmal wegen eines Pap IV b, davon 4 Konisationen in Kombination mit einer Cerclage nach Shirodkar.

Tab. 20 Verteilung der operativen Ersteingriffe im 2. Trimenon mit präoperativem Pap

präoperativer Pap-Befund	Eingriffsmodus			
	Knipsbiopsie	Loop-PE	Konisation	gesamt
Pap III		1		1
Pap III D	1	2		3
Pap IV a	1	18	4	23
Pap IV b		1	1	2
gesamt	2	22	5	29

3. Trimenon

Während des dritten Trimenon wurden insgesamt 9 operative Behandlungen durchgeführt. Es erfolgten 7 kolposkopisch gezielte Gewebeproben mittels elektrischer Schlinge, davon je eine wegen eines Pap III D bzw. Pap IV b und 5 wegen eines Pap IV a; eine erweiternde Loopexzision im Sinne einer Konisation erfolgte in Kombination mit einer Cerclage nach Shirodkar in der 28. SSW. Außerdem wurden 2 Kondylomabtragungen bei einem Pap III D vorgenommen.

Tab. 21 Verteilung der operativen Ersteinriffe im 3. Trimenon mit präoperativem Pap-Befund

präoperativer Pap-Befund	Eingriffsmodus			
	Loop-PE	Konisation	Kondylomabtragung	gesamt
Pap III D	1		2	3
Pap IV a	4	1		5
Pap IV b	1			1
gesamt	6	1	2	9

Die Verteilung der 46 histologischen Befunde gestaltet sich folgendermaßen: es wurde 3mal eine CIN 1, 9mal eine CIN 2, 22mal eine CIN 3 und 6mal ein Carcinoma in situ (CIS), 3mal ein Kondylom ohne dysplastische Veränderungen und 2mal ein Karzinom nachgewiesen. Einmal ergab das histologische Ergebnis keine dysplastischen Veränderungen.

Tabelle 22 stellt die jeweiligen histologischen Ergebnisse mit den vorangegangenen zytologischen Abstrichbefunden dar.

Tab. 22 Verteilung der histologischen Befunde der Gewebeproben während der Schwangerschaft mit den präoperativen zytologischen Befunden

präoperativer Pap-Befund	histologischer Befund						
	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Karzinom	Kondylom	keine Dysplasie	gesamt
Pap II					1		1
Pap III		1					1
Pap III D	1	3	1		2		7
Pap IV a	2	5	24	1		1	33
Pap IV b			3	1			4
gesamt	3	9	28	2	3	1	46

22 der 46 Patientinnen ließen sich noch ein weiteres Mal operieren; davon 6 noch während der Schwangerschaft (2 Patientinnen im 2. Trimenon und 4 Patientinnen im 3. Trimenon) und 16 post partum.

Bei 21 Patientinnen ergeben die postoperativen Abstrichkontrollen einen immer noch mindestens kontrollbedürftigen Befund.

Tab. 23 Postoperativer zytologischer Befund im Vergleich zum histologischem Befund

postoperativer Pap-Befund	histologischer Befund						
	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Karzinom	Kondylom	keine Dysplasie	gesamt
Pap I			2		1		3
Pap II	1	5	11	1	2	1	21
Pap III D		2	3				5
Pap IV a	2	2	10	1			15
Pap V			1				1
gesamt	3	9	27	2	3	1	45*

* Zu einer Patientin sind keine Angaben zum postoperativen Pap-Befunden bekannt.

5.6.1.3 Operativer Eingriff post partum

In einem Zeitraum von bis zu 6 Monaten post partum wurden insgesamt 19 operative Behandlungen durchgeführt.

Es wurden 6 kolposkopisch gezielte Gewebeproben mittels elektrischer Schlinge als Ersteinriff entnommen, davon je drei wegen eines Pap III D bzw. eines Pap IV a. Zwei Loopexzisionen erfolgten im Sinne einer Konisation.

Der erste pathologische Pap-Befund war in 5 Fällen zunächst ein Pap III D, der in einem Fall vor der Schwangerschaft, in 2 Fällen seit dem ersten Trimenon und bei je einem Fall seit dem zweiten bzw. dritten Trimenon bekannt war. Im Verlauf der Gravidität verschlechterte sich dieser zytologischer Befund zu einem Pap IV a.

Eine Patientin hatte als Erstbefund einen Pap IV a, der seit dem ersten Trimenon bekannt war.

12 Konisationen wurden durchgeführt, davon kannten 2 Patientinnen ihren Pap III D-Befund vor der Schwangerschaft, zwei Patientinnen seit dem ersten, je eine Patientin seit dem zweiten und dritten Trimenon. 2 Patientinnen kannten ihren Pap IV a-Befund vor der Schwangerschaft, 3 Patientinnen seit dem ersten Trimenon und eine Patientin seit dem dritten Trimenon.

Bei einer Patientin wurde postpartal eine fraktionierte Abrasio durchgeführt. In diesem Fall war ein Pap III D seit der 12. SSW bekannt.

Tab. 24 Verteilung der operativen Ersteingriffe bis 6 Monate post partum mit präoperativem Pap-Befund

präoperativer Pap-Befund	Eingriffsmodus			gesamt
	frakt. Abrasio	Loop-PE	Konisation*	
Pap III				1
Pap III D	1	3	1	5
Pap IV a		1	12	13
gesamt	1	4	14	19

* Zwei Konisationen mittels Loopexzision im Sinne einer Konisation

4 operative Behandlungen wurden später als 6 Monate nach der Entbindung, aber innerhalb eines Jahres durchgeführt. Dabei handelte es sich um 2 kolposkopisch gezielte Gewebeproben mittels elektrischer Schlinge bei je einem Pap III D bzw. Pap IV a. Als pathologischer Erstbefund ging beide Male ein Pap III D voraus, der seit dem ersten bzw. zweiten Trimenon bekannt war.

Es wurden 2 Konisationen wegen je eines Pap III D und Pap IV a durchgeführt. Auch hier war als pathologischer Erstbefund bei beiden Patientinnen ein Pap III D festgestellt worden, wovon einer vor der Schwangerschaft und einer seit dem dritten Trimenon bekannt war.

Tab. 25 Verteilung der operativen Ersteingriffe später als 6 Monate post partum mit präoperativem Pap-Befund

präoperativer Pap-Befund	Eingriffsmodus		gesamt
	Loop-PE	Konisation	
Pap III D	1	1	2
Pap IV a	1	1	2
gesamt	2	2	4

Insgesamt 23 Patientinnen ließen nach der Schwangerschaft eine Histologie entnehmen. 2 Patientinnen hatten eine CIN 1, 3 Patientinnen eine CIN 2 und 10 Patientinnen eine CIN 3. Des weiteren wurde bei 5 Patientinnen ein Carcinoma in situ (CIS) und bei einer Patientin ein Karzinom im Stadium pT1b festgestellt. 2 Histologien zeigten keine dysplastischen Veränderungen auf.

Tabelle 26 zeigt die histologischen Befund mit den dazugehörigen zytologischen Abstrichbefunden, die vor dem Eingriff entnommen worden sind.

Tab. 26 Histologische Befunde im Vergleich zur präoperativen Zytologie der Patientinnen, die sich erst postpartal einem operativem Eingriff unterzogen

päoperativer Pap-Befund	histologischer Befund					
	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Karzinom	keine Dysplasie	gesamt
Pap III			1			1
Pap III D	2	2	1		2	7
Pap IV a		1	13	1		14
gesamt	2	3	15	1	2	23

Von diesen 23 Patientinnen ließen noch 3 Patientinnen zu einem späteren Zeitpunkt einen weiteren operativen Eingriff durchführen und zwar unterzog sich eine Patientin mit Pap III D nach dem Ersteingriff einer Konisation, wie auch eine weitere Patientin mit einem Pap IV a-Befund nach dem ersten Eingriff. Die dritte Patientin bekam eine Hysterektomie nach Wertheim-Meigs bei einem Zervixkarzinom im Stadium pT1b N0.

Verlaufskontrolle der zytologischen Befunde vor und nach der Schwangerschaft:

Von den 23 zytologischen Befunden haben sich 10 zytologische Befunde im Vergleich zu den Zervixabstrichen vor der Schwangerschaft nach der Beendigung der Schwangerschaft verschlechtert. In 3 Fällen bestätigte sich der Befund und in 2 Fällen war das zytologische Ergebnis nach der Schwangerschaft besser. In 8 Fällen war kein zytologischer Befund vor der Schwangerschaft bekannt. 7 der 8 Patientinnen, zu denen keine Angaben zu zytologischen Abstrichbefunden vor der Schwangerschaft existieren, hatten nicht an der regelmäßigen Krebsvorsorgeuntersuchung teilgenommen. 5 dieser Patientinnen waren nach der Schwangerschaft durch einen Pap III D aufgefallen, eine weitere durch einen Pap IV a.

19 postpartale Zytologien waren post partum mindestens kontrollbedürftig.

Tab. 27 Vergleich der Zytologie vor der Schwangerschaft mit der postpartalen Zytologie

präpartaler Pap-Befund	postpartaler Pap-Befund				
	Pap II	Pap III	Pap III D	Pap IV a	gesamt
unbekannt	1	1	5	1	8
Pap I			3	1	4
Pap II	1		1	3	5
Pap III D	2			2	4
Pap IV a				2	2
gesamt	4	1	9	9	23

5.6.2 Komplikationen

Komplikationen wie starke Blutungen, Nachblutungen, aufsteigende Infektionen oder Zervixinsuffizienz aufgrund einer operativen Behandlung sind nicht beobachtet worden.

In einem Fall trat eine Zervikalkanalstenose nach Konisation post partum auf, die zur sekundären Sterilität führte und operativ behandelt wurde.

Einzigste Komplikation während einer Gewebeentnahme per Loopexzision waren vorzeitige Wehen in der 33. SSW bei einer Patientin, die unter wehenhemmender Therapie sistierten.

Ein vorzeitiger Blasensprung kam in 1 Fall von Geminigravidität vor und führte zur Frühgeburt per Sectio caesarea in der 31. SSW. Bei dieser Patientin war in der 20. SSW eine Gewebeprobe der Portio per Loop entnommen worden. Postoperativer Temperaturanstieg oder eine lokale Infektion waren nicht beobachtet worden. Der Eingriff selbst war komplikationslos verlaufen.

5.7 Zweiter operativer Eingriff

30 Patientinnen ließen noch einen zweiten Eingriff vornehmen, davon 10 Patientinnen während der Schwangerschaft. 4/10 Patientinnen hatten sich einem ersten Eingriff schon der Schwangerschaft unterzogen. 6/10 ließen sich ein zweites Mal in der Schwangerschaft operieren.

Insgesamt wurden 8 kolposkopisch gezielte Gewebeproben mittels elektrischer Schlinge (Loopexzision), 15 Konisationen, 3 Hysterektomien und 4 Kondylomabtragungen durchgeführt.

Tab. 28 Zeitpunkt und Art des Zweiteingriffs

Eingriffszeitpunkt	Eingriffsmodus				gesamt
	Loop	Konisation*	Hysterektomie	Kondylomabtragung	
1.Trimenon	2				2
2.Trimenon	2	2			4
3.Trimenon	2			2	4
post partum	2	13	3	2	20
gesamt	8	15	3	4	30

*2mal Loopexzision im Sinne einer Konisation in Kombination mit einer Cerclage nach Shirodkar,
3 Konisationen außerhalb: eine Messer- und zwei Laserkonisationen

Aus Tabelle 29 lässt sich ersehen, welcher zytologische Abstrichbefund dem jeweiligen Eingriff vorausging.

Anmerkungen zu Indikationen bei Pap II- Befunden:

zweimal erfolgte eine Konisation post partum bei Zustand nach Loopexzision bzw. Konisation in der 15. bzw. 16. SSW aufgrund eines CIS bzw. mikroinvasiven Zervixkarzinoms pT1a1.

Eine Hysterektomie erfolgte auf Wunsch der Patientin bei Pap II im Kontrollabstrich bei Zustand nach Konisation und Carcinoma in situ bei abgeschlossener Familienplanung. Das Uteruspräparat wies histologisch keine dysplastischen oder malignen Veränderungen auf.

Tab. 29 Verteilung der präoperativen Pap-Befunde mit dem dazugehörigen Eingriff

präoperativer Pap-Befund	Eingriffsmodus				
	Loop-PE	Konisation*	Kondylomabtragung	Hysterektomie	gesamt
Pap II		2	2	1	5
Pap III D		4	2		6
Pap IV a	7	8			15
Pap IV b	1	1			2
Pap V				2	2
gesamt	8	15	4	3	30

*2mal Loopexzision im Sinne einer Konisation in Kombination mit einer Cerclage nach Shirodkar,

3 Konisationen außerhalb: eine Messer- und zwei Laserkonisationen

Bei keiner Patientin war das zytologische Kontrollergebnis nach dem zweiten Eingriff schlechter als vor dem zweiten operativen Eingriff. 9 Kontrollzytologien waren nach dem zweiten Eingriff unverändert, darunter auch zwei Pap VI a und ein Pap V.

Insgesamt waren nach dem zweiten operativen Eingriff immer noch 5 zytologische Zervixabstriche mindestens kontrollbedürftig.

Tab. 30 Präoperative Pap-Abstriche im Vergleich mit postoperativen Pap-Abstriche des 2. Eingriffs

präoperativer Pap-Befund	postoperativer Pap-Befund						
	unbekannt	Pap I	Pap II	Pap III D	Pap IV a	Pap V	gesamt
Pap II			5				5
Pap III D		2	3	1			6
Pap IV a	1	1	10	1	2		15
Pap IV b			2				2
Pap V	1					1	2
gesamt	2	3	20	2	2	1	30

Die Histologie des zweiten operativen Eingriffs ergab 3mal eine CIN 1, 2mal eine CIN 2, 14mal eine CIN 3, 4mal ein Carcinoma in situ und zweimal ein Karzinom.

In 5 Fällen waren keine dysplastischen Veränderungen mehr nachweisbar.

Eine Patientin hatte präoperativ einen Pap II, und histologisch ließ sich eine CIN 3 nachweisen. Umgekehrt hatte eine Patientin einen Pap IV a und histologisch eine CIN 1. Die restlichen zytologischen Vorbefunde wurden durch die histologischen Ergebnisse bestätigt.

Tab. 31 Histologischer Befund im Vergleich zum präoperativen zytologischen Befund des 2.Eingriffs

präoperativer Pap-Befund	histologischer Befund						
	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Karzinom	Kondylom	keine Dysplasie	gesamt
Pap II			1		1	3	5
Pap III D	2	2	1			1	6
Pap IV a	1		14				15
Pap IV b			2				2
Pap V				2			2
gesamt	3	2	18	2	1	4	30

5.7.1 Vergleich des ersten mit dem zweiten operativen Eingriff

25 der 30 Patientinnen, die einen zweiten operativen Eingriff vornehmen ließen, hatten präoperativ einen Pap III D und schlechter. 5 Patientinnen unterzogen sich einem weiteren operativen Eingriff mit einem Pap II präoperativ.

23 der 30 Patientinnen wiesen nach dem 2. operativen Eingriff unauffällige Zytologien auf.

Nach dem ersten operativen Eingriff hatten 7 Patientinnen einen Pap II w, 6 Patientinnen einen Pap III D, 15 Patientinnen einen Pap IV a und 2 Patientinnen einen Pap V.

Bei 8 Patientinnen verschlechtert sich der Pap-Befund zwischen den Eingriffen, bei 2 Patientinnen war die zytologische Kontrolle besser und bei 20 Patientinnen war der zytologische Befund idem.

Im Durchschnitt erfolgte der zweite operative Eingriff ungefähr ein Jahr nach dem ersten operativen Eingriff (1 Woche bis max. 10 ½ Jahre später).

Tab. 32 Gegenüberstellung der Pap-Befunde nach dem 1.Eingriff und vor dem 2.Eingriff

postoperativer Pap-Befund nach 1.Eingriff	präoperativer Pap-Befund vor 2.Eingriff					
	Pap II	Pap III D	Pap IV a	Pap IV b	Pap V	gesamt
Pap II	4	2	1			7
Pap III D		3	3			6
Pap IV a	1	1	11	2		15
Pap V					2	2
gesamt	5	6	15	2	2	30

Im Vergleich zur Histologie des ersten Eingriffs, verschlechterte sich das histologische Ergebnis des zweiten Eingriffs in 4 Fällen, bestätigte sich in 20 Fällen und war in 6 Fällen besser.

Tab. 33 Vergleich der Histologie des ersten mit der des zweiten operativen Eingriffs

Histologie 1.Eingriff	histologischer Befund des 2. Eingriffs						
	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Karzinom	Kondylom	keine Dysplasie	gesamt
CIN 1	1		1				2
CIN 2		2	1		1		4
CIN 3	1		15	1		2	19
Karzinom			1	1		1	3
Kondylom						1	1
keine Dysplasie	1						1
gesamt	3	2	18	2	1	4	30

Die Art des vorangegangenen operativen Eingriffs der 30 Patientinnen lässt sich aus Tabelle 34 entnehmen.

5 von den 7 Loopexzisionen waren Re-Loopexzisionen, die bei 2 Patientinnen zum wiederholtem Mal während der Schwangerschaft durchgeführt worden sind.

Von den 17 Konisationen sind 5 Re-Konisationen; 2 Konisationen wurden post partum bei Zustand nach Loopexzision in der Schwangerschaft vorgenommen. Eine Hysterektomie nach Wertheim-Meigs erfolgte bei einem durch Konisation histologisch gesichertem Zervixkarzinom pT1bN0.

Die zweite Hysterektomie wurde auf Wunsch der Patientin vorgenommen bei Zustand nach Loopexzision im Sinne einer Konisation in der 23. SSW bei CIN 3 mit Übergang in ein CIS. Die zytologischen Kontrollen waren postoperativ immer unauffällig gewesen.

Die dritte Hysterektomie, ebenfalls nach Wertheim-Meigs, erfolgte post partum bei einem klinisch eindeutigen Zervixkarzinom. Die Patientin war erstmalig in der 18. SSW durch einen Pap IV a-Befund aufgefallen. Die Loopexzision in der 19. SSW ergab eine CIN 3. Während der Schwangerschaft war der rasch fortschreitende und klinisch sicher maligne Befund aufgefallen, die Patientin wollte aber unbedingt die Schwangerschaft zeitgerecht austragen. Die postpartale Operation konnte keine R0-Resektion erbringen. Histologisch zeigte sich das Bild eines kleinzelligen Zervixkarzinoms (s. dazu auch Diskussion).

Tab. 34 Gegenüberstellung der aufeinanderfolgenden Eingriffsmodi

Eingriffsmodus 1.Eingriff	Eingriffsmodus 2. Eingriff				gesamt
	Loop-PE	Konisation (Messer/Laser)	Kondylom- abtragung	Hysterektomie	
Loop-PE	5	9	2	2	18
Konisation (Messer/Laser)		5	1	1	7
Frakt. Abrasio		1			1
Knipsbiopsie	2	2			4
gesamt	7	17	3	3	30

5.8 Dritter operativer Eingriff

8 von 30 Patientinnen, die einen zweiten operativen Eingriff hatten vornehmen lassen, unterzogen sich nach der Schwangerschaft noch einem dritten operativen Eingriff.

Es wurden 5 Konisationen und 3 Hysterektomien durchgeführt.

Tab. 35 Zeitpunkt und Art des dritten operativen Eingriffs

Eingriffszeitpunkt	Eingriffsmodus		
	Konisation	Hysterektomie	gesamt
bis 6 Mo. p.p.	1		1
6-12 Mo. p.p.	2	2	4
über 12 Mo. p.p.	2	1	3
gesamt	5	3	8

Aus Tabelle 36 geht hervor, welcher zytologische Befund dem jeweiligen dritten operativen Eingriff vorausging.

Anmerkung zur operativen Indikation bei Pap II in der Zytologie:

Die erste Hysterektomie wurden bei abgeschlossener Familienplanung und Zustand nach Loopexzision in der 15. SSW und Konisation post partum mit vorangegangenem CIS und CIN 3 auf Wunsch der Patientinnen bei Pap II - Befund in den Kontrollzytologien - durchgeführt.

Die zweite Hysterektomie erfolgte bei Zustand nach Konisation in der 16. SSW mit mikroinvasivem Zervixkarzinom im Stadium pT1a1. Die postpartale Rekonisation erfolgte bei unauffälligem zytologischen Befund und auch die Histologie ergab keinen Anhalt auf ein malignes oder dysplastisches Geschehen. Auf Wunsch der Patientin erfolgte ein weiteres Jahr später bei unauffälligen zytologischen Kontrollbefunden die vaginale Hysterektomie. Alle operativen Eingriffe erfolgten nicht in der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Die dritte Hysterektomie erfolgte bei Zustand nach Portio-PE in der 16.SSW außerhalb unserer Klinik mit CIS als histologisches Ergebnis, anschließend einer Loopexzision mit Cerclage nach Shirodkar in der 18. SSW mit einer CIN 3 als histologischer Befund. Postpartale zytologische Kontrollen ergaben weiterhin einen Pap IV a-Befund, so dass eine Rekonisation mit anschließender vaginaler Hysterektomie bei unauffälliger Histologie des Uterus, allerdings mit Nachweis des CIS im Konisat.

Eine Re-Re-Konisation wurde bei vorangegangenem Zervixkarzinom Stadium pT1a1 und CIS durchgeführt. In den zytologischen Kontrollen nach der zweiten Konisation eine Woche post partum diagnostizierte man einen Pap II-Befund. Die dritte Konisation erfolgte 20 Wochen post partum und ergab eine CIN 2-3.

Bei einer Patientin mit Pap I-Befund wurde bei Zustand nach 2mal Loopexzision (vor der Schwangerschaft und in der 13.SSW) und 2mal CIN 3 als histologischer Befund 7 Monate post partum eine Konisation durchgeführt.

Tab. 36 Verteilung der präoperativen Pap-Abstrich mit dem dazugehörigen Eingriff

präoperativer Pap-Befund	Eingriffsmodus		
	Konisation	Hysterektomie	gesamt
Pap I	1		1
Pap II	1	2	3
Pap III D	1		1
Pap IV a	2	1	3
gesamt	5	3	8

2 Patientinnen, die vor dem dritten operativen Eingriff noch einen pathologischen Abstrichbefund aufwiesen, waren in den weiteren Abstrichkontrollen nach dem dritten Eingriff unauffällig. Von 4 Patientinnen sind die weiteren zytologischen Abstrichkontrollen nicht bekannt.

Tab. 37 Pap-Abstrich vor im Vergleich mit Pap-Abstrich nach dem 3. Eingriff

präoperativer Pap-Befund	postoperativer Pap-Befund		
	kein Pap	Pap I	gesamt
Pap		1	1
Pap II	2	1	3
Pap III D	1		1
Pap IV a	1	2	3
gesamt	4	4	8

Histologisch ergab sich nach dem dritten operativen Eingriff 2mal eine CIN 2, 3mal eine CIN 3 und einmal ein Carcinoma in situ. In 2 Fällen waren keine dysplastischen Veränderungen mehr nachweisbar.

Bei 2 Patientinnen verbarg sich hinter einem Pap I bzw. Pap II eine CIN 3.

Tab. 38 Histologischer Befund des dritten Eingriffs im Vergleich zur präoperativen Zytologie

präoperativer Pap-Befund	histologischer Befund			
	CIN 2	CIN 3	keine Dysplasie	gesamt
Pap I		1		1
Pap II		1	2	3
Pap III D	1			1
Pap IV a	1	2		3
gesamt	2	4	2	8

Im Folgenden werden die 8 Patientinnen, die einen dritten Eingriff durchführen ließen, im Einzelnen besprochen.

Eine Patientin mit Pap II post partum ließ nach 2 Loopexzisionen (eine präpartal, die zweite in der 13. SSW) eine Konisation 6 Monate post partum durchführen. Sie hatte während der gesamten Schwangerschaft auffällige zytologischen Befunde, und histologisch ergab sich nach beiden Loopexzisionen eine CIN 3. Das Konisat wies erneut eine CIN 3 auf. Die danach folgenden Abstrichkontrollen waren unauffällig.

Bei einer Patientin wurde eine Konisation zwei Jahre post partum bei Zustand nach Loopexzision in der 17. SSW und Portio-PE vor der Schwangerschaft (Histo: CIN 1) durchgeführt. Der zytologische Befund war postpartal unauffällig gewesen und erst ein Kontrollbefund nach zwei Jahren ergab einen Pap IV a-Befund. Eine CIN 3 zeigte sich in beiden Histologien.

Bei einer Patientin konnten wir die zytologischen Befunde über einen Zeitraum vom mehr als 10 Jahren verfolgen, die immer wieder Pap III- und Pap III D-Befunde aufwiesen. Eine Dysplasieentwicklung ist schon vor der Schwangerschaft bekannt und wird mit einer Portio-Pe und Abrasio behandelt. Hier ergab sich eine CIN 1-2. Dann folgen zwischen unauffälligen zytologischen Befunden immer wieder Pap III D-Befunde bei Kondylomata accuminata. Die Kondylomabtragung ergab keinen Hinweis auf eine Dysplasie. Nach zwei Jahren wieder Ein Pap III-Befund in der Kontrolluntersuchung. Es folgt eine Konisation mit Abrasio mit dem histologischen Nachweis einer CIN 2. Alle weiteren zytologischen Kontrollen sind dann unauffällig.

Eine weitere Patientin konnten wir über einen Zeitraum von 5 Jahren beobachten. Vor ihrer ersten Schwangerschaft waren Pap III D- Befunde festgestellt worden. Im Verlauf der Schwangerschaft veränderte sich der Befund zu einem Pap IV a, woraufhin eine Loopexzision in der 33. SSW vorgenommen wurde. Histologisch ergab sich eine CIN 3. (Wochen post partum wurde eine Konisation durchgeführt, die die CIN 3 bestätigte. Anschließende zytologische Kontrollen waren für ein Jahr unauffällig, dann wurde erneut ein Pap IV a-Befund diagnostiziert. Eine Rekonisation konnte dann eine CIN2 in sano

entfernen. Alle anschließenden Kontrollen auch im Rahmen einer erneuten Schwangerschaft, die ohne Komplikationen verlief, waren unauffällig.

Eine Patientin unterzog sich einer Re-Rekonisation, nach der alle weiteren Pap-Kontrollen unauffällig waren. Bei der ersten Konisation in der 18. SSW war ein frühinvasives Karzinom im Stadium pT1a1 diagnostiziert worden. Es folgte die geplante Sectio caesarea in der 36. SSW und eine Rekonisation eine Woche post partum mit dem histologischen Befund eines CIS. Der Kontrollabstrich weitere 4 Wochen später war unauffällig. 5 Monate post partum erfolgte dann die Re-Rekonisation, die histologische eine CIN 3 ergab. Der Kontrollabstrich ein Jahr darauf war unauffällig.

Eine Hysterektomie wurde auf Wunsch der Patientin bei abgeschlossener Familienplanung, Hämatometra bei Zervikalkanalstenose und unauffälligem Pap-Abstrich durchgeführt. Die Patientin hatte in der 15. SSW eine Loopexzision (Histo: CIS) und post partum eine Konisation erhalten (Histo: CIN 3). Der histologische Befund des Uteruspräparats war unauffällig.

In einem Fall fand sich nach dem zweiten operativen Eingriff ein Pap II-Befund, aber der Kontrollabstrich nach der Schwangerschaft ergab bereits einen Pap III D-Befund und ein halbes Jahr später einen Pap IV a-Befund. Man entfernte die Gebärmutter in Kombination mit einer vorgeschalteten Rekonisation bei Pap IV a und V.a. Carcinoma in situ, das sich im Konus bestätigte; die Histologie des Uterus war unauffällig.

Die dritte Hysterektomie fand auf Wunsch der Patientin statt. Zwei Jahre vorher war ein Karzinom im Stadium pT1a1 nach einer Konisation in der Schwangerschaft (16. SSW) bei Pap IV b diagnostiziert worden. Die Histologie der Rekonisation, die ein Jahr später (6 Monate post partum) bei unauffälliger Zytologie durchgeführt wurde, gab keinen Anhalt für eine Dysplasie oder ein malignes Geschehen.

5.8.1 Vergleich des zweiten mit dem dritten operativen Eingriff

Im Zeitraum zwischen dem zweiten und dritten operativen Eingriff verschlechterten sich bei 2 Patientinnen die Ergebnisse der zytologischen Abstrichbefunde.

5 zytologische Pap-Befunde blieben zwischen den Eingriffen unverändert, und ein Pap-Befund war in der Kontrolle vor dem dritten Eingriff besser.

Präoperativ weisen auch nach zwei operativen Eingriffen noch 4 Patientinnen einen pathologischen zytologischen Abstrich auf.

Tab. 39 Präoperativer Pap-Befund im Vergleich mit postoperativen Pap-Befund nach dem 3. Eingriff

präoperativer Pap-Befund	postoperativer Pap-Befund			
	Pap II	Pap III D	Pap IV a	gesamt
Pap II	3		1	4
Pap III D		1	1	2
Pap IV a	1		1	2
gesamt	4	1	3	8

Im Vergleich zu den histologischen Vorbefunden des zweiten Eingriffs hat sich das histologische Ergebnis 2mal verbessert und 6mal bestätigt.

Tab. 40 Histologischer Befund des zweiten Eingriffs im Vergleich zum histologischen Befund des dritten Eingriffs

histolog. Befund des 2. Eingriffs	histologischer Befund des 3. Eingriffs			
	CIN 2	CIN 3	keine Dysplasie	gesamt
CIN 2	1			1
CIN 3	1	4	1	6
keine Dysplasie			1	1
gesamt	2	4	2	8

Die Art des vorangegangenen operativen Eingriffs lässt sich aus Tabelle 41 ableiten.

Tab. 41 Modus des vorangegangenen Eingriffs im Vergleich mit dem Modus des 3. Eingriffs

Eingriffsmodus 2. Eingriff	Eingriffsmodus 3. Eingriff		
	Konisation*	Hysterektomie	gesamt
Loop-PE	2		2
Konisation*	2	3	5
Kondylomabtr.	1		1
gesamt	5	3	8

*Alle 5 Konisationen wurden mit dem Laser durchgeführt.

5.9 Kein operativer Eingriff

Bei 13 Patientinnen erfolgte keine operative Behandlung.

Eine Patientin hatte einen Pap III-Befund, der seit dem ersten Trimenon bekannt war. 10 Patientinnen hatten einen Pap III D-Befund, der in 4 Fällen vor der Schwangerschaft und in 5 Fällen seit dem ersten Trimenon und in einem Fall seit dem 2. Trimenon bekannt war. 2 Patientinnen hatten einen Pap IV a-Befund, der jeweils seit dem ersten Trimenon bekannt war.

Tab. 42 Zeitpunkt der ersten pathologischen zervikalen Abstrichbefunde

Diagnose-zeitpunkt	erster pathologischer Pap-Befund			
	Pap III	Pap III D	Pap IV a	gesamt
vor SS		4		4
1. Trimenon	1	5	2	8
2. Trimenon		1		1
gesamt	1	10	2	13

Im Verlauf der Schwangerschaft ergab der Kontrollabstrich der Patientin mit Pap III im ersten Trimenon einen Pap II-Befund – weitere Befunde sind nicht dokumentiert.

Bei 3 der 4 Patientinnen mit Pap III D vor der Schwangerschaft persistierte der Pap III D-Befund während der Schwangerschaft. Nur zur einer Patientin liegen Kontrollabstriche nach der Schwangerschaft vor, die nur noch einen Pap II-Befund ergaben.

Bei einer Patientin mit Pap III D vor der Schwangerschaft verschlechterte sich der Befund zu Pap IV a im dritten Trimenon; allerdings liegen hier keine weiteren Kontrollabstrichbefunde vor.

Bei 3 Patientinnen mit einem bekannten Pap III D-Befund seit dem ersten Trimenon persistierte der Befund während und unmittelbar nach der Schwangerschaft. Kontrollabstriche nach 6 bis 12 Monaten post partum ergaben jeweils eine Rückbildung zu Pap II.

In einem Fall mit bekanntem Pap III D-Befund seit dem ersten Trimenon verschlechterte sich der Kontrollabstrich zu Pap IV b; hier liegen keine weiteren Kontrollabstriche für den Zeitraum nach der Schwangerschaft vor.

In einem weiteren Fall mit Pap III D seit dem ersten Trimenon ergaben der Kontrollabstrich im zweiten Trimenon und alle weiteren nur noch einen Pap II-Befund.

Eine Patientin mit Pap III D, welcher seit dem zweitem Trimenon bekannt war, wies während der Schwangerschaft keine Befundveränderung auf. Der Kontrollabstrich 12 Monate post partum ergab einen Pap II-Befund.

Bei zwei Patientinnen mit Pap IV a seit dem ersten Trimenon ergaben die Kontrollabstriche während der Schwangerschaft einen Pap III D-Befund. Diesen Befund wies eine der beiden Patientinnen auch noch ein Jahr nach der Schwangerschaft auf. Die Kontrollabstriche der zweiten Patientin 6 Monate post partum einen Pap II-Befund.

Insgesamt ist bei 4 Patientinnen das zytologische Abstrichergebnis postpartal schlechter. Ein zytologischer Befund bestätigte sich postpartal. 5 zytologische Befunde wären nach der Schwangerschaft mindestens kontrollbedürftig. Es wurden keine Verbesserungen des zytologischen Abstrichbefundes beobachtet postpartal beobachtet.

Tab. 43 Zytologischer Abstrichbefund vor der Schwangerschaft im Vergleich zum postpartalem Abstrichbefund

Pap-Befund ante graviditatem	postpartaler Pap-Befund				
	nicht bekannt	Pap II	Pap III	Pap III D	gesamt
nicht bekannt		2			2
Pap I	1			1	2
Pap II	2		1	2	5
Pap III D	3			1	4
gesamt	6	2	1	4	13

5.10 Rezidivrate

5 Patientinnen, die sich in einem Zeitraum von einem Monat bis zu 19 Monaten vor der Schwangerschaft einem operativen Eingriff unterzogen (1 x 1 Monat, 1 x 2 Monate, 2 x 3 Monate und 1 x 19 Monate vor SS), ließen mindestens einen weiteren Eingriff vornehmen: 2mal während des 1. Trimenon, 2mal während des 2. Trimenon und 1mal 7 Jahre post partum. 3 der 5 Patientinnen unterzogen sich noch einem dritten operativen Eingriff: eine Patientin 3 Jahre, eine Patientin 2 Jahre und eine Patientin 1 Jahr nach dem 2. Eingriff.

Bei 3 Patientinnen war der erste operative Eingriff kurz vor der Schwangerschaft. Die ersten Kontrollabstriche zeigten keine Veränderung. Daher wurde ein zweiter Eingriff während der Schwangerschaft und in einem Fall, bei dem die zytologischen Kontrollen immer noch auffällig waren, ein dritter Eingriff kurz nach Beendigung der Schwangerschaft vorgenommen. Die folgenden histologischen Ergebnisse stimmten in allen 3 Fällen mit den primär erhobenen Histologien überein.

In zwei Fällen besteht der Verdacht auf ein rezidivierendes Ereignis.

Eine Patientin, die 19 Monate vor Eintreten der Gravidität wegen eines rezidivierenden Pap III D-Befundes eine Portio-PE (histologisch CIN 1) hatte vornehmen lassen, wies auch in den postoperativen Verlaufskontrollen immer wieder einen Pap III D-Befund auf. In der Schwangerschaft war dann erstmalig ein Pap IV a-Befund aufgetreten, weswegen dann eine Loopexzision (histologisch CIN 2-3) vorgenommen wurde. Alle weiteren zytologischen Kontrollen waren über zwei Jahre unauffällig, bis dann erneut ein Pap IV a-Befund erhoben und eine Laserkonisation (histologisch CIN 3) durchgeführt wurde.

Bei einer weiteren Patientin war nach rezidivierenden Pap III D-Befunden 3 Monate vor Schwangerschaftsbeginn eine Portio-PE (histologisch CIN 1-2) entnommen worden. 7 Jahre später erfolgte aufgrund erneut aufgetretener Pap III D-Befunde und Condylomata acuminata eine Kondylomabtragung (histologisch ohne Dysplasienachweis). In den folgenden 3 Jahren waren immer wieder auffällige Zytologien entnommen worden, so dass dann eine Laserkonisation (histologisch CIN 2) vorgenommen wurde.

6. Diskussion

Noch bis Ende der 80er Jahre erfolgte bei schwerer Dysplasie in der Schwangerschaft fast regelhaft die sofortige Konisation, wobei neben einer hohen Rate an Komplikationen wie transfusionspflichtigen Blutungen, Infektionen, vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit auch eine Rate an positiven Resektionsrändern mit über 50 Prozent [27, 41, 82] in Kauf genommen wurde. Auch heute muss bei der Abklärung von Dysplasien in der Schwangerschaft entschieden werden, ob die Austragung der Schwangerschaft die Gesundheit der Patientin gefährdet. Es stellt sich die Frage, ob auf eine Konisation während der Schwangerschaft verzichtet werden kann, ob also Zytologie, Kolposkopie und evtl. kolposkopisch gezielte Gewebeentnahmen für die Patientin eine ausreichende Sicherheit bietet, eine beginnende oder tiefe Tumordinvasion auszuschließen. Diese Problematik wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Die Inzidenz der Zervixdysplasien ist bei Schwangeren und Nichtschwangeren gleich [56, 58] und liegt bei 1:250 bis 1:5000 [36, 37]. Ebenso unterscheidet sich das Verhalten von Präkanzerosen der Zervix in der Schwangerschaft nicht von dem, das außerhalb der Schwangerschaft beobachtet werden konnte [50].

Die Gravidität hat keinen Einfluss auf das Vorkommen, das biologische Verhalten und die Prognose einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) [15, 18, 47, 50, 56, 79].

Auch die 5-Jahres-Überlebensrate eines invasiven Zervixkarzinoms bei Graviden ist mit 74,4 % ohne Unterschied zu der bei Nicht-Graviden mit 78,2 % [83]. Im FIGO-Stadium Ia1, Ia2, Ib1 (Durchmesser <3,5cm) hat die Schwangerschaft keinen Einfluss auf die Prognose eines Zervixkarzinoms, so dass eine Therapieverzögerung zugunsten fetaler Reifung nach der 20.SSW z.B. bis zur 34.-36. SSW eine mögliche Option für Schwangere darstellt [25, 60, 83]. Laut Angaben der Literatur resultiert aus einer Therapieverzögerung um 16 bis 18 Wochen keine Verschlechterung der Prognose [60].

Bei früher Diagnosesicherung vor der 12. SSW, z.B. durch eine Erstuntersuchung im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge, ist die histologische Diagnosesicherung am günstigsten zwischen der 12.-16. SSW zu erhalten. Bedenkenswert ist, dass die verpasste Diagnosesicherung eines frühen Zervixkarzinoms die Progression einer potentiell heilbaren Läsion zur Folge haben und somit die Prognose entscheidend verschlechtern könnte [3, 36].

Aus diesen Gründen scheint eine histologische Sicherung des pathologischen Abstrichbefundes notwendig, um das geeignete Procedere frühzeitig festlegen zu können [82].

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die kolposkopische Untersuchung während der Schwangerschaft durch die Veränderungen an der Portio wie Ödembildung,

verstärkte Schleimsekretion und erhöhte Vulnerabilität erschwert ist. Die Untersuchung sollte deshalb von einem erfahrenen Kolposkopiker vorgenommen werden [6, 17, 18, 36, 41, 55, 58, 63, 69, 82]. So beobachteten *Benedet et al.*[15], dass die meisten Fälle kolposkopisch nicht diagnostizierter Karzinome auf Fehler oder Unerfahrenheit seitens des Kolposkopikers zurückzuführen waren. So sind z.B. falsch-negative eingestufte Befunde durch Verfehlung des Punktum maximums der Läsion bei kolposkopisch gezielten Gewebeentnahmen möglich. Die Übereinstimmung zwischen dem Dysplasiegrad der Biopsie und der späteren Graduierung im Konisat wird von einigen Arbeitsgruppen [15] mit 47% angegeben. Andere Arbeitsgruppen finden eine Übereinstimmung von 90% [69].

Hinzu kommt, dass die Patientin erst im Rahmen der Schwangerschaft zur Untersuchung kommt und deshalb keine Vorbefunde zum Vergleich existieren.

6.1 Krebsvorsorgeverhalten

Berücksichtigt man, dass die dritte Lebensdekade sowohl der Zeitraum der höchsten Inzidenz für zervikale intraepitheliale Neoplasien als auch der höchsten Schwangerschaftsrate ist, erstaunt es nicht, dass bis zu 5% der Schwangerschaften von einem auffälligen zytologischen Befund betroffen sind [6, 64].

Eine im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Befragung der niedergelassenen Gynäkologen bezüglich der Teilnahme ihrer Patientinnen am Krebsvorsorgeprogramm zeigte, dass von den 90 untersuchten Patientinnen 48 (53,3%) regelmäßig und 42 (46,7%) unregelmäßig (weniger als einmal jährlich) die gynäkologische Krebsvorsorgeuntersuchung wahrgenommen haben. Der Vergleich mit anderen Studien zeigt, dass die Angaben in Bezug auf ein regelmäßiges Vorsorgeverhalten der Patientinnen sehr variabel mit 19,7% bis zu 60 % angegeben werden [42, 49, 78].

Bei insgesamt 59/90 (65,5%) Patientinnen wurde erst im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge ein pathologischer zytologischer Befund (Pap III und schlechter) festgestellt. Mehr als die Hälfte der Patientinnen mit einem pathologischen Abstrichbefund wurden also durch den zytologischen Abstrichbefund im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung erfasst.

Von 42 Patientinnen, die unregelmäßig an der Krebsvorsorgeuntersuchung teilgenommen hatten, wiesen 31 Patientinnen (73,8%) einen pathologischen Abstrichbefund erst im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge auf.

Aus dieser Gruppe unterzogen sich 34 Patientinnen einer histologischen Diagnosesicherung. 23 Patientinnen (67,6%) hatten ein histologisches Ergebnis, das CIN 3 und schlechter war.

Von 48 Patientinnen mit regelmäßiger Teilnahme an der Krebsvorsorgeuntersuchung fielen 28 Patientinnen (58,3%) erst während der Schwangerschaft mit einem pathologischen zytologischen Abstrichbefund auf. Von diesen 48 Patientinnen unterzogen sich 42 Patientinnen einer histologischen Diagnosesicherung. 28 Patientinnen (66,6%) hatten ein histologisches Ergebnis, das CIN 3 und schlechter war, was sich also kaum von der Vergleichsgruppe unterscheidet.

Der hohe Anteil (58,3%) erstmals während der Schwangerschaft aufgetretener pathologischer Zytologien in der Patientinnengruppe mit regelmäßiger Teilnahme an der Krebsvorsorgeuntersuchung erstaunt zunächst.

Eine Erklärung für dieses Ergebnis sind die bereits an anderer Stelle in dieser Arbeit beschriebenen physiologischen Veränderungen an der Transformationszone im Rahmen der Schwangerschaft, die teilweise vorteilhaft für die zytologische Diagnostik sind (siehe Epidemiologie). Zu berücksichtigen wäre, dass diese Veränderungen pathologische Veränderungen der Zervix uteri erst zu diesem Zeitpunkt erkennbar werden lassen, auch wenn die Patientin regelmäßig die Krebsvorsorgeuntersuchung in Anspruch genommen hat.

Bei unserem Patientenklintel handelt es sich um ausgewählte Fälle und wir denken, dass die Verteilung der pathologischen zytologischen Befunde bei einem durchschnittlichen Patientenklintel zu Lasten der Patientinnen mit unregelmäßiger Teilnahme am Krebsvorsorgeprogramm geht. Aber wie die Ergebnisse zeigen, bietet der Zeitraum der Schwangerschaft die Möglichkeit pathologische Befunde, auch bei vorheriger regelmäßiger zytologischer Kontrolle, zu entdecken.

6.2 Zytologie

In einigen Fällen beobachteten die niedergelassenen Gynäkologen den zytologischen Verlauf ihrer Patientinnen während der Schwangerschaft und überwiesen die Patientinnen erst postpartal in die Dysplasiesprechstunde. Hier stellt sich die Frage, wie zuverlässig die Zytologie als alleinige Kontrolle ist und wie lange man beobachten darf bzw. ab wann man eine betroffene Patientin in ein entsprechendes Dysplasiezentrum überweisen sollte. Der Zervikalabstrich ist zwar ein effektiver Test, reicht allein aber nicht für eine sichere Diagnosestellung aus [6, 41, 56, 78].

Für die Sicherheit der zytologischen Aussagen erweisen sich zwei Dinge als günstig: einmal die physiologische Ektropionierung des äußeren Muttermundes, zum anderen die Möglichkeit, in vierwöchentlichen Abständen durch Quadrantenzytologie unter kolposkopischer Sicht Orte der Läsion einzugrenzen und differentialdiagnostisch zu einem exakten Ergebnis zu gelangen [18]. Die

Zytologie gelangt an ihre Grenzen, wenn es um die Beurteilung der flächen- oder tiefenmäßigen Ausbreitung der Dysplasie geht [17].

Baldauf et al. stellten fest, dass in ihrer Studie die Zytologie die tatsächliche Diagnose in 20,5% der Fälle unterbewertet und sie in 24% der Fälle überbewertet [6].

Es wird angenommen, dass der postpartale zytologische Abstrich mit einer höheren Falsch-negativ-Rate behaftet ist [18, 37, 39]. So beobachteten *Hellberg et al.* [39] in 37,5 % der Fälle histologisch eine CIN 3, obwohl man zytologisch einen Normalbefund nachgewiesen oder den Verdacht auf eine CIN 1 geäußert hatte.

Zu beachten ist, dass es während der Stillperiode zu einer Atrophie des Zervixepithels kommt und dadurch die zytologischen Abstrichergebnisse beeinflusst werden können.

Bakeri et al. berichten von einer Patientin, die mit suspekten zytologischen Befund zu Beginn einer Schwangerschaft in die Klinik überwiesen wurde [5]. Die Biopsie ergab eine CIN 3 und die Patientin wurde während der gesamten Schwangerschaft durch mehrfache zytologische und kolposkopische Untersuchungen überwacht, von denen keine auf einen invasiven Prozess schließen ließ. Eine postpartale Biopsie an gleicher Stelle zeigte postpartal ein invasives Karzinom. In diesem Beispiel wird nur ein Fall beschrieben, welcher aber deutlich zeigt, dass es Grenzen für die konservative Überwachung gibt.

In dieser Arbeit war das histologische Ergebnis nach 77 operativen Ersteingriffen in 7 Fällen (9,1 %) schlechter, als der Pap-Befund hatte vermuten lassen. Hinter einem Pap II w verbarg sich eine CIN 1 (präpartal); hinter einem Pap III D verbarg sich 4mal eine CIN 3 (2mal präpartal, je 1mal in graviditatem und postpartal); hinter einem Pap IV a verbarg sich 2mal ein Karzinom (je 1mal in graviditatem und postpartal).

Das histologische Ergebnis war in 5 Fällen (6,5 %) besser als der zytologische Verdacht: bei 2 Pap IV a-Befunden ergab die Histologie zweimal eine CIN 1 (in graviditatem). Keine dysplastischen Veränderungen waren 2mal bei einem Pap III D-Befund und einmal bei einem Pap IV a-Befund nachweisbar.

In 65 Fällen (84,4 %) stimmten Zytologie und Histologie des ersten operativen Eingriffs überein. Die Gesamtfehlerquote der zytologischen Befunde des ersten Eingriffs beträgt somit 15,6%, wobei sie bei den Pap III D-Befunden 33,3% (6/18) und bei den Pap IV a-Befunden 10 % (5/50) beträgt. In keinem Fall von Pap IV b oder Pap V gab es Unstimmigkeiten.

30 Histologien des zweiten operativen Eingriffs stimmten in 25 (83,3%) Fällen mit dem zytologischen Befund überein. In 3 (10%) Fällen war das histologische Ergebnis schlechter und in 2 (6,6%) Fällen besser als die Zytologie vermuten ließ.

8 histologische Ergebnisse des dritten operativen Eingriffs stimmten in 5 (62,5%) Fällen mit den zytologischen Befunden überein, in 3 (37,5%) Fällen waren sie schlechter.

Betrachtet man unabhängig von den 90 Patientinnen die insgesamt 115 Histologien, stimmten 92 (80%) histologische Befunde mit den vorangegangenen zytologischen Befunden überein.

6.3 Histologie

Bei allen zytologisch unklaren und positiven Befunden in der Schwangerschaft, also von Gruppe bis V sollte eine zusätzliche kolposkopische Untersuchung zur Klärung und Auswahl des geeigneten individualisierten Therapieverfahrens durchgeführt werden. Wenn möglich sollte auf ein invasives Vorgehen verzichtet werden. Ziel einer Gewebeentnahme sollte die Diagnosesicherung, nicht aber die Therapie sein, wenn dadurch Kind oder Mutter gefährdet sind [1]. Notwendigkeit einer histologischen Abklärung in graviditatem besteht unseres Erachtens nach bei einem Pap-Befund der Gruppen IV b, IV a mit kolposkopisch nicht beurteilbaren Befund, zytologisch-kolposkopischer Diskrepanz und bei Tumorverdacht.

Kontrovers wird die Art der Gewebegewinnung zum Zeitpunkt der Schwangerschaft in der Literatur diskutiert, da sich die Frage stellt inwieweit die Konisation der Biopsie überlegen ist. *Abitol et al.* entnahmen bei 286 Patientinnen mit verdächtigen zytologischen Abstrichbefunden Biopsien und keine aus dem histologischen Ergebnis resultierende Konisation ergab ein zuvor nicht diagnostiziertes Karzinom, sondern war nur mit Komplikationen verbunden [1].

Aus unserem Patientenklintel erfolgte bei 46 Patientinnen erstmalig in der Schwangerschaft eine histologische Diagnosesicherung: je einmal bei Pap II w (außerhalb unserer Klinik) und Pap III, 7mal Pap III D, 33mal Pap IV a und 4mal Pap IV b. Die histologische Diagnosesicherung erfolgte je 2mal durch Knipsbiopsie und Kondylomabtragung, 28mal durch Loopexzision und 9mal durch Konisation.

Insgesamt 16/46 Patientinnen mit einer diagnostische Loopexzision während der Schwangerschaft unterzogen sich einer weiteren histologischen Diagnosesicherung postpartal: 4 erneute Loopexzisionen, 9 Konisationen und 1 Hysterektomie nach Wertheim-Meigs. Außerdem erfolgten 2 Kondylomabtragungen.

In 11 Fällen stimmten die Histologien der Loopexzision und des erweiterten Eingriffs überein, in 2 Fällen war das histologische Ergebnis schlechter und 3mal besser.

So ergab die Histologie einer Rekonisation einmal eine CIN 1 nach einer CIN 3. In diesem Fall kann man davon ausgehen, dass der veränderte Bereich bei der Loopexzision fast vollständig entfernt werden konnte. Bei 2 Patientinnen erfolgten Kondylomabtragungen ohne dysplastischen Veränderungen

nachzuweisen. Die diagnostizierten Dysplasien waren während des ersten Eingriffs im Gesunden entfernt worden.

Eine weitere Histologie ergab eine CIN 3 nach einer CIN 2 im Vorbefund. Folglich stimmen in dieser Arbeit das histologische Ergebnis der diagnostischen Loopexzision und die definitive Histologie des erweiterten Eingriffs in mehr als 2/3 (68,8 %) überein, während andere Autoren nur eine geringere Übereinstimmung nachweisen konnten [78]. Dieses Ergebnis lässt sich durch die Erfahrungheit der Kolposkopiker und Operateure erklären.

Wenn man alle 30 histologischen Befunde des zweiten operativen Eingriffs mit den dazugehörigen Vorbefunden betrachtet, stimmten 20 (66,7%) histologische Befunde des zweiten Eingriffs mit denen des ersten operativen Eingriffs überein. In 10 (33,3%) Fällen zeigte sich eine Diskrepanz zum Vorbefund: 4mal war die zweite Histologie schlechter und 6mal besser.

In einem Fall ergab die zweite Histologie eine CIN 3, während beim Ersteingriff eine CIN 1 nachgewiesen worden war. Zwischen den Eingriffen lag ein Zeitraum von 2 Jahren, in denen rezidivierend Pap III D-Befunde beobachtet wurden. Während der dann aufgetretenen Schwangerschaft entwickelte die Patientin Pap IV a-Befunde. Hier ist davon auszugehen, dass beim Ersteingriff die Dysplasie nicht im Gesunden entfernt worden war.

In einem anderen Fall war eine Patientin mit einem Pap VI a-Befund in der 18. SSW aufgefallen. Die zytologischen Vorbefunde waren immer unauffällig gewesen. Die in der 19. SSW durchgeführte Loopexzision ergab eine CIN 3. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft beobachtete man die Entwicklung eines malignen Prozesses, aber die Patientin war nicht bereit, die Schwangerschaft vorzeitig zu beenden. Postpartal zeigte sich das Bild eines exophytisch, kleinzelligen Zervixkarzinoms. Es folgte eine Hysterektomie nach Wertheim-Meigs, aber die Patientin verstarb wenige Monate postoperativ. Es ist hier zu diskutieren inwieweit der in der Schwangerschaft erhobene Befund eine Fehldiagnose war, weil man den invasiven Teil der Läsion nicht entfernt und sogar nicht diagnostiziert hat. Sicher hat man sich vom CIN 3-Befund leiten lassen, sich dazu entschlossen die Schwangerschaft auszutragen und den idealen Zeitpunkt für eine Operation verpasst. Fraglich ist in diesem Fall aber auch, wie schnell ein kleinzelliges Zervixkarzinom sich ausbreitet und zu welchem Zeitpunkt die Patientin noch eine gute Prognose hatte. Angaben zur Prognose des kleinzelligen Zervixkarzinom sind in der Literatur sehr ungenau. Es wird lediglich darauf hingewiesen, dass dieser histologische Typ selten und der Verlauf wesentlich aggressiver ist als bei den häufiger auftretenden histologischen Typen. Genauere Angaben konnten nicht ausfindig gemacht werden.

In den beiden übrigen Fällen unterschied sich die CIN um einen Grad. Eine Patientin hatte nach einer postpartalen fraktionierten Abrasio histologisch keine dysplastischen Veränderungen, aber rezidivierende Pap III D-Befunde. In einem

Konisationspräparat 2 Jahre später wurde eine CIN 1 nachgewiesen. Die zweite Patientin unterzog sich 2 Loopexzisionen in der 28. SSW und 12 Wochen post partum. Die Histologie ergab zunächst eine CIN 2 und dann postpartal eine CIN 3.

Schindler et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass im Vergleich der Histologie aus Biopsie und der Histologie aus Konisations- oder Hysterektomiepräparat bei den diskrepanten Fällen, die Biopsie den endgültigen Befund unterbewertet hatte [78].

Baldauf et al. beobachteten eine Übereinstimmung zwischen Biopsie und endgültiger Histologie von 89,6%, die sich wie folgt zusammensetzte: 84,2% für low-grade CIN, 95,8% für high-grade CIN, 31,2% für mikroinvasive Karzinome und 81,2% für invasive Karzinome [7].

Wie bereits erwähnt konnten in unserer Arbeit keine signifikanten Unterschiede für die Übereinstimmungsraten zwischen den einzelnen CIN-Graden festgestellt werden.

6.4 Konisation

Die Durchführung einer Konisation während der Schwangerschaft ist als regelhafter Eingriff umstritten.

Das Ziel der Konisation ist die Entfernung atypischer Veränderungen im Gesunden unter gleichzeitiger Erhaltung des zervikalen Verschlussapparates.

Jedoch ist die Durchführung einer Konisation während der Schwangerschaft mit einer nicht zu vernachlässigenden Komplikationsrate [1, 61]. Wir raten nur in Einzelfällen, z.B. zum Ausschluss eines invasiven Karzinoms, zur Konisation im ersten Trimenon. In dieser Arbeit wurden 48 Patientinnen ermittelt, die während ihrer Schwangerschaft konisiert wurden und in keinem Fall wurden Komplikationen beobachtet (siehe auch Ergebnissteil: Komplikationen). Unsere Strategie war nur eine histologische Diagnosesicherung im Rahmen der Schwangerschaft zu erheben nicht aber den Befund unbedingt im Gesunden zu operieren und damit die Schwangerschaft zu gefährden. Eine Konisation war nur bei schwer beurteilbarer Kolposkopie vorgenommen worden.

Bei der Unterscheidung zwischen mütterlichen und kindlichen Komplikationen nach einer Konisation findet sich für mütterliche Zwischenfälle wie unmittelbare oder mittelbare Blutungen bzw. postoperative Infektionen eine Rate von 20 – 30 %, die Aborthäufigkeit wird zwischen 15 – 40 % angegeben [1, 3, 33, 36, 63, 73]. Eine deutliche Häufung von Geburten vor der 35. SSW bei Frauen, die in der Schwangerschaft konisiert wurden, fanden einige Autoren [1, 73] in ihren

Studien, wobei Konisationen, die nach der 16. SSW vorgenommen wurden, als besonders ungünstig gewertet wurden.

Einen Anstieg der Frühgeburtsrate nach einer Konisation und/oder eine Reduktion des Geburtsgewichts verzeichneten auch andere Autoren [28, 31, 35, 52, 71].

Andere Autoren wiederum konnten keinen Unterschied hinsichtlich Frühgeburtlichkeit oder eines Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile zwischen Graviditäten nach vorausgegangener Konisation und der Kontrollgruppe beobachten [3, 51]. Wir konnten nur in einem Fall vorzeitige Wehentätigkeit nach Loopexzision in der 33. SSW, die unter wehenhemmender Therapie sistierten, beobachten. In einem Fall von Geminigravidität wurde ein vorzeitiger Blasensprung und die Frühgeburt in der 31. SSW 11 Wochen nach einer Loopexzision beobachtet. Wir glauben, dass der vorzeitige Blasensprung im Zusammenhang mit der Geminigravidität und nicht mit dem operativen Eingriff zu sehen ist.

An dieser Stelle möchten wir anmerken, dass die erwähnten Studien die Risikofaktoren für eine Frühgeburtlichkeit und intrauterine Mangelversorgung wie zum Beispiel niedriger Sozialstatus und Nikotinabusus, die sich mit den Risikofaktoren einer CIN decken, nicht berücksichtigen. Außerdem wurden im größten Teil der Literatur die Folgen für nachfolgende Schwangerschaften untersucht, während sich jedoch kaum eine Studie auf die Komplikationen eines Eingriffs bezieht, der während einer Schwangerschaft unternommen wurde.

Kuoppala et al. beobachteten, dass sich die Geburtsdauer nach Konisation vor einer Schwangerschaft im Durchschnitt um 2,4 Stunden verkürzt, sich der Geburtsmodus nicht von dem der Kontrollgruppe ohne vorherige Konisation unterscheidet, und die Patientinnen der Konisationsgruppe einem niedrigeren Sozialstatus angehörten. Die Abortrate unterschied sich nicht [54].

Sagot et al. können kein signifikant erhöhtes Risiko in der folgenden Gravidität für Spontanaborte, Frühgeburtlichkeit, vorzeitigen Blasensprung oder Chorioamnionitis nach einer CO₂-Laserkonisation feststellen [76].

Kuoppala et al. machten nur sparsam Gebrauch von dem Einsatz einer Cerclage und raten, die Konusgröße möglichst klein zu wählen, um Komplikationen zu vermeiden [54].

Ebenso beobachteten *Békássy et al.*, dass Gewebe sparende Konisation keine signifikanten Schwangerschaftskomplikationen zur Folge hatten und sich die Frühgeburtlichkeitsrate nicht von der Kontrollgruppe unterschied [14].

Kristensen et al. warnen vor einer erhöhten Frühgeburtlichkeit nach Konisation vor der Schwangerschaft, betonen aber auch, dass aus ihren Daten keine Angaben zur Konusgröße und zum Konisationsmodus (Laser, Messer oder Elektrokauter) hervorgingen [52].

Raio et al. beschreiben keinen Unterschied der Schwangerschaftsdauer, der Frühgeburtlichkeit und des Geburtsgewichts nach CO₂ Laserbehandlung für die darauffolgende Schwangerschaft, unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren wie zum Beispiel sozialer Status oder Nikotinabusus [68]. Sie stellten aber eine Korrelation zwischen Frühgeburtlichkeit und Konusgröße fest. Den Einfluss der Konusgröße auf die Frühgeburtlichkeit versuchen diese Autoren folgendermaßen zu erklären: Je größer der Konus, umso mehr glanduläre Drüsen des Zervikalkanals werden zerstört. Folglich wird weniger muköser Schleim produziert, der protektiv gegen Infektionen wirkt, welche eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Frühgeburt bzw. des vorzeitigen Blasensprungs spielen [68].

Ein anderer Erklärungsversuch für die erhöhte Frühgeburtlichkeitsrate bei Patientinnen nach Konisation könnte die veränderte kollagene Zusammensetzung der zervikalen Narbe nach Konisation zwischen dem unbeschädigten Zervixgewebe sein. Während der Schwangerschaft und Geburt unterliegt die Zervix hormonellen Einflüssen und ist metabolisch aktiv. Die Zervix verändert sich in Konsistenz und Größe in der Schwangerschaft, was der Erleichterung der normalen Geburt dienen soll. Man nimmt an, dass der wichtigste Faktor für die zervikale Reifung unter der Geburt die Neuordnung und Ausrichtung des Kollagens und Elastins als ein Ergebnis der Variation des Glykosaminoglykans während der Schwangerschaft ist. Das Narbengewebe, das die metabolischen Veränderungen nicht durchläuft, erscheint in der kollagenen Zusammensetzung gestört, was ein Mechanismus für die Frühgeburt sein könnte [68].

Mittels Loopexcision ist eine Schlingenexzision von Gewebe möglich. Im englischen Sprachraum wurde sie unter dem Begriff LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) bekannt. Mit Drahtschlingen unterschiedlicher Größe kann man aus der Portio sowohl oberflächlich eine Gewebeprobe aus der TE entnehmen, als auch einen großen Konus herausschneiden [Hirsch] (= LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure). Die Vorteile der Loopexcision sind die relativ niedrigen Kosten, die hohe Heilungsrate, die ambulante Durchführung, die gute histologische Beurteilung der Resektionsränder [69] und kein nachteiliger Effekt für spätere Schwangerschaften [61]. *Cruickshank et al.* konnten nach Berücksichtigung sozio-epidemiologischer Faktoren keine Fertilitätsstörungen oder einen Nachteil für spätere Schwangerschaften wie eine erhöhte Rate an Frühgeburten oder ein niedriges Geburtsgewicht nach Loopexzision nachweisen. Auch blieben Geburtsmodus und Geburtsdauer unbeeinflusst [19].

Kontrovers äußern sich die Autoren *Blomfield et al.*, die in ihrer Studie belegen, dass Patientinnen nach Loopexzision Kinder mit einem reduzierten Geburtsgewicht gebären [16]. In dieser Studie waren sozioökonomische

Faktoren berücksichtigt worden. Dies konnten wir bei unseren Daten nicht beobachten [16].

Wie wir vertreten die Autoren *Ferenczy et al.* die Meinung, dass Loopexzisionen bis zu einer maximalen Tiefe von 1,5 cm und einem frontalen Durchmesser von 1,8 cm keinen Einfluss auf Fertilität, spätere Schwangerschaften oder Geburtsverläufe haben [29].

Robinson et al. lehnen eine Loopexzision während der Schwangerschaft aufgrund von Komplikationen wie postoperative Blutung mit Bluttransfusion, Spontanaborten, Frühgeburten sowie einer erhöhten Rezidivrate ab [70]. Die Komplikationen betrafen in dieser Studie vor allem Patientinnen, die im dritten Trimenon eine Loopexzision durchführen ließen. Deshalb empfehlen die Autoren, eine Loopexzision nur nach strenger Indikationsstellung während des ersten und zweiten Trimenon vorzunehmen [70].

Angemerkt sei, dass im 3. Trimenon kleinere Gewebeproben mittels Loopexzision ausreichend sind, zur histologischen Sicherung der Diagnose und mit keiner größeren Komplikation zu rechnen ist.

In dieser Arbeit zeigte keine der 56 Patientinnen, die sich während der Schwangerschaft einer histologischen Diagnosesicherung unterzog, postoperative Komplikationen im Sinne einer Fehl- oder Frühgeburt, starke Blutungen oder Infektionen, die im direktem Zusammenhang mit dem operativen Eingriff gesehen werden konnten. Dies geht konform mit den Erkenntnissen anderer Autoren [18, 59, 78].

Lediglich in einem Fall trat eine Zervikalkanalstenose nach Konisation post partum auf, die zur sekundären Amenorrhoe und beginnende Hämatometra führte und operativ behandelt werden musste. In diesem Fall hatte die Patientin länger als ein halbes Jahr gestillt, keine Menstruationsblutung gehabt, was sich auf die Entwicklung einer Zervikalkanalstenose begünstigend ausgewirkt hat.

Je fortgeschrittener die Schwangerschaft war, desto minimaler war der operative Eingriff während der Schwangerschaft, denn wie bereits erwähnt war das Ziel die Diagnosesicherung und somit der Ausschluss eines malignen Geschehen, nicht die unbedingte Resektion der Läsion im Gesunden. Während des dritten Trimenon wurde keine Konisationen vorgenommen. Insgesamt wurden 39 kolposkopisch gezielte Gewebeproben mittels elektrischer Schlinge (Loop), 11 Konisationen mittels Messer oder Laser, 5 Kondylomabtragungen und 2 Knipsbiopsien durchgeführt. Die Histologische Diagnosesicherung in der Schwangerschaft erfolgte in fast allen Fällen ab eines Pap IV a- Befundes.

6.4.1 Laservaporisation

Rooijen et al. sowie *Arena et al.* untersuchten den Einfluss der vor der Schwangerschaft durchgeführten Laservaporisation auf die folgende Schwangerschaft und konnten keine erhöhte Frühgeburtlichkeit oder ein unterdurchschnittliches Geburtsgewicht nachweisen [2, 72].

Sadoul et al. konnten bei Schwangerschaften nach einer Vaporisation keine Zervixinsuffizienz nachweisen [75].

Anzumerken ist, dass die Laservaporisation im Vergleich zur Konisation zwar der weniger destruierende Eingriff ist, vorher aber eine histologische Abklärung erfolgen sollte, um ein malignes Geschehen auszuschließen, denn eine repräsentative histologische Beurteilung ist postoperativ nicht mehr möglich [9, 53]. Eine Kontrolle, ob das veränderte Gewebe vollständig destruiert worden ist, ist unmittelbar nach der Operation nicht möglich. So sollte die Indikation zur Laservaporisation bei Pap IV a oder einer histologisch gesicherten CIN 3 besonders streng erfolgen. Eine Kontraindikation stellt ein invasives oder frühinvasives Karzinom dar [53].

Die Laservaporisation ist bei einer Heilungsrate von mehr als 90 % eine sinnvolle Alternative zur Konisation [53]. *Baggish* und andere postulieren die Begrenzung der Laservaporisation auf ektozervikale Läsionen; endozervikale Läsionen sollten mit dem Laser konisiert werden [4]. Nach einer Laservaporisation ist mit einer Persistenz der Läsionen in 5-11 % der Fälle zu rechnen [9].

Da wir im Vordergrund der Betreuung die histologische Abklärung auffälliger Befund sehen, würden wir nur in Einzelfällen wie z.B. bei ausgedehnten kondylomatösen Veränderungen, zur Minimierung des kindlichen Infektionsrisikos bei Spontanpartus, eine Laservaporisation durchführen.

6.5 Regression, Progression, und Remission

Bei der Entwicklung von der präkanzerösen Läsion bis zum invasiven Karzinom handelt es sich um eine schleichende Entwicklung über einen Zeitraum, der in der Literatur mit 10 Jahren und mehr angegeben wird [50]. Warum in einigen Fällen eine Regression oder Progression beobachtet wird, ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch unerforscht. Unbestritten ist, dass die Läsion sicher schon vor der Schwangerschaft existiert hat, sich nicht durch die Schwangerschaft verändert und wahrscheinlich auch nach der Schwangerschaft präsent ist, auch wenn postpartale zytologische Befunde negativ sind. Es sollte klar sein, dass die Schwangerschaft zufällig mit einer Präkanzerose zusammenfällt und nicht umgekehrt [50].

Die Entscheidung für ein konservatives Verhalten während der Schwangerschaft wird für einige Autoren dadurch bestärkt, dass die Regressionsrate nach der Entbindung 71,9 % für CIN 1, 44,2 % für CIN 2 und 16,3 % für CIN 3 beträgt [32]. Die Spontanremissionsrate außerhalb Schwangerschaft wird für CIN 1 mit 55-60 %, für CIN 2 mit 40 % und für CIN 3 mit 10-33 % angegeben [40, 59, 62] und liegt somit unter der Regressionsrate der postpartalen Patientinnen.

Die Persistenz wird allgemein mit 30 % bei CIN 1, 40% bei CIN 2 und 56 % bei CIN 3 angegeben. Die Progression zum invasiven Karzinom beträgt bei CIN 1 1% (zur CIN 3 10 %), bei CIN 2 5 % (zur CIN 3 20 %) und bei CIN 3 größer als 12 % [62].

Yost et al. beobachteten in ihrer Studie bei 153 Patientinnen keinen Fall einer Progression von CIN 2 oder CIN 3 zu einem invasiven Karzinom, was eine konservative Vorgehensweise während der Schwangerschaft unterstützen würde [87].

Die Wahrscheinlichkeit, dass es bei Vorliegen einer schweren Dysplasie/Carcinoma in situ (CIN 3) im Verlauf einer Schwangerschaft zur Entwicklung eines mikroinvasiven Karzinoms kommt, ist mit circa 1% sehr gering [82].

Als Erklärungsversuch für die unterschiedliche Regressionsrate wird ein heilender Effekt durch das Trauma der vaginalen Geburt diskutiert, bei der die neoplastischen Epithelien zerstört werden, da sie nur locker an dem unterliegenden Stroma haften [39, 59, 73].

Andere Autoren konnten weder Unterschiede der Regressionsraten, noch der Progressionsraten abhängig von vaginaler oder abdominaler Entbindung nachweisen [87]. Auch beeinflusst der Entbindungsmodus die Überlebensraten beim Zervixkarzinom nicht [11, 79]. Nach Spontangeburt wurden keine nachweisbaren schlechteren Überlebensraten registriert. Bei einer vaginalen Entbindung ist die, wenn auch seltene, Komplikation einer metastatischen Absiedlung in die Episiotomiewunde zu berücksichtigen [11].

Aus unserer Sicht sollten Patientinnen mit einem invasiven Karzinom aus diesem Grund nicht vaginal entbunden werden.

In dieser Arbeit wurde bei insgesamt 25 Patientinnen, die sich weder vor, noch in der Schwangerschaft einem operativen Eingriff unterzogen hatten, der zytologische Verlauf während und nach der Schwangerschaft beobachtet.

Insgesamt konnte 5mal eine Regression, 4mal eine Progression und 16mal ein Status idem der postpartalen Zytologie im Vergleich zur Zytologie in graviditatem beobachtet werden.

16 Patientinnen wurden vaginal entbunden. In dieser Gruppe kam es 4mal zur Regression und 2mal zur Progression. In der Gruppe der 9 abdominal entbundenen Patientinnen kam es 1mal zur Regression und 2mal zur Progression.

Im Vergleich zur abdominalen Entbindung ist bei der vaginalen Entbindung das Verhältnis zwischen Progression und Regression zugunsten letzterer verschoben, was die oben genannten Beobachtungen unterstreicht.

Aufgrund der geringen Fallzahlen kann nur eine tendenzielle Aussage zum Einfluss des Geburtsmodus auf die Regressions- und Progressionsraten gemacht werden.

6.6 Rezidivrate

Die Rezidivrate nach Konisation ist unabhängig vom gewählten Verfahren (Messer, Laser, Elektroschlinge) [9]. Beim Zustand nach Konisation mit unauffälligen Absetzungsrändern beträgt die Rezidivrate für Dysplasien im Grazer Register 3-6% [69]. Die Häufigkeit positiver Absetzungsränder liegt laut *Riethdorf et al.* bei 20-30%, aber nur in etwa 50 % aller Hysterektomiepräparate konnten residuale Dysplasien nachgewiesen werden. Diese Diskrepanz ist einerseits durch die operationsbedingte Gewebeerstörung und -resorption zu erklären, andererseits durch falsch positive Resektatrandbefunde aufgrund schnittbedingter Artefakte bei der Aufarbeitung, begünstigt durch verformte oder dehiszente Operationspräparate. Die Rezidivneigung ist wahrscheinlich auf eine persistierende HPV- Infektion im scheinbar gesunden Gewebe zurückzuführen [69].

In dieser Arbeit trat nur bei zwei Patientinnen ein Rezidiv auf (s. 5.10 im Ergebnisteil).

6.7 Procedere

Umstritten ist das Vorgehen insbesondere bei höhergradig auffälligen Pap-Befunden und somit Verdacht auf ein invasives Geschehen in der Gravidität vor allem während des zweiten Trimenons. Wir weisen darauf hin, dass das Procedere bei Präkanzerosen und invasiven Prozessen mit der Patientin individuell festgelegt werden sollte.

Im ersten und frühen zweiten Trimenon rät man der Patientin nach histologischer Diagnosesicherung zur Durchführung einer kurativen Therapie ohne Rücksicht auf Erhalt der Gravidität. Im späten zweiten und dritten Trimenon ist bei lebensfähigem Kind die Indikation zur frühzeitigen Sectio mit anschließender erweiterter abdominaler Hysterektomie und Lymphonodektomie gegeben [10]. Problematisch bleibt das Vorgehen in einem Schwangerschaftsalter an der Grenze zur Lebensfähigkeit des Kindes. Hier wird nur individuell zu entscheiden sein, ob die Lebensfähigkeit bzw. die Lungenreife nach Glukortikoidgabe abgewartet werden kann.

Im Folgenden möchten wir unter Berücksichtigung der von uns erhobenen Daten und der Literatur das Management bei auffälliger Zytologie in der Schwangerschaft diskutieren.

Nach einer Abstrichkontrolle, 3-6 Wochen mit Bestätigung des vorangegangenen verdächtigen zytologischen Befundes des niedergelassenen Gynäkologen wurden, wie auch von anderen Arbeitsgruppen vorgeschlagen [6, 36, 41, 56, 63, 78, 82], alle graviden Patientinnen der Kolposkopie zugeführt, unabhängig vom Stadium der Schwangerschaft. Wird ein auffälliger Pap-Abstrich nachgewiesen, raten wir in jedem Fall zur Kolposkopie.

Durch die Kolposkopie lassen sich die Lokalisation und das Ausmaß der Atypie ersehen, wodurch eine bessere Therapieplanung möglich wird. Gleichzeitig ergibt sich die Möglichkeit einer kolposkopisch gezielten Gewebeentnahme der Portio, die kaum Komplikationen verursacht, aber den zytologischen Verdacht der invasiven Veränderung histologisch sichern kann [10, 36, 64]. Die kolposkopisch gezielte Gewebeprobe geht mit wesentlich geringeren Komplikationen (1%) einher als eine Konisation, und ihre Effektivität liegt mit 92-99,5% wesentlich höher als die der Konisation [56, 78].

Falls keine Invasion nachgewiesen werden kann, wird eine erneute kolposkopische Untersuchung und ein zytologischer Abstrich im 8-Wochenrhythmus später entnommen.

Andere Autoren sehen eine Verlaufskontrolle von zytologisch suspekten Befunden unter Hinzunahme der Kolposkopie der Zervix während der Schwangerschaft als ausreichend an, wenn ein invasives Geschehen durch eine Biopsie ausgeschlossen wurde [6, 10, 55, 56, 78, 79, 82] und stehen einem größeren operativem Eingriff aufgrund der möglichen Risiken kritisch gegenüber.

Eine beobachtende Haltung bis zur Beendigung der Schwangerschaft ist nach Ausschluss einer Invasion durch Entnahme einer Gewebeprobe bei Pap IV a-Befunden vertretbar [78].

Falls man sich für ein konservatives Verhalten entscheidet, sei es, weil die Schwangerschaft schon weit fortgeschritten ist oder weil der Lokalbefund eine abwartende Haltung erlaubt, sollte 8 Wochen post partum neben einer zytologischen Abstrichkontrolle erneut eine kolposkopische Untersuchung erfolgen und je nach Kolposkopiebefund eine histologische Abklärung bzw. eine definitive Behandlung durchgeführt werden. Auch wenn der postpartale Kontrollabstrich besser als ein Pap III D ist, sollte eine kolposkopische Untersuchung durchgeführt werden [15, 39, 41, 57]. Denn zum einen geht der postpartale zytologische Abstrichbefund mit einer hohen falsch-negativ Rate einher [18, 37, 39], zum anderen gehören Patientinnen mit einem normalen postpartalen zytologischen Befund zur „high-risk“ Gruppe für die Entwicklung

einer CIN in der Zukunft und sollten deshalb engmaschig über einen längeren Zeitraum kontrolliert werden [39, 48, 50, 87].

Im Gegensatz dazu halten andere Autoren [59] eine histologische Abklärung eines Pap III D-Befundes in graviditatem oder post partum für unnötig und beschreiben die zytologisch-kolposkopischen Kontrollen in diesen Fällen als ausreichend. Wir denken, dass nicht jeder Pap III D-Befund sofort postpartal abgeklärt werden muss. Aber bei Persistenz des Befundes zusammen mit einem Nachweis von HPV-high-risk-DNA über einen Zeitraum von 12 Monaten raten wir zur operativen Abklärung des Befundes aus zwei Gründen:

1. es ist von einer nur geringen Spontanheilungsrate auszugehen
2. ca. 30% sind histologisch schon CIN 3-Befunde und somit Pap-Versager.

In dieser Arbeit fanden wir bei 7 Patientinnen postpartal einen unauffälligen zytologischen zervikalen Abstrichbefund, der aber in 5 Fällen nach einigen Monaten erneut pathologisch war. Damit postpartal keine falsch-negativen Befunde übersehen werden raten wir zum Nachweis von high-risk HPV-DNA. Sollte high-risk HPV-DNA nachgewiesen sein, halten wir eine weitere histologische Abklärung für indiziert.

Die histologische Klärung suspekter zytologischer und/oder kolposkopischer Befunde der schwangeren Patientin unterscheidet sich kaum von der der nichtschwangeren Patientin. Kolposkopisch gezielte Gewebeproben der auffälligen Bereiche kann man während der gesamten Schwangerschaft entnehmen [36].

Die histologische Klärung ist indiziert bei folgenden Veränderungen [9]:

- Übergang von Pap III D zu Pap IV a
- Primär Pap IV a, Pap IV b, Pap V
- Kolposkopischer Verdacht auf ausgedehnte präkanzeröse Veränderungen bzw. suspekte Befunde

Bei fraglicher Invasion ist die Konisation oder großzügige Loopexzision noch während der Schwangerschaft in Erwägung zu ziehen. In Abhängigkeit von der „Radikalität“ des operativen Eingriffs kann zur Verhinderung einer Zervixinsuffizienz und zur Blutstillung im Anschluss an die Operation eine Cerclage gelegt werden.

Liegt am Konisationspräparat eine CIN 3 mit früher Stromainvasion und fehlender Gefäßbeteiligung vor, die im Gesunden entfernt werden konnte, ist ein weiteres Zuwarten unter kolposkopisch-zytologischer Kontrolle im Abstand von 8 Wochen mit Fortsetzung der Schwangerschaft möglich.

Das gleiche gilt für ein im Gesunden entferntes Mikrokarzinom ohne zusätzliche Risikofaktoren, vorausgesetzt, die regelmäßigen zytologischen Kontrollen sind sichergestellt [10].

Bei einem invasiven Karzinom, einem nicht im Gesunden entfernten Mikrokarzinom bzw. zusätzlichen Risikofaktoren sollte die stadiengerechte Behandlung durchgeführt werden. Hier wird nur individuell zu entscheiden sein, ob die Lebensfähigkeit des Kindes bzw. die Lungenreife nach Glukokortkoidgabe abgewartet werden kann.

Postpartal führten wir die erweiterte abdominale Hysterektomie mit Lymphonodektomie durch [10].

Benedet et al. beobachteten in ihrer Studie, dass sich hinter der Kombination von Alter >30 und auffälligem zytologischen Abstrichbefund (Pap III oder Pap IV) vermehrt ein invasives Geschehen verbarg [15]. Die Autoren empfehlen daher, Patientinnen ab dem 30. Lebensjahr bereits ab einem Pap III D-Befund zu biopsieren, auch wenn kolposkopisch kein Verdacht auf ein Karzinom oder ein Carcinoma in situ bestehe [15].

Ein solches Vorgehen mag gerechtfertigt sein, wenn der ungeübte Kolposkopiker klinisch-kolposkopisch ein invasives Tumorwachstum nicht ausschließen kann. Aus unserer Sicht ist das Ziel durch engmaschige kolposkopische und zytologische Kontrolluntersuchungen gerade beim Pap III D eine invasive Diagnostik zu vermeiden. Dieses Vorgehen setzt aber Erfahrungen im Umgang mit der Kolposkopie voraus.

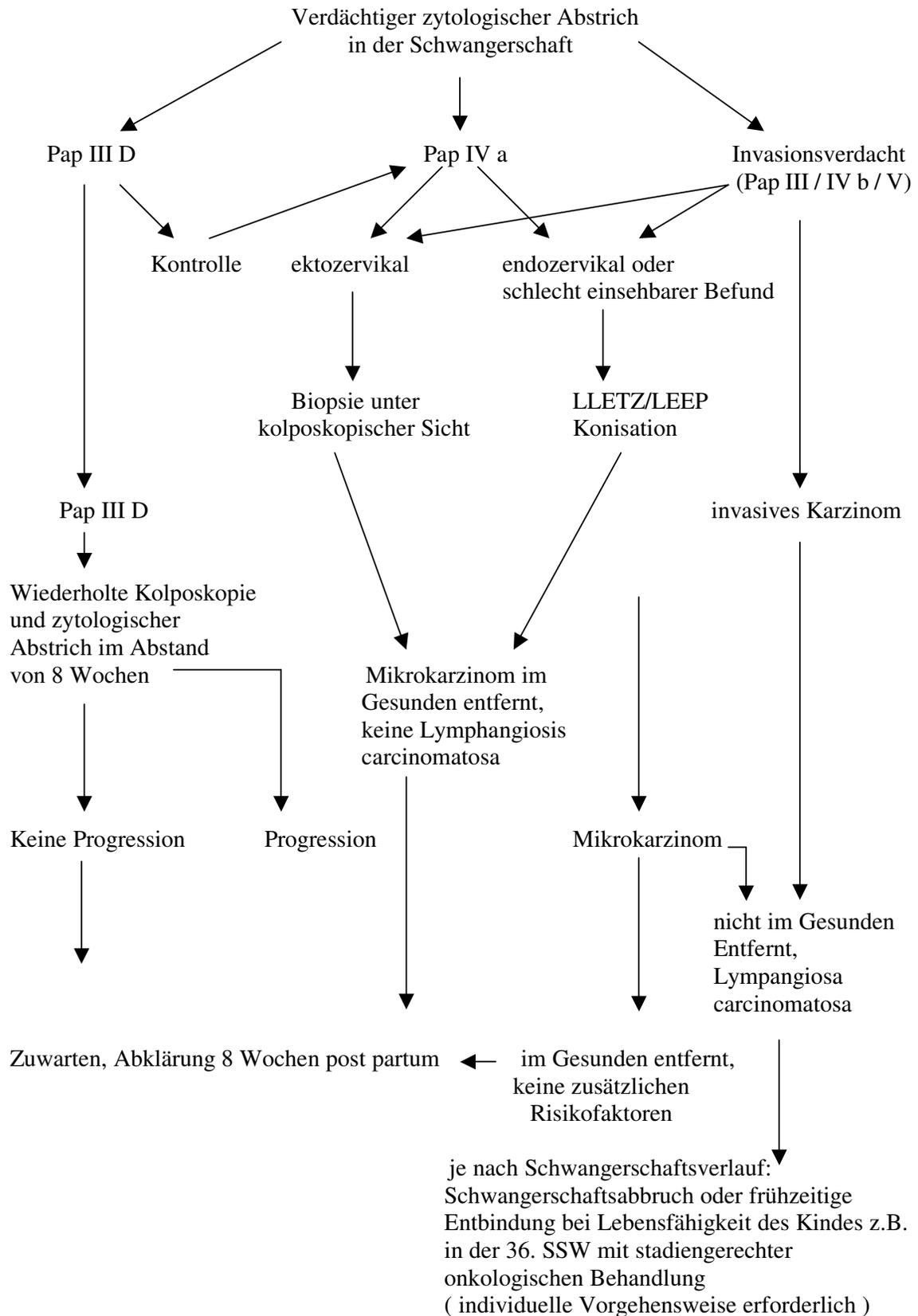


Abb. 7 Diagnostisches bzw. therapeutisches Vorgehen bei zytologisch-kolposkopisch verdächtigem Portiobefund in der Schwangerschaft.

6.8 HPV

Im Rahmen der Datenerhebung zu dieser Arbeit war aufgefallen, dass nur bei einem kleinem Teil unseres Patientenlientels eine HPV-Diagnostik durchgeführt worden war, so dass dieser Aspekt leider nicht für unsere Daten berücksichtigt werden konnte. Die derzeitige Diskussion zeigt aber, dass die HPV-Diagnostik im Rahmen des Screening-Programms zur Früherkennung des Zervixkarzinoms immer mehr an Bedeutung gewinnt.

Für die Entstehung eines Zervixkarzinoms ist HPV ein notwendiger Faktor, aber ebenso andere endogene und exogene Kofaktoren (Nikotinabusus, Alter, sozioökonomischer Status, Promiskuität, zelluläre Immundefizienz, Kontrazeptiva) [23, 24, 44, 49, 66].

Der Häufigkeitsgipfel für nachweisbare HPV-Infektion liegt im Alter Zwischen 20 und 25 Jahren [23, 24, 44, 66] . Die kumulative Inzidenz, ermittelt durch HPV-DNA-Nachweis, beträgt bei jungen Frauen, die nach ihrem sexuellen Debüt über einen Zeitraum von mehreren Jahren beobachtet werden, bis zu 50% in Abhängigkeit vom Sexualverhalten. Von HR-HPV-positiven Frauen entwickeln 5-10% zytologische Auffälligkeiten. Die Prävalenz nachweisbarer HPV-Infektionen nimmt mit zunehmendem Alter ab und variiert international in verschiedenen Bevölkerungsgruppen abhängig außerdem von sozialer Schicht und Kulturkreis zwischen 3-50 % [49].

Bei 80% der HPV-Infizierten ist nach einem Zeitraum von ca. 12 Monaten molekularbiologisch HPV nicht mehr nachweisbar [23, 44, 81]. Nur bei 20% wird die Persistenz oder Progredienz beobachtet. Besteht eine HR-HPV-Infektion im unteren Genitaltrakt über mehrere Jahre fort, erhöht sich das Risiko für die Entwicklung einer schwergradigen Präkanzerose [23, 24, 44]. Allerdings führen weniger als 1-2% der persistierenden HR-HPV-Infektionen nach einem Intervall von durchschnittlich 15 Jahren zum Karzinom [23, 24].

Der Nachweis von HR-HPV im Rahmen des Screenings zur Erkennung von CIN 2/3 oder invasiven Karzinom ist signifikant empfindlicher als die einmalige zytologische Untersuchung (68-89% vs. 20-27%). Dafür liegt die Falsch-positiv-Rate des HR-HPV-Nachweises signifikant höher (5,15 vs. 0,27%) [44, 82].

Bei einem zytologischen Abstrich unklarer Wertigkeit (Pap II oder Pap III) kann der Nachweis von HR-HPV-Typen zur Entscheidung über das weitere Vorgehen beitragen [82]. Die Sensitivität für die Identifizierung von Frauen mit CIN 2/3 oder Karzinom liegt bei 96% verglichen mit 85% für die wiederholte zytologische Untersuchung unter optimalen Bedingungen [45, 66, 82]. Bei CIN 1 macht der HR-HPV-Nachweis nur Sinn, wenn eine kolposkopische Untersuchung nicht möglich ist, da bis zu 50% der Pap III D-Befunde durch eine HPV-Negativität entkräftet werden können [82]. Ist eine CIN 1 gesichert kann durch den HR-HPV-Nachweis mit hoher Zuverlässigkeit das Risiko für eine Progredienz bestimmt werden.

Eine gute Kolposkopie erkennt fast alle Portioläsionen, kann aber Veränderungen im Zervikalkanal meist nicht entdecken. Hier könnte ein HR-HPV-Nachweis wertvoll sein [44].

Bei der Beurteilung von grenzwertigen und leichtgradigen zytologischen Befunden sowie zur Therapiekontrolle nach Dysplasien ist eine HPV-Testung bereits ein wertvolles Hilfsmittel [45, 66]. Der Nachweis von HR-HPV-DNA erfasst mit sehr hoher Sensitivität hochgradige Neoplasien und erlaubt nach kolposkopischer Evaluierung eine langfristige Einschätzung des individuellen Risikos für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms. Bei Frauen mit negativem HPV-Test und unauffälliger Zytologie besteht auch mehrere Jahre kein Risiko an einer CIN oder einem Karzinom erkranken [45, 66, 82].

Auffällige Zytologiebefunde bei negativem HPV-Test sind bis auf Einzelfälle falsch-positiv. Bei positivem HPV-Test und unauffälliger Zytologie muss in 5-10% der Fälle mit dem Vorliegen hochgradiger Neoplasien gerechnet werden [66].

Bei zytologischen Auffälligkeiten in der Schwangerschaft sollte nach 8 Wochen eine Kontrolle in Kombination mit einer HPV-Testung durchgeführt werden [45]. Dadurch könnte man Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine höhergradige Dysplasie herausfiltern und sollte diese auch bei einem negativen postpartalen Pap-Befund weiter engmaschig kontrollieren. Bei kolposkopischen und/oder zytologischen Verdacht auf eine höhergradige Dysplasie ist eine histologische Diagnosesicherung gerechtfertigt, bei Verdacht auf Mikroinvasion notwendig. Bei Pap IVa-Befunden könnte die HPV-Testung als zusätzlicher Risikomarker wertvoll sein [45].

Rosen et al. untersuchten in ihrer Arbeit 225 schwangere Frauen mit negativen Pap-Befunden, um festzustellen, inwieweit sich bevorstehende HPV-Infektionen in der Schwangerschaft verändern [74]. Diese Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass sich auch im Laufe einer Schwangerschaft die HPV-Genom-Expression bis zur Negativität verringern kann, was bei „low-risk“ deutlicher als bei „high-risk“ zu sein scheint. Schlussfolgernd halten *Rosen et al.* eine Kontrolle aller postpartalen Patientinnen mit einer floriden HR-HPV-Infektion für erforderlich, da in dieser Gruppe eine Progression zu dysplastischen Zellveränderungen möglich ist [74].

Wir halten eine zusätzliche HPV-Testung im Rahmen des zytologischen Screenings in der Schwangerschaft nur dann für notwendig, wenn eine suspekta Zytologie (Pap II w, Pap III) die Erkrankung der Zervix nicht eindeutig festlegt. Da der einmalige Nachweis von HPV-DNA kein Progressionsmarker darstellt und die operative Therapie der CIN in der Schwangerschaft nur in Einzelfällen durchgeführt werden sollte. Der HPV-Test hat bei eindeutigem Pap III D und Pap IV a keine diagnostische Relevanz.

Die vorliegende Arbeit bekräftigt das konservative Vorgehen bei Patientinnen mit einer CIN in der Schwangerschaft, bestehend aus kolposkopischer Diagnostik, regelmäßigen zytologischen Abstrichkontrollen im Intervall von 2-3

Monaten in der Schwangerschaft und ggf. die histologische Abklärung mit modernen Hochfrequenzchirurgie (LEEP/LLETZ).

7. Zusammenfassung

Anhand der Daten von 90 Patientinnen der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf wurden retrospektiv die Diagnostik und Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie in der Schwangerschaft untersucht. Zusätzliche Informationen zu den Patientinnen über das Teilnahmeverhalten am Krebsfrüherkennungsprogramm, den Zeitpunkt der Erstdiagnose, den Schwangerschaftsverlauf und das bis zum Zeitpunkt der Zuweisung in die Dysplasiesprechstunde erfolgte Management bei suspektem zytologischen Abstrichbefund wurden durch Befragung der niedergelassenen Frauenärzte erhoben.

Wir untersuchten schwerpunktmäßig das Vorsorgeverhalten der Patientinnen, die Übereinstimmung von zytologischen mit histologischen Ergebnissen und die Auswirkungen eines konservativen versus operativen Vorgehens sowohl im Hinblick auf den weiteren Schwangerschaftsverlauf und Geburtsmodus, als auch auf die Entstehung eines invasiven Geschehens.

Es konnte gezeigt werden, dass operative Eingriffe zu keinem Zeitpunkt der Schwangerschaft zu Komplikationen führten, auch wenn insgesamt ein konservatives Vorgehen bevorzugt wurde. Auswirkungen auf den Geburtsmodus konnten durch therapeutische Maßnahmen ebenfalls nicht beobachtet werden. Um die Aussagekraft des Zervixabstriches in der Schwangerschaft zu prüfen, wurden die Abstrichbefunde mit den entsprechenden histologischen Diagnosen verglichen und zeigten in unseren Daten eine Übereinstimmung von 80%.

Die in der Literatur vertretene These einer Spontanremission der CIN durch die vaginale Entbindung wurde überprüft und konnte nicht bestätigt werden.

Schließlich wurde anhand der vorliegenden Daten und der Literatur gezeigt, dass ein konservatives Verhalten im Vergleich zu invasiven Maßnahmen in der Schwangerschaft vertretbar oder sogar zu überlegen ist. Außerdem möchten wir darauf hinweisen, dass die Beurteilung der Morphologie der Zervix in der Schwangerschaft erschwert ist und von einem Spezialisten in einem Dysplasiezentrum vorgenommen werden sollte.

Letztendlich ist das erarbeitete Konzept als Leitfaden zu verstehen bei der Erarbeitung eines individuellen Vorgehens mit der Patientin.

8. Literaturverzeichnis

1. Abitol MM, Benjamin F, Gastillo N:
Management of the abnormal cervical smear and carcinoma in situ of the cervix during pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 1973; Vol. 117: 904-908
2. Arena S, Marconi M, Frega A, Villani C :
Pregnancy and condyloma. Evaluation about therapeutic effectiveness for laser CO2 on 115 pregnant women.
Minerva Ginecol 2001 Dec; 53(6): 389-96 (abstract)
3. Averette HE, Nasser N, Yankow SI, Little WA:
Cervical conization in pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 1970; Vol. 106: 543-549
4. Baggish MS:
A comparison between laser excisional conization and laser vaporization for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia.
Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 39-44
5. Bakri YN, Akhtar M, Al-Amri A:
Case report - Carcinoma of the cervix in a pregnant women with negative pap smears and colposcopic examination.
Acta Obstet Gynecol Scand 1990; 69: 657-658
6. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E:
Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. European J Obstet & Gynecol and Reproductive Biology 62 (1995) 31-36
7. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E:
An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy.
Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76: 468-473
8. Baltzer J, Regenbrecht ME, Kopcke W, Zander J:
Carcinoma of the cervix and pregnancy.
Int J Gynecol Obstet, 1990, 31: 317-323
9. Baltzer J:
Diagnostische Verfahren und Therapie der Vor- und Frühstadien.
Gynäkologie 1999; 32: 261-272

10. Baltzer J:
Schwangerschaft und Karzinom.
Frauenarzt 42 (2001) Nr. 8: 833-837
11. Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen J:
Spezielle Krankheitsbilder – Zervixkarzinom.
In: Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen J (Hrsg.): Praxis der
gynäkologischen Onkologie – Konzepte für das differenzierte Vorgehen
in Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 2000
12. Barton SE, Jenkins D, Hollingworth A, Cuzick J, Singer A:
An explanation for the problem of false-negative cervical smears.
Brit J Obstet Gynecol April 1989, Vol. 96, pp. 482-485
13. Beckmann MW, Fasching PA, Oppelt P, Eberlein C, Voit D, Ackermann
S:
Zervixkarzinom-Therapie – State of the Art.
In: Bender HG, Dall P (Hrsg.): 54. Kongress der Deutschen Gesellschaft
für Gynäkologie und Geburtshilfe – Düsseldorf 10.-14. September 2002
14. Békássy Z, Iosif C:
Laser ‘miniconisation’ and the outcome of subsequent pregnancy.
Arch Gynecol Obstet (1996) 258: 75-79
15. Benedet JL, Selke PA, Nickerson KG:
Colposcopic evaluation of abnormal Papanicolaou smears in pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 932-8
16. Blomfield PI, Buxton J, Dunn J, Luesley DM:
Pregnancy outcome after large loop excision of the cervical
transformation zone.
Am J Obstet Gynecol September 1993; 169: 620-5
17. Burghardt E:
Zur Frage der sogenannten konservativen Behandlung des atypischen
Zervixepithels.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 41 (1981) 330-334
18. Caniels B, Hammans W:
CIN und Schwangerschaft, ein zwanzigjähriger Rückblick.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 52 (1992) 139-143

19. Cruickshank ME, Flannelly G, Campbell DM, Kitchener HC:
Fertility and pregnancy outcome following large loop excision of the transformation zone.
Brit J Obstet Gynaecol June 1995, Vol. 102, pp. 467-470
20. DePetrillo AD, Townsend DE, Morrow CP, et al:
Colposkopie evaluation of the abnormal Papanicolaou test in pregnancy.
Am J Obstet Gynecol 121: 441, 1975
21. Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V.:
Stellungnahme zur Früherkennung der Karzinome der Zervix, Vulva, Vagina.
Frauenarzt 42 (2001) Nr. 10: 1167-1170
22. Deutsche Krebsgesellschaft e.V.:
Kurzgefasste interdisziplinäre AGO-Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms.
Zentralbl Gynakol 2001; 292-298
23. DGGG-Empfehlung:
Empfehlung zur Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion des weiblichen Genitale.
Frauenarzt 42 (2001) Nr.10: 1171-1175
24. Dürst M, Backsch C, Kaufmann AM, Schneider A:
Ätiologie und Pathogenese des Zervixkarzinoms.
Gynäkologie 2003; 36: 282-288
25. Duggan B, Muderspach LI, Roman LD, Curtin JP, d`Ablaing G, Morrow CP: Cervical Cancer in Pregnancy: Reporting on Planned Delay in Therapy.
Obstet Gynecol 1993; 82: 598-602
26. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado NL, Tancer ML:
Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience.
Obstet Gynecol 1993 Jun; 81 (6): 915-8
27. Egger H:
Einfache Überwachungsmethoden - zu dem Beitrag: Der verdächtige Abstrich in der Schwangerschaft.
Dt. Ärzteblatt Jg.100; Heft 4; 24. Januar 2003

28. El-Bastawissi AY, Becker TM, Daling JR:
Effect of cervical carcinoma in situ and its management on pregnancy outcome.
Obstetrics and Gynecology Vol.93, No. 2, February 1999, 207-12
29. Ferenczy A, Choukroun D, Falcone T, Franco E:
The effect of cervical loop electrosurgical excision on subsequent pregnancy outcome: North America experience.
Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1246-50.
30. Fischer U, Raptis G, Geßner W, Roschlau U, Dressel K:
Epidemiologie und formale Pathogenese des Zervixkarzinoms.
Zentralbl Gynakol 123 (2001) 198-205
31. Forsmo S, Hansen MH, Jacobsen BK, Oian P:
Pregnancy outcome after laser surgery for cervical intraepithelial neoplasia.
Acta Obstet Gynecol Scand 1996 Feb;75 (2):139-43
32. Giuntoli R MD, Yeh T MD, Bhuett N MD, et al:
Case Report: Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy.
Gynecologic Oncology 42, 68-73 (1991)
33. Goebe L, Link M, Justus J:
Die Abklärung positiver zytologischer und/oder koloskopischer Befunde an der Zervix uteri in der Schwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 48 (1988) 346-348
34. Guerra B, de Simone P, Gabrielli S, Falco P, Montanari G, Bovicelli L:
Combined cytology and colposcopy to screen for cervical cancer in pregnancy.
The Journal of Reproductive Medicine, Vol. 43, No. 8/August 1998
35. Hagen B, Skjeldestad FE:
The outcome of pregnancy after CO2 laser conisation of the cervix.
Brit J Obstet Gynaecol August 1993, Vol. 100, pp. 717-720
36. Hanningan EV:
Cervical cancer in pregnancy.
Clinical Obstetrics and Gynecology, Vol. 33, No. 4, December 1990

37. Harper D MD, Roach M MD:
Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy.
The Journal of Family Practice, Vol. 42, No. 1(Jan), 1996
38. Henning U, Hinrichs F, Witting C, Lellé R:
Der verdächtige Abstrich in der Schwangerschaft: Ein Konzept für ein
weiteres Vorgehen.
Deutsches Ärzteblatt 99, Heft 30 vom 26.07.2002 Seite B 1732-35
39. Hellberg D, Axelsson O, Gad A, Nilsson S:
Conservative management of the abnormal smear during pregnancy.
Acta Obstet Gynecol Scand 66:195-199, 1987
40. Hillemanns P, Thaler C, Kimmig R:
Früherkennung.
In: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge –
Zervixkarzinom; 1. Auflage 1998; Tumorzentrum München
41. Hillemanns P:
Kritikpunkte – zu dem Beitrag: Der verdächtige Abstrich in der
Schwangerschaft.
Deutsches Ärzteblatt 100; Heft 4 vom 24. Januar 2003
42. Hillemanns P, Dannecker C, Thaler CJ, Hepp H:
HPV-Selbstuntersuchung – Ergänzung zum opportunistischen Screening?
Gynäkologe 2003; 36: 305-312
43. Hirsch HA, Käser O, Ilké FA:
Eingriffe an der Zervix – Kauterisation und Elektrokonisation.
2. Kapitel. Kleinere diagnostische und therapeutische Eingriffe.
In: Atlas der gynäkologischen Operationen. 5.Auflage; Thieme Verlag
1995
44. Ikenberg H, Petry KU:
HPV-Test kann wertvolle Informationen liefern.
Frauenarzt 44 (2003), Nr.7, 756-757
45. Ikenberg H:
HPV-Nachweis zur Triage bei auffälligen zytologischen Befunden.
Gynäkologe 2003; 36: 297-304
46. Kaminski PF, Lyon DS, Sorosky JL, Wheelock JB, Podczaski ES:
Significance of atypical cervical cytology in pregnancy.
Am J Perinatol 1992; 9: 340-3

47. Kashimura M, Matsuura Y, Shinohara M, Bab S, Obara K, Fujiwara H, Sato H: Comparative study of cytology and punch biopsy in cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy.
Acta Cytologica, Vol. 35; No.1; Jan/Feb 1991
48. Kirkup W, Singer A:
Colposcopy in the management of the pregnant patient with abnormal cervical cytology.
Brit J Obstet Gynecol April 1980. Vol. 87. pp 322-325
49. Klug S, Blettner M:
Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Stand der Dinge und Zukunftsperspektiven.
Dt. Ärzteblatt 100, Ausgabe 3 (17.01.2003), S. A-132 /B-120 /C-116
50. Koss LG:
Precancerous lesions of the uterine cervix in pregnancy.
CA Cancer J Clin 1974; 24:141-143
51. Kristensen GB:
The outcome of pregnancy and preterm delivery after conization of the cervix. Arch Gynecol (1985) 236: 127-130
52. Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB:
Increased risk of preterm birth in women with cervical conization.
Obstet Gynecol 1993 Jun; 81(6):1005-8
53. Küppers V, Degen KW, Domonik S, Somville T :
Die Vorzüge der CO₂-Laseranwendung bei der Behandlung der Zervixdysplasie.
Geburtsh. U. Frauenheilk. 54 (1994) 401-405
54. Kuppala T, Saarikoski S:
Pregnancy and delivery after cone biopsy of the cervix.
Arch Gynecol (1986) 237: 149-154
55. LaPolla JP, O'Neill C, Wetrich D:
Colposcopic management of abnormal cervical cytology in pregnancy.
J Rep Med 1988 (March), Vol. 33, No. 3, 301-5
56. Madej JG Jr.:
Colposcopy monitoring in pregnancy complicated by CIN and early cervical cancer.
Eur. J. Gynaec. Oncol.- ISSN:0392-2936; XVII, n.1, 1996, 59-65

57. Mc Donnell JM, Mylotte MJ, Gustafson RC, Jordan JA:
Colposcopy in pregnancy – a twelve year review.
Brit J Obstet Gynecol April 1981. Vol.88 pp 414-420
58. McGee J E:
Management of cervical dysplasia in pregnancy.
Nurse Practitioner Vol. 12, No. 3/March 1987
59. Melsheimer P, Rummel HH:
CIN in der Schwangerschaft: Häufigkeit, Diagnostik und Therapie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 54 (1994) 151-154
60. Michniewicz K, Elling D:
Genitalmalignome in der Gravidität-Eine Literaturrecherche
Geburtsh u Frauenheilk 2002; 125-130
61. Mitsuhashi A, Sekiya S:
Loop elektrsurgical excision procedure (LEEP) during first trimester of
pregnancy.
Int J Gynecol & Obstet 71 (2000) 237-239
62. Östör AG:
Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review.
International Journal of Gynecological Pathology, Vol.12:186-192,
No.2.1993 Raven Press, Ltd.,New York
63. Palle C, Bangsbøll S, Andreasson B:
Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy.
Acta obstet Gynecol Scand 2000; 79: 306-310
64. Patsner B:
Management of low-grade cervical dysplasia during pregnancy.
Southern Medical Journal; December 1990; Vol. 83, No. 12, pp.1405-06
65. Petru E, Schöll W, Gücer F, Guiliani A, Winter R:
Zervixkarzinom während der Schwangerschaft – Empfehlungen für die
Praxis. Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch 1998;38:85-87
66. Petry KU:
HPV-Screening zur Früherkennung des Zervixkarzinoms.
Gynäkologe 2003;36:289-296

67. Pfleiderer A:
Diagnose und Therapie des Zervixkarzinoms.
Der Gynäkologe 1999; 32: 964-973
68. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Gomez R, Luscher KP:
Duration of pregnancy after carbon dioxide laser conization of the cervix:
influence of cone height.
Obstet Gynecol 1997 Dec; 90 (6): 978-82
69. Riethdorf L, Ramirez-Ponas J, Kühler-Obbarius C:
Diagnostik und Therapie zervikaler Plattenepitheldysplasien.
Pathologie 1999; 20: 34-41; Springer-Verlag 1999
70. Robinson WR, Webb S, Tirpack J, Degefu S, O`Quinn AG:
Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with
Loop excision.
Gynecol Oncol 64, 153-155 (1997); Article NO. GO964546
71. Rogers P, Bech H, Chamberlain J:
Effect of cone biopsy of the uterine cervix on subsequent reproduction
and outcome of pregnancy.
Brit. J. prev.soc.Med.(1974), 28, 65-72
72. van Rooijen M, Persson E:
Pregnancy outcome after vaporisation of the cervix.
Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 346-348
73. Rosen AC, Klein M, Vavra N, et al:
Pap IV in der Schwangerschaft – eine retrospektive Multizenterstudie.
Geburtsh u. Frauenheilk 51 (1991) 208-210
74. Rosen AC, Klein M, Reckendorfer, Metzenbauer M, Puchhammer, Hafner
E, Reiner A, Philipp K:
Die Dynamik zervikaler HPV-Infektionen während der Schwangerschaft.
Geburtsh u. Frauenheilk 2000; 30-34
75. Sadoul GD, Beuret TM:
Management of 633 cervical intraepithelial neoplasias by CO2 laser:
Persistent diseases and recurrences.
Laser Surg. Med. 6 (1986) 110.

76. Sagot P, Caroit Y, Winer N, Lopes P, Boog G:
Obstetrical prognosis for carbon dioxide laser conisation of the uterine cervix. *European J Obstet & Gynecol and Reproductive Biology* 58 (1995) 53-58
77. Schenck U, von Karsa L:
Cervical cancer screening in Germany.
European Journal of Cancer 36 (2000) 2221-2226
78. Schindler EM, Brielmaier M, Schindler AE:
Atypische zytologische Befunde in der Schwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 53 (1993) 483-487
79. Schlegel H, Kühndel K:
Konisation und Schwangerschaft.
Zbl. Gynäkol. 103 (1981) 668-677
80. Schneider A, Dürst M, Jochmus J, Gissmann L:
Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms.
Der Gynäkologe 1999; 32: 247-260
81. Schneider A, Scheungraber C, Ikenberg H:
Zervixkarzinom und HPV.
Frauenarzt 43 (2002); Nr.10:1165-1170
82. Schneider A, Ackermann S, Petry KU:
Ergänzungen - zu dem Beitrag: Der verdächtige Abstrich in der Schwangerschaft.
Dt. Ärzteblatt Jg.100; Heft 4; 24. Januar 2003
83. Schöll W, Haas J, Giuliani A, et al. :
Zervixkarzinom in der Schwangerschaft und bei Nicht-Graviden:
Langzeitprognose im Vergleich.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 57 (1997) 624-628
84. Stafl A, Wilbanks GD:
Graduate education. An international terminology of colposcopy: report of the nomenclature committee of the international federation of cervical pathology and colposcopy
Obstet Gynecol Vol.77, No.2, February 1991

85. Torhorst J, Freudenberg N:
Cervix uteri.
In: Allgemeine und spezielle Pathologie von U.-N. Riede und H.-E.
Schaefer; 4. Auflage; 872-879

86. Witting C:
Schlusswort - zu dem Beitrag: Der verdächtige Abstrich in der
Schwangerschaft.
Dt. Ärzteblatt Jg.100; Heft 4; 24. Januar 2003

87. Yost NP, Santoso JT, Mcintire DD, Iliya FA:
Postpartum Regression Rates of Antepartum Cervical Intraepithelial
Neoplasia II and III Lesions.
Obstet Gynecol 1999; 93: 359-62

9. Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. med. V. Küppers für die Überlassung des Themas und die zuvorkommende Betreuung während der Arbeit sowie besonders für die lange Ausdauer und Geduld mit mir.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die mich ausdauernd unterstützt und ermutigt haben. Ebenso danke ich meinem Ehemann für endlose Abende im Zeichen der Doktorarbeit, viele Ratschläge und wichtige Korrekturen.

10. Curriculum vitae

Persönliche Daten :

Name: Sylvia Bartnitzky, geb. Gorol
Geburt: 18. April 1974 in Iserlohn
Familienstand: verheiratet
Konfession: römisch-katholisch
Nationalität: deutsch

Schulbildung :

1980 – 1984 Grundschole „Im Reimel“ Duisburg
1984 – 1993 R.u.M. Mannesmann Gymnasium Duisburg
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Studium :

1993 – 1999 Studium der Humanmedizin an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
November 1999 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr :

1. Tertial Gynäkologie und Geburtshilfe:
Ev. Krankenhaus Bethesda, Duisburg
Chefarzt Herr Prof. Dr. med. Ch. Werner

2. Tertial Chirurgie: Oberwalliser Kreisspital Brig,
Schweiz
Chefarzt Herr Dr. med. Steinhauer

3. Tertial Innere Medizin:
Ev. Krankenhaus Bethesda, Duisburg
Chefarzt Herr Prof. Dr. med. K.E. Schröder

ÄiP :

01.01.2000 – 30.06.2001 Frauenklinik des
St. Marien-Hospitals, Lünen
Chefarzt Herr Prof. Dr. med. H. Kraus

Assistenzarztzeit :

15.11.2001 – 31.05.2002

Frauenklinik des
St. Marien-Hospitals, Altenessen
Chefarzt Herr Dr. med. D. Seeger

seit dem 01.06.2002

Frauenklinik des
Evangelischen Krankenhauses Mülheim a.d.R.
Chefarzt Herr Prof. Dr. med. H. v. Matthiessen

Sylvia Anna Bartnitzky
Duisburg, Januar 2004