

Aus der Frauenklinik  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. T. Fehm

# **Qualitätsmanagement in der Dysplasie-Sprechstunde**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Julia Benesch

2015

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. J. Windolf

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. V. Küppers

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. G. Geerling

## Zusammenfassung

In den Zeiten der Behandlungsoptimierung wird immer häufiger der Begriff des Qualitätsmanagements angesprochen. Die Forderung nach Leistungssteigerung, ökonomischem Handeln und Qualitätssicherung ist ein legitimer Anspruch unserer modernen Gesellschaft an alle medizinischen Fachdisziplinen. Diese Dissertation gliedert sich in zwei Teile:

Der erste Abschnitt befasst sich mit den Bereichen in der gynäkologischen Praxis, die durch eine interne Qualitätskontrolle im Rahmen der Dysplasie-Sprechstunde überprüft werden könnten. Der Schwerpunkt liegt auf Erkrankungen der Zervix und der Frage, warum hier die Anwendung von Programmen zur Qualitätssicherung sinnvoll wären, besonders im Hinblick auf Übertherapie oder Untertherapie, die Unsicherheit der vorliegenden Zytologie und die Sicherheit und Durchführbarkeit von Vorsorgeuntersuchungen.

Zweites Ziel dieser Dissertation ist es, unter qualitätssichernden Aspekten die Daten aus Zervixoperationen retrospektiv zu analysieren und eventuelle verbesserungsbedürftige Stellen bei der Behandlung und Dokumentation von Gebärmutterhalserkrankungen aufzuführen. Dafür werden Daten von Operationen, die in der gynäkologischen Praxis von Priv.-Doz. Dr. med. Volkmar Küppers zwischen 2002 und 2005 durchgeführt worden sind, untersucht.

Abschließend werden die Rückschlüsse aus dieser Analyse gezogen, gefolgt von einigen Empfehlungen zur Optimierung im Bereich der operativen Zervixbehandlung.

<b>I. Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1. Zervikale Dysplasien.....	6
1.1 Einteilung .....	6
1.2 Epidemiologie.....	7
1.3 Ätiopathogenese: Das Humane Papilloma Virus.....	8
1.4 Diagnoseverfahren .....	9
1.4.1 Zytologie .....	9
1.4.1.1 Screening in Deutschland .....	10
1.4.1.2 Effektivität der zytologischen Untersuchung.....	11
1.4.2 Kolposkopie .....	11
1.4.4 Histopathologische Untersuchung .....	13
1.5 Therapieoptionen .....	13
1.5.1 Knipsbiopsie .....	13
1.5.2 Endozervikale Kürettage.....	13
1.5.3 Konisation.....	14
1.5.4 Laservaporisation .....	14
2. Qualitätsmanagement.....	15
2.1 Definition .....	15
2.2 Benchmarking .....	15
3. Fragestellung.....	16
<b>II. Material und Methoden .....</b>	<b>18</b>
1. Tumordokumentationssystem .....	18
1.1 Asthenis.....	18
1.2 ODScervix .....	19
1.3 Statistik.....	20
2. Patientenkollektiv .....	20
3. Die Datenerhebung.....	21
3.1 Patientendaten .....	21
3.2 Zervix .....	21
3.2.1 Vorstellung .....	21
3.2.2 Diagnostik.....	22
3.2.4 Histologie .....	24
3.2.5 Follow up .....	25
3.3 Bildverwaltung.....	26
3.4 Arztbriefe .....	26
3.5 Auswertungen .....	26

<b>III. Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
1. Die präoperative Diagnostik.....	27
1.1 Vorstellungsgrund.....	27
1.2 HPV high risk-Nachweis in Relation zur Zytologie .....	28
1.3 HPV low risk-Nachweis in Relation zur Zytologie .....	29
1.4 Dokumentation und Verteilung der Transformationszone.....	30
1.5 Verteilung der Transformationszone nach Altersgruppen .....	30
1.6 Korrelation der Transformationszone in Bezug auf CIN .....	31
2. Analyse der Genauigkeit der kolposkopischen Untersuchung .....	32
3. Analyse der Sicherheit der zytologischen Untersuchung .....	34
4. Interventionen .....	36
4.1 Interventionsarten.....	36
4.2 Vergleich invasive Therapie zu Biopsie bei der jeweiligen CIN .....	38
4.3 Anteil endozervikaler R0-Resektionen bei invasiver Therapie.....	39
4.4 Analyse der Güte verschiedener Operationsmethoden .....	40
<b>IV. Diskussion .....</b>	<b>45</b>
1. Datenerhebung .....	45
1.1 Qualitätssicherungsverfahren und Dateneingaben in das Tumordokumentationssystem: Was kann durch eine interne Qualitätskontrolle im Rahmen der Dysplasie-Sprechstunde überprüft werden? .....	45
1.2 Limitationen und Schwachpunkte des Tumordokumentationssystems....	46
1.3 Vernetzungsfähigkeit: Ist das Programm als ein netzwerkfähiges Datenbanksystem nutzbar, welches zum Qualitätsmanagement beitragen kann? .....	48
2. Datenauswertung.....	49
2.1 Die Aussagekraft der präoperativen Diagnostik .....	49
2.2 Güte der kolposkopischen und zytologischen Untersuchung .....	52
2.3 Wahl und Güte der verschiedenen Operationsmethoden.....	55
<b>V. Zusammenfassung.....</b>	<b>61</b>
<b>VI. Danksagung .....</b>	<b>63</b>
<b>VII. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>64</b>
<b>VIII. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>73</b>

## I. Einleitung

### 1. Zervikale Dysplasien

#### 1.1 Einteilung

Die Definition der Dysplasie beinhaltet zelluläre Atypien des (Platten-) Epithels mit Störung des geweblichen Aufbaus, die als Präkanzerosen bzw. präkanzeröse Läsionen bezeichnet werden. Seit Richart [1] werden die Dysplasien an der Zervix als Cervikale Intraepitheliale Neoplasie, abgekürzt CIN, bezeichnet, was im klinischen Sprachgebrauch weite Verbreitung gefunden hat. Je nach Schweregrad der zellulären Atypien und Ausdehnung der Veränderung werden drei Schweregrade unterschieden: CIN I = leichte Dysplasie, CIN II = mäßige Dysplasie, CIN III = schwere Dysplasie. Bei der geringgradigen Dysplasie (CIN I nach der WHO-Klassifikation) weist das basale Drittel des Epithels eine gesteigerte Proliferation atypischer Zellen auf. Sind zwei Drittel des Epithels durch Zellen mit Atypien ersetzt, liegt eine mäßiggradige Dysplasie vor (CIN II nach WHO). Bei der hochgradigen Dysplasie ist die epitheliale Ausreifung nur noch ganz oberflächlich erkennbar (CIN III nach WHO). Histologisch sind fast nur noch atypische Zellen mit vielen, teilweise atypischen, Mitosen zu beobachten. Wenn keine epitheliale Ausreifung mehr nachgewiesen werden kann, die Basalmembran jedoch noch nicht durchbrochen ist, liegt ein Carcinoma in situ (CIS) vor.

In der vor allem in den USA verwendeten Bethesda-Klassifikation zervikaler Zytologiebefunde werden HPV-assoziierte Veränderungen (Kondylome, Papillome etc.) und CIN I zusammen als low-grade squamous intraepithelial lesions (SIL) klassifiziert und CIN II und III als high-grade SIL.

	WHO-Nomenklatur (Zytologie/Histologie)	II. Münchner Schema (Zytologie)	Bethesda-System
CIN I	Leichte Dysplasie	Gruppe III D	low-grade SIL
CIN II	Mäßige Dysplasie	Gruppe III D	high-grade SIL
CIN III	Schwere Dysplasie	Gruppe IV a	high-grade SIL
	Carcinoma in situ		

Tabelle 1: Nomenklatur der Zervixdysplasie

Bei allen drei Schweregraden der Zervixdysplasie besteht eine hohe Rückbildungstendenz. Man geht davon aus, dass die Entartungswahrscheinlichkeit umso geringer ist, je niedriger der Dysplasiegrad. Die mittlere Regressionsrate der leichten Dysplasie der Portio uteri (CIN I) liegt bei knapp 60% [2]. Auch bei CIN II ist in circa 40% der Fälle mit einer Spontanregression der Läsion zu rechnen. Ungefähr 7% der unbehandelten leichten Dysplasien (CIN I) gehen in eine schwere Dysplasie (CIN III) und zu 1% in ein invasives Zervixkarzinom über [3, 4]. Der Anteil hochgradiger Dysplasien bzw. Carcinomata in situ, die sich zu einem Plattenepithelkarzinom der Zervix entwickeln, liegt zeitabhängig bei bis zu 70% [5] (Tabelle 2). Auf Grund der hohen Progressionsraten der schweren Dysplasie und des Carcinoma in situ werden diese Veränderungen als obligate Präkanzerosen eingestuft.

	Progression	Spontanremission	Persistenz
CIN I	55%	30%	7%
CIN II	40%	30-40%	20-30%
CIN III	10%	20-40%	50-70%

Tabelle 2: Natürlicher Verlauf der Zervixdysplasie

## 1.2 Epidemiologie

Mit weltweit fast einer halben Million Neuerkrankungen pro Jahr ist das Zervixkarzinom der zweithäufigste bösartige Tumor der Frau [6]. Die Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister und das Robert-Koch-Institut geben ca. 4600 Neuerkrankungsfälle jährlich in Deutschland an, das sind 2,1% aller weiblichen Krebserkrankungen [7].

Die jährliche Inzidenz der Präkanzerosen liegt um ein Vielfaches höher. Die schwergradigen Vorstufen (CIN II-III) liegen in Deutschland mit knapp 1% um das 100fache über der des Zervixkarzinoms [8]. Bezogen auf die durchgeführten Konisationen kann man schätzen, dass jede 20. Frau (5%) wegen einer Präkanzerose operiert wird.

Während Frauen mit Zervixkarzinom zu 80% im Alter zwischen 35 und 79 Jahren

erkranken, ist die zervikale intraepitheliale Neoplasie vorwiegend bei Frauen im reproduktiven Alter anzutreffen mit einem Altersgipfel um das 35. Lebensjahr [9].

### 1.3 Ätiopathogenese: Das Humane Papilloma Virus

1976 postulierte zur Hausen erstmals eine Beteiligung der ubiquitär vorhandenen humanen Papillomaviren an der Genese des Zervixkarzinoms [10]. 20 Jahre später, 1996, erkannte die WHO offiziell die HPV-Infektion mit bestimmten onkogenen Virustypen als entscheidenden ätiologischen Faktor der Karzinogenese des Zervixkarzinoms an.

Zu den high-risk-Typen zählen HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, während HPV 6, 11, 42, 43, 44 als low-risk-Typen eingestuft werden, die man für die weniger gewichtigen und meist reversiblen Dysplasien verantwortlich macht.

Die Infektion mit Hochrisiko-Typen humaner Papillomaviren stellt, von wenigen Ausnahmen abgesehen, eine Voraussetzung für die Entstehung des Zervixkarzinoms dar. So konnte sich in 99,8% von 1000 Fällen mit invasivem Plattenepithelkarzinom das Genom von high risk HPV-Typen nachweisen lassen [11]. Daraus ergibt sich, dass ein negativer Test auf Hochrisiko-HPV einen hohen negativen Vorhersagewert hat.

Andererseits führt eine HPV-Infektion nicht notwendigerweise, sondern meistens eben nicht zu einem Zervixkarzinom. Es werden deshalb weitere Kofaktoren angenommen und diskutiert, von Bedeutung sind dabei Alter, Immunsuppression und genetische Ursachen, aber auch externe Noxen wie Zigarettenrauchen.

Aufgrund von Prävalenz- und kumulativen Inzidenzraten geht man davon aus, dass sich mindestens 50% aller sexuell aktiven Frauen im Laufe ihres Lebens mit Papillomaviren infizieren. Die Prävalenz der HPV-Infektion liegt zwischen 5 und 20% [12], der Häufigkeitsgipfel zwischen 20 und 25 Jahren. In über 80% der Fälle wird diese Infektion ohne Erkrankung innerhalb eines Zeitraumes von bis zu zwei Jahren immunologisch verarbeitet [13] und lässt sich zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr nachweisen. Nur bei einem kleinen Anteil von Patientinnen entstehen Dysplasien aus denen – wiederum nur in einem Prozentsatz – tatsächlich Karzinome entstehen. Die Persistenz von high risk HPV-DNA scheint dabei eine

Conditio sine qua non für eine rezidivierende oder progrediente Zervixdysplasie zu sein [14] [15].

#### 1.4 Diagnoseverfahren

Seit 1971 sind in Deutschland Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) einbezogen und als Krebsfrüherkennungsprogramm bundesweit eingeführt (§ 25, Abs. 2, SGB V, 2000b). 1991 wurde es auf die neuen Bundesländer ausgedehnt.

##### 1.4.1 Zytologie

Der zytologische Abstrich wird mit einem Watteträger von der Portiooberfläche und aus dem Zervikalkanal gewonnen, auf einem Objektträger ausgestrichen, mit Fixationsspray fixiert, nach Papanicolaou gefärbt und schließlich mikroskopisch beurteilt. Für die Zellgewinnung aus dem Zervikalkanal ist der Abstrich mit einem Bürstchen (Cytobrush) geeigneter. Dies ist besonders anzuraten, wenn die Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze weit endozervikal liegt.

Beurteilt werden Veränderungen an Zellplasma und Zellkern. Auf der Basis zytologischer Kriterien wird die Gruppeneinteilung der Abstriche vorgenommen (siehe Tabelle 3 mit Empfehlungen).

Gruppe	Zytologischer Befund	Empfehlung
I	Normales Zellbild	
II	Entzündliche, degenerative oder metaplastische Veränderungen, Hyper- und Parakeratosen	Eventuell zytologische Kontrolle
III	Unklarer Befund: - schwere entzündliche oder degenerative Veränderung, die eine Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulässt - auffällige Drüsenzellen, die eine Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen	Je nach klinischem Befund kurzfristige zytologische Kontrolle oder histologische Abklärung
III D	Zellen einer Dysplasie leichten bis mäßigen Grades	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle in drei Monaten

IV a	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ	
IV b	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines CIS, invasives Karzinom nicht auszuschließen	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Klärung
V	Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms oder eines anderen malignen Tumors	

Tabelle 3: Münchner Nomenklatur II für gynäkologische Zytodiagnostik (1997)

#### 1.4.1.1 Screening in Deutschland

Seit 1982 hat jede Frau ab dem 20. Lebensjahr das Recht auf einen jährlichen zytologischen Abstrich vom Muttermund (PAP-Test). Durch diese Krebsfrüherkennungsuntersuchung (Screening) konnte die Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland von 35/100.000 im Jahre 1971 auf 13,3/100.000 im Jahre 2002 gesenkt werden [16], und sie sinkt weiter ab. Heutzutage liegt die Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland im europäischen Vergleich dennoch im oberen Drittel [17].

Das Früherkennungsprogramm erfolgt in Deutschland als sog. „opportunistisches Screening“, das heißt, Frauen werden nicht aktiv zum Screening eingeladen, sondern die Untersuchung erfolgt zumeist im Rahmen eines Routinebesuchs beim Gynäkologen. Frauen, die nicht regelmäßig zu niedergelassenen Gynäkologen gehen, werden nicht untersucht. Das sind vor allem ältere Frauen und Frauen aus sozial niedrigeren Schichten. Unglücklicherweise führt das opportunistische Screening hier zum sog. „Underscreening“. So wurde bei der Mehrzahl der Frauen (50-60%) mit invasivem Zervixkarzinom in den letzten 3 Jahren vor Diagnose kein PAP-Abstrich entnommen [18].

Die Teilnahmeraten an jährlichen Screenings in Deutschland werden auf etwa 50% geschätzt [19]. Allerdings nehmen 80% der Zielpopulation im 3-Jahresintervall teil. Für die Effektivität eines Screeningverfahrens sollten mindestens 80% der Zielpopulation teilnehmen [20].

Doch nicht nur die zytologische Untersuchung ist mit Unsicherheiten verbunden, auch die Übereinstimmung zwischen dem zytologischen Befund und der definitiven histologischen Diagnose ist – insbesondere bei der Gruppe PAP IIID – häufig

diskrepanz.

#### 1.4.1.2 Effektivität der zytologischen Untersuchung

Die Effektivität des zytologischen Screenings wurde in einer Metaanalyse genauer untersucht [21]. Dabei zeigte sich, dass die Gesamtsensitivität des PAP-Tests bei lediglich 51% (95% KI: 0,37 - 0,66) liegt, die Gesamtspezifität hingegen 98% (95% KI: 0,98 - 0,99) erreicht. Ein PAP-Abstrich erkennt also in hohem Maße gesunde Frauen auch als negativ im Test. Auf der anderen Seite übersieht die zytologische Krebsfrüherkennungsuntersuchung bei Berücksichtigung einer einmaligen Abstrichentnahme ca. 50% der Frauen, die an einer zervikalen Dysplasie oder einem invasiven Karzinom leiden. Daten von Fallstudien zur Früherkennung des Zervixkarzinoms aus Jena/Thüringen und Hannover/Tübingen (HAT-Studie) ergaben für die konventionelle Zytologie eine Sensitivität von nur 26,3 und 43,5% [22] [23], das heißt, in 60-70% der Fälle wurde eine schwergradige Dysplasie oder Gebärmutterhalskrebs im PAP-Test übersehen.

Verantwortlich für falsch negative Befunde sind in nur einem Drittel der Fälle technisch bedingte Fehler bei der Befundinterpretation oder zytologisch bedingte Fehler bei der Erkennung suspekter Zellen. Zu zwei Dritteln sind Abstrichentnahmefehler oder Fixationsfehler nachzuweisen [24].

#### 1.4.2 Kolposkopie

Die Kolposkopie wird als Goldstandard in der differentialdiagnostischen Abklärung bei Verdacht auf zervikale Neoplasie gesehen. Sie hat im Gegensatz zur Zytologie den Schwerpunkt bei der Abklärung von Befunden und nicht im Screening.

Das Kolposkop ermöglicht eine 4-30-fache binokulare Lupenvergrößerung der Portio bei guter Ausleuchtung. So sind Epithelverhältnisse der Ektozervix gut beurteilbar, wohingegen endozervikale Veränderungen nur eingeschränkt zu erfassen sind.

Die kolposkopische Untersuchung ist vollständig durchgeführt, wenn die Portiooberfläche mit 3-5%iger Essigsäure betupft wird. Dies bewirkt eine leichte Anämisierung und Fällung des Zervixschleims, Oberflächenveränderungen sind nun besser sichtbar. Suspekte Areale färben sich deutlich essigweiß an

(essigpositiv) und zeigen gegebenenfalls pathologische Gefäßmuster, wie z.B. eine Punktierung oder ein Mosaik [25].

Zusätzlich zur Essigsäure-Probe kann die Schiller'sche Jodprobe angewendet werden. Nach dem Betupfen der Portio mit Jod-Jodkalium-Lösung (Lugol-Lösung) verfärbt sich normales glykogenhaltiges Plattenepithel tiefbraun (jodpositiv), bei fehlendem Glykogengehalt, wie es bei maligne verändertem Plattenepithel der Fall ist, entsteht keine Färbung (jodnegativ). Dieses Verfahren ist hierfür allerdings nicht spezifisch, da sich jodnegative Areale außerdem bei Ektopie, Erosion und atrophischem Epithel finden.

Die kolposkopische Abklärung ermöglicht neben der Dokumentation des Kolposkopiebefundes (siehe Tabelle 4) außerdem eine gezielte Entnahme von Biopsien am punctum maximum der Läsion.

	Kolposkopischer Befund	Graduierung	CIN
I.	Normale kolposkopische Befunde a. Originäres Plattenepithel b. Ektopie (Zylinderepithel) c. Normale Transformation	Grad 0	
II.	Abnorme kolposkopische Befunde a. Abnorme Transformation b. Feines Mosaik c. Feine Punktierung d. Feine Leukoplakie e. Erosion	Grad 1	HPV/ CIN 0 oder CIN I
	a. Abnorme Transformation b. Grobes Mosaik c. Grobe Punktierung d. Ausgeprägte Leukoplakie e. Irreguläre Gefäßzeichnung f. Ulkus	Grad 2	CIN II-III
III.	Invasives Karzinom		
IV.	Verschiedene kolposkopische Befunde (Kondylom, Polyp, Entzündung, u. a.)		
V.	Ungenügende kolposkopische Beurteilung a. Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze nicht		

- sichtbar
  - b. Schwere Entzündung oder Atrophie
  - c. Portio nicht einstellbar
- 

Tabelle 4: Kolposkopie-Nomenklatur (Europäische Terminologie, 1989)

Die Einschätzung der Portio als unauffällig bei einer eigentlich nicht einsehbaren Transformationszone ist ein häufiger Fehler in der kolposkopischen Diagnostik. Aufgrund der hohen Rate an falsch positiven Befunden (10-30%) ist diese Untersuchung als alleinige Screeningmethode nicht geeignet [26]. Hingegen kann die präoperative Kolposkopie in Verbindung mit einer gezielten Biopsie den Anteil an unnötigen Konisationen mit negativer Histologie um 10-20% reduzieren [27].

#### 1.4.4 Histopathologische Untersuchung

Das durch eine gezielte Knipsbiopsie von der Portio oder durch endozervikale Kürettage aus dem Zervikalkanal entnommene Gewebe dient der histologischen Abklärung suspekter Befunde. Die histologische Untersuchung gilt als Goldstandard der Diagnosefindung beim Zervixkarzinom und dessen Vorstufen. Zur Klassifikation der histologischen Befunde siehe Tabelle 1.

### 1.5 Therapieoptionen

#### 1.5.1 Knipsbiopsie

Im Zentrum der Abklärung einer einmal vermuteten oder festgestellten Veränderung an der Cervix uteri steht die Differentialkolposkopie mit einer gezielten, am besten kolposkopisch gesteuerten, Gewebeentnahme. Dabei wird die Portio mit verdünnter Essigsäure-Lösung (3%) betupft, um die zervikale Läsion anzufärben. Nun können aus den verdächtigen Regionen Biopsien mittels einer Biopsiezange entnommen werden. Zur histologischen Sicherung werden die Gewebestücke vom Pathologen in Stufen geschnitten (ca. sechs bis neun Stufen) und aufgearbeitet.

#### 1.5.2 Endozervikale Kürettage

Die endozervikale Kürettage dient als diagnostische Methode insbesondere bei endozervikal liegender Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze.

### 1.5.3 Konisation

Die klassische Behandlung von Präkanzerosen am Gebärmutterhals besteht in der kreisförmigen Exzision eines kegel- oder zylinderförmigen Konus. Der Konus wird üblicherweise bei zwölf Uhr markiert und an den Pathologen gesandt. Die Konisation kann mittels Messer-, Laser- oder Hochfrequenzschlingenexzision durchgeführt werden. Bei jüngeren Frauen wird eher ein flacher, bei älteren Frauen ein spitzer Konus aus der Zervix uteri entfernt. Es sollte aber genügend Gewebe erhalten bleiben, um die biologische Funktion zu erhalten und einer Insuffizienz bei späteren Schwangerschaften vorzubeugen. Die Heilungsrate der Konisation liegt bei über 95% [28].

### 1.5.4 Laservaporisation

Ein lokal destruierendes Verfahren ist die CO<sub>2</sub>-Laservaporisation. Trifft die infrarote Frequenz des Lasers 10,6 µm auf das Gewebe, wird dieses präzise destruiert, die dabei entstehende Wärmeenergie jedoch kaum auf das umliegende Gewebe weitergeleitet und so geschont. Dies ist auch der Grund für die exzellente Regeneration und nur minimale Komplikationsraten bei dieser Behandlungsmethode, so kommen Nachblutungen praktisch nicht vor.

## 2. Qualitätsmanagement

### 2.1 Definition

1990 hat die ISO (International Standards Organization) unter den bis dahin gleichberechtigten drei Begriffen Qualitätskontrolle, Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement nach langen Diskussionen Qualitätsmanagement als Oberbegriff festgelegt. Management sind dabei „koordinierte Tätigkeiten zur Leitung und Überwachung einer Organisation“. Von Qualitätsmanagement ist die Rede, wenn diese Tätigkeiten „die Erfüllung von Qualitätsforderungen“ betreffen. Qualitätssicherung zielt eigentlich auf das Fortbestehen der schon vorhandenen Qualität ab und wird damit, ebenso wie die Qualitätskontrolle, nun als ein Teil des Qualitätsmanagements angesehen.

Allgemeines Ziel des Qualitätsmanagements im Gesundheitswesen ist es, die medizinische Versorgungsqualität zu gewährleisten und weiterzuentwickeln. Im gynäkologischen Bereich fordert die Gesundheitspolitik mehr Transparenz und mehr Qualitätssicherung bei der Grundversorgung der Frau.

### 2.2 Benchmarking

Benchmark (engl. „Maßstab“) oder Benchmarking (= Maßstäbe setzen) bezeichnet eine vergleichende Analyse mit einer festgelegten Referenz. Ist das Tumordokumentationsprogramm einmal als vernetztes Datenbanksystem eingerichtet und als Qualitätsmanagementsystem verbreitet, können sich Kliniken und Praxen bezüglich Patientenversorgung und Operationsmethoden miteinander vergleichen und so voneinander lernen. Dieses Vorgehen, die Besten zu identifizieren und sich mit ihnen zu messen, beschreibt den Grundgedanken hinter dem Begriff Benchmarking.

### 3. Fragestellung

Ziel dieser Dissertation wird es nun unter anderem sein, zu testen, ob das hier verwendete Tumordokumentationssystem als ein Programm nutzbar ist, welches die operative Gynäkologie und ihre Anpassungsleistung an veränderte Bedingungen einer Qualitätskontrolle unterzieht, und so an einem kontinuierlichen Verbesserungsprozess mitwirkt. Wie bei allen Qualitätssicherungssystemen steht auch hier die schnelle und pragmatische Umsetzbarkeit im Praxisalltag im Vordergrund.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Themenbereiche. Der erste Teil der Dissertation beschäftigt sich mit der Frage, ob das vorliegende Tumordokumentationsprogramm klinische Daten, die im Rahmen einer Dysplasie-Sprechstunde erhoben werden, hinlänglich erfassen kann. Es ergeben sich zwei Fragestellungen:

- Was kann durch eine interne Qualitätskontrolle im Rahmen der Dysplasie-Sprechstunde überprüft werden?
- Ist das Programm als ein netzwerkfähiges Datenbanksystem nutzbar, welches zum Qualitätsmanagement beitragen kann?

Der zweite Teil der Dissertation befasst sich mit der Auswertung der mittels des Tumordokumentationssystems gesammelten Daten bezüglich der derzeitigen diagnostischen und therapeutischen Methoden bei zervikalen Dysplasien. Insbesondere soll hier die Korrelation zwischen der Zytologie und der Kolposkopie untersucht werden. Die Beantwortung folgender Fragen wird angestrebt:

- Wie gut ist die präoperative Diagnostik: Sind die OP-Indikationen gerechtfertigt? Wie verhält sich die Transformationszone in Bezug zur Diagnose CIN I-III?
- Wird die präoperativ kolposkopisch gestellte Diagnose durch die postoperative Histologie bestätigt? Entspricht der kolposkopisch

diagnostizierte major/ minor change der histologischen CIN?

- Stimmen die zytologischen Vorbefunde mit der Histologie des Operationspräparates überein?

## II. Material und Methoden

### 1. Tumordokumentationssystem

#### 1.1 Asthenis

Die Firma asthenis® GmbH, München entwickelt seit 1998 onkologische Dokumentationssysteme (ODS) [29]. Das netzwerkfähige Datenbanksystem kann in allen medizinischen Fachgebieten eingesetzt werden, insbesondere aber in der Onkologie. In der derzeit vorhandenen Version dient ODS der umfassenden Dokumentation aller gynäkologischen Patientinnen mit dem Schwerpunkt der Datenerfassung und Datenauswertung in der gynäkologischen Onkologie.

ODS war ursprünglich konzipiert für Windows 95/98 und NT 4.0, berücksichtigt aber auch alle von Microsoft vorgegebenen Standards und ist daher auf allen aktuellen Windows Plattformen einsetzbar. Das Programm erfasst die komplette Patientenverwaltung und verfügt zusätzlich über verschiedene Module, in die der Anwender neue Daten in selbst festgelegter Ausführlichkeit eingeben kann.

Durch die Vernetzungsfähigkeit des Programms ist es möglich, umfangreiche Informationen über Patientinnen sektorenübergreifend zur Verfügung zu stellen. So kann sich die Kommunikation zwischen dem stationären und dem ambulanten Sektor in Bezug auf Therapie der Erkrankung und Monitoring im Rahmen des Vorsorge- und Nachsorgemanagements verbessern lassen.

Das Tumordokumentationssystem hat sich bereits im Bereich der Senologie bewährt. Von der asthenis® GmbH wurde hierzu ein onkologisches, datenbankgestütztes Dokumentationsprogramm mit dem Namen ODSeasy entwickelt, das speziell im Bereich der Senologie die Arbeit in der Klinik und im ambulanten Bereich unterstützt und zur Zeit die Marktführerschaft mit über 350 Kunden besitzt [30].

Ziel des Tumordokumentationssystems ist es, Gynäkologen aus dem niedergelassenen und dem stationären Bereich die Dokumentation der Ergebnisqualität im Rahmen der Betreuung von Brustkrebspatientinnen zu ermöglichen. Das Westdeutsche Brust-Centrum (WBC) ist ein Vorreiter im Umgang

mit ODSeasy und verwendet das Programm in dem Bereich Mammakarzinom unter anderem als ein Qualitätsmanagementsystem mit der zusätzlichen Möglichkeit zum Benchmarking [31]. ODSeasy ist bereits für das DMP-Brustkrebs von der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) zertifiziert und zugelassen.

## 1.2 ODScervix

Analog zu ODSeasy soll sich nun auch ODScervix etablieren. Wie der Name vermuten lässt, handelt es sich hierbei um ein Tumordokumentationssystem für Erkrankungen der Cervix uteri.

ODScervix ist eine Dokumentationssoftware, die medizinische Diagnose- und Behandlungsdaten, sowie Informationen zu Vor- und Nachsorge ohne das Vorkommen von redundanter Datenerfassung vereinigen kann. So soll eine lückenlose Dokumentation der kompletten Patientenhistorie erstellt werden – von der Anamnese über die Therapie bis hin zur Nachsorge.

Im Rahmen einer Dysplasie-Sprechstunde können mit ODS diagnostische und therapeutische Maßnahmen schnell und einfach anhand von vorgegebenen Eingabemasken erfasst, sowie die Dokumentation von Operationen und Nachsorgedatum erhoben werden. Weiterhin besteht die Möglichkeit, kolposkopische und histologische Befunde mittels Foto- und Videodokumentation festzuhalten. Die Patientenverwaltung soll außerdem ermöglichen, Arztbriefe und Formulare zu erstellen, was in der täglichen Routinearbeit eine enorme Erleichterung bedeutet. Über HL7-Schnittstellen sollen die in ODScervix erstellten Dokumente zum Praxisverwaltungssystem (PVS) oder Krankenhausinformationssystem (KIS) gesendet werden können und so zur Arbeitserleichterung beitragen. Daten, die in einer Einrichtung vorliegen und zur Qualitätssicherung geeignet sind, sollten deshalb möglichst automatisch in die Dokumentationssoftware übernommen werden können.

Um die Konstruktion der virtuellen Patientenakte zu komplettieren, soll die Vernetzung verschiedenster Bereiche untereinander, wie z.B. Pathologie, Zytologie-Labor, und somit der sichere Austausch von strukturierten Daten zwischen ODS-Anwendern untereinander vorgenommen werden können. Die aufgeführten Inhalte von ODScervix werden weiter unten ausführlich dargestellt.

### 1.3 Statistik

Um die Ausführungen der Einsatzmöglichkeiten von ODS zu vervollständigen sei noch gesagt, dass sich mit Hilfe der onkologischen Datenbank die erfassten Angaben zur digitalen Dokumentation klinischer Studien, für wissenschaftliche Statistiken, sowie zur Qualitätssicherung und deren Auswertung verwenden lassen. In der vorliegenden Dissertation ermöglichen die statistischen Module des Tumordokumentationssystems die Auswertung sämtlicher von mir gesammelten Daten der 1017 Patientinnen. Mit Hilfe dieses Programms können nun Analysen durchgeführt und die Ergebnisse anschließend bewertet werden.

Weiterführende Statistik, welche nicht mithilfe von ODS cervix berechnet werden konnte, wurde mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt, die Parameter der Validität eines diagnostischen Tests wie Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert wurden über Kreuztabellen bestimmt.

## 2. Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen September 2002 und Dezember 2005 wurden 1017 Frauen mit auffälligen zytologischen Befunden von Priv.-Doz. Dr. med. V. Küppers operiert. Die Patientinnen waren zuvor von einem niedergelassenen Gynäkologen in seine Praxis überwiesen worden oder befanden sich schon in der Dysplasie-Sprechstunde in Betreuung. Sie fielen aufgrund der suspekten PAP-Abstriche von der Zervix uteri im Rahmen der routinemäßigen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung auf. Alle Patientendaten, Behandlungsmethoden und Untersuchungsergebnisse wurden in Akten schriftlich festgehalten und in den Praxisarchiven von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. V. Küppers aufbewahrt.

### 3. Die Datenerhebung

Aus den Dokumentationen aller zwischen September 2002 und Dezember 2005 durchgeführten operativen Eingriffe wurden die Akten über die Behandlungen von zervikalen Dysplasien herausgesucht und die jeweils relevanten Patientendaten in die vorgegebenen Eingabemasken des Tumordokumentationssystems ODScervix übertragen. Zusätzlich wurde eine Liste in Form einer Excel-Tabelle erstellt. Ausgehend vom Operationszeitpunkt wurden alle Patientinnen aufgelistet und nummeriert. Es wurden insgesamt 1017 Patientinnen festgehalten und in das Datenbanksystem überführt.

Von Seiten der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bestehen keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie (Studiennummer 4474).

Welche Daten mit ODScervix erfassbar sind, und wie die Eingabemasken aufgebaut sind wird im Nachfolgenden dargestellt.

#### 3.1 Patientendaten

Diese erste Eingabemaske dient zur Erfassung der Grunddaten der Patientin, wie z.B. dem Namen, Geburtsdatum, der Adresse und Telefonnummer. Sie besitzt außerdem ein Feld „Zusätzliche Informationen“, in welches man die externe Patientenummer und gegebenenfalls den Titel der Person eintragen kann.

#### 3.2 Zervix

Unter dem Punkt „Cervix“ finden sich die folgenden Patientenverwaltungseinheiten:

##### 3.2.1 Vorstellung

Hier wird der Vorstellungsgrund angegeben (siehe Abbildung 1) - z.B. ist ein rezidivierender PAP IIID der häufigste Vorstellungsgrund in dieser Studie - und eine kurze Anamnese erfragt (Anzahl Geburten; Z.n. Konisation/LEEP; Z.n. CIN I, II, III; Raucher ja oder nein). Diese Informationen wären z.B. bedeutend für eine eventuell durchzuführende Re-Konisation, oder verwendbar für eine statistische Auswertung über die Korrelation von Rauchen und Zervixkarzinom.

Im nächsten Feld „Befund und Untersuchung“ muss angekreuzt werden, ob es sich um einen Erstbefund handelt, oder ob eine Rezidiv Erkrankung vorliegt. Außerdem besteht die Möglichkeit, die palpatorische Untersuchung - falls erfolgt - zu beschreiben und Bemerkungen einzutragen.

Stellt dieselbe Patientin sich nun ein zweites Mal mit einem anderen Anliegen vor, kann man das aktuelle Vorstellungsdatum eingeben, und die Felder dementsprechend neu ausfüllen. So kann das Programm beliebig viele Vorstellungen aufnehmen und abspeichern.

The screenshot shows a software interface for recording patient visits. At the top, there are three date tabs: 26.06.2007 (selected), 26.06.2006, and 26.06.2005. Below the tabs are three main panels:

- Vorstellung:** Contains a 'Datum\*\*' field with the value '26.06.2007'. Below it is a 'Vorstellungsgrund\*\*' section with a list of checkboxes: HPV-positiv, PAP IIw, PAP III, PAP IIIID (checked), PAP IVa, PAP IVb, PAP V, Suspekte Portio, CIN I, CIN II, CIN III, Konisation non in sano, and Anderer.
- Anamnese:** Contains a text field for 'Anzahl Geburten'. Below it are three rows of checkboxes: 'Z. n. Konisation/Leep' (Ja checked, Nein unchecked), 'Z. n. CIN I, II, III' (Ja checked, Nein unchecked), and 'Raucher' (Ja unchecked, Nein checked).
- Befund und Untersuchung:** Contains a 'Befund\*\*' section with 'Erstbefund' (unchecked) and 'Erneute Erkrankung' (checked). Below it is a 'Palpation' section with 'Palpation erfolgt' (unchecked) and 'Palpatorisch auffällig' (unchecked). To the right is a large empty text area labeled 'Bemerkungen'.

At the bottom of the interface are four buttons: 'Neu', 'Löschen', 'Speichern', and 'Rückgängig'.

Abbildung 1: Vorstellungsgrund

### 3.2.2 Diagnostik

Wie in Abbildung 2 dargestellt, besteht die Möglichkeit zur Eingabe von vier verschiedenen diagnostischen Kriterien, zu denen ebenfalls beliebig oft neue Einträge hinzugefügt werden können:

1. Es kann optional das Resultat der Untersuchung auf HPV vermerkt werden, wobei zwischen einer high risk und low risk HPV-Infektion differenziert wird.
2. Es kann festgehalten werden, in welcher Lokalisation der zytologische Abstrich

entnommen wurde (Portio, Zervixkanal, oder Portio und Zervixkanal), und welches Ergebnis der PAP-Test aufweist.

3. Unter dem diagnostischen Punkt „Kolposkopie“ wird die Ausdehnung der Transformationszone beschrieben. Zudem soll eine Einschätzung des kolposkopischen Befundes vorgenommen werden. Hier liegt der Ansatzpunkt für die spätere Analyse über die Sicherheit und die Aussagekraft der kolposkopischen Untersuchung unter Einbeziehung des histologischen Ergebnisses.

4. Falls als ergänzendes diagnostisches Mittel eine Biopsie durchgeführt wurde, kann diese dokumentiert werden. Neben einer Abbildung der Zervix uteri, auf der verschiebbare Punkte den Ort der Gewebeentnahme markieren, kann die Biopsie auch anhand von Uhrzeiten angegeben werden. In Steinschnittlage entspricht 12 Uhr abdominal und 6 Uhr dorsal.

The screenshot shows a medical software interface for diagnostic data entry. At the top, there is a navigation bar with tabs for 'Vorstellung (3)', 'Diagnostik (4)', 'Intervention (2)', 'Histologie (1)', and 'Follow up (Leer)'. Below this, there are four main sections: '1 HPV', '1 Zytologie', '1 Kolposkopie', and '1 Biopsie'. Each section has a date field and a 'Ohne pathologischen Befund' checkbox. The '1 HPV' section includes 'High Risk' and 'Low Risk' checkboxes. The '1 Zytologie' section includes a 'Lokalisation' field with checkboxes for 'Portio', 'Cervixkanal', 'Portio und Cervixkanal', and 'Scheidenabschluss'. The '1 Kolposkopie' section includes a 'Transformationszone' field with checkboxes for 'I ausschliesslich Ektocervix', 'II geringfügige Ausdehnung in die Endocervix', 'III in der Endocervix', and 'Unbekannt'. The '1 Biopsie' section includes a 'Lokalisation' field with a circular diagram of the cervix showing two points (1 and 2) and a 'Biopsie wo' field with checkboxes for 'Biopsie 1', 'Biopsie 2', 'Biopsie 3', and 'Biopsie 4', each with a time field (12 Uhr, 8 Uhr, etc.). Each section has a 'Bemerkungen' field and buttons for 'Neu', 'Speichern', and 'Löschen'.

Abbildung 2: Diagnostik

### 3.2.3 Intervention

Die Biopsie kann auch in der Verwaltungseinheit „Intervention“ vermerkt werden (Abbildung 3), mit denselben Eingabekriterien wie oben genannt. Wird eine operative Abklärung vorgenommen, muss je nach Art der Intervention statt der

„Knipsbiopsie“ die „Operation“ angekreuzt werden. Das Fenster mit den operativen Methoden nennt die unterschiedlichen Methoden: endozervikale Kürettage, Konisation, Hysterektomie und Laservaporisation. Markiert man die Konisation, erscheint ein neues Feld, in dem zwischen den Unterpunkten LEEP, Laser- und Messerkonisation gewählt werden kann. Ferner existiert ein Programmpunkt „Komplikationen“, in welchem eine postoperativ auftretende, revisionspflichtige Blutung oder Infektion registriert werden sollte.

Abbildung 3: Intervention

### 3.2.4 Histologie

Das histologische Ergebnis wird per Datums- und Quellenangabe der jeweiligen Biopsie oder Operation zugeordnet. Optional einzutragen ist der Hinweis des Pathologen, dass die Resektionsränder nach der jeweiligen operativen Maßnahme endo- bzw. ektozervikal frei von verändertem Gewebe sind, oder dass eine periphere Destruktion des umliegenden Gewebes vorliegt. Diese Punkte sind besonders für die Nachsorge von Bedeutung.

Der definitive histologische Befund wird unterteilt in benigne, prä maligne und maligne Läsionen. Bei den benignen Läsionen finden sich Kondylome, Polypen und die Leukoplakie. Die CIN I-III werden unter den prä malignen Befunden aufgeführt. Neben der Bezeichnung der malignen Läsion (PEC oder Adenokarzinom) kann hier auch die vom Pathologen ermittelte TNM-Klassifizierung eingebracht werden.

Grunddaten	Ergebnis
<b>Datum</b> 12.11.2004	<b>Befund **</b> <input type="checkbox"/> Ohne pathologischen Befund
<b>Quelle</b> 08.11.2004: Operation	<b>Benigne Läsionen</b> <input type="checkbox"/> Kondylom <input type="checkbox"/> Cervixpolyp <input type="checkbox"/> Metaplasie <input type="checkbox"/> Andere benigne Läsion
<b>Resektionsränder</b> <input type="checkbox"/> R0 <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> RX	<b>Prä-maligne Läsionen</b> <input type="checkbox"/> CIN 1 <input type="checkbox"/> CIN 2 <input checked="" type="checkbox"/> CIN 3 <input type="checkbox"/> GIN 1 <input type="checkbox"/> GIN 2 <input type="checkbox"/> GIN 3
<b>Ränder</b> <input checked="" type="checkbox"/> Endocervikale Resektionsränder frei <input checked="" type="checkbox"/> Ektocervikale Resektionsränder frei <input type="checkbox"/> Endocervikale Kürettage frei	<b>Maligne Läsionen</b> <input type="checkbox"/> Plattenepithelkarzinom (PEC) <input checked="" type="checkbox"/> Adenocarcinom <input type="checkbox"/> anderes Malignom
<b>Bemerkungen</b> <div style="border: 1px solid black; height: 40px;"></div>	pT <input type="text"/> pM <input type="text"/> pM <input type="text"/>

Abbildung 4: Histologie

### 3.2.5 Follow up

Für das Follow up ist zuallererst von Bedeutung, ob nach einer gewissen Zeit postoperativ der Abstrich erneut auffällig oder unauffällig ausfällt. Zur Nachsorge gehören außerdem die postoperative Beurteilung der Transformationszone und die Information, ob endocervikale Zellen bei dem zytologischen Abstrich gewonnen wurden.

03.05.2007	03.03.2006	09.02.2005	27.07.2004	04.02.2004	16.10.2003
<b>Nachsorge</b> Datum**   16.10.2003   Befund** <input checked="" type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> auffällig		<b>Bemerkungen</b> PAP II HPV neg.			
<b>Postoperative Beurteilung</b> TZone <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> nicht beurteilbar Endocervikale Zellen gewonnen <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein					

Abbildung 5: Follow up

### 3.3 Bildverwaltung

ODScervix bietet die Möglichkeit, die während der Untersuchung kolposkopisch eingestellte Portio als Einzelaufnahme festzuhalten. Die Bilder können zur Verlaufsdarstellung herangezogen werden. Auch intraoperativ aufgenommene Fotos, z.B. von dem Ausmaß des Resektats, können dokumentiert werden. Das Tumordokumentationsprogramm schafft darüber hinaus noch die Gelegenheit zur Videoaufzeichnung des operativen Eingriffs.

### 3.4 Arztbriefe

Diese Verwaltungseinheit soll es ermöglichen, Arztbriefe und Formulare schnell und unkompliziert zu erstellen, was in der täglichen Routinearbeit eine enorme Erleichterung darstellen würde. Da ODScervix jedoch zurzeit noch in der Entwicklungsphase steckt, ist dieser Programmpunkt weiterhin in Bearbeitung.

### 3.5 Auswertungen

Die erfassten Daten lassen sich bei bestimmten Fragestellungen mit Hilfe des Tumordokumentationssystems auswerten und somit zur digitalen Dokumentation klinischer Studien, zur internen Qualitätskontrolle oder für statistische Erhebungen nutzen. In der vorliegenden Arbeit werden Daten von 1017 Patientinnen ausgewertet.

### III. Ergebnisse

Datenauswertung mit Hilfe des Onkologischen Dokumentationssystems:

Die Beantwortung der in der Fragestellung genannten Punkte wird anhand der Daten der 1017 im Onkologischen Dokumentationssystem ODS cervix gesammelten Patientinnen mit Hilfe des Auswertungsprogramms angestrebt.

#### 1. Die präoperative Diagnostik

##### 1.1 Vorstellungsgrund

Aufgrund einer möglichen Mehrfachnennung sind 1108 Vorstellungsgründe dokumentiert. Das bedeutet, dass von den 1017 Patientinnen einige mit mehr als nur einer OP-Indikation aufgeführt wurden.

Der mit Abstand häufigste Grund, mit dem Patientinnen zur diagnostischen Abklärung vorstellig wurden, war mit 58% (n=642) ein PAP IIID (Abbildung 6). Bei knapp 73% (n=467) von ihnen bestand ein kontrollbedürftiger oder rezidivierender PAP IIID-Abstrich, nur bei 175 Patientinnen (27%) war dieser als Erstbefund nachgewiesen worden (Tabelle 5).

Knapp ein Viertel der Vorstellungsgründe (22%, n=247) stellte einen PAP IVa dar, davon war dieser bei 186 Frauen (75%) als Erstbefund aufgetreten.

Als weitere Abklärungsgründe folgten der PAP IIw mit 6% (67 Patientinnen), andere Vorstellungsgründe, z.B. Condyloma acuminata oder eine Ektopie der Portio mit Kontaktblutung, mit knapp 4% (n=41), eine während der Kolposkopie aufgefallene und nicht einzuordnende suspekta Portio mit 3% (n=33). Knapp 2% (n=19) wiesen einen PAP III auf, jeweils 1% der Patientinnen (je 13 Frauen) hatten eine histologisch gesicherte CIN II bzw. eine nach vorausgegangener Intervention bestehende Konisation non in sano, jeweils knapp 1% (je 10 Frauen) hatten eine histologisch gesicherte CIN III oder waren HPV-positiv getestet. Der persistierende Nachweis von HR-HPV ist z.B. ein häufiger Grund für die Mehrfachnennungen unter den Vorstellungen.

Am seltensten, mit unter einem Prozent Häufigkeit, waren der PAP IVb (0,5%; n=6), die histologisch gesicherte CIN I (0,4%; n=4) und der PAP V (0,3%; n=3) vertreten.

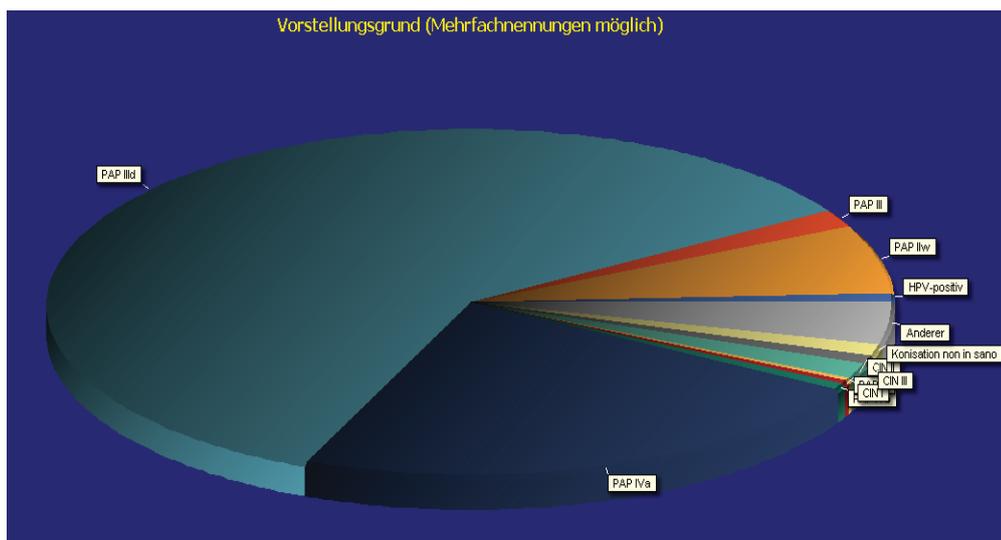


Abbildung 6: Vorstellungsgrund

Befund	HPV-positiv	PAP IIw	PAP III	PAP IIIID	PAP IVa	PAP IVb	PAP V	Suspekte Portio	CIN I	CIN II	CIN III	Konisation non in sano	Anderer Vorstellungsgrund	Summe
Alle	10	67	19	642	247	6	3	33	4	13	10	13	41	1108
Erstbefund	3	15	12	175	186	4	1	23	1	10	6	2	34	472

Tabelle 5: Vorstellungsgrund

## 1.2 HPV high risk-Nachweis in Relation zur Zytologie

Bei 503 von den 1017 Frauen (entspricht 49%) wurde – soweit der HPV-Status der aufgeführten Patientinnen mit dem jeweiligen PAP-Abstrich dokumentiert wurde – HPV high risk nachgewiesen. Eine Prävalenz kann aus diesen Zahlen nicht beschrieben werden, da Patientinnen ohne HPV-Testung aus der Statistik ausgeschlossen wurden. Weiterhin muss zu bedenken gegeben werden, dass bei einem kleinen Teil der Frauen auch zwei PAP-Abstriche aufgeführt sein können (z.B. PAP IIIID und PAP IVa), und der HPV-Status dadurch doppelt gezählt wurde.

Von allen HPV high risk positiv getesteten Patientinnen hatten 233 Frauen (46%) als Vorstellungsgrund einen PAP IIIID. Bei 128 Frauen (25%) wurde ursprünglich ein PAP IVa nachgewiesen, 75 (15%) wiesen einen PAP IIw, 58 (11,5%) einen PAP II und 5 Frauen (1%) einen PAP III auf. Bei nur 3 HPV-HR positiven Patientinnen (0,6%) konnte ein PAP V bestimmt werden, und eine Patientin (0,2%) hatte einen PAP I.

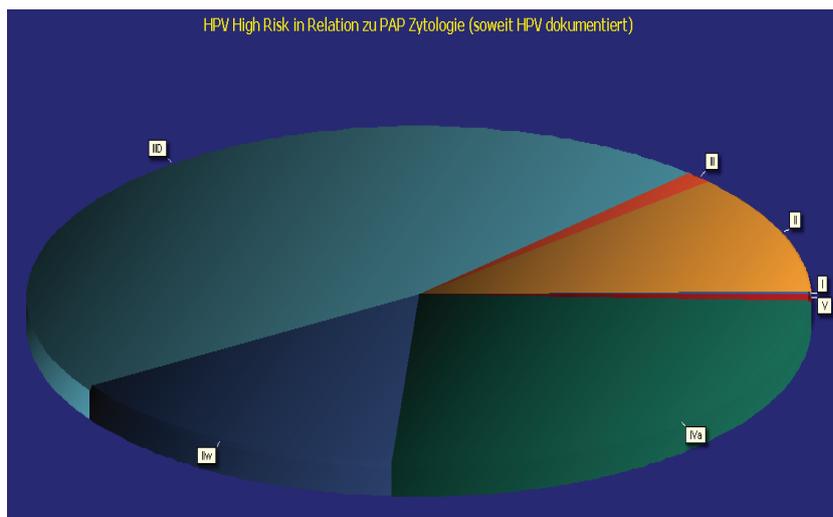


Abbildung 7: HPV high risk-Nachweis in Relation zur Zytologie

PAP-Befund	I	II	IIw	III	IIIID	IVa	V	Summe
Anzahl	1	58	75	5	233	128	3	503

Tabelle 6: HPV high risk-Nachweis in Relation zur Zytologie

### 1.3 HPV low risk-Nachweis in Relation zur Zytologie

Der Nachweis von HPV low risk bei den Patientinnen – hier ebenfalls soweit diese dokumentiert wurden – liegt mit 4,4% deutlich niedriger (insgesamt n=45). Von den HPV low risk positiv getesteten Patientinnen wurde mit 53,3% am häufigsten PAP IIIID nachgewiesen, gefolgt von PAP IIw mit 15,6%, PAP II aber auch IVa mit je 13,3% und PAP III mit 4,4%.

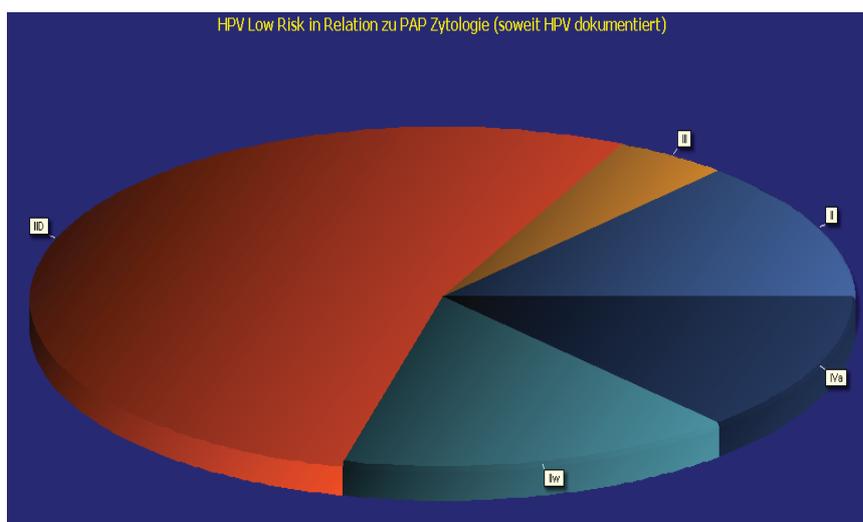


Abbildung 8: HPV low risk-Nachweis in Relation zur Zytologie

PAP-Befund	II	IIw	III	IIID	IVa	Summe
Anzahl	6	7	2	24	6	<b>45</b>

Tabelle 7: HPV low risk-Nachweis in Relation zur Zytologie

#### 1.4 Dokumentation und Verteilung der Transformationszone

Bei insgesamt 757 Patientinnen wurde der Befund der T-Zone dokumentiert. Am häufigsten mit 48,6% (n=368) wurde T-Zone II (geringfügige Ausdehnung in die Endozervix) vorgefunden, knapp gefolgt von 42,9% (n=325) mit T-Zone I (ausschließlich Ektozervix). Bei lediglich 8,5% der Frauen (n=64) wurde T-Zone III (in der Endozervix) dokumentiert.

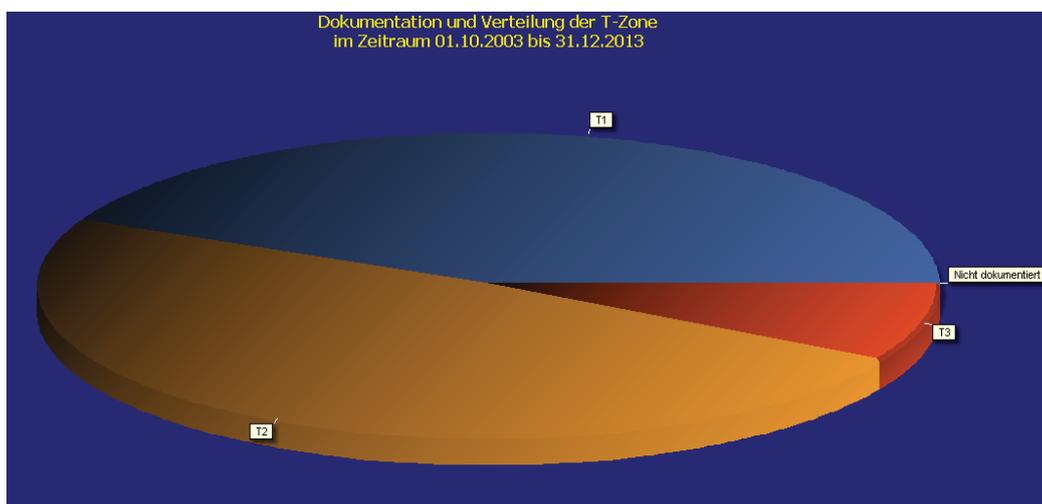


Abbildung 9: Dokumentation und Verteilung der Transformationszone

T-Zone	Anzahl	Prozent
T1	325	42,9%
T2	368	48,6%
T3	64	8,5%
<b>Summe</b>	<b>757</b>	<b>100%</b>

Tabelle 8: Dokumentation und Verteilung der Transformationszone

#### 1.5 Verteilung der Transformationszone nach Altersgruppen

Abbildung 10 zeigt sehr schön die Altersverteilung der Transformationszone. In der Altersgruppe bis 30 Jahre finden sich 249 Patientinnen, 476 Frauen in der Altersgruppe 30-50 Jahre und 33 in der Altersgruppe über 50 Jahren. Bei Frauen

bis 30 Jahre liegt die knappe Mehrheit noch bei Transformationszone I (n=133), gefolgt von Transformationszone II (n=106) (Transformationszone III bei n=10). Im Alter zwischen 30 und 50 Jahren hat sich das Ergebnis mit 50,84% hin zu Transformationszone II verlagert (n=242) im Vergleich zu n=191 (40,13%) bei Transformationszone I. Frauen über 50 Jahre zeigten auch mehrheitlich noch Transformationszone II (60,6%; n=20), jedoch hat sich das Verhältnis hier schon deutlich zugunsten der Transformationszone III mit n=11 (33,3%) hin verschoben.

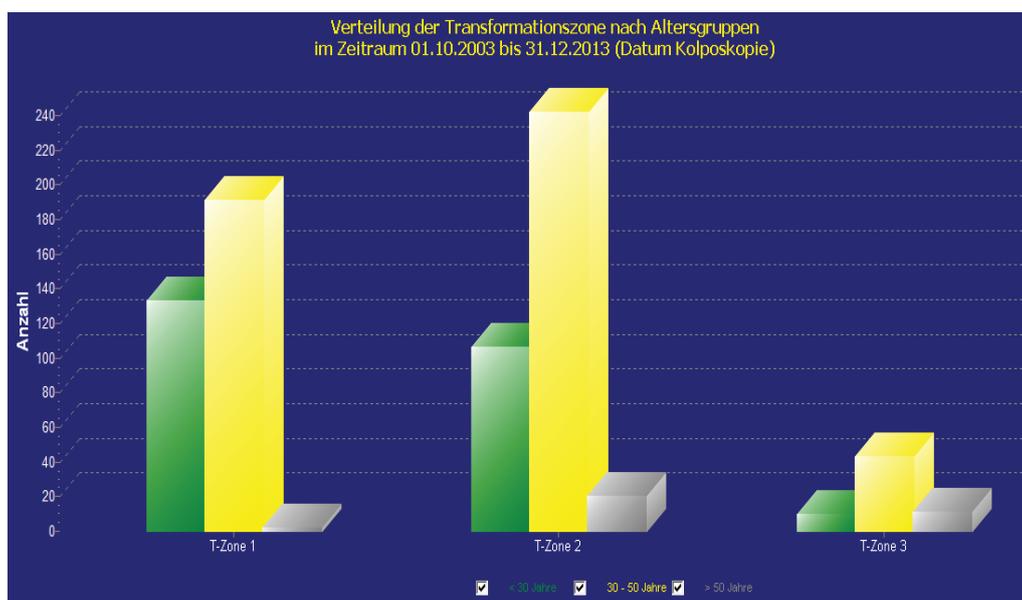


Abbildung 10: Verteilung der Transformationszone nach Altersgruppen

Altersgruppe	T1	T2	T3
Bis 30 Jahre	133	106	10
30 - 50 Jahre	191	242	43
Ab 50 Jahre	2	20	11

Tabelle 9: Verteilung der Transformationszone nach Altersgruppen

### 1.6 Korrelation der Transformationszone in Bezug auf CIN

Abbildung 11 und Tabelle 10 zeigen die Korrelation der Transformationszone in Bezug auf die diagnostizierte CIN. Transformationszone II ist mit n=340 wieder am häufigsten aufgelistet. Hier wurde eindeutig führend mit 46,2% (n=157) eine CIN II festgestellt, anschließend CIN III mit 37,1% (n=126), weit abgeschlagen mit nur 16,8% (n=57) CIN I.

Bei Transformationszone I (n=324) wurde CIN III am häufigsten (37,7%, 122 Frauen) diagnostiziert, gefolgt von CIN II mit 33,3% (n=108) und CIN I mit 29% (n=94).

Transformationszone III fand sich mit n=60, wie bereits erwähnt, am seltensten. Die Verteilung der CIN ist hier relativ gleichmäßig, CIN I und III wurde bei jeweils 22 Frauen festgestellt (je 36,7%), CIN II bei 16 (26,7%).

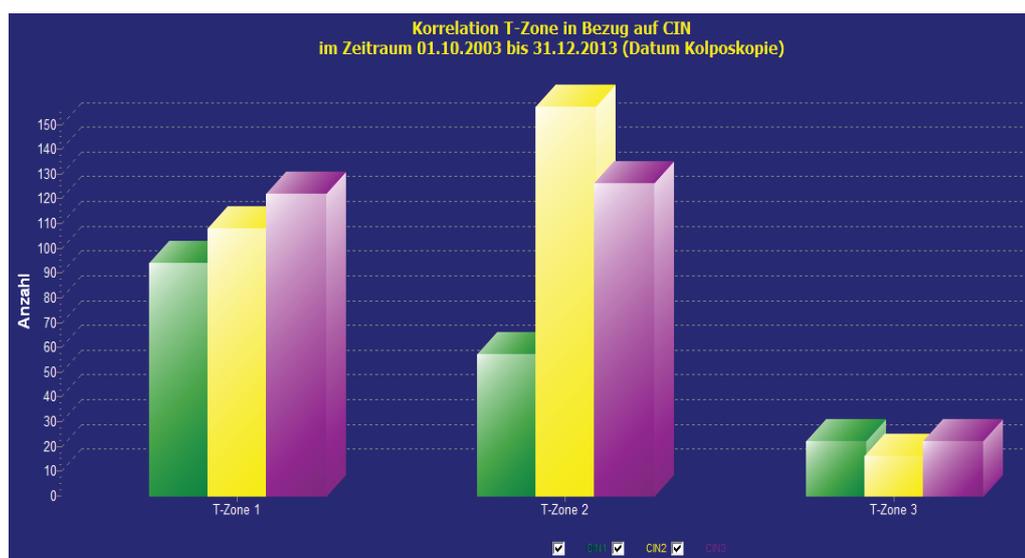


Abbildung 11: Korrelation der Transformationszone in Bezug auf CIN

Transformationszone	CIN1	CIN2	CIN3
I (ausschliesslich Ektocervix)	94	108	122
II (geringf. Ausd. Endocervix, ob. Grenze erkennbar)	57	157	126
III (in der Endocervix, nicht abgrenzbar)	22	16	22

Tabelle 10: Korrelation der Transformationszone in Bezug auf CIN

## 2. Analyse der Genauigkeit der kolposkopischen Untersuchung

Eine Aussage über die Güte der kolposkopischen Untersuchung kann durch den Vergleich des gefundenen Major bzw. Minor change mit der postoperativen Histologie getroffen werden (Abbildung 12).

Von den in der Kolposkopie als unauffällig eingestuft Befunden gibt es dementsprechend nur wenige histologische Korrelate (insgesamt n=10). Hiervon zeigten sich 30% benigne Läsionen (n=3, davon 2 Kondylome), 30% CIN I, 30%

CIN II und immerhin 10% CIN III.

Niedriggradige Vorstufen (insgesamt n=604) resultierten in 9,4% (n=57) in benignen Läsionen, histologische CIN I ergaben sich in 27,2% (n=164), CIN II in 38,7% (n=234) und CIN III in 24,5% (n=148) der Fälle. Weiterhin fand sich bei einem als minor change eingestuften Befund ein Plattenepithelkarzinom.

Die präoperativ kolposkopisch diagnostizierte hochgradige Vorstufe (major change; n=446) wurde auch weitestgehend als diese durch die postoperative Histologie bestätigt. Nur 2% (n=9) stellten sich als benigne Läsionen heraus, 11,4% (n=51) ließen sich mit einer CIN I vereinbaren, 24% (n=107) mit einer CIN II. Am häufigsten mit 60,1% (n=268) zeigte sich histologisch die CIN III, in 2,5% der Fälle resultierte ein Karzinom (neunmal PEC, zweimal Adenokarzinom).

Als karzinomverdächtig wurden lediglich n=9 diagnostiziert, wovon 55,6% (n=5) histologisch mit der CIN III übereinstimmten, jeweils einmal ergaben sich CIN I, CIN II, PEC und Adeno-Ca (jeweils 11,1%).

Damit lag die Sensitivität der Kolposkopie zur Diagnostik von zervikalen intraepithelialen Neoplasien bei 44,69%, die Spezifität belief sich auf 78,82% (benigne Läsionen und CIN I zusammengenommen). Bestand kolposkopisch der Verdacht auf eine hochgradige Vorstufe oder sogar Karzinomverdacht, so belegte dies das Vorliegen einer CIN II-III bzw. eines Karzinoms mit einem positiven Vorhersagewert von 86,59%. Der negative Vorhersagewert betrug 36,97%.

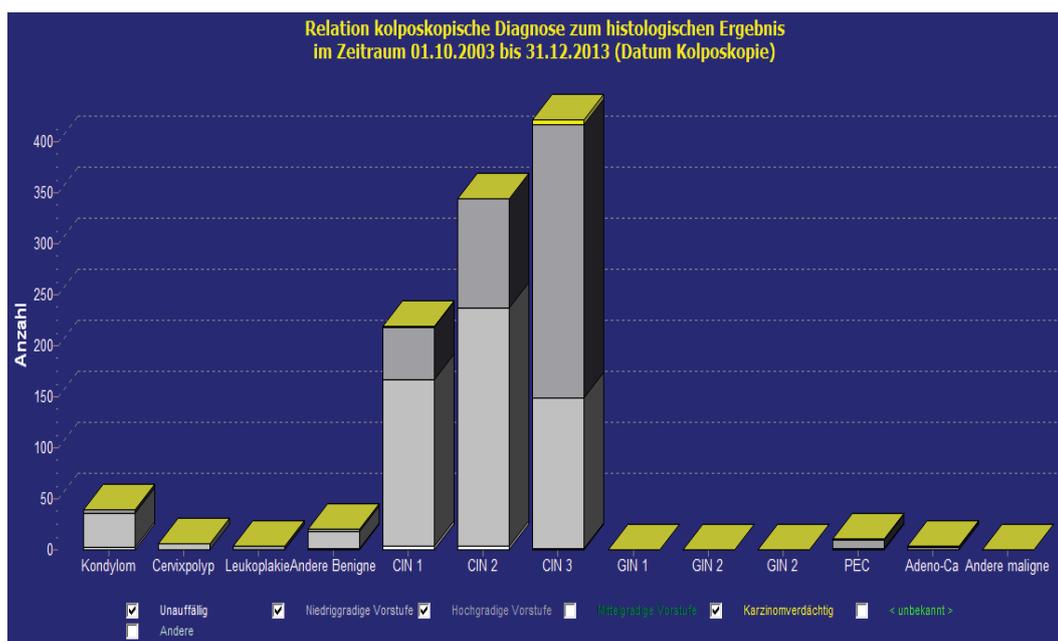


Abbildung 12: Relation kolposkopische Diagnose zum histologischen Ergebnis

Kolposkopische Diagnose	Kondylom	Cervix-polyp	Leuko-plakie	Andere Benigne	CIN I	CIN II	CIN III	PEC	Adeno-Ca
Unauffällig	2	0	0	1	3	3	1	0	0
Niedriggradige Vorstufe	34	6	0	17	164	234	148	1	0
Hochgradige Vorstufe	3	0	4	2	51	107	268	9	2
Karzinomverdächtig	0	0	0	0	1	1	5	1	1

Tabelle 11: Relation kolposkopische Diagnose zum histologischen Ergebnis

- Verwendeter Test: Pearsons Chi-Quadrat-Test
- Teststatistik: 223.9303
- p-Wert: 0.000002 (aufgrund der Nullen in der Datentabelle wurde der p-Wert nicht basierend auf der Chi-Quadrat-Verteilung berechnet, sondern basierend auf 1,000,000 Permutationen)
- Zwischen Kolposkopie und Histologie besteht ein signifikanter Zusammenhang.

### 3. Analyse der Sicherheit der zytologischen Untersuchung

Zur Analyse der Sicherheit der zytologischen Untersuchung sollen die zytologischen Vorbefunde mit dem histologischen Ergebnis postoperativ verglichen werden (Abbildung 13).

Ein Zytologiebefund PAP I mit korrelierendem histologischem Ergebnis ist nicht vorhanden, da ein PAP I Befund meist nicht abklärungsbedürftig ist.

Bei PAP II hingegen finden sich schon einige Ergebnisse (n=99), darunter 4

Kondylome, ein Zervixpolyp und 3 andere benigne Läsionen (insgesamt 8,1% benigne Läsionen), aber auch 91 Frauen (91,9%) mit einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN I mit n=25, CIN II mit n=42, CIN III mit n=24).

Ein diagnostizierter PAP IIw (n=162) zeigte ähnliche histologische Ergebnisse mit 12,35% benignen Läsionen (insgesamt n=20) und wiederum n=141 CIN. Erstaunlicherweise fand sich hier aber auch ein Plattenepithelkarzinom.

Der zytologische Befund PAP III ist selten mit n=13, hiervon ergaben sich drei benigne Läsionen (23%), drei CIN I, vier CIN II und drei CIN III.

Der häufigste zytologische Befund PAP IIID mit n=481 zeigte postoperativ in 29 Fällen histologisch eine benigne Läsion (6%). Die meisten Ergebnisse waren allerdings die Neoplasien n=447: CIN I mit 24,1% (n=116), CIN II mit 38,3% (n=184) und CIN III mit 30,6% (n=147). Es fanden sich weiterhin fünf Frauen mit Plattenepithelkarzinom.

PAP IVa mit n=290 korrelierte erwartungsgemäß histologisch nur noch mit wenigen benignen Läsionen (n=7; 2,4%), dafür aber mit einer deutlichen Mehrzahl an CIN III mit 67,6% (n=196). CIN I zeigte sich noch in 9,7% (n=28) und CIN II in 18,3% (n=53) der Fälle. Karzinome machten hier 2,1% aus, davon fünf Plattenepithelkarzinome und ein Adenokarzinom.

Der zytologische Befund PAP IVb ist mit n=7 sehr selten vertreten, hieraus resultierte sechsmal CIN III und einmal ein Adenokarzinom.

PAP V taucht mit n=6 noch seltener auf. Histologisch fand sich erstaunlicherweise eine CIN I, aber auch vier CIN III und ein Adenokarzinom.

Damit lag die Sensitivität der zytologischen Untersuchung zur Diagnostik von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (berechnet ab PAP IIID; benigne Läsionen und CIN I zusammengenommen) bei 78,01%, die Spezifität belief sich auf 36,49%. Bestand zytologisch der Verdacht auf eine höhergradige Veränderung (ab PAP IIID), so belegte dies das Vorliegen einer CIN II-III bzw. eines Karzinoms mit einem positiven Vorhersagewert von 76,91%. Der negative Vorhersagewert betrug lediglich 37,96%.

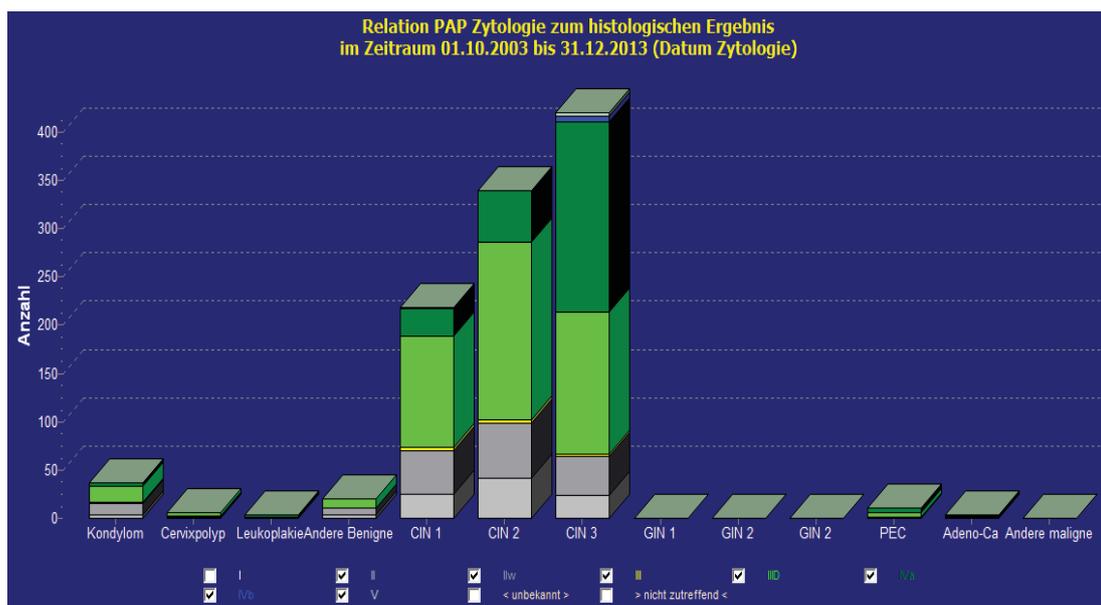


Abbildung 13: Relation Zytologie zum histologischen Ergebnis

Zytologie-Befund (PAP)	Kondylom	Cervixpolyp	Leukoplakie	Andere Benigne	CINI	CINII	CINIII	PEC	Adeno-Ca
I	0	0	0	0	0	0	0	0	0
II	4	1	0	3	25	42	24	0	0
IIw	11	1	0	8	45	56	40	1	0
III	2	0	1	0	3	4	3	0	0
IIIID	16	4	0	9	116	184	147	5	0
IVa	4	0	3	0	28	53	196	5	1
IVb	0	0	0	0	0	0	6	0	1
V	0	0	0	0	1	0	4	0	1

Tabelle 12: Relation Zytologie zum histologischen Ergebnis

- Verwendeter Test: Pearsons Chi-Quadrat-Test
- Teststatistik: 278.6155
- p-Wert: 0.000005 (aufgrund der vielen Nullen in der Datentabelle wurde der p-Wert nicht basierend auf der Chi-Quadrat-Verteilung berechnet, sondern basierend auf 1,000,000 Permutationen)
- Es besteht also ein signifikanter Zusammenhang zwischen Zytologie und Histologie.

## 4. Interventionen

### 4.1 Interventionsarten

Zu den Interventionsarten zählen die verschiedenen Operationsmethoden und die Biopsie. Insgesamt wurden 1845 Interventionen durchgeführt, was bedeutet, dass bei der Mehrheit der Patientinnen – nämlich 55,1% - mindestens zwei Arten von Eingriffen vorgenommen wurden.

Dementsprechend ist als häufigste operative Maßnahme die CO<sub>2</sub>-Laservaporisation mit 42,5% (n=785) aufgeführt, da sie im Anschluss an beinahe jede Intervention stattfand, um eventuell verbliebenes, verändertes Gewebe zu entfernen. Alle n=732 Konisationen (39,7% aller Interventionsarten) wurden daher mit einer anschließenden Laservaporisation verbunden. Zusätzlich zur Konisation wurde bei 202 Frauen (10,9%) eine endozervikale Kürettage durchgeführt. Diese ist besonders sinnvoll, wenn die histologische Aufarbeitung nach der Konisation den Nachweis von verändertem Gewebe am Absetzungsrand erbringt.

Die Biopsie als diagnostische oder - in Verbindung mit der Laservaporisation - als therapeutische Maßnahme wurde bei 6,7% der Patientinnen (n= 123) angewandt.

Mit nur 0,1% (n= zwei Frauen) wurde die Hysterektomie angegeben, die bei Zervixkarzinomen vorgenommen wird.

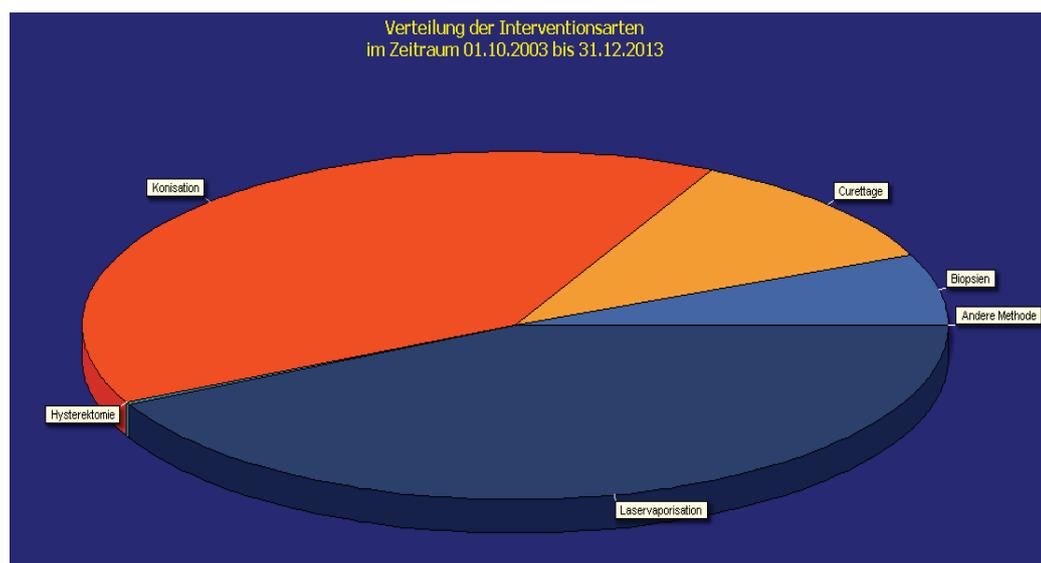


Abbildung 14: Interventionsarten

Interventionsart	Anzahl	Prozent
Biopsien	123	6,7%
Curettage	202	10,9%
Konisation	732	39,7%
Hysterektomie	2	0,1%
Laservaporisation	785	42,5%
Andere Methode	1	0,1%
<b>Summe</b>	<b>1845</b>	<b>100%</b>

Tabelle 13: Interventionsarten

#### 4.2 Vergleich invasive Therapie zu Biopsie bei der jeweiligen CIN

Dieser und die zwei folgenden Punkte erläutern den Anteil invasiver Therapieverfahren bei der jeweiligen CIN im Vergleich zur Biopsie. Bei zytologisch auffälligem Befund und postoperativ erkannter CIN I (insgesamt n= 99) war der Vorgang in 82,8% der Fälle (n=82) invasiv im Gegensatz zu 17,2% (n=17), bei denen eine Biopsie durchgeführt wurde.

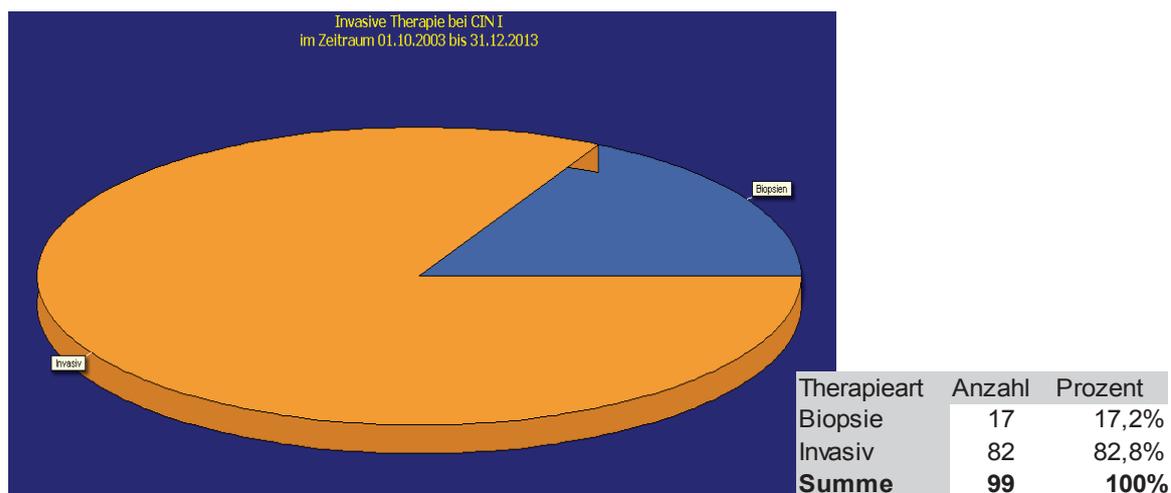


Abbildung 15 und Tabelle 14: Invasive Therapie bei CIN I

Bei postoperativ erkannter CIN II (insgesamt n= 214) zeigten sich bei größerer Fallzahl ähnliche Ergebnisse wie bei CIN I. In 85% (n=182) war der Vorgang invasiv im Gegensatz zu 15% (n=32), bei denen eine Biopsie durchgeführt wurde.

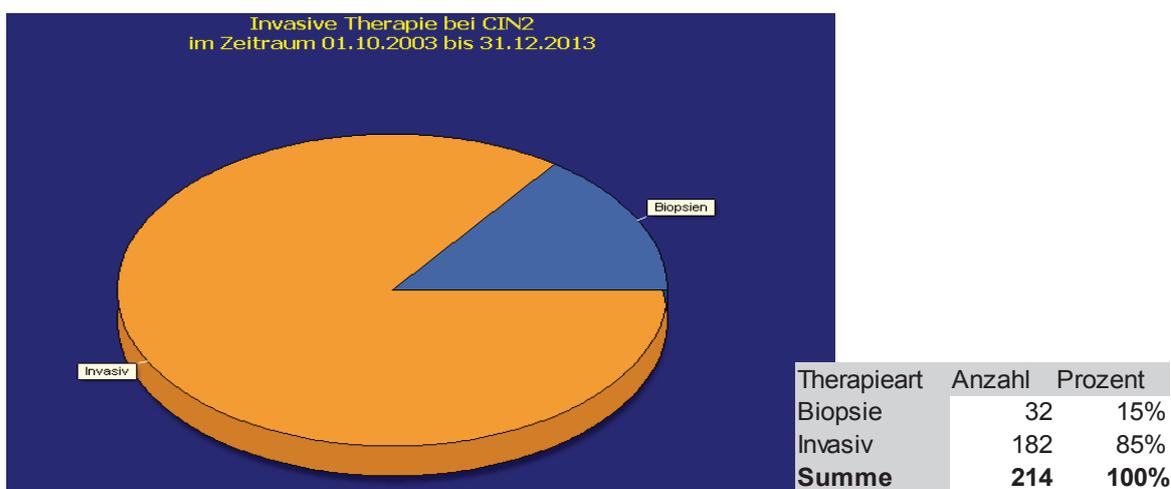


Abbildung 16 und Tabelle 15: Invasive Therapie bei CIN II

Bei zytologisch auffälligem Befund und postoperativ erkannter CIN III (insgesamt n= 443) verschiebt sich der operative Vorgang erwartungsgemäß weiter hin zur invasiven Therapie mit 91,6% der Fälle (n=406) im Gegensatz zur Biopsie mit 8,4% (n=37).

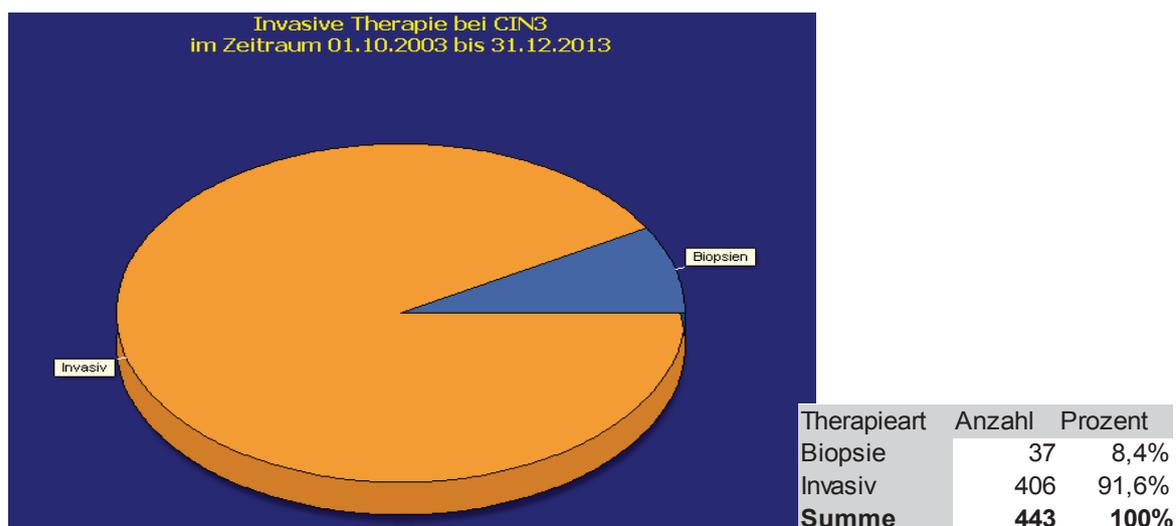


Abbildung 17 und Tabelle 16: Invasive Therapie bei CIN III

#### 4.3 Anteil endozervikaler R0-Resektionen bei invasiver Therapie

Zur Aussagekraft der Güte der Operationsmethoden kann man die histologisch gesicherten Neoplasie-freien Resektionsränder postoperativ heranziehen (Abbildung 15). Das Resultat ist mit 81,2% an R0-Resektionen – die Neoplasie im Gesunden entfernt – eindeutig (597 Resektate von insgesamt n=735). 18,8% (n=138) waren nicht sicher in toto saniert.

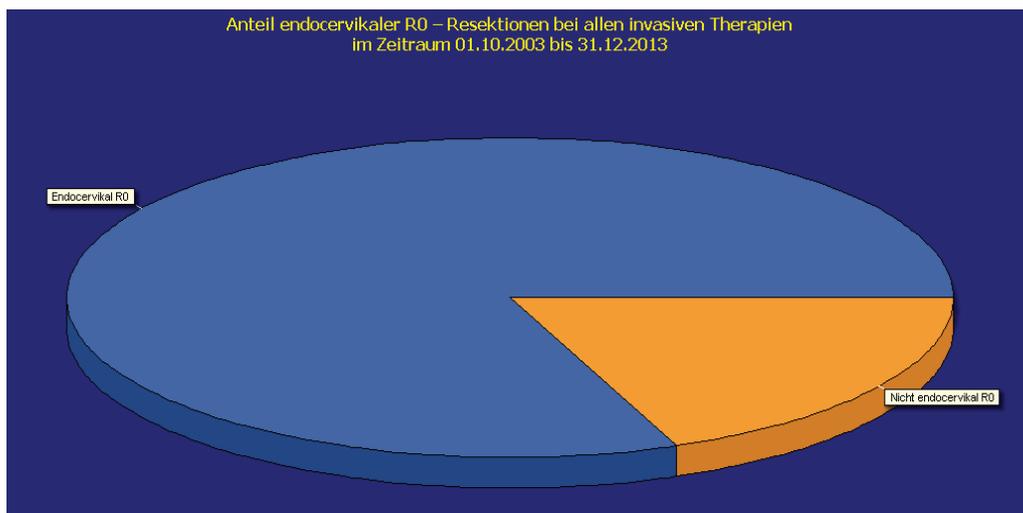


Abbildung 16: Anteil endozervikaler R0-Resektion bei invasiver Therapie

Art	Anzahl	Prozent
Endocervikal R0	597	81,2%
Nicht endocervikal R0	138	18,8%
<b>Summe</b>	<b>735</b>	<b>100%</b>

Tabelle 15: Anteil endozervikaler R0-Resektion bei invasiver Therapie

#### 4.4 Analyse der Güte verschiedener Operationsmethoden

Um eine Aussage über die Qualität der unterschiedlichen Operationsmethoden treffen zu können, wird hier die Beschaffenheit der histologisch untersuchten Resektatränder begutachtet.

Abbildung 17 zeigt die verschiedenen Interventionen aufgeteilt auf die histologischen Ergebnisse postoperativ bei endo- und ektozervikal freien Resektionsrändern (R0-Resektion). Unter den histologisch unauffälligen Absetzungsrändern (insgesamt n= 782) fanden sich 178 mal CIN I, 278 mal CIN II und 316 mal CIN III. Alle Patientinnen mit CIN I-III (n=772) wurden mittels Konisation und Laservaporisation behandelt. Rund 26% (n=201) der mit CIN-diagnostizierten Patientinnen und postoperativ histologisch freien Resektionsrändern erhielten außerdem noch eine Kürettage.

Bei den diagnostizierten Plattenepithelkarzinomen (fünf Frauen erfasst) wurden alle drei Operationsmethoden vorgenommen. Bei den zwei erfassten Adenokarzinomen wurde die eine Patientin zusätzlich zur Konisation und Laservaporisation auch

mittels Kürettage behandelt.

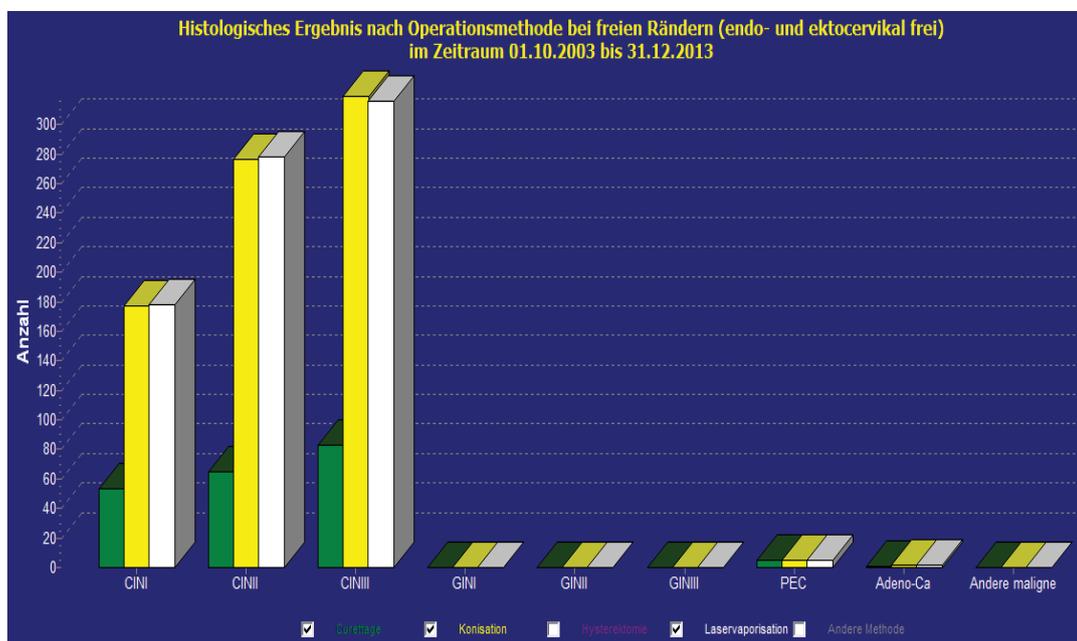


Abbildung 17: Histologisches Ergebnis nach Operationsmethode bei freien Rändern

Methode	CIN I	CIN II	CIN III	PEC	Adeno-Ca
Curettage	53	65	83	5	1
Konisation	177	276	319	5	2
Hysterektomie	0	0	0	0	0
Laservaporisation	178	278	316	5	2

Tabelle 16: Histologisches Ergebnis nach Operationsmethode bei freien Rändern

Abbildung 18 stellt die verschiedenen auf die histologischen Ergebnisse bezogenen Operationsmethoden dar, diesmal jedoch bei einer histologisch erkannten R1-Resektion (insgesamt n= 126). Die Resektionsränder sind demzufolge nach diesen Interventionen nicht frei von verändertem Gewebe. Hier fanden sich insgesamt 14 mal CIN I, 31 mal CIN II und 75 mal CIN III. Konisation und Laservaporisation wurde hier unter den Operationsmethoden erneut mit 100% angesehen. Von den 120 CIN-Patientinnen erhielten diesmal rund 23% zusätzlich eine Kürettage (n=28).

Die Kürettagerate beim PEC und histologisch nicht freien Resektatränder liegt indes bei 0%, die 5 diagnostizierten Patientinnen wurden nur der Konisation und Laservaporisation unterzogen.

Bei der einen aufgeführten Adenokarzinom-Patientin mit R1-Resektion wurden hingegen alle drei operativen Verfahren angewandt.

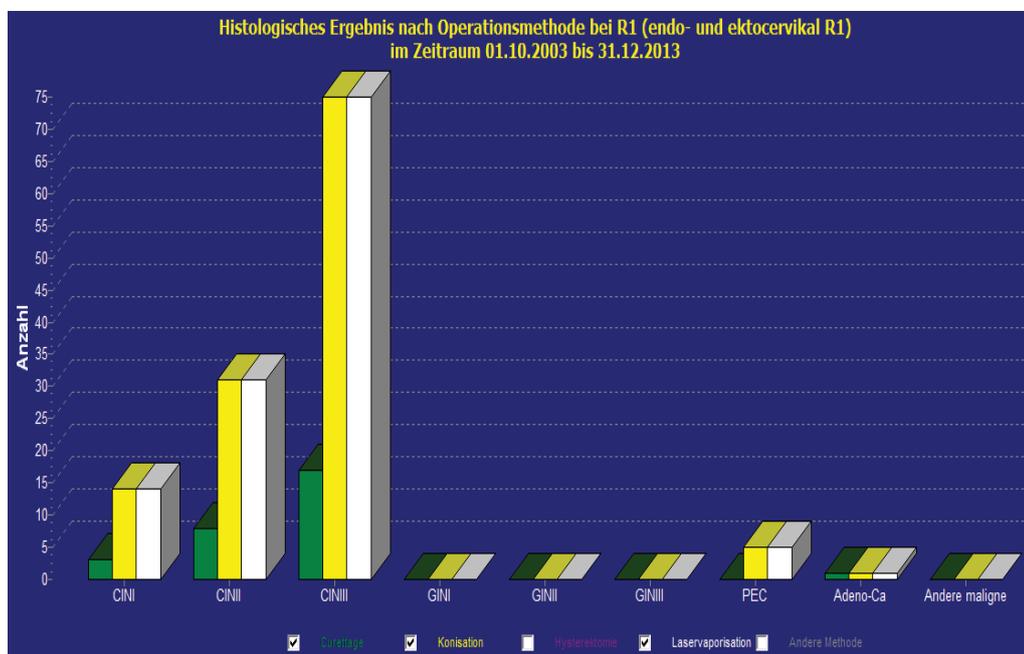


Abbildung 18: Histologisches Ergebnis nach Operationsmethode bei R1-Resektion

Methode	CIN I	CIN II	CIN III	PEC	Adeno-Ca
Curettage	3	8	17	0	1
Konisation	14	31	75	5	1
Hysterektomie	0	0	0	0	0
Laservaporisation	14	31	75	5	1

Tabelle 17: Histologisches Ergebnis nach Operationsmethode bei R1-Resektion

Es sind insgesamt 118 Biopsien aufgeführt mit dem Vergleich der präoperativen kolposkopischen und anschließenden histopathologischen Diagnose. Bei einem kolposkopisch unauffälligen Befund wurden erwartungsgemäß nur wenige Biopsien entnommen (n=3), hiervon bestätigte sich ein Kondylom, eine CIN I, aber auch eine CIN II.

Am häufigsten wurde die niedriggradige Vorstufe mit 63, 6% biopsiert (n= 75). 13,3% (n=10) stellten sich als benigne Läsionen heraus, 33,3% (n=25) als CIN I, 38,7% (n=29) als CIN II, wieder 13,3% als CIN III. Bei einer Biopsie mit kolposkopisch niedriggradiger Erscheinung bestätigte sich sogar ein

Plattenepithelkarzinom.

Von allen Biopsien bestanden kolposkopisch in 32,2% (insgesamt n=38) hochgradige Vorstufen. Nur zwei dieser Fälle resultierten in benignen Läsionen, 13,16% in CIN I, 21% in CIN II und ganze 60,5% (n=23) in CIN III.

Karzinom-verdächtige kolposkopische Befunde wurden in zwei Fällen biopsiert und ergaben beide eine CIN III.

Damit lag die Sensitivität der kolposkopisch gestützten Biopsie zur Diagnostik von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (benigne Läsionen und CIN I zusammengenommen) bei 44,59%, die Spezifität belief sich auf 84,1%. Bestand kolposkopisch der Verdacht auf eine hochgradige Vorstufe oder bestand sogar Karzinomverdacht, so belegte dies das Vorliegen einer CIN II-III bzw. eines Karzinoms mit einem positiven Vorhersagewert von 82,5%. Der negative Vorhersagewert betrug 47,44%.

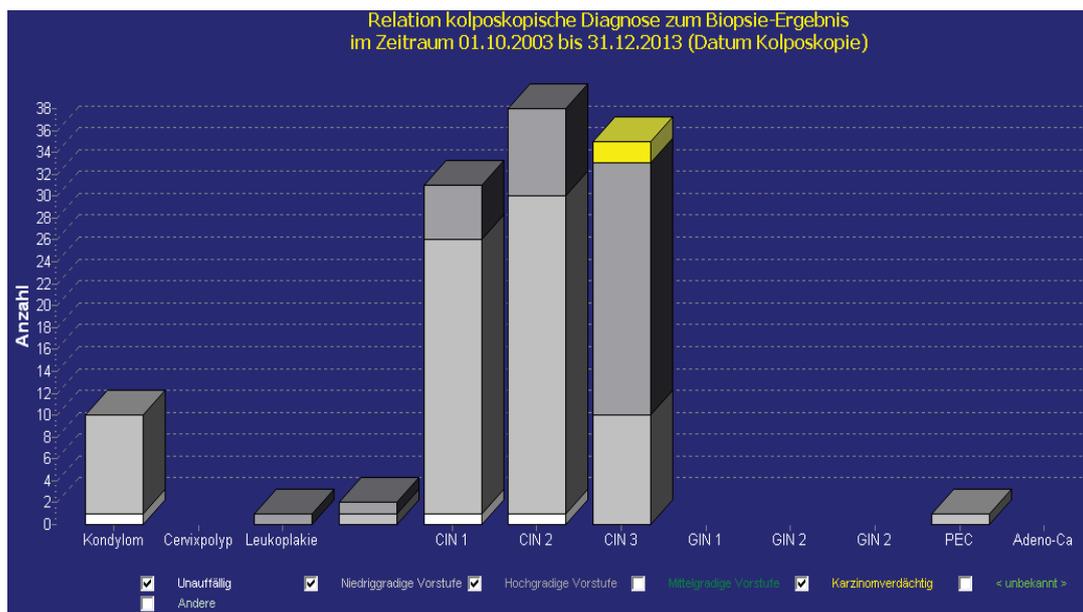


Abbildung 19: Relation kolposkopische Diagnose zum Biopsie-Ergebnis

Kolposkopische Diagnose	Kondylom	Cervixpolyp	Leukoplakie	Andere benigne	CIN I	CIN II	CIN III	PEC	Adeno-Ca
Unauffällig	1	0	0	0	1	1	0	0	0
Niedriggradige Vorstufe	9	0	0	1	25	29	10	1	0
Hochgradige Vorstufe	0	0	1	1	5	8	23	0	0
Karzinomverdächtig	0	0	0	0	0	0	2	0	0

Tabelle 18: Relation kolposkopische Diagnose zum Biopsie-Ergebnis

## IV. Diskussion

### 1. Datenerhebung

1.1 Qualitätssicherungsverfahren und Dateneingaben in das Tumordokumentationssystem: Was kann durch eine interne Qualitätskontrolle im Rahmen der Dysplasie-Sprechstunde überprüft werden?

Das Onkologische Dokumentationssystem ODS dient in der derzeit vorhandenen Version der umfassenden Dokumentation aller gynäkologischen Patientinnen mit dem Schwerpunkt der Datenerfassung und Datenauswertung in der gynäkologischen Onkologie. Das Tumordokumentationssystem hat sich bereits im Bereich der Senologie bewährt (ODSeasy). Analog soll sich nun auch ODScervix etablieren, ein Tumordokumentationssystem für Erkrankungen der Cervix uteri.

Im Hinblick auf eine zunehmende Orientierung auf Qualitätssicherung und eine Anpassung an internationale Standards wird die Einbeziehung von Qualitätsmanagementverfahren in der Dysplasie-Sprechstunde dringend empfohlen. Mit Blick auf die gegenwärtige Versorgung in der Dysplasie-Sprechstunde ergeben sich Potenziale für die Qualitätsoptimierung in der Indikationsstellung, in der Prozessoptimierung und in der Notwendigkeit der Wahl eines ausreichend langen Nachbeobachtungsfensters. Die in ODScervix vorgeschlagene Datenerhebung umspannt den Zeitraum von den Voruntersuchungen über die Durchführung der Operation bis hin zu Nachbetreuung mit Informationen über Nachuntersuchungen.

Sieht man ODScervix als eine wissenschaftliche Dokumentationssoftware für Dysplasien der Zervix, kann das vorliegende Tumordokumentationssystem die gewünschten Daten in ausreichender Weise erfassen.

Das primäre Ziel der Dysplasie-Sprechstunde mit ihrer Früherkennungsuntersuchung ist die Vermeidung eines Zervixkarzinoms. Dies sollte durch eine adäquate Indikationsstellung und korrekte Durchführung einer Intervention mit möglichst wenigen Komplikationen gewährleistet sein und durch eine sorgfältige Nachsorge überprüft werden. Die Abnahme der Neuerkrankungsfälle hat seit 1990 zu einem Rückgang der Prävalenz geführt. Für das Jahr 2010 ist mit einer 5-Jahres-

Prävalenz von etwa 23.800 Frauen zu rechnen [32].

Im Hinblick auf die Dokumentationsqualität in ODS cervix sind die Voraussetzungen für eine adäquate Datenerhebung geschaffen. Geforderte Detailangaben, welche laut der Deutschen Krebsgesellschaft [33] und dem Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (kurz AQUA-Institut), beauftragt durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) auf Grundlage der „Allgemeinen Methoden im Rahmen der sektorenübergreifenden Qualitätssicherung im Gesundheitswesen nach §137a SGB V“ (Version 2.0 vom 30.06.2010) [34] zu einem vollständigen Befundbericht gehören – wie zum Beispiel Art und Lokalisation der Läsion mit Angaben im „Uhrzeigersinn“, z.B. „2 bis 6 Uhr“, dezidierte Angaben zu den Resektionsrändern, etc. - können präzise dokumentiert werden.

Die Dokumentationsqualität kann mithilfe verschiedener Maßnahmen geprüft werden. Insbesondere für die Prüfung von medizinischen Fallkonstellationen und zur Vermeidung unplausibler Angaben bei der Dokumentation müssen verfahrensspezifische Kriterien entwickelt sein, wie es sie auch bei anderen Qualitätssicherungsverfahren gibt [35]. Wenn in ODS bei der Histologie beispielsweise eine nicht-maligne Läsion angegeben wird, können die Felder mit den Angaben zur Invasionstiefe auch nicht ausgefüllt werden. Überdies wurden weitere sogenannte Filterfelder integriert, die ebenfalls der Prüfung auf Plausibilität und Vollständigkeit dienen. Ein solches Feld ist einem anderen vorangestellt. Wird das Feld „Konisation durchgeführt“ positiv beantwortet, so muss im nachfolgenden Feld „Schlingen-, Laser- oder Messerkonisation“ eine Angabe gemacht werden. Wird das Feld „Konisation“ nicht angekreuzt, entfällt die Beantwortung der nachfolgenden Felder.

## 1.2 Limitationen und Schwachpunkte des Tumordokumentationssystems

Während der Entwicklung des onkologischen Dokumentationssystems ODS zeigte sich sehr bald, dass das größte Problem weder im technischen noch im medizinischen Bereich lag. Vielmehr bereitete die Kommunikation zwischen Technik

und Medizin wesentliche Schwierigkeiten. Auf diese Weise wurde aus der Not, zunächst datenbanktechnisch strukturiert über den Patienten nachdenken zu müssen, die Tugend der prozesshaften ganzheitlichen Patientenbetrachtung. Diese Denkweise ist in ODS vereint, indem die Daten eines Patienten im Verlauf erfassbar sind, komplex verknüpft werden und schließlich zur Auswertung in ihrer Gesamtheit miteinander in Beziehung gesetzt werden können [36]. Mittlerweile ist die neueste Version 5.0.0.0 von ODScervix/dysplasie in Arbeit.

Im Rahmen der Dysplasie-Sprechstunde können die zur internen Qualitätskontrolle relevanten Daten ausreichend überprüft werden. Als nachteilig erweist sich jedoch nicht selten der begrenzte Informationsgehalt, insofern als das eigentliche Ziel in der Generierung ganz anderer Auskünfte lag, aus Sicht der Qualitätssicherung also nicht die „richtigen“ Fragen gestellt wurden. Genannt sei hier als Beispiel die HPV-Testung der Patientinnen: Eine HPV-Prävalenz kann anhand der vorliegenden Daten nicht bestimmt werden, da Patientinnen ohne HPV-Testung ganz aus der Statistik ausgeschlossen wurden. Ein weiteres Beispiel ist die Berechnung der Interventionsarten: Es sind hier sehr viel mehr aufgeführt, als Patientinnen vorhanden sind, da im Anschluss an fast jeden operativen Eingriff auch die CO<sub>2</sub>-Laservaporisation vorgenommen wurde und die Daten so doppelt erfasst sind. Dadurch werden beispielsweise Aussagen über R0- oder R1-Resektionen schwierig.

Ebenfalls limitiert ist auch die Möglichkeit, andere Fragen als die ursprünglich gestellten beantworten zu können, da die Auswertungselemente vorgegeben sind. Allerdings besteht die Option, Vorschläge für neue Analysepunkte bei Asthenis einzureichen, die dann in einer nächsten modifizierten ODS-Version integriert sind. Bezüglich der Praktikabilität des Programms muss der Zeitaufwand der Dateneingabemodalitäten betrachtet werden. Um den Aufwand für die Erstellung der Dokumentation in Praxen und Krankenhäusern zu begrenzen, sollten Mehrfachaufzeichnungen vermieden werden. ODScervix unterstützt die Erstellung von onkologischen Verläufen, Epikrisen und auch die Arztbriefschreibung. Über HL7-Schnittstellen sollen die in ODScervix erstellten Dokumente zum Praxisverwaltungssystem (PVS) oder Krankenhausinformationssystem (KIS) gesendet werden können und so zur Arbeitserleichterung beitragen. Daten, die in

einer Einrichtung vorliegen und zur Qualitätssicherung geeignet sind, sollten deshalb möglichst automatisch in die Dokumentationssoftware übernommen werden können. In den Einrichtungen des ambulanten und stationären Sektors erfolgt die zum Zwecke der externen vergleichenden Qualitätssicherung notwendige Dokumentation üblicherweise über eine von Abrechnungs- und klinischem Dokumentationssystem separate Software (QS-Software). Nur über eine Schnittstelle von QS-Software zu anderen Master- oder Subsystemen (PVS oder KIS) oder einer Abrechnungssoftware ist eine Nutzung von Routinedaten automatisiert bzw. teil-automatisiert möglich [37]. Da diese Möglichkeit noch nicht besteht, müssen die erforderlichen Datenfelder manuell gefüllt werden. Diese redundante Dateneingabe nebst der eigentlichen Patientenversorgung ist sehr zeitaufwändig. Zur Eignung für die praxisbezogene Dokumentation und für die Einrichtungen des stationären Sektors wird zur Zeit noch eine Schreibkraft benötigt. Andernfalls ist das Dokumentationsprogramm in der derzeitigen Version nicht ausreichend praktikabel und geeignet für die einrichtungsbezogene Berichterstattung.

1.3 Vernetzungsfähigkeit: Ist das Programm als ein netzwerkfähiges Datenbanksystem nutzbar, welches zum Qualitätsmanagement beitragen kann?

Das Dokumentationssystem zur Qualitätssicherung in der Dysplasie-Sprechstunde stellt eine Neuentwicklung dar und bietet die Chance, erstmals ein sektorenübergreifendes Verfahren zu implementieren. Die in ODS cervix vorgeschlagene Datenerhebung bildet die Versorgungskette von der Indikationsstellung bis zur postoperativen Nachsorge ab und ist somit in der Lage, im Rahmen des Benchmarkings einen möglichen Verbesserungsbedarf in Bezug auf die verschiedenen Versorgungsaspekte zu detektieren. Die zum Benchmarking (externe) und zur internen Qualitätssicherung benötigten Daten werden in ODS cervix analog zu einem Krankenhaus- bzw. Praxisinformationssystem erfasst und gespeichert. Für den Schutz und die Zugangskontrolle der Daten ist das jeweilige Zentrum selbst zuständig.

Voraussetzungen einer sektorenübergreifenden Qualitätssicherung werden geschaffen, indem ein Grundkonzept zur patientenbezogenen Verknüpfung von Dokumentationsdaten verschiedener Einrichtungen ausgeführt wird. Unterschiedliche Leistungserbringer (operierende und nicht operierende Gynäkologen) in unterschiedlichen Einrichtungen (z.B. Einzel- und Gemeinschaftspraxen, MVZen, spezialisierte gynäkologische Zentren, Krankenhäuser) müssen in die Dokumentation zur Qualitätssicherung einbezogen werden. Einrichtungsvergleiche mit der Möglichkeit des Benchmarkings sind bei der Erhebung der Leistungen in der Dysplasie-Sprechstunde realisierbar, da es sich hier nicht um selten auftretende Fälle in der Grundgesamtheit oder spezielle Komplikationen handelt, sondern um eine Vollerhebung in der weiblichen Bevölkerung. Die externe vergleichende Qualitätssicherung für sektorenübergreifende Verfahren benötigt entsprechende Rahmenrichtlinien, die die grundsätzlichen Voraussetzungen wie Datenfluss, Anonymisierung und Aufgaben der beteiligten Parteien regelt.

Grundsätzlich stellt sich die Frage, welche Konsequenzen sich ergeben, wenn Auffälligkeiten detektiert worden sind. In ODS können die gewünschten Patientendaten per Knopfdruck als Datenexport an das Online-Benchmarking geleitet werden. Das statistische Modul ermöglicht es, die Patientendaten schnell und aktuell zur Qualitätssicherung auszuwerten. Hier erhält man eine Analyse spezieller Datenpunkte im Vergleich zu den anderen teilnehmenden Einrichtungen. Zurzeit fließen diese Bewertungen beispielsweise in die Studiengruppe Kolposkopie e.V., ein Verein, der die Verbesserung der Frauengesundheit durch Förderung von Forschung, Lehre und Qualitätssicherung in der Kolposkopie sowie in der Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des unteren weiblichen Genitaltrakts zum Ziel hat [38].

## **2. Datenauswertung**

### **2.1 Die Aussagekraft der präoperativen Diagnostik**

Bei der Beurteilung der Patientendaten der untersuchten Stichprobe aus 1017 Patientinnen aus der Praxis von PD Dr. V. Küppers muss berücksichtigt werden,

dass das Patientinnenkollektiv neben den Routinekontrollen auch Patientinnen umfasste, die wegen suspekter Befunde in der zytologischen oder kolposkopischen Untersuchung in die Dysplasie-Sprechstunde überwiesen wurden. Damit bildet sich hinsichtlich schwerer pathologischer Zervixveränderungen oder HPV high risk-Nachweises eine gewisse Positivauswahl. Zu berücksichtigen ist auch, dass das Kollektiv nur aus Patientinnen besteht, die im Anschluss einen operativen Eingriff erhielten.

Abgeklärt wurden in 58% eine PAP IIID, und unter diesen mit 73% ein kontrollbedürftiger oder rezidivierender PAP IIID-Abstrich. 22% stellten sich mit PAP IVa vor. Im Kontrast dazu ist der Anteil an PAP IIID-Befunden in anderen Untersuchungen aus Deutschland etwa 0,61%, an PAP IVa (CIN III-Verdacht) und PAP IVb (CIN III-Verdacht, Invasion möglich) etwa 0,18% [39].

Im untersuchten Patientinnenkollektiv lagen von 503 Frauen die Vergleiche der HPV high risk positiven Testung mit der jeweiligen PAP-Zytologie vor. Es ist allerdings zu bedenken, dass bei einem Teil der Patientinnen zwei PAP-Abstriche dokumentiert sein können und der HPV-Status somit auch zweimal für nur eine Patientin aufgeführt wurde.

In der Literatur wird die Prävalenz von HPV high risk in der Normalbevölkerung mit ca. 5% angegeben [40]. Die Prävalenz von HPV 16 bei Frauen mit unauffälligem zytologischem Befund liegt laut Literaturangaben ebenfalls unter 5% [41, 42, 43]. In der aktuellen Kohorte wurde bei 27,63% der Patientinnen mit niedriggradigen Dysplasien (PAP I, II, IIw, III) HPV high risk nachgewiesen, also mehr als in der Literatur angegeben. Zur Erklärung dieser Abweichung muss erneut die oben beschriebene Positivauswahl berücksichtigt werden. Die Gruppe setzte sich nicht nur aus Patientinnen mit unauffälligen zytologischen Abstrichen zusammen.

Unter den HPV high risk Dokumentierten mit auffälligeren zytologischen Befunden (PAP IIID, IVa und V zusammengefasst) zeigte sich mit 72,37% ein deutlich höherer Nachweis. Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Prävalenz von HPV high risk bei Dysplasiepatientinnen finden sich auch in der Literatur. Bei Frauen mit zytologischem Hinweis auf eine CIN zeigte sich hier ein Anstieg der Prävalenz von

HPV high risk je nach Dysplasiegrad auf 41% (CIN I) bzw. 94% (CIN II/ CIN III) [44]. Hall und Mitarbeiter ermittelten im Rahmen einer Untersuchung von 151 Frauen mit hochgradigen zytologischen Läsionen eine Häufigkeit von HPV-Positivität bei 84%. 92% der HPV positiven Frauen waren HPV high risk positiv [45].

Der HPV low risk-Nachweis im untersuchten Patientinnenkollektiv lag mit 4,4% deutlich niedriger. Die niedriggradigen Dysplasien (PAP II, IIw, III) zusammen machten unter den HPV low risk positiv Getesteten einen größeren Anteil mit 33,3%, PAP IIID wurde mit 53,3% am häufigsten nachgewiesen, PAP IVa wurde immerhin noch bei 13,3% festgestellt.

Begutachtet man in dem Patientinnenkollektiv die Dokumentation und Altersverteilung der Transformationszone, so dominiert T-Zone II mit 48,6% vor allem in der größten Altersgruppe 30-50 Jahre (hier mit 50,84%). Bei Frauen bis 30 Jahre liegt die knappe Mehrheit noch bei Transformationszone I (53,41% im Gegensatz zu 42,57% bei T-Zone II). Bei Frauen über 50 Jahre ist Transformationszone II mit 60,6% ebenfalls noch vorherrschend, allerdings mit einer deutlichen Verlagerung hin zu T-Zone III (immerhin 33,3%).

Dysplasien treten vorwiegend in der Metaplasie- bzw. Transformationszone auf. Lediglich ca. 3% liegen ausschließlich ektozervikal, etwa 10% sind endozervikal lokalisiert [46]. Leichte Dysplasien entstehen erfahrungsgemäß in der Regel weiter vaginalwärts, schwere Dysplasien und CIS weiter endozervikal.

Die Korrelation der Transformationszone in Bezug auf die diagnostizierte CIN ergab in der vorliegenden Studie in T-Zone I die Reihenfolge CIN III 37,7%, CIN II 33,3% und CIN I 29%. In T-Zone II überwiegt CIN II mit 46,2%, anschließend CIN III mit 37,1% und weit abgeschlagen CIN I mit nur 16,8%. Die Verteilung der CIN in Transformationszone III ist relativ gleichmäßig (CIN I und III jeweils 36,7%, CIN II 26,7%).

Zahm und Mitarbeiter wiesen nach, dass die Epitheldicke von zervikalen Dysplasien bei Frauen über 35 Jahren dünner ist und damit kolposkopisch weniger auffällig als bei Frauen unter 35 Jahren [47]. Der signifikante Altersunterschied unterstreicht, dass die Kolposkopie als Diagnostik gerade bei jüngeren Frauen (vor der Menopause) von Bedeutung ist. Bei ihnen ist die Transformationszone meist

vollständig einsehbar und pathologische Veränderungen in diesem Bereich somit gut beurteilbar. Weiterhin sind aufgrund der relativ hohen Epitheldicke kolposkopische Veränderungen sehr deutlich ausgeprägt und damit leichter zu diagnostizieren. Auf der anderen Seite sollten bei Frauen über 35 Jahren auch wenig eindrucksvolle kolposkopische Auffälligkeiten biopsiert und histologisch untersucht werden, da bei ihnen ein hohes Risiko der kolposkopischen Unterbewertung der zervikalen Läsion besteht. Auch Ferris und Mitarbeiter wiesen in ihrer Studie eine signifikant höhere Sensitivität der Kolposkopie in der Diagnostik von schwergradigen Dysplasien bei Frauen unter 35 Jahren nach [48]. Die Sensitivität wurde mit 80,8% angegeben im Vergleich zu 57,1% bei Frauen über 35 Jahren.

## 2.2 Güte der kolposkopischen und zytologischen Untersuchung

Die Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG-CPC) hat 2009/2010, adaptiert an das deutsche Gesundheitssystem und die zytologische München-II-Klassifikation unter Einbeziehung der Kolposkopie, Handlungsempfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des unteren Genitaltrakts der Frau veröffentlicht [49]. Die Befunddokumentation orientiert sich hierbei an der internationalen Nomenklatur (Rio de Janeiro 2011) [50]. Hauptaufgabe der Kolposkopie ist es, unauffällige von potentiell prämaligen und malignen Läsionen an der Zervix uteri zu unterscheiden. Zur Graduierung gaben Walker und Mitarbeiter eine kolposkopische Entscheidungshilfe für leichte Veränderungen (minor changes) und schwere Veränderungen (major changes) vor. Mit minor changes korrelieren zartes essigweißes Epithel, feines Mosaik oder Punktierung und dünne Leukoplakie. Die major changes sind mit der kolposkopischen Unterscheidung in intensiv essigweißes Epithel, grobes Mosaik oder Punktierung, dicke Leukoplakie, atypische Gefäße, Erosion und lugolnegatives Epithel verbunden [51].

Die Kolposkopie in Verbindung mit einer Zytologie ermöglicht dem erfahrenen Untersucher eine präzise Diagnosestellung. Der Wert der Kolposkopie im Rahmen der diagnostischen Abklärung und der Therapieplanung ist international

unumstritten [52]. Patientinnen mit einem auffälligen zytologischen Befund – PAP IIID und schlechter – sollten regelmäßig kolposkopisch untersucht werden [53]. Die noch immer weit verbreitete Praxis einer operativen Therapie ausschließlich zytologisch diagnostizierter und damit oft leichtgradiger Veränderungen führt zu einer Überbehandlung, die insbesondere jungen Patientinnen mit eventuellem Kinderwunsch Schaden zufügen kann [54]. Eine korrekte Indikationsstellung kann eine potenzielle Überversorgung („Overtreatment“) verhindern.

In der vorliegenden Studie besteht eine hochsignifikante Korrelation zwischen Kolposkopie und Histologie ( $p < 0,0001$ ; siehe Tabelle 11). Die Kolposkopie zeigte sehr unterschiedliche Testgüteregebnisse bei der Graduierung der Zervixläsionen. So belief sich die Sensitivität bei der Diagnose von zervikalen intraepithelialen Neoplasien auf 44,69%. Dies lag daran, dass viele der in der kolposkopischen Untersuchung als „niedriggradige Vorstufe“ eingeschätzten Läsionen falsch negativ eingestuft wurden und sich histologisch eine CIN II/III herausstellte. Die Spezifität hingegen belief sich auf 78,82%, die Mehrzahl der histologisch unauffälligen Diagnosen (benigne Läsionen und CIN I) wurden auch kolposkopisch als solche erachtet. Bestand kolposkopisch der Verdacht auf eine hochgradige Vorstufe oder bestand sogar Karzinomverdacht, so belegte dies das Vorliegen einer CIN II-III bzw. eines Karzinoms mit einem positiven Vorhersagewert von 86,59%. Der negative Vorhersagewert betrug lediglich 36,97%.

Auch in der internationalen Literatur zeigen sich große Unterschiede in der Übereinstimmung von kolposkopischer und histologischer Diagnose. Bajardi beschrieb in seiner 1984 veröffentlichten Studie eine Korrelation zwischen Kolposkopie und Histologie in 84,9% [55]. In einer ebenfalls 1984 durchgeführten Studie von Homesley und Mitarbeitern zeigte sich eine Übereinstimmung von Kolposkopie und Histologie in 69% der Fälle. In 26% der Fälle betrug die kolposkopische Über- bzw. Untereinschätzung der Läsion mehr als einen Dysplasiegrad. In 30% der Fälle wurde das Vorliegen einer Dysplasie kolposkopisch nicht erkannt [56]. Dies unterstreicht die Forderung der „European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening“, dass kolposkopische Untersuchungen durch einen „erfahrenen Arzt“ vorgenommen werden sollen [57].

Je geübter und erfahrener der Untersucher, desto sicherer ist das Ergebnis. Pete und Mitarbeiter untersuchten retrospektiv die Befunde von 1451 Patientinnen hinsichtlich der Wertigkeit von Kolposkopie und Histologie im Rahmen des Screenings auf CIN. Es zeigte sich für die Kolposkopie eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 15% [58]. In einer neueren Studie aus dem Jahr 2003 ermittelten Massad und Mitarbeiter für die Kolposkopie eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 52%, wobei sich hier Unterschiede zwischen den einzelnen CIN-Graden zeigten. So belief sich die Sensitivität für die kolposkopische Diagnostik von CIN II/III auf 56%, ähnlich den Ergebnissen der hier vorliegenden Untersuchung. Der positive Vorhersagewert aller kolposkopisch abnormen Befunde hinsichtlich Vorliegens histologischer Auffälligkeiten betrug in der Studie von Massad 80%, was dem prädiktiven Wert der vorliegenden Studie entspricht. Der negative Vorhersagewert wurde bei Massad et al. mit 68% angegeben [59].

In Deutschland werden die zytologischen Befunde nach der Münchener Nomenklatur eingeteilt [60]. In gezielten Studien wurden für die Spezifität der Untersuchung mit 86% bis 100% zwar akzeptable Werte gefunden, die Sensitivität lag mit 30% bis 87% teilweise jedoch sehr niedrig [61]. Ein Problem war die hohe Rate falsch negativer Diagnosen. Auch eine Verbesserung der zytologischen Untersuchung durch die Einführung der Dünnschichtzytologie konnte keine Überlegenheit dieser Methode im Vergleich zum konventionellen PAP-Abstrich evaluieren [62].

In der vorliegenden Studie besteht zwischen Zytologie und Histologie eine hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,0001$ ; siehe Tabelle 12). Die Sensitivität der zytologischen Untersuchung zur Diagnostik von zervikalen intraepithelialen Neoplasien lag bei 78,01%, die Spezifität belief sich aufgrund der hohen Anzahl an falsch positiven Befunden auf lediglich 36,49%. Zu berücksichtigen ist hier allerdings auch, dass bei dieser Berechnung alle zytologischen PAP IIID-Resultate zu der histologischen Gruppierung der hochgradigen Läsionen gezählt wurde. Wird der PAP IIID-Abstrich zu den histologisch niedriggradigen Veränderungen sortiert, resultiert daraus sogleich eine Spezifität von 87,37%. Die Einordnung der PAP IIID-Befunde muss dementsprechend kritisch bewertet werden.

Bestand zytologisch der Verdacht auf eine höhergradige Veränderung (ab PAP IIID), so belegte dies das Vorliegen einer CIN II-III bzw. eines Karzinoms mit einem positiven Vorhersagewert von 76,91%. Der negative Vorhersagewert betrug 37,96%.

Auch weitere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Sensitivität der Kolposkopie unter der der Zytologie liegt, die Spezifität beider Screeningmethoden variierte in den Studien [63, 64, 65, 66]. Weiterhin ist die Wertigkeit von Kolposkopie und Zytologie sehr vom Dysplasiegrad abhängig. Die Kombination von kolposkopischem Befund und PAP-Abstrich ergab in 77% bei leichtgradigen und 75% bei schwergradigen Dysplasien die korrekte Diagnose [67]. Bei Menton und Mitarbeitern lag die Sensitivität der Kolposkopie im Vergleich zur Zytologie signifikant höher. Weiterhin korrelierte die Kolposkopie treffsicherer mit dem histologischen Ergebnis als der PAP-Test [68]. Hilgarth und Menton zeigten in einer Studie zum Vergleich der Kolposkopie und Zytologie mit der Zervixhistologie eine Übereinstimmung von Kolposkopie und Histologie in 84-97%, je nach Dysplasiegrad. Bei Vorliegen von CIN III korrelierte die kolposkopische mit der histologischen Diagnose in 85%. Damit erzielte die Kolposkopie bessere Ergebnisse als die Zytologie [69].

### 2.3 Wahl und Güte der verschiedenen Operationsmethoden

Da die zervikale intraepitheliale Neoplasie eine Präkanzerose des Zervixkarzinoms darstellt, ist eine effektive Therapie dieser Neoplasie von großer Bedeutung. Als Indikation zur Laservaporisation gelten benigne Läsionen wie Kondylome oder CIN I, dabei sollte die Läsion vollständig einsehbar sein. Falls zur Destruktion des auffälligen Gewebes ausschließlich eine Laservaporisation durchgeführt wird, sollte vorab eine Biopsie des Areals erfolgen [70], denn eine aussagekräftige histologische Beurteilung ist postoperativ nicht mehr möglich [71, 72]. So sollte die Indikation zur Laservaporisation bei Verdacht auf hochgradige zervikale Läsionen besonders streng erfolgen. Kontraindikation ist hier ein invasives oder frühinvasives Karzinom [73]. Die Laservaporisation stellt bei einer Heilungsrate von über 90 % eine sinnvolle Alternative zur Konisation dar [74]. Nach der Laservaporisation ist mit

einer Persistenz der Läsionen in 5-11 % der Fälle zu rechnen [75].

In der vorliegenden Studie wurde fast jeder Eingriff mit einer anschließenden Laservaporisation kombiniert, um eventuell verbliebenes, verändertes Gewebe zu destruieren. Dementsprechend ist als häufigste operative Maßnahme die CO<sub>2</sub>-Laservaporisation mit 42,5% aufgeführt, gefolgt von der LEEP-Konisation (Loop Electrosurgical Excision Procedure) mit 39,7% aller Interventionsarten. Zusätzlich zur Konisation wurde bei 10,9% der Patientinnen eine endozervikale Kürettage vorgenommen. Die Biopsie als diagnostische oder – in Verbindung mit der Laservaporisation – als therapeutische Maßnahme wurde in 6,7% aller Interventionsarten angewandt. Eine Hysterektomie wurde in 0,1% der Fälle – also bei zwei Frauen – durchgeführt.

Die Auswertungen dieser Fallzahlen sind allerdings nur bedingt verwertbar, da sowohl die histologischen Ergebnisse, wie auch die operativen Methoden durch Mehrfachnennungen in ihrer Aussagekraft beeinträchtigt wurden. So wurde z.B. eine Patientin mit einer diagnostizierten CIN I und II zweimal aufgeführt, und deren Operationsmethode, z.B. per Konisation und Laservaporisation, ebenfalls doppelt genannt, so dass eine Aussage über die Resektionsqualität nicht einwandfrei möglich ist. Dies ist ein Mangel des Systems, denn tatsächlich wurden nahezu 100% der Patientinnen mittels LEEP behandelt. Zu bedenken ist weiterhin, dass die Datenmenge bei den Patientinnen mit einem PEC oder Adeno-Ca geringer ausfällt (insgesamt 17 Frauen).

Die LEEP-Konisation ist bei CIN II und CIN III indiziert [76], aber auch bei persistierender CIN I mit endozervikaler Ausdehnung [77]. Fachgremien in Deutschland empfehlen bei Persistenz – definiert durch Kontrollabstände von drei Monaten – einer CIN I-Läsion an der Ektozervix die Durchführung einer Biopsie, eventuell mit CO<sub>2</sub>-Laservaporisation, bei endozervikalem Sitz eine großzügige Indikation zur Konisation. Bei Persistenz von CIN II über ein Jahr und bei CIN III wird die unmittelbare Behandlung mittels Konisation empfohlen [78, 79]. Rezidive für Dysplasien bei Zustand nach Konisation mit histologisch unauffälligen Absetzungsrändern (R0-Resektion) liegen bei 3-6% [80]. Komplette fehlende präneoplastische Befunde in der histopathologischen Untersuchung können sowohl

Ausdruck einer nicht indizierten Konisation – die Patientin war gesund – als auch eines falschen Befundes – unauffälliger Befund trotz kranker Patientin – sein. Sie können aber auch als Folge einer bioptisch komplett entfernten Läsion auftreten und stellen in diesem Fall kein Qualitätsdefizit dar [81].

Die Rate positiver Absetzungsränder (R1-Resektion) beträgt laut Riethdorf und Mitarbeitern 20-30%, aber nur in etwa 50% aller Hysterektomiepräparate konnten residuale Dysplasien nachgewiesen werden [82]. Diese Diskrepanz ist einerseits durch die operationsbedingte Gewebszerstörung zu erklären, andererseits durch falsch positive Resektatrandbefunde aufgrund schnittbedingter Artefakte bei der Aufarbeitung. Die Rezidivneigung ist wahrscheinlich auf eine persistierende HPV-Infektion im scheinbar gesunden Gewebe zurückzuführen [83]. So ist die Entfernung der Läsion nicht im Gesunden per se keine Indikation zur sofortigen Rekonisation, da in über 80% dieser Fälle keine Dysplasie mehr nachweisbar ist [84].

Der Anteil an R0-Resektionen – die Neoplasie im Gesunden entfernt – betrug im vorliegenden Datensatz 81,2%, 18,8% waren nicht sicher in toto saniert (R1-Resektion).

Unter den 782 dokumentierten histologisch unauffälligen Absetzungsrändern fanden sich 178 mal CIN I, 278 mal CIN II und 316 mal CIN III. Alle Patientinnen mit CIN I-III wurden mittels Konisation und Laservaporisation behandelt. Rund 26% aller mit CIN-diagnostizierten Patientinnen und postoperativ histologisch freien Resektionsrändern erhielten außerdem noch eine Kürettage. Bei den fünf diagnostizierten Plattenepithelkarzinomen wurden alle drei Operationsmethoden vorgenommen. Bei den zwei erfassten Adenokarzinomen wurde die eine Patientin zusätzlich zur Konisation und Laservaporisation auch mittels Kürettage behandelt.

Unter den 126 dokumentierten histologisch auffälligen Absetzungsrändern (R1-Resektion) fanden sich insgesamt 14 mal CIN I, 31 mal CIN II und 75 mal CIN III. Konisation und Laservaporisation wurde hier unter den Operationsmethoden erneut mit 100% angesehen. Von den 120 CIN-Patientinnen erhielten diesmal rund 23% zusätzlich eine Kürettage.

Die Kürettagerate beim PEC und histologisch nicht freien Resektaträndern liegt indes bei 0%, die 5 diagnostizierten Patientinnen wurden nur der Konisation und Laservaporisation unterzogen. Bei der einen aufgeführten Adenokarzinom-Patientin

mit R1-Resektion wurden hingegen alle drei operativen Verfahren angewandt. Das weitere Follow up wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Durch die präoperative Kolposkopie mit gezielter Biopsie kann der Anteil unnötiger Konisationen mit negativer Histologie um 10–20% reduziert werden, was angesichts des steigenden Anteils jüngerer Frauen mit CIN wünschenswert ist [85, 86]. Eine korrekte Indikationsstellung kann eine potenzielle Überversorgung („Overtreatment“) verhindern. Durch die mittels Kolposkopie gezielte Biopsatentnahme wird die Diagnostik von zervikalen Dysplasien gegenüber der alleinigen Zytologie erheblich verbessert [87, 88]. Sofern Zytologie und/oder Kolposkopie einen verdächtigen Befund ergeben, sollte eine Biopsie mit histologischer Aufarbeitung durchgeführt werden. Die Biopsie liefert einen Anhalt für den Schweregrad der Veränderung und entscheidet über die weitere Therapie [89]. Diese Untersuchung ist allerdings fehleranfällig, je nachdem, ob aus dem tatsächlich befallenen Bereich Gewebeproben entnommen wurden oder nicht. Auch in optisch unauffälligen Bereichen der Zervix können sich Karzinomzellen befinden. Bei etwa einem Prozent von 1.000 untersuchten Frauen mit negativem histologischen Befund wurde später klinisch ein Zervixkarzinom diagnostiziert [90]. Vergleicht man in der vorliegenden Studie den Anteil an Biopsien zur invasiven Therapie, so ergibt sich bei CIN I in 82,8% der Fälle ein invasives Vorgehen im Gegensatz zu 17,2% an Biopsien, bei CIN II 85% invasiv zu 15% Biopsien, bei CIN III 91,6% invasiv zu 8,4% Biopsien. Je höhergradiger die Dysplasie, desto weniger Biopsien wurden durchgeführt, und desto häufiger wurde direkt ein invasiverer Eingriff vorgenommen. Grundsätzlich ist diese Häufigkeitsverteilung von Konisation zu kolposkopisch gesteuerter Portiobiopsie zutreffend [91]. Die Daten sind aber redundant, d.h., der Großteil der durchgeführten Biopsien wurde mit einer Laservaporisation kombiniert und somit in der Statistik auch bei den invasiven Eingriffen genannt.

Die Relation der kolposkopischen Befunderhebung aller Biopsien mit dem histopathologischen Resultat zeigte, dass die niedriggradige Vorstufe mit 63,6% am häufigsten biopsiert wurde. Hierbei resultierten in 46,7% benigne Läsionen bzw. CIN I, aber immerhin in 53,3% CIN II-III bzw. ein Plattenepithelkarzinom. Die Biopsien

mit kolposkopischem Verdacht auf eine hochgradige Vorstufe wurden histologisch in 60,5% als CIN III bestätigt.

Die Sensitivität der kolposkopisch gestützten Biopsie lag bei 44,59%, die Spezifität belief sich auf 84,1%. Bestand kolposkopisch der Verdacht auf eine hochgradige Vorstufe oder auf ein Karzinom, so belegte dies das Vorliegen einer CIN II-III bzw. eines Karzinoms mit einem positiven Vorhersagewert von 82,5%. Der negative Vorhersagewert betrug 47,44%. Die Wertigkeit der Biopsie kommt damit der zuvor ermittelten Wertigkeit der Kolposkopie gleich.

Die hohe Anzahl an falsch negativen Befunden im Biopsiekollektiv erscheint beachtlich. Diese Tatsache findet sich auch in der Literatur mehrfach bestätigt [92, 93, 94]. Hierfür scheinen insbesondere zwei Faktoren verantwortlich zu sein: einerseits die relativ geringe Spezifität der Kolposkopie [95, 96], andererseits die teilweise schwierige technische Bearbeitung und diagnostische Beurteilung nur weniger Millimeter großer Biopsiepartikel, bei denen auch Schräg- oder Horizontalschnitte vorkommen können. Auf die häufige Unterschätzung des Dysplasiegrades bei der Portiobiopsie wurde in der Literatur mehrfach hingewiesen [97, 98, 99]. Aus diesem Grund sollte immer der Ort der schwerstgradigen Veränderung untersucht werden [100]. Bei kolposkopisch ausgedehnteren auffälligen Läsionen ist es sinnvoll, zwei Biopsien zu entnehmen.

Im Ergebnis können die zu Beginn gestellten Fragen mit den Auswertungen des Tumordokumentationssystems beantwortet werden:

Die HPV-Prävalenz und die Verteilung der Transformationszone im untersuchten Patientinnenkollektiv stimmen mit den Angaben in der gängigen Literatur überein. Die kolposkopische und zytologische Untersuchung zeigte sehr unterschiedliche Testgüteregebnisse bei der Graduierung der Zervixläsionen, ähnlich den großen Unterschieden in der internationalen Literatur. Je geübter und erfahrener der Untersucher, desto sicherer ist das Ergebnis. Weiterhin ist die Wertigkeit von Kolposkopie und Zytologie sehr vom Dysplasiegrad abhängig. Dies unterstreicht die Forderung der „European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening“, dass kolposkopische Untersuchungen durch einen „erfahrenen Arzt“ vorgenommen werden sollen.

Die in der vorliegenden Studie durchgeführten Eingriffe mit der Konisation und Laservaporisation als Wahl der Operationsmethode zeigten mit über 80% an R0-Resektionen ein gutes Ergebnis und entsprechen den Literaturangaben. Die gezielte Biopsie kann den Anteil unnötiger Konisationen mit negativer Histologie reduzieren. Niedriggradige Vorstufen wurden im Studienkollektiv am häufigsten biopsiert. Hierbei resultierten in knapp der Hälfte der Fälle benigne Läsionen und in knapp über der Hälfte hochgradige Veränderungen. Die hohe Anzahl an falsch negativen Befunden im Biopsiekollektiv findet sich auch in der Literatur mehrfach bestätigt. Die Biopsien mit kolposkopischem Verdacht auf eine hochgradige Vorstufe wurden histologisch hingegen auch in 60% als CIN III bestätigt, also mit einer ebenso hohen Anzahl an richtig positiven Befunden.

## V. Zusammenfassung

Im Rahmen der routinemäßigen gynäkologischen Krebsvorsorgeuntersuchungen werden zytologische Abstriche von der Zervix uteri untersucht. Patientinnen mit auffälligen zytologischen Befunden werden idealerweise in sogenannten Dysplasie-Sprechstunden abgeklärt. Erst in den letzten Jahren hat sich in Deutschland eine flächendeckende Versorgung der Patientinnen in Dysplasie-Sprechstunden etabliert. In der vorliegenden Arbeit wurde das onkologische Dokumentationssystem ODScervix darauf untersucht, ob es im klinischen Alltag einer Dysplasie-Sprechstunde dazu beiträgt, die Datenerfassung zu optimieren. Das Dokumentationssystem zur Qualitätssicherung stellt eine Neuentwicklung dar und bietet die Chance, erstmals ein sektorenübergreifendes Verfahren zu implementieren. Sieht man ODScervix als eine wissenschaftliche Dokumentationssoftware für Dysplasien der Zervix, kann das vorliegende Tumordokumentationssystem die gewünschten Daten in ausreichender und adäquater Weise erfassen. Die in ODScervix vorgeschlagene Datenerhebung umspannt den Zeitraum von den Voruntersuchungen über die Durchführung der Operation bis hin zu Nachbetreuung mit Informationen über Nachuntersuchungen. Die Nachbetreuung ist aber nicht Thema dieser Arbeit.

Die mit dem hier vorliegenden Dokumentationssystem ausgewerteten Daten wurden mit der Literatur verglichen. Die Verteilung der Transformationszonen im untersuchten Patientinnenkollektiv stimmt mit den Angaben in der gängigen Literatur überein. Die kolposkopische und zytologische Untersuchung zeigt oft uneinheitliche Ergebnisse bei der Graduierung der Zervixläsionen, ähnlich wie in der Literatur beschrieben. Die in der vorliegenden Studie durchgeführten Eingriffe zeigen mit über 80% an R0-Resektionen ein gutes Ergebnis und entsprechen der Literatur. Die gezielte Biopsie kann den Anteil unnötiger Konisationen mit negativer Histologie reduzieren. Niedriggradige Vorstufen werden im Studienkollektiv am häufigsten biopsiert. Hierbei werden in knapp der Hälfte der Fälle benigne Läsionen und in knapp über der Hälfte hochgradige Läsionen detektiert.

Bezüglich der Praktikabilität ist die Dateneingabe nebst der eigentlichen Patientenversorgung zu zeitaufwändig, um für die einrichtungsbezogene

Berichterstattung im Alltag Anwendung finden zu können. Daten, die in einer Einrichtung vorliegen und zur Qualitätssicherung geeignet sind, sollten deshalb möglichst automatisch über Schnittstellen zum Praxisverwaltungssystem (PVS) oder Krankenhausinformationssystem (KIS) in die Dokumentationssoftware übernommen werden können und so zur Arbeitserleichterung beitragen. Eine flächendeckende Umsetzung in den unterschiedlichen Einrichtungen muss für die Dokumentation zur Qualitätssicherung erfolgen, um im Rahmen des Benchmarkings einen möglichen Verbesserungsbedarf der Leistungen in der Dysplasie-Sprechstunde im ambulanten und stationären Sektor zu detektieren.

## **VI. Danksagung**

Herzlich danken möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. V. Küppers für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt Herrn M. van den Bergh, Geschäftsführer der asthenis GmbH, sowie seinem Mitarbeiter Herrn R. Zobel für die Bereitstellung und andauernde Überarbeitung des Dokumentationsprogramms nach meinen Wünschen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. H. Schwender für die freundliche Unterstützung und Beratung bei der statistischen Analyse.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund, der trotz fehlender Fachkenntnisse etliche Stunden der Überarbeitung und Formatierung widmete, sowie meinen Eltern und meiner Schwester, die mich ausdauernd unterstützt und ermutigt haben.

## VII. Literaturverzeichnis

---

1 Richart, R.M. (1966), Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of CIN. *Cancer* 19(11): S. 1635-8

2 Hillemanns P., Thaler C. et al (1997), Epidemiologie und Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie – Ist das derzeitige Konzept von Screening und Diagnostik der CIN noch aktuell? *Gynäkolog. Geburtshilf. Rundschau* 37(4): S. 179-191

3 Katki J., *Low Genit Tract. Dis* 2013; 17 (5 Suppl 1) 36-42

4 Rodriguez (2012) *Int J Clin Exp. Pathol*; 5, 428-35

5 Östor AG (1993), Natural history of cervical intraep. neoplasia: a critical review. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 12: S. 186-192

6 World Health Organisation (WHO) (2002), Incidence, mortality and survival database. [www.who.int/cancer/](http://www.who.int/cancer/)

7 Arbeitsgem. Bevölkerungsbezog. Krebsregister in D. (ed) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (2010), *Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends*.

8 Hillemanns P., Dannecker C. (2004), *Manual Zervixkarzinom*, Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie

9 Schneider A., Hoyer H. et al (2000), Screening for high-grade cerv. intraep. neoplasia an cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 89 (6): S. 529-534

10 zur Hausen H. (1976), Condyloma acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 36 (2 pt 2): S. 794

11 Walboomers JM, Jacobs MV et al (1999), Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 189 (1): S. 12-19

12 Schneider A., Hoyer H. et al (2000), Screening for high-grade cerv. intraep. neoplasia an cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 89 (6): S. 529-534

- 
- 13 Ho GYF, Bierman R. et al (1998), Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl. J Med* 338: S. 423-428
- 14 Nobbenhuis MA, Walboomers JM et al (1999), Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 354 (9172): S. 20-25
- 15 Woodman CB, Collins S et al (2001), Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 357 (9271): S. 1831-1836
- 16 AWMF, Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2008), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Nr. 032/033
- 17 Deutschland, A.B.K.I., Krebs in Deutschland (2002): Saarbrücken
- 18 Kinney W., Sung HY et al (1998), Missed opportunities for cervical cancer screening of HMO members developing invasive cervical cancer (ICC). *Gynecol Oncol* 71 (3): S. 428-430
- 19 Schenck U., von Karsa L. (2000), Cervical cancer screening in Germany. *Eur J Cancer* 36: S. 2221-2226
- 20 Coleman D. et al (1993), European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 29A Suppl. 4: S. 21-38
- 21 Mc Crory D., Matchar D. (1999), Evaluation of cervical cytology – systematic review [www.ahrg.gov](http://www.ahrg.gov) Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ)
- 22 Schneider A., Hoyer H. et al (2000), Screening for high-grade cerv. intraep. neoplasia an cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 89 (6): S. 529-534
- 23 Petry K. (2003), HPV-Screening zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Gynäkologe* 36: S. 289-296
- 24 Dudenhausen J.W., Schneider HPG, Bastert G. (2003), Frauenheilkunde und Geburtshilfe 2. Auflage S. 498-500/ (S. 327)
- 25 Dudenhausen J.W., Schneider HPG, Bastert G. (2003), Frauenheilkunde und Geburtshilfe 2.

Auflage S. 498-500/ (S. 327)

26 Hillemanns P., Dannecker C. (2004), Manual Zervixkarzinom, Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie

27 Mc Crory D., Matchar D. (1999), Evaluation of cervical cytology – systematic review [www.ahrg.gov](http://www.ahrg.gov)  
Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ)

28 Dudenhausen J.W., Schneider HPG, Bastert G. (2003), Frauenheilkunde und Geburtshilfe 2. Auflage S. 498-500/ (S. 327)

29 asthenis GmbH – Onkologisches Dokumentationssystem (2013), Aschheim; [www.asthenis.de](http://www.asthenis.de)

30 Das Journal rund um ODS® (Ausgabe 01/2007), asthenis GmbH Aschheim, S. 1-4

31 Westdeutsches Brust-Centrum DOC Holding GmbH (2010), [www.brustzentrum.de](http://www.brustzentrum.de)

32 RKI. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert-Koch-Institut 2010

33 DKG. Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Deutsche Krebsgesellschaft: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2008

34 AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen; Quelle: <http://www.sgg.de/hintergrundinformation/methodenpapier/index.html>

35 AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen; Quelle: <http://www.sgg.de/hintergrundinformation/methodenpapier/index.html>

36 asthenis GmbH – Onkologisches Dokumentationssystem (2013), Aschheim; [www.asthenis.de](http://www.asthenis.de)

37 AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen; Quelle: <http://www.sgg.de/hintergrundinformation/methodenpapier/index.html>

38 Studiengruppe Kolposkopie e.V.; <http://www.g-cone.de>

39 Marquardt K, Broschewitz U, Büttner HH et al. (2007), Zervixkarzinom trotz Früherkennungsprogramm – Analyse von Teilnehmeraten und Tumorstadium. Frauenarzt 48 S.

---

1086–1088

- 40 Kiviat NB, Koutsky LA, Critchlow CW, Lotincz AT, Cullen AP, Brockway J, Holmes KK (1992), Prevalence and cytologic manifestations of human papillomavirus types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 42, 43, 44, 45, 51, 52 and 56 among 500 consecutive women. *Int J Gynecol Pathol* Jul; 11(3): S. 197-203
- 41 Goldsborough MD, Mc Allister P, Reig R, Temple G, Lorincz AT (1992), A comparison study of human papillomavirus prevalence by polymerase chain reaction in low risk women and in a gynaecology referral group at elevated risk for cervical cancer. *Mol Cell Probes* Dec; 6 (6): S. 451-457
- 42 Van den Brule AJ, Walboomers JM, Du Maine M, Kenemans P, Meijer CJ (1991), Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* May 30; 48 (3): S. 404-8
- 43 De Roda Husman AM, Walboomers JM, Hopman E, Bleker OP, Helmerhorst TM, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Meijer CJ (1995), HPV prevalence in cytologically normal cervical scrapes of pregnant women as determined by PCR: the age-related pattern. *J Med Virol.* Jun; 46 (2): S. 97-102
- 44 Van den Brule AJ, Walboomers JM, Du Maine M, Kenemans P, Meijer CJ (1991), Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* May 30; 48 (3): S. 404-8
- 45 Hall S, Lorincz A, Shah ME, Abbas F, Paull G, Kurman RJ, Shah KV (1996), Human Papillomavirus DNA detection in cervical specimens by hybrid capture: correlation with cytologic and histologic diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Gynecol Oncol* Sep; 62 (3): S. 353-359
- 46 Riethdorf L., Ramirez-Ponas J., Kühler-Obbarius C. (1999), Diagnostik und Therapie zervikaler Plattenepitheldysplasien. *Pathologe* 20: S. 34-41
- 47 Zahm DM, Nindl I, Greinke C, Hoyer H, Schneider A (1998), Colposcopic appearance of cervical intraepithelial neoplasia is age dependent. *Am J Obstet Gynecol.* Nov; 179 (5): S. 1298-304
- 48 Ferris DG, Schiffman M, Litaker MS (2001), Cervicography for triage of women with mildly abnormal cervical cytology results. *Am J Obstet Gynecol.* Oct; 185 (4): S. 939-43

- 
- 49 Kühn W. (2010), Die Kolposkopie-Empfehlungen der AG Zervixpathologie und Kolposkopie. Frauenarzt 51: S. 434–440; [www.ag-cpc.de](http://www.ag-cpc.de)
- 50 Girardi F, Frey Tirri B, Küppers V, Menton M, Quaas J, Reich O (2012) Neue kolposkopische IFCCP-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011). Approbierte Darstellung und Erläuterung für Deutschland, Österreich und die deutschsprachige Schweiz. Frauenarzt 53: 1064-1066
- 51 Walker, P., Dexeus, S., De Palo, G., Barrasso, R., Campion, M., Girardi, F., Jakob, C., Roy, M. (2003), Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy: International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol; 101, S. 175-177
- 52 ECN. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. Luxembourg: European Cancer Network: European Communities 2008
- 53 Küppers V (2005), Bedeutung der Kolposkopie bei der Krebsvorsorge. Gynäkologische Praxis 29: S. 69-86
- 54 Lellé RJ, Küppers V (2008), Kolposkopie in der Praxis. hg von Springer Medizin Verlag Heidelberg S. 25
- 55 Bajardi F (1984), Colposcopic findings and their histologic correlates. Geburtshilfe Frauenheilkunde Feb; 44 (2): S. 84-6
- 56 Homesley HD, Jobson VW, Reish RL (1984), Use colposcopically directed, four-quadrant cervical biopsy by the colposcopy trainee. J Reprod Med May; 29 (5): S. 311-6
- 57 ECN. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. Luxembourg: European Cancer Network: European Communities 2008
- 58 Pete I, Toth V, Bosze P (1998), The value of colposcopy in screening cervical carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol (2): S. 120- 2
- 59 Massad LS, Collins YC (2003), Strength of correlatios between colposcopic Impression and biopsy histology. Gynecol Oncol 89: S. 424-28
- 60 Hillemanns P., Dannecker C. (2004), Manual Zervixkarzinom, Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie

- 
- 61 Nanda, K., McCrory, DC., Myers, ER., Bastian, LA., Hasselblad, V., Hickey, JD. (2000), Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*; 132(10), S. 810-819
- 62 Davey, E., Barratt, A., Irwing, L., Chan, SF., Macaskill, P., Mannes, P. (2006), Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet*; 367(9505), S. 122-132
- 63 Schneider A., Hoyer H. et al (2000), Screening for high-grade cerv. intraep. neoplasia an cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 89 (6): S. 529-534
- 64 Wu, S., Meng, L., Wang, S., Ma D. (2005), A comparison of four screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 91(2), S. 189-193
- 65 Al-Alwan, NA. (2001), Colposcopy, cervical cytology and human papillomavirus detection as screening tools for cervical cancer. *East Mediterr Health J* 7(1-2), S. 100-105
- 66 Belinson JL., Pretorius, RG., Zhang, WH., Wu, LY., Qiao, YL., Elson, P. (2001), Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid *Obstetrics and Gynecology*; 98, S. 441-444
- 67 Kierkegaard, O., Carsten, B., Frandsen, KH., Hansn, KC. (1994), Diagnostic accuracy of cytology and colposcopy in cervical squamous intraepithelial lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand.*; 73, S. 648
- 68 Menton, M., Wallwiener, D., Hilgarth, M. (1998), Klinische Wertigkeit der kolposkopischen Diagnostik in der Früherkennung und Therapie von Zervixkarzinomvorstufen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*; 58, S. 159-168
- 69 Hilgarth M, Menton M (1996), The colposcopic screening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol Mar*; 65 (1): S. 65-9
- 70 Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (Februar 2004), Diagnostische und therapeutische Standards bei intraepithelialen Neoplasien und frühinvasiven Karzinomen des unteren Genitaltraktes der Frau. *Frauenarzt* 51 Nr. 5 (2010)
- 71 Baltzer J (1999), Diagnostische Verfahren und Therapie der Vor- und Frühstadien. *Gynäkologe* 32: S. 261-272
- 72 Küppers V, Degen KW, Dominik S, Somville T (1994), Die Vorzüge der CO<sub>2</sub>-Laseranwendung bei der Behandlung der Zervixdysplasie. *Geburtsh Frauenheilk* 54 S. 401-405

73 Küppers V, Degen KW, Dominik S, Somville T (1994), Die Vorzüge der CO<sub>2</sub>-Laseranwendung bei der Behandlung der Zervixdysplasie. Geburtsh Frauenheilk 54 S. 401-405

74 Küppers V, Degen KW, Dominik S, Somville T (1994), Die Vorzüge der CO<sub>2</sub>-Laseranwendung bei der Behandlung der Zervixdysplasie. Geburtsh Frauenheilk 54 S. 401-405

75 Baltzer J (1999), Diagnostische Verfahren und Therapie der Vor- und Frühstadien. Gynäkologe 32: S. 261-272

76 Szurkus DC, Harrison TA (2003), Loop excision for high-grade squamous intraepithelial lesion on cytology: correlation with colposcopic and histologic findings. Am J Obstet Gynecol May;188(5): S. 1180-2

77 Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (Februar 2004), Diagnostische und therapeutische Standards bei intraepithelialen Neoplasien und frühinvasiven Karzinomen des unteren Genitaltraktes der Frau. Frauenarzt 51 Nr. 5 (2010)

78 DKG. Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Deutsche Krebsgesellschaft: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2008

79 DGGG. Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII), Berufsverband der Frauenärzte (BVF), Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche STD-Gesellschaft., Frauenselbsthilfe nach Krebs 2008

80 Riethdorf L., Ramirez-Ponas J., Kühler-Obbarius C. (1999), Diagnostik und Therapie zervikaler Plattenepitheldysplasien. Pathologie 20: S. 34-41

81 BQS Indikatoren: Rationale 2008. Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung; Quelle: [www.bqs-qualitaetsindikatoren.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/gynop/indikatoren/5](http://www.bqs-qualitaetsindikatoren.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/gynop/indikatoren/5)

82 Riethdorf L., Ramirez-Ponas J., Kühler-Obbarius C. (1999), Diagnostik und Therapie zervikaler Plattenepitheldysplasien. Pathologie 20: S. 34-41

83 Riethdorf L., Ramirez-Ponas J., Kühler-Obbarius C. (1999), Diagnostik und Therapie zervikaler Plattenepitheldysplasien. Pathologie 20: S. 34-41

- 
- 84 Hillemanns P., Dannecker C. (2004), Manual Zervixkarzinom, Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie
- 85 Mc Crory D., Matchar D. (1999), Evaluation of cervical cytology – systematic review [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov) Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ)
- 86 Mitchell H, Medley G et al (1990), Cervical cancers diagnosed after negative results on cervical cytology: perspective in the 1980s. *BMJ* 300: S. 1622–1626
- 87 Bajardi F (1984) Colposcopic findings and their histologic correlates. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* Feb; 44 (2): 84-6
- 88 Pete I, Toth V, Bosze P (1998) The value of colposcopy in screening cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* (2): 120- 2
- 89 Fitch K. (2001), The RAND/UCLA Appropriateness Method User`s Manual. Santa Monica
- 90 Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. (2007), Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 370(9590): S. 890-907
- 91 Mangold B., Nauth H. (2008), Konisation oder kolposkopisch gesteuerte Portiobiopsie? Vergleich der Wertigkeit der beiden Verfahren bei zytologischem Verdacht auf CIN III. *Frauenarzt* 49 (6) S. 522-527
- 92 Hearp ML, Locante AM, Ben-Rubin M et al. (2007), Validity of sampling error as a cause of noncorrelation. *Cancer* 111; S. 275–279
- 93 Kjellberg L, Tavelin B (2007), “See and Treat” regime by LEEP conisation is a safe and time saving procedure among women with cytological high-grade squamous intraepithelial lesion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86; S. 1140–1141
- 94 Pretorius RG, Bao YP et al. (2007), Inappropriate gold standard bias in cervical cancer screening studies. *Int J Cancer* 121; S. 2218–2224
- 95 Massad LS, Collins YC (2003) Strength of correlatios between colposcopic Impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol* 89: 424-28
- 96 Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero- Luna G et al. (1998), Colposcopy for the diagnosis of

squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynaecol* 91; S. 626–631

97 Howe DT, Vincenti AC (1991), Is large loop excision of the transformation zone (LLETZ) more accurate than colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol* 98; S. 588–591

98 Denny LA, Soeters R, Dehaeck K et al. (1995), Does colposcopically directed punch biopsy reduce the incidence of negative LLETZ? *Br J Obstet Gynaecol* 102; S. 545–548

99 Byrom J, Douce G et al. (2006), Should punch biopsies be used when high-grade disease is suspected at initial colposcopic assessment? A prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 16; S. 253–256

100 Reid, R. (1993), Biology and colposcopic features of human papillomavirus associated cervical disease. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*; 20-1, S. 123-151