

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Tanja Fehm

Management, Diagnostik und Therapie von pathologischen  
Gebärmutterhalsabstrichen in der Schwangerschaft  
und ihr postpartaler Verlauf

Dissertation

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

vorgelegt von

Anna Luisa Brigitte Brandi

2017

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

gez.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Monika Hampl

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Petra Reinecke

Für meine Mutter

## Zusammenfassung

Durch die pränatale Routineversorgung wird bei ein bis sieben Prozent aller Schwangeren ein auffälliger zytologischer Abstrich in der Schwangerschaft diagnostiziert. Diese Patientinnen brauchen besondere Aufmerksamkeit, da sie neben den medizinischen Unsicherheiten häufig auch emotional belastet um die Schwangerschaft besorgt sind. Das erfordert eine gute Beratung und Aufklärung der Patientin. Die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft führen zu Gewebeveränderungen und zu erschwerten Bedingungen bei der Interpretation kolposkopischer und auch zytologischer Befunde. Daher wird diesen Patientinnen die Anbindung an eine zertifizierte Dysplasieeinheit oder -sprechstunde empfohlen. Die aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. (AG-CPC) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) sehen eine sofortige Vorstellung zur Kolposkopie ab einem Abstrich der Gruppe III D2 nach Münchner Nomenklatur III vor. Eine histologische Sicherung zum Ausschluss einer Invasion wird in der 16. bis 20. SSW empfohlen. Allerdings zeigen diverse Studien die Sicherheit der Biopsien in der Schwangerschaft und eine großzügige Indikation ist bei Invasionsverdacht zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft gerechtfertigt. Anders als außerhalb der Schwangerschaft, wo die operative Therapie einen hohen Stellenwert hat, wird auch bei hochgradigen Dysplasien ein exspektatives Vorgehen mit zytologischer und kolposkopischer Kontrolle alle acht Wochen bis zur Geburt empfohlen. Bei sicherem Ausschluss eines invasiven Karzinoms kann eine vaginale Entbindung angestrebt werden. Bei einem Karzinom wird die primäre Sectio als Geburtsmodus empfohlen.

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv alle schwangeren Patientinnen mit einem auffälligen Pap-Abstrich oder einer nachgewiesenen CIN untersucht, die sich in den Jahren 2010 bis Mitte 2016 in der Dysplasieeinheit der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf vorgestellt haben. Neben den allgemeinen Angaben (Alter, Schwangerschaftsalter, Anamnese und Nikotinkonsum) wurden Befunde von Zervixzytologie, HPV-Status, Kolposkopiebefund, ggf. Histologie während und nach der Schwangerschaft, Geburtsmodus und der postpartale Verlauf erhoben. Von 200 identifizierten Patientinnen wurden 103 Patientinnen mit vollständigen Angaben, auch zum postpartalen Verlauf, in die Studie eingeschlossen.

Das mittlere Alter betrug 30,8 Jahre, das Schwangerschaftsalter bei der Erstvorstellung 17,6 SSW. Vorstellig wurden Patientinnen mit Pap-Abstrichen der Gruppen III D/III D2 (41,75 %), IV a/IV a-p (55,34 %), IV b (0,97 %) und V (0,97 %), eine Patientin hatte bereits extern eine Biopsie mit der Diagnose einer CIN 2 erhalten. Bei 84 Patientinnen wurde kolposkopisch eine „major change lesion“ festgestellt, 51 erhielten präpartal eine Probiopsie. 41 Frauen hatten eine höhergradige Dysplasie (CIN 3 oder Carcinoma *in situ* (CIS)), fünf eine CIN 1 oder CIN 2, bei einer Patientin wurde ein Mikrokarzinom

histologisch detektiert. 27 Patientinnen (26,21 %) erhielten eine Sectio, 76 Patientinnen (73,79 %) gebären vaginal. Bei 92 Frauen wurde in der postpartalen Kontrolle eine Biopsie entnommen, 62 Patientinnen (60,19 %) wurden postpartal mittels Schlingenkonisation LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure), endozervikalem Nachresektat und Laservaporisation operiert.

Der postpartale Verlauf wurde anhand der prä- und postpartalen zytologischen und histologischen Ergebnisse beurteilt. Es kam bei 37 Patientinnen (35,92 %) zu einer Remission, bei neun Patientinnen (8,74 %) zu einer Regression, bei 53 Patientinnen (51,46 %) persistierte der Befund und lediglich bei vier Patientinnen kam es zu einer Progression (3,88 %). Bei drei von ihnen wurde eingangs klinisch in Kolposkopie und Zytologie eine niedrig- bis mittelgradige Dysplasie diagnostiziert, postpartal ergab die Histologie eine CIN 3. Bei einer Patientin wurde in der postpartalen LEEP ein invasives Karzinom diagnostiziert, das sehr weit endozervikal lag und auch mittels endozervikaler Kürettage (ECC) nicht detektiert wurde. Die Patientin mit dem bereits in der Schwangerschaft gesicherten Mikrokarzinom hatte in der postpartalen LEEP lediglich ein ausgedehntes CIS, sodass von einer Entfernung mittels PE bereits in der Schwangerschaft ausgegangen werden kann. Alter der Patientin, Geburtsmodus und Nikotinkonsum korrelierten jeweils nicht signifikant mit den Regressionsraten.

Zusammenfassend lässt sich mit den erhobenen Daten dieser Studie die aktuelle Empfehlung des exspektativen Vorgehens bei einem auffälligen Abstrich oder einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie in der Schwangerschaft unterstützen. Bei knapp der Hälfte der Patientinnen verbesserte sich der Befund nach Entbindung, bei gut einem Drittel heilte der Befund komplett aus. Die ausführliche Aufklärung der Patientin steht von Beginn an im Vordergrund, denn die Beruhigung aufgrund der guten Chance der Ausheilung der Befunde muss auch um die Aufklärung über die Risiken, ein Karzinom zu „übersehen“, ergänzt werden. Auch nach mehrfachen histologischen Sicherungen inklusive kleiner Schlingenkonisation wurde in diesem Kollektiv ein Karzinom, das weit endozervikal lag, nicht diagnostiziert und erst in der postpartalen Konisation detektiert. Trotz der hohen Regressionsraten sollte man die Patientin unbedingt auf die Notwendigkeit der regelmäßigen Kontrollen und ganz besonders der postpartalen Untersuchung hinweisen.

## **Abstract**

At the beginning of prenatal care routine screening includes a cytologic smear, which detects an abnormality in one to seven percent of all pregnancies. These patients require extensive counselling concerning their therapeutic options during pregnancy and need additional care to reduce anxiety during their pregnancy. The physiological changes in the cervix during pregnancy increases the difficulty of the colposcopic examination, as well as the interpretation of the cytological results. Due to this, expert monitoring and potential treatment in a certified dysplasia unit are required. The current guidelines of the German Society of Colposcopy and Cervical Pathology (AG-CPC) and the German Society for Obstetrics and Gynaecology (DGGG) recommend an immediate colposcopic examination of pregnant patients with a pap smear of high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) according to the Bethesda-System, or Group III D2 according to the Munich Classification III (MNIII) system. A histological assessment could be considered in order to exclude the presence of invasive cancer. The best time point for the biopsy would be at the beginning of second trimester, i.e. between the 16th and 20th gestational week. It is, however, possible to perform the biopsy for the histological diagnosis at any time during pregnancy if suspicion arises. In contrast to the requisite histological assessment of non-pregnant women, it is possible to postpone surgical treatment until after delivery and only perform colposcopic evaluations and regularly Pap smears of higher-grade dysplastic lesions every eight weeks until delivery. Vaginal delivery can be considered upon the definite exclusion of an invasive carcinoma. However, a Caesarean section must be chosen as delivery mode upon detection of an invasive cervical cancer.

Between January 2010 and July 2016 approximately 200 pregnant patients with abnormal cervical cytology or proven cervical intraepithelial neoplasia (CIN) were transferred to the dysplasia unit of the Department of Gynaecology and Obstetrics at the University of Düsseldorf, Germany. General data (including age, gestational age, medical history and smoking habits), pre- and postpartum findings of cervical cytology, human papillomavirus (HPV) status, colposcopic examination results, histological assessment (if available) and the delivery mode were collected. 103 patients had complete data sets and were included into this study population.

The patients' mean age was 30.8 years and the mean gestational age at first visit was 17.6 weeks. 97.09 % of patients in the study population yielded HSIL Pap smear results, i.e. 41.75 % with Pap III D/III D2 and 55.34 % with Pap IV a/IV a-p according to the MNIII system. The rest of the study population consisted of one patient with features suggestive of invasiveness (Pap IV b acc. MNIII), one patient with a smear suggestive of a squamous cell carcinoma (Pap V acc. MNIII) and one patient with a biopsy conducted by an external department confirming CIN 2 diagnosis. In 84 patients the colposcopic examination showed major change lesions, of which 51 patients underwent a further biopsy for

histological assessment. 41 of these patients had proven high grade dysplasia (CIN 3 or carcinoma *in situ*; CIS), five patients had intermediate or low grade dysplasia (CIN 1 or 2) and in one patient a micro-invasive carcinoma was diagnosed. 27 patients underwent a Caesarean section and 76 women a vaginal delivery. In the postpartum examination 92 patients had a biopsy performed and 62 patients were treated with LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure), endocervical resection and laser vaporisation.

The postpartum findings were evaluated by comparing the pre- and postpartum cytological and histological results. Remission was observed in 37 patients, nine patients displayed a regression, 53 patients had a persistent disease, and only four patients were identified with progression. Three of these four were initially diagnosed with a low or intermediate grade dysplasia according to cytology and the colposcopic impression at their first visit, but were histologically confirmed postpartum as CIN 3. In one patient an invasive squamous cell carcinoma, which was only found in the endocervix, was diagnosed after postpartum LEEP. The patient with the micro-invasive carcinoma diagnosed during pregnancy only had a CIS in the histological analysis after the postpartum LEEP, possibly indicating that the carcinoma was completely removed via biopsy during pregnancy. No statistically significant correlation was found between cervical dysplasia and the age, the mode of delivery or tobacco use.

In conclusion these findings support the current recommendations of consistent monitoring and re-evaluation with cases of abnormal smears and cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. Nearly half of the study population had an improvement of their condition subsequent to delivery, with one third obtaining normal results. Detailed counselling of the patient is important. This includes a briefing concerning the high probability of spontaneous recovery, as well as the low risk of overlooking cancer during pregnancy. In this study one patient with invasive cancer went undiagnosed during pregnancy despite several histological examinations due to the endocervical localisation of the lesion. Finally, despite the high regression rates it remains essential to inform patients about the necessity of postpartum examinations.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) .....	1
1.1.1	Allgemeines .....	1
1.1.2	Diagnostik.....	8
1.1.2.1	Zytologie .....	8
1.1.2.2	Kolposkopie .....	12
1.1.2.3	Invasive Verfahren (Probepbiopsie und endozervikale Kürettage) .....	15
1.1.2.4	HPV-Test .....	15
1.1.3	Therapie.....	18
1.2	Bedeutung der Zervixdysplasie in der Schwangerschaft .....	20
1.2.1	Physiologische Veränderung an der Zervix in der Schwangerschaft .....	20
1.2.2	Schwangerschaftsvorsorge und aktuelle Empfehlungen bei Zervixdysplasie ....	21
1.3	Ziel der Arbeit.....	26
<b>2.</b>	<b>Methodik.....</b>	<b>27</b>
2.1	Literaturrecherche .....	27
2.2	Patientenkollektiv und Einschlusskriterien .....	27
2.3	Datenauswertung.....	28
2.4	Untersuchung und Material .....	29
2.5	Statistik.....	30
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
3.1	Patientinnenkollektiv .....	31
3.1.1	Anamnese.....	31
3.1.2	Schwangerschaftsanamnese und Geburtsmodus.....	32
3.2	Zytologie, HPV, Kolposkopie und Histologie präpartal .....	33
3.3	Zytologie, HPV, Kolposkopie und Histologie postpartal.....	35
3.4	Histologie operativer Therapie .....	39
3.5	Remissions-, Regressions-, Progressions- und Persistenzraten .....	40
3.6	Vergleich des postpartalen Verlaufs in verschiedenen Subgruppen .....	42

3.7	Sonderfälle .....	47
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>50</b>
4.1	Patientenkollektiv und Studieneinschluss .....	50
4.2	Erhobene Befunde.....	50
4.3	Remissions-, Regression-, Progressions- und Persistenzraten.....	53
4.3.1	Allgemein.....	53
4.3.2	Alter .....	55
4.3.3	Geburtsmodus.....	56
4.3.4	Rauchen.....	58
4.4	Sonderfälle .....	58
<b>5.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>61</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>68</b>
	Abkürzungsverzeichnis.....	68
	Abbildungsverzeichnis.....	69
	Tabellenverzeichnis .....	70
	Anschreiben, Einverständniserklärung und Fragebogen .....	71
	Danksagung .....	74

# **1. Einleitung**

## **1.1 Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)**

### **1.1.1 Allgemeines**

Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) sind nichtinvasive dysplastische Zellveränderungen am Plattenepithel der Zervix uteri und stellen je nach Schweregrad eine obligate Präkanzerose des Zervixkarzinoms dar.

Das Zervixkarzinom (Synonyme: Kollumkarzinom, Gebärmutterhalskrebs) ist das aktuell zwölft häufigste Karzinom der Frau in Deutschland. Die Inzidenz hat in den letzten Jahren deutlich abgenommen, im Jahr 2012 kam es zu insgesamt 4583 Neuerkrankungen, also 9,2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner in Deutschland (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2015). Seit der Einführung der zytologischen Krebsfrüherkennung im Jahr 1971 ist die Inzidenz- und Mortalitätsrate deutlich gesunken (AWMF 2014). In den vergangenen Jahren zeigt sich jedoch eine Stagnation der Inzidenz- und Mortalitätsrate, vermutlich aufgrund fehlender Teilnahme am Zervixkarzinomscreening, da die jährliche Teilnahmerate bei nur 50 % liegt (Seifert & Klug 2014). Einen präventiven Effekt durch die Impfung gegen humane Papillomviren (HPV), die inzwischen seit 10 Jahren durchgeführt wird, ist in Deutschland noch nicht greifbar (AWMF 2013).

Das mittlere Erkrankungsalter für ein Zervixkarzinom liegt bei 53 Jahren, 15 Jahre niedriger als noch vor 30 Jahren. In der Altersverteilung zeichnen sich zwei Altersgipfel ab: ein früher zwischen dem 35. und 39. Lebensjahr und ein späterer zwischen dem 60. und 64. Lebensjahr (AWMF 2014; Mosna-Firlejczyk et al. 2009). In der histopathologischen Differenzierung ist die Mehrheit der Zervixkarzinome vom Typ der Plattenepithelkarzinome (75 %), gefolgt von den Adenokarzinomen (20 %). Andere histologische Formen, wie das adenosquamöse, das kleinzellige und das neuroendokrine Karzinom treten selten auf (Robert Koch Institut 2015).

Die Inzidenz der zervikalen intraepithelialen Neoplasien ist deutlich höher und wird für die schwergradigen Präkanzerosen auf circa ein Prozent der deutschen weiblichen Bevölkerung geschätzt (Schneider et al. 1999). Hier liegt der Altersgipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (Mosna-Firlejczyk et al. 2009).

Bei einer CIN genannten Läsion der Zervix uteri, ersetzen Zellen unterschiedlicher Atypiegrade das Epithel ganz oder partiell (Torhorst et al. 2004). Die Ausreifung sowie die

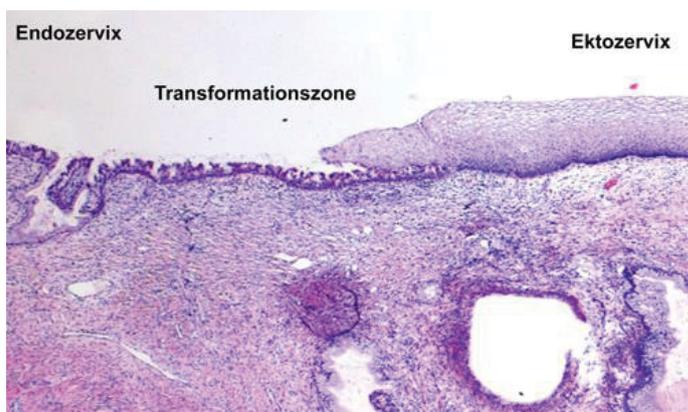
Differenzierung des ursprünglichen Epithels und die gewebliche Struktur sind gestört (Horn 2011). Beschrieben werden histo- und zytomorphologisch nachweisbare Veränderungen und zelluläre Atypien wie Hyperchromasie, Pleomorphie, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation und atypische Mitosen. Durch eine atypisch gesteigerte Zellproliferation kann das Plattenepithel nicht ausreifen, die reguläre Epitheldifferenzierung ist gestört (AWMF 2008).

Klinisch werden die außerhalb des äußeren Muttermundes liegenden Anteile der Portio uteri, Ektozervix und die innerhalb Zervikalkanal gelegenen Anteile Endozervix genannt. Die Ektozervix ist von mehrreihigem unverhorntem Plattenepithel bedeckt, die Endozervix überzieht einreihiges Zylinderepithel. In der sogenannten Transformationszone (TZ), wo Ekto- und Endozervix ineinander übergehen, wird das Zylinderepithel der Endozervix in das Plattenepithel der Portio umgewandelt (Torhorst et al. 2004) (Abbildung 1). Gerade diese Zone, in der physiologisch eine gesteigerte Proliferationsaktivität vorliegt, ist der typische Entstehungsort der Präneoplasien der Zervix (Doorbar et al. 2012; Horn 2011). Aufgrund hormoneller Einflüsse verändert sich die Lage der Transformationszone in den Lebensabschnitten der Frau. Sowohl in der Adoleszenz, sowie auch in der Postmenopause liegt die Transformationszone endozervikal und lässt sich nur schwer einsehen. Bei der geschlechtsreifen Frau erfolgt eine Ektropierung und die Grenze wird nach distal auf die Portiooberfläche verschoben. Klinisch hat sich die Einteilung der Transformationszone in drei Grade durchgesetzt (Lellé & Küppers 2014):

TZ 1: Transformationszone ist auf der Portio vollständig sichtbar

TZ 2: Transformationszone ist mit Hilfsmitteln (Zervixspreizer) vollständig einzusehen, es gibt eine endozervikale Komponente

TZ 3: Transformationszone nicht vollständig einsehbar, große endozervikale Komponente



**Abb. 1:** Histologischer Schnitt durch die sogenannte Transformationszone im Übergang der ekto- und endozervikalen Schleimhaut. Mit freundlicher Genehmigung von Professor Horn aus Horn LC, Klostermann K. Präkanzerosen der Cervix uteri. Morphologie und Molekularpathologie. Pathologie 2011; 32 Suppl 2:242-54 (Horn 2011)

Je nach Schweregrad der zellulären Atypien und Ausdehnung der Veränderung werden die Dysplasien in drei Grade unterteilt (Horn 2011):

CIN 1: geringgradige Dysplasie

CIN 2: mäßiggradige Dysplasie

CIN 3: hochgradige Dysplasie und Carcinoma *in situ* (CIS)

Bei der CIN 1, der leichten Dysplasie, findet sich nur eine leichte Veränderung der Polarität in der basoapikalen Epithelschicht im unteren Drittel des Epithels. Die Zellkerne sind polymorph und leicht vergrößert. Zur CIN 1 gehören auch die Kondylome, da die Unterscheidung zwischen flachen Kondylomen und einer leichten Dysplasie klinisch häufig schwierig ist. Bei der mittelschweren Dysplasie (CIN 2) ziehen sich die dysplastischen Zellen bis in das mittlere Drittel der Epithelschicht. Die schwere Dysplasie (CIN 3) kennzeichnet eine nahezu komplette Auflösung der Epithelschicht. Lediglich an der Oberfläche ist eine Ausreifung der Zellen sichtbar. Es finden sich zudem zahlreiche Mitosen. Im Falle eines Carcinoma *in situ* (CIS) zeigt das Epithel die zellulären Merkmale eines Karzinoms mit kompletter Auflösung der Polarisierung und basoapikalen Differenzierung, die Basalmembran ist im Vergleich zu einem invasiven Karzinom intakt (Torhorst et al. 2004; Horn 2011; Riethdorf 1999).

Im angloamerikanischen Raum wird die Klassifikation nach der Bethesda-Nomenklatur von 2001 bevorzugt. Hier werden die zytologischen Befunde der zervikalen Epithelveränderungen unterteilt in geringgradige intraepitheliale Läsionen (LSIL = Low grade squamous intraepithelial lesion), die die HPV assoziierten Veränderungen sowie die CIN 1 beinhalten, und die höhergradigen intraepithelialen Läsionen (HSIL = High grade squamous intraepithelial lesion), zu denen CIN 2 und CIN 3 gehören (Apgar & Zoschnick 2003) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht der gebräuchlichen Klassifikationen der intraepithelialen Neoplasien

WHO-Nomenklatur	HPV	Geringgradige Dysplasie	Mäßiggradige Dysplasie	Hochgradige Dysplasie	Carcinoma <i>in situ</i>	Invasives Karzinom
CIN	HPV	CIN 1	CIN 2	CIN 3		CA
Bethesda-System	LSIL		HSIL			CA

Etwa 75 % der CIN-Läsionen und annähernd 100 % der CIN 3 und CIS entstehen innerhalb der Transformationszone (Torhorst et al. 2004). Nur circa drei Prozent lassen sich ausschließlich ektozervikal und rund zehn Prozent endozervikal lokalisieren. Leichte Dysplasien liegen eher weiter ektozervikal und schwere Dysplasien inklusive des CIS sind

hingegen stärker endozervikal verortet. Auch die Ausdehnung hängt häufig mit dem Grad der Dysplasie zusammen (Riethdorf 1999).

Die CIN geht dem Zervixkarzinom voraus, ätiologisch ist bei beiden eine Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) gesichert. Zudem werden die Langzeiteinnahme von oralen Kontrazeptiva, die Zahl der Geburten, erworbene Immunschwächen sowie Genitalinfektionen und das Rauchen als Kofaktoren diskutiert (Waggoner 2003).

Die Infektion mit HPV ist die weltweit häufigste durch Geschlechtsverkehr übertragene Virusinfektion und tritt vor allem bei jungen Frauen auf (Kjaer et al. 2001). Sie ist offiziell von der WHO (World Health Organisation) als sexuell übertragbare Erkrankung (STD, sexually transmitted disease) anerkannt (AWMF 2013).

Zahlreiche Studien belegen das erhöhte Dysplasierisiko und das onkogene Potential der humanen Papillomviren (Bosch & Manos 1995; Schiffman et al. 1993; zur Hausen 2000). Beim humanen Papillomvirus handelt es sich um ein kleines doppelsträngiges epitheliotropes DNA-Virus aus der Familie der Papillomaviridae. Bisher sind über 170 Genotypen identifiziert, von denen etwa 40 überwiegend Haut und Schleimhaut des Anogenitaltraktes infizieren und die Genese von zervikalen, vaginalen, vulvären und analen Neoplasien fördern (De Villiers et al. 2004).

Die Unterteilung dieser Viren erfolgt nach ihrem onkogenen Potential in low-risk (LR-HPV) und high-risk (HR-HPV) Typen. Bei den low-risk Typen sind bis heute mindestens 15 Typen beschrieben (u.a. HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81), hier müssen insbesondere die Typen 6 und 11 erwähnt werden, die als Verursacher der anogenitalen Warzen, den sogenannten Conylomata accuminata, und niedriggradigen Dysplasien (CIN 1) gelten (AWMF 2013).

In der Gruppe der high-risk HPV-Typen wurden bisher 12 Typen (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) identifiziert, die für die Entstehung von höhergradigen Dysplasien (CIN 2-3 und CIS) sowie u.a. des Zervixkarzinoms verantwortlich sind.

Aufgrund der phylogenetischen Verwandtschaft zu high-risk Typen gilt auch für die Typen HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97 die Vermutung einer kanzerogenen Wirkung (AWMF 2014; Munoz et al. 2003).

In einer großen Metaanalyse wurden die HPV Typen 16 und 18 in 70 % der invasiven Zervixkarzinome nachgewiesen. Auch in der histopathologischen Differenzierung sind Unterschiede belegt: HPV Typ 16 war in den Plattenepithelkarzinomen mit 55 % im Vergleich zum Adenokarzinom mit 33 % überrepräsentiert; Typ 18 kam am häufigsten in

den Adenokarzinomen vor (37 %) und nur bei 13 % der Fälle in den Plattenepithelkarzinomen. Bei den höhergradigen Dysplasien (HSIL) wurden Typ 16 und 18 in 52 % der Fälle nachgewiesen, insgesamt wurde eine HPV-Prävalenz von 85 % in den HSIL gefunden (Smith et al. 2007).

Die Infektion mit HPV tritt lediglich lokal auf, zu einer Virämie kommt es nicht und klinisch verläuft sie inapparent (AWMF 2008). Die Infektion und ihre Folgen sind vielseitig und zeitlich sehr variabel. Die Erstinfektion nach sexueller Übertragung erfolgt meist im Bereich der Transformationszone, die Viruspartikel befallen dort die hochproliferativen Stammzellen in der Basalzellschicht. Die Virusvermehrung erfolgt intrazellulär und vorerst ohne zellmorphologische Veränderung, dies nennt man eine latente Infektion (Trunk et al. 2005). Die Mehrzahl der Infektionen verlaufen transient, jedoch besteht bei Fällen einer persistierenden HPV-Infektion die Möglichkeit, dass sich in Abhängigkeit von HPV-Typ, Viruslast, Infektionsdauer und individuellen Risikofaktoren eine Dysplasie entwickelt (Milde-Langosch et al. 1999). Bei der akuten Infektion findet die Virusreplikation vornehmlich in den Zellen der oberen Epithelschicht statt und führt zu den typischen morphologischen Veränderungen (Koilozyten) einer HPV-Infektion (Milde-Langosch et al. 1999; Trunk et al. 2005). Hier zeigen sowohl low-risk als auch high-risk HPV-Typen den gleichen Pathomechanismus: Die Störung der normalen Differenzierung des Epithels führt zum Bild einer leichten zervikalen intrazellulären Neoplasie (CIN 1) und ist in den meisten Fällen reversibel. Häufig treten Doppelinfectionen mit verschiedenen HPV Typen auf (Milde-Langosch et al. 1999).

Eine höhergradige Dysplasie wird vorwiegend von den high-risk HPV-Typen verursacht. Zusammengefasst kommt es hier nach Einbau der viralen DNA in das Wirtsgenom zur Überexpression viraler Onkogene in den basalen Epithelzellen. Nach deren Transformation bilden sich dysplastische Zellen auch in den höheren Epithelschichten (Wentzensen & Klug 2008). Histologisch sieht man vermehrt nukleäre Atypien, erhöhte Mitoseraten, atypische Mitosefiguren sowie eine verstärkte epitheliale Desorganisation. Die für die maligne Transformation verantwortlichen Onkogene des Virusgenoms sind E6 und E7, die auf der Genomstruktur in der sogenannten „early region“ liegen und die viralen Onkoproteine E6 und E7 kodieren. Diese interagieren mit den zellulären Tumorsuppressorproteinen p53 und RB (Retinoblastom-Gen), schalten diese aus und führen dadurch zu vermehrter Virusreplikation, Zellzyklusprogression und Antiapoptose – klassische Merkmale der neoplastischen Transformation (Milde-Langosch et al. 1999; Bachmann et al. 2007). In den high-risk HPV-Typen unterscheiden sich die Nukleotidsequenzen der Onkogene E6 und E7 der jeweiligen Genotypen. Die Charakteristika der kodierten Onkoproteine sind unterschiedlich ausgeprägt und daher verantwortlich für die variable Kanzerogenität der HPV Subtypen (Iftner 2008).

Die Kenntnis der Pathogenese und der Molekularbiologie von HPV kann auch in der Diagnostik verwendet werden. So wird zum Beispiel die Überexpression des Proteins p16 im Zytoplasma dysplastischer Zellen als Surrogatmarker für high-risk HPV-Infektionen genutzt. Das Onkogen E7 inaktiviert das Retinoblastomgenprodukt pRB, sodass es zu einer erhöhten p16 Expression kommt. Der immunhistochemische Nachweis gilt als spezifischer und sensitiver Biomarker für Zellen mit hochgradiger CIN. Er zeigt frühe zellpathologische Veränderungen als Zeichen der Dysregulation des Zellzyklus und dient zur Abschätzung der Progredienz (Klaes et al. 2001).

Schätzungsweise 70 bis 80 % aller Frauen infizieren sich im Laufe ihres Lebens mit HPV. Bis zu 70 % der Infektionen heilen nach 12 bis 18 Monaten wieder aus (Wentzensen & Klug 2008; Schiffman et al. 2007). Danach besteht keine lebenslange Immunität gegenüber dem jeweiligen HPV-Typ. Nach durchgemachter Infektion sind Reaktivierung und auch Reinfektion, bei Frauen mit einem sehr niedrigen Antikörper-Titer, möglich. (Schiffman et al. 2007).

Die Entstehung von Dysplasien, Präkanzerosen und schließlich des Zervixkarzinoms veranschaulicht ein funktionelles Progressionsmodell (Abbildung 2).

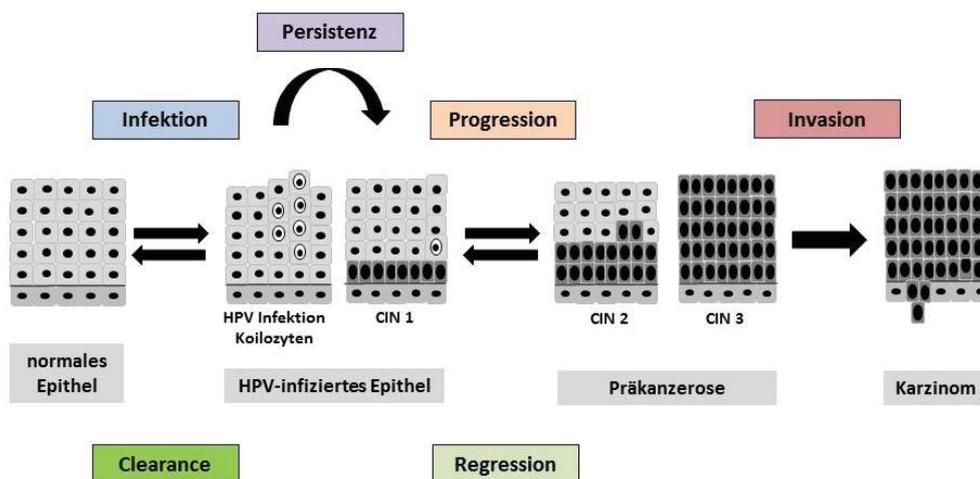


Abb.2: Progressionsmodell des Zervixkarzinoms, modifiziert nach Wentzensen (Wentzensen & Klug 2008)

Nach der Infektion mit HPV kann es zu den typischen Veränderungen an den zervikalen Epithelzellen kommen. Eine Elimination und komplette Ausheilung, auch Clearance genannt, ist möglich und wird für bis zu 90 % der Fälle innerhalb von ein bis zwei Jahren angegeben (Plummer et al. 2007; Schiffman et al. 2007). Bei 10 bis 20 % der infizierten Frauen kommt es zu einer persistierenden Infektion mit dem Risiko der Ausbildung von Präneoplasien. Die Entstehung von hochgradigen zervikalen Neoplasien erfolgt in drei

Schritten der Pathogenese: zuerst die Infektion mit einem high-risk HP-Virus und die anschließende Viruspersistenz, dann die Progression von infizierten Zellen zu einer Dysplasie. Jeder dieser Schritte ist reversibel, sowohl in der Ausheilung bzw. Clearance der Infektion durch Elimination des Virus durch das Immunsystem, wie auch durch eine Regression der bereits entstandenen präkanzerösen Läsion bis hin zur Spontanremission. Auch der Übergang einer gering- oder mäßiggradigen Dysplasie zu einer hochgradigen Dysplasie oder gar die Entwicklung eines invasiven Karzinoms ist möglich. Mit Zunahme des Schweregrades der Dysplasie sinkt die Remissionsrate, Persistenz- und Progredienzraten verhalten sich invers (Hillemanns et al. 1997).

Daten aus den 1990er-Jahren geben die Regressionswahrscheinlichkeit einer CIN 1 mit 57 % an, 32 % persistieren und nur 11 % sind progredient (Östor 1993). Bei einer CIN 2 Läsion kommt es bei 43 % der Fälle zu einer Regression, bei 35 % zur Persistenz und 22 % schreiten fort zu einer CIN 3 Läsion. Die CIN 3 bildet sich nur in schätzungsweise 32 % der Fälle zurück, 56 % persistieren und 12 % können zu einem invasiven Zervixkarzinom progredieren (Östor 1993). In einer anderen Übersichtsarbeit von Hillemanns werden ähnliche Zahlen zur Spontanremission, Persistenz und Progression genannt, diese sind in Tabelle 2 zusammengefasst (Hillemanns et al. 1997).

Tabelle 2: Natürlicher Verlauf der CIN (Hillemanns et al. 1997)

	<b>Regredienz</b>	<b>Persistenz</b>	<b>Progredienz</b>
<b>CIN 1</b>	55 %	30 %	15 %
<b>CIN 2</b>	40 %	30-40 %	20-30 %
<b>CIN 3</b>	10 %	20-40 %	50-70 %

Die zytologische Abstrichuntersuchung dient zur Krankheitsfrüherkennung und gilt somit als Sekundärprävention. Seit 2006/2007 ist die prophylaktische HPV-Impfung in Deutschland zugelassen. Damit ist erstmals eine Primärprävention für diese Krankheitsbilder gegeben. Es sind drei prophylaktische Impfstoffe auf dem Markt: Cervarix®, Gardasil® und Gardasil 9®. Der bivalente Impfstoff Cervarix® erfasst die high-risk HPV-Typen 16 sowie 18; der tetravalente Impfstoff Gardasil® richtet sich darüber hinaus auch gegen die low-risk Typen 6 und 11; der nonavalente Impfstoff Gardasil 9® wurde im April 2016 in Deutschland zugelassen und schützt zusätzlich zu den HPV-Typen 6, 11, 16, 18 vor den high-risk HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58. Alle Impfstoffe sind Totimpfstoffe bestehend aus leeren Viruspartikeln, sog. Virus-like-proteins (VLP).

Eine HPV-Impfung wirkt nicht therapeutisch sondern nur prophylaktisch und wird daher überwiegend bei jungen Frauen vor dem ersten Geschlechtsverkehr vorgenommen (Horn et al. 2013; Robert Koch Institut 2009).

Die Zielgruppe für die Primärprävention umfasst junge Mädchen vor dem ersten Geschlechtsverkehr – initial empfahl die STIKO, alle Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren zu impfen. Das Impfalter wurde 2014 herabgesetzt auf 9 bis 14 Jahre (Robert Koch Institut 2014; Robert Koch Institut 2016).

Die Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe wurde jeweils in großen randomisierten, doppelblinden plazebokontrollierten klinischen Studien untersucht und veröffentlicht. Die Ergebnisse der PATRICIA-Studie ergaben für den bivalenten Impfstoff Cervarix® eine 93-prozentige Wirksamkeit in der Prävention von HPV-Typen 16 und 18 assoziierten CIN 2 und CIN 3 Läsionen (Paavonen et al. 2009). Die Ergebnisse der klinischen Studien FUTURE II zeigte eine Wirksamkeit der Impfung von 97 bis 100 % hinsichtlich einer Verhütung von HPV 16- oder 18-assoziierten Gebärmutterhalskrebsvorstufen (CIN 2, CIN 3, CIS) bei Frauen, die HPV 16 und/oder 18 DNA-negativ waren und eine volle Impfserie (drei Impfungen) Gardasil® erhielten (The FUTURE II Study Group 2007). Zudem verhindert Gardasil® in nahezu 100 % Condylome (Garland et al. 2007). Analog erfolgte die Zulassungsstudie des nonavalenten Impfstoffes Gardasil 9®, auch hier wurden die Wirksamkeiten der Impfung in Bezug auf Verhinderung von hochgradigen zervikalen, vulvären und vaginalen Dysplasien und Condylomen von circa 97 % nachgewiesen (Joura et al. 2015). Alle Studien belegen, dass der Nutzen der Impfung sich verringert, wenn vor der Impfung bereits eine HPV-Infektion bestand (Robert Koch Institut 2009).

### **1.1.2 Diagnostik**

1971 wurde in Deutschland das Krebsfrüherkennungsprogramm eingeführt, bei dem die gesetzliche Krankenkasse für Versicherte ab dem 20. Lebensjahr eine jährliche Vorsorgeuntersuchung übernimmt. Neben der äußeren Inspektion, der SpekulumEinstellung und bimanuellen Tastuntersuchung gehört auch der zytologische Portioabstrich dazu. Bei einem mehrmals kontrollierten und persistierend auffälligen Abstrichergebnis wird eine Differentialkolposkopie empfohlen und gegebenenfalls eine Probenbiopsie zur histologischen Untersuchung entnommen, ein HPV-Test wird in Abhängigkeit vom Ergebnis des Abstrichs ebenfalls empfohlen.

Seit in Deutschland 1971 das Krebsfrüherkennungsprogramm eingeführt wurde, ist die Inzidenz des Zervixkarzinoms hierzulande signifikant gesunken. Gleichzeitig stieg allerdings die Inzidenz der zervikalen Präkanzerosen im Verhältnis deutlich an (AWMF 2014; Beckmann et al. 2005).

#### **1.1.2.1 Zytologie**

Für die Zytodiagnostik der Zervix wird an gefärbten Abstrichen des Muttermundes die Zellmorphologie beurteilt. Im klinischen Sprachgebrauch wird auch der Begriff „Pap-Abstrich“ verwendet nach George Papanicolaou, der diese Untersuchung 1928 erstmalig

beschrieb. Dabei werden Plattenepithelien der Ektozervix und Zylinderepithel der Endozervix getrennt voneinander entnommen und beurteilt. Diese Exfoliativzytologie basiert auf der Tatsache, dass durch die immerfortwährende Regeneration die oberflächlichen Schichten des Epithels abgestoßen werden. Der Abstrich erfolgt mit einem Spatel und/oder einem Bürstchen (z.B. Cytobrush®) und wird auf einem Objektträger fixiert, anschließend gefärbt und mikroskopisch beurteilt. Da die Transformationszone meist der Ort der Entstehung von Dysplasien ist, muss sie miterfasst sein (Wentzensen & Klug 2008; Hillemanns et al. 2014).

Neben dem konventionellen Abstrich wird klinisch ebenfalls die Flüssig- oder Dünnschichtzytologie (z.B. ThinPrep®) verwendet, bei der der Abstrich in einer speziellen Trägerlösung ausgewaschen und maschinell auf einem Objektträger aufgebracht und fixiert wird. Hier ist die Qualität durch fehlende Artefakte wie Blut oder Schleim höher, zudem besteht die Möglichkeit, weitere molekulare oder immunzytologische Tests aus dem Probenmaterial zu erhalten (z.B. HPV-Diagnostik) (AWMF 2008; Davey et al. 2007). Ein Nachteil dieser Methode sind die deutlich höheren Kosten. In Deutschland wird weiterhin der konventionelle Pap-Abstrich im Zervixkarzinomscreening angewendet, die Dünnschichtzytologie kommt in den USA, Kanada oder der Schweiz in der Krebsfrüherkennung zum Einsatz. Eine diagnostische Überlegenheit dieser Methode wird kontrovers diskutiert, konnte aber in aktuellen Studien im Vergleich zum konventionellen Abstrich nicht eindeutig bewiesen werden (Ronco et al. 2007; Siebers et al. 2009).

Angaben zur Sensitivität eines einzelnen Pap-Abstrichs schwanken in der Literatur erheblich. In einer Metaanalyse von 1999 wird für den konventionellen Einzelabstrich eine niedrige Sensitivität von nur 50 % angenommen. Sicherheit erreicht die Vorsorge über die Wiederholung, da die Sensitivität nach vier Abstrichen in jährlichen Intervallen auf 93 %, bei hoher Spezifität von 98 %, kumuliert (Kühn 2003; Schneider et al. 1995; McCrory et al. 1999).

Die durchschnittliche jährliche Teilnehmerate beim Krebsfrüherkennungsprogramm in Deutschland wird mit ungefähr 45 % angegeben, allerdings liegt der Gipfel bei Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. In dieser Altersgruppe ist die Rate invasiver Karzinome gering. Ab dem 50. Lebensjahr fällt die Teilnehmerate bei gleichzeitig steigendem Risiko ab. Die kumulative Teilnehmerate über drei Jahre hinweg liegt in Deutschland über alle Altersgruppen bei bis zu 85 % (AWMF 2014; Hillemanns et al. 2014; Wentzensen & Klug 2008; Harlfinger 2008).

Zur einheitlichen Wiedergabe des zytologischen Befundes wird in Deutschland das Schema von Papanicolaou (Gruppe nach Pap I bis V) verwendet, welches modifiziert die sogenannte Münchner Nomenklatur darstellt. Seit 1990 wurde die Münchner

Nomenklatur II angewandt, die 2014 überarbeitet wurde und seit dem 01. Januar 2015 als Münchner Nomenklatur III Anwendung findet. Die Neuerung der Nomenklatur bezieht den neuesten Kenntnisstand der Tumorbilogie des Zervixkarzinoms ein und berücksichtigt den gestiegenen Anspruch an die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode (Griesser et al. 2013; Wagner 1990). In der vorliegenden Arbeit überschneiden sich die Patientinnendaten und die Umstellung der Nomenklatur, sodass auch die inzwischen veraltete und klinisch heute nicht mehr verwendete Münchner Nomenklatur II hier mit beschrieben wird. Tabelle 3 stellt beide Nomenklaturen einander gegenüber und ergänzt sie durch das Korrelat des Bethesda-Systems.

Die wichtigsten Änderungen der Münchner Nomenklatur sind (Griesser et al. 2014; Hilal et al. 2015):

- Einführung von Subgruppen mit Suffixen zur genaueren Charakterisierung unter Beibehaltung der Hauptgruppen I-V
  - a: Auffälligkeiten in der Anamnese
  - p: Plattenepithelveränderungen
  - g: Glanduläre Veränderungen
  - e: Endometriale Veränderung
  - x: Unklare Herkunft
- Unterteilung der Gruppe IIID in die Untergruppen IIID1 und IIID2 und damit Trennung der leichtgradigen und mäßig- bis hochgradigen Dysplasien
- Einführung einer neuen Gruppe II-a für unauffällige Abstriche bei auffälliger Anamnese oder Klinik der Patientin
- Neudefinition der Gruppe II, die bei korrekter Anwendung die Sensitivität der Befunde steigern soll, ohne die Spezifität zu mindern

Dies soll insgesamt zu einer besseren Vergleichbarkeit mit dem internationalen Bethesda-System führen.

Tabelle 3: Münchner Nomenklaturen (MN) II und III mit der Korrelation des Bethesda-Systems. [modifiziert nach (Griesser et al. 2013)]

MN III 2014	Definition →Konsequenz	MN II 1990	Bethesda-System
0	Unzureichendes Material →Abstrichwiederholung	0	Unsatisfactory for evaluation
I	Unauffällige und unverdächtige Befunde →Abstrich im Vorsorgeintervall	I/II	NILM
II-a	Unauffällige Befunde bei auffälliger Anamnese → ggf. zytologische Kontrolle wegen auffälliger Anamnese (zytologischer/histologischer/kolposkopischer/klinischer Befund)	II/IIw	NILM
II	<b>Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert</b>	II	
II-p	Plattenepithelzellen mit geringergradigen Kernveränderungen als bei CIN 1, auch mit koilozytärem Zytoplasma/Parakeratose → ggf. zytologische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)	IIw	ASC-US
II-g	Zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, die über das Spektrum reaktiver Veränderungen hinausreichen → ggf. zytologische Kontrolle in Abhängigkeit von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)	IIw	AGC endocervical NOS
II-e	Endometriumzellen bei Frauen über 40 Jahren in der zweiten Zyklushälfte → Klinische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund	II/IIw/III	Endometrial cells
III	<b>Unklare bzw. zweifelhafte Befunde</b>	III	
III-p	CIN 2/CIN 3/Plattenepithelkarzinom nicht auszuschließen → Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden, evtl. kurzfristige zytologische Kontrolle nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung	III	ASC-H
III-g	Ausgeprägte Atypien des Drüsenepithels, Adenocarcinoma <i>in situ</i> /invasives Adenokarzinom nicht auszuschließen → Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden	III	AGC endocervical favor neoplastic
III-e	Abnorme endometriale Zellen (insbesondere postmenopausal) → Weiterführende klinische Diagnostik, ggf. mit histologischer Klärung	III	AGC endometrial
III-x	Zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs → Weiterführende Diagnostik (z.B. fraktionierte Abrasio; ggf. additive Methoden/Differentialkolposkopie)	III	AGC favor neoplastic
III D	<b>Dysplasiebefunde mit größerer Regressionsneigung</b>	IIID	
III D1	Zellbild einer leichten Dysplasie analog CIN 1 → Zytologische Kontrolle nach sechs Monaten, bei Persistenz > ein Jahr: ggf. additive Methoden/Differentialkolposkopie	IIID	LSIL
III D2	Zellbild einer mäßigen Dysplasie analog CIN 2 → Zytologische Kontrolle nach drei Monaten, bei Persistenz > sechs Monate: Differentialkolposkopie, ggf. additive Methoden	IIID	HSIL
IV	<b>Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms</b> → Differentialkolposkopie und Therapie	IV	
IV a-p	Zellbild einer schweren Dysplasie/eines Carcinoma <i>in situ</i> analog CIN 3	IVa	HSIL
IV a-g	Zellbild eines Adenocarcinoma <i>in situ</i>	IVa	AIS
IV b-p	Zellbild einer CIN 3, Invasion nicht auszuschließen	IVb	HSIL with features suspicious for invasion
IV b-g	Zellbild eines Adenocarcinoma <i>in situ</i> , Invasion nicht auszuschließen	IVb	AIS with features suspicious for invasion
V	<b>Malignome</b> → Weiterführende Diagnostik mit Histologie und Therapie	V	
V-p	Plattenepithelkarzinom	V	Squamous cell carcinoma
V-g	Endozervikales Adenokarzinom	V	Endocervical adenocarcinoma
V-e	Endometriales Adenokarzinom	V	Endometrial adenocarcinoma
V-x	Andere Malignome, auch unklaren Ursprungs	V	Other malignant neoplasm

### 1.1.2.2 Kolposkopie

Das gynäkologische Untersuchungsverfahren der Kolposkopie ist ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasien. Mithilfe eines Mikroskopes bzw. Kolposkopes lassen sich Portio, Vagina und Vulva in 3,5- bis 15-facher Vergrößerung betrachten und auffällige Areale anschließend direkt durch eine Gewebeprobe histologisch untersuchen. Die Zahlen zur Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchungsmethode variieren stark. In einer Metaanalyse betrug die Sensitivität 96 % und die Spezifität 48 % (Mitchell et al. 1998). Die Kolposkopie als Screeningmethode einzusetzen, ist aufgrund der mäßigen Spezifität nicht empfohlen. Auch gesunde Frauen haben häufig kolposkopisch auffällige Befunde. Diese falsch positiven Befunde führen zu unnötigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Bei unauffälligen Kolposkopiebefunden hingegen besteht ein hoher negativer Vorhersagewert (Kühn 2003; Kühn & Giesecking 2015).

Bei der Kolposkopie wird anfangs nativ und anschließend mit Funktionsproben (Essigprobe und Schiller'sche Jodprobe) die Portiooberfläche auf Niveau-, Farb- und Strukturunterschiede hin untersucht (Kühn & Heinrich 2013). In der nativen Ansicht erscheint das originäre Plattenepithel aufgrund seiner vielen Zellschichten zart rosa, das Zylinderepithel tief rot durch die durchscheinenden Kapillaren in der Tiefe. Wird bei der Essigprobe 3- bis 5-prozentige Essiglösung appliziert, erscheinen zellreiche Areale (Metaplasien oder Dysplasien) weiß. Das dysplastische Epithel hat eine erhöhte Zell- und Kerndichte, nach Hydratation und Anschwellen der Zellen reflektiert das weiße Kolposkoplicht an diesen Stellen. Die essigweiße Reaktion ist umso stärker und schneller je höhergradiger die Dysplasie ist (Lellé & Küppers 2014). Für die Schiller'sche Jodprobe wird Lugol'sche Lösung (eine Iod-Kaliumiodid Lösung) auf die Portio getupft, im gesunden Plattenepithel nehmen die glykogenhaltigen Zellen das Iod auf und zeigen eine tiefbraune Farbe. Metaplastische und dysplastische Zellen enthalten kein oder nur wenig Glykogen, die Färbung bleibt aus, bzw. es zeigen sich gelblich bis ockerfarbene Befunde. Die Beschreibung der kolposkopischen Befunde der Zervix uteri erfolgt nach der Kolposkopie Nomenklatur Rio 2011, die durch die IFCPC alle zehn Jahre aktualisiert wird (Tabelle 4).

Bei der Beschreibung abnormer Befunde in der Kolposkopie werden vor allem die Begriffe „minor changes“ und „major changes“ verwendet. Unter „minor changes“ versteht man die leichtgradigen kolposkopischen Veränderungen wie eine zarte essigweiße Reaktion und feine Mosaikbildung oder Punktierung, die man sowohl bei der CIN 1 als auch bei unspezifischen Entzündungsreaktionen findet. Die höhergradigen kolposkopischen Veränderungen, die „major changes“, beschreiben u.a. eine starke essigweiße Reaktion, ein grobes Mosaik und grobe Punktierung und pathognomonische Zeichen wie das „ridge sign“, „inner border“ oder „donut sign“. Diese Veränderungen findet man bei

höhergradigen Dysplasien wie CIN 2 und CIN 3. Eine Zusammenfassung der kolposkopischen abnormen Befunde wird in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 4: Kolposkopische Nomenklatur der Zervix uteri Rio IFCPC 2011 (Girardi et al. 2012)

<b>Grundsätzliches</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- adäquat / inadäquat (z.B. Entzündung, Blutung, Narben)</li> <li>- Zylinder-Plattenepithel-Grenze (ZPG): vollständig / teilweise / nicht einsehbar</li> <li>- Transformationszone (Typ 1, 2, 3)</li> </ul>
<b>Normale Befunde</b>	<b>Grad 0</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Originäres Plattenepithel (reif, atroph)</li> <li>- Zylinderepithel (Ektopie)</li> <li>- Metaplastisches Plattenepithel (Ovula Nabothii, Drüsenausführungsgänge)</li> <li>- Deziduose in der Schwangerschaft</li> </ul>
<b>Abnorme Befunde</b>	Grundsätzliches	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lokalisation der Läsion (innerhalb oder außerhalb der Transformationszone)</li> <li>- Größe der Läsion (Anzahl der betroffenen Quadranten, Prozent der Zervix)</li> </ul>
	<b>Grad 1</b> „minor changes“	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zartes essigweißes Epithel</li> <li>- zartes Mosaik, zarte Punktierung</li> </ul>
	<b>Grad 2</b> „major changes“	<ul style="list-style-type: none"> <li>- intensiv essigweißes Epithel</li> <li>- grobes Mosaik, grobe Punktierung</li> <li>- prominente Drüsenausführungsgänge</li> <li>- scharfe Grenzen</li> <li>- „inner border sign“, „rigde sign“</li> <li>- Rasche Essigsäurewirkung</li> </ul>
	Nicht spezifisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leukoplakie (Keratose, Hyperkeratose)</li> <li>- Erosion</li> <li>- Lugol'sche Probe (Schiller-Test)</li> </ul>
<b>Verdacht auf Invasion</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atypische Gefäße</li> <li>- Zusätzliche Befunde: auf Berührung blutende Gefäße, unregelmäßige Oberfläche, exophytische Läsion, Nekrose, Ulkus, Tumor</li> </ul>
<b>Verschiedene Befunde</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kongenitale Transformationszone, kongenitale Anomalie</li> <li>- Kondylome, Papillome</li> <li>- Endometriose</li> <li>- Polypen (ektozervikal, endozervikal)</li> <li>- Entzündung</li> <li>- Stenose</li> <li>- Postoperative Veränderung (vernarbte Portion, Scheidenblindsack)</li> </ul>

Tabelle 5: Zusammenfassung abnormer Kolposkopie Befunde [modifiziert nach (Kühn 2003; Kühn & Giesecking 2015)]

<b>Grad</b>	<b>Kolposkopische Zeichen</b>	<b>Klinische Diagnose</b>
Grad 1 „minor changes“	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zartessigweißes Epithel, flach</li> <li>- feines Mosaik</li> <li>- feine Punktierung</li> <li>- dünne Leukoplakie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HPV Infektion</li> <li>- CIN 1</li> <li>- unspezifische Entzündung</li> </ul>
Grad 2 „major changes“	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dichtes essigweißes Epithel, erhaben</li> <li>- grobes Mosaik</li> <li>- grobe Punktierung</li> <li>- dichte Leukoplakie</li> <li>- atypische Gefäße</li> <li>- Erosion</li> <li>- „inner border“ und „ridge sign“</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CIN 2 und CIN 3</li> </ul>

Der Einsatz der Kolposkopie als Routineuntersuchung oder im primären Screening hat sich, wie bereits beschrieben, nicht bewährt. Eine Kolposkopie sollte immer als erweiterte Diagnostik bei bestimmten Indikationen herangezogen und insbesondere mit einer histologischen Sicherung verknüpft werden. Die Indikationen zur Kolposkopie sind folgende (Lellé & Küppers 2014):

#### Kolposkopie aufgrund zytologischer Befunde

- Jede Art von Karzinomverdacht: Pap IV b, Pap V, ggf. Pap III
- Verdacht auf eine höhergradige Dysplasie: Pap III D/HSIL (MN II) oder Pap III D2 (MN III), Pap IV a
- Wiederholter Verdacht auf eine leichtgradige Dysplasie: Pap III D/LSIL (MN II) oder Pap IIID1 (MN III)
- Alle glandulären Atypien
- Unklare Abstriche zusammen mit high-risk HPV-Nachweis: Pap II k (MN II), Pap III
- Wiederholte unklare Abstriche: Pap II k (MN II), Pap III
- Alle auffälligen Abstriche bei Patientinnen unter Immunsuppression (HIV-Infektion, Organtransplantation)

#### Kolposkopie aufgrund anderer Befunde

- Kontaktblutungen
- Persistierender Ausfluss
- Zervixpolypen
- Makroskopisch auffällige Zervix (auch bei unauffälliger Zytologie)
- HIV-Erstdiagnose

### **1.1.2.3 Invasive Verfahren (Probabiopsie und endozervikale Kürettage)**

Zur weiteren Abklärung auffälliger zytologischer und kolposkopischer Befunde wird unter kolposkopischer Sicht am *punctum maximum* der Veränderung mindestens eine Probabiopsie entnommen und histologisch untersucht. Die entnommenen Knipsbiopsien werden nach Färbung mit Hämatoxylin-Eosin (HE-Färbung) in Stufenschnitten aufgearbeitet und bezüglich des Nachweises und Grades einer Dysplasie, einer ggf. vorhandenen Invasion und auch entzündlichen und virusassoziierten Veränderungen hin befundet (AWMF 2014).

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass sich die Treffsicherheit von auffälligen Befunden steigern lässt, je mehr Biopsien entnommen wurden (beispielsweise drei) (Wentzensen et al. 2015; Müller et al. 2016; Kirkup et al. 1980). Dennoch besteht keine generelle Empfehlung zur Entnahme von Mapping-Biopsien, also Biopsien von mehreren Orten der Zervix inklusive unauffälliger Areale, sondern nur zur zielgerichteten Biopsie an kolposkopisch auffälligen Stellen (Kühn & Giesecking 2015). Sollte der zytologische Verdacht einer höhergradigen Dysplasie mit einem unauffälligen kolposkopischen Befund einhergehen, ist eine erweiterte Diagnostik nötig (z.B. endozervikale Kürettage oder HPV-Test), die sogenannten Random-Biopsien können diskutiert werden (Kühn & Giesecking 2015; Pretorius et al. 2012). Ist die Patientin nicht schwanger, ist zudem ein weiteres Verfahren zur Zellgewinnung möglich: die endozervikale Kürettage (ECC). Hier wird eine kleine Ausschabung des Zervikalkanals durchgeführt und das gewonnene Material analog zur Knipsbiopsie histologisch untersucht. Insbesondere bei älteren Frauen mit endozervikal liegender Transformationszone, bei diskrepanten Befunden von Zytologie und Kolposkopie, bei Verdacht auf Vorliegen einer glandulären Atypie und vor jeder destruierender Therapie ist diese Methode indiziert (Kühn & Giesecking 2015; Hillemanns et al. 2004).

### **1.1.2.4 HPV-Test**

Für den HPV-Nachweis kommen in der klinischen Praxis überwiegend zwei Testverfahren zum Einsatz. Zum einen der Hybrid-Capture-2-Test (HC2), eine Signalamplifikationsmethode mit Hybridisierung synthetischer RNA-Sonden von 13 high-risk HPV Typen und 5 low-risk HPV Typen und somit eine Differenzierung von high-risk und low-risk Typen erlaubt. Die andere Nachweismöglichkeit kann durch die PCR (polymerase chain reaction = Polymerasekettenreaktion) erfolgen, bei der durch verschiedene Primer eine genauere Typisierung erfolgen kann. Sowohl die PCR als auch der HC2-Test sind qualitative Verfahren, die eine Aussage zulassen, ob HPV-DNA vorliegt. Die Spezifität des HC2-Tests ist bei gleicher Sensitivität höher als die der PCR. Der HPV-

Nachweis hat im Vergleich zum zytologischen Abstrich zur Detektion höhergradiger Präkanzerosen eine signifikant höhere Sensitivität, aber schlechtere Spezifität (AWMF 2008). Empfohlen wird aktuell ein routinemäßiger HPV-Test als Ergänzung des zytologischen Primärscreenings ab dem 30. Lebensjahr, da vorher die Prävalenz einer HPV-Infektion sehr hoch ist und die diagnostische Wertigkeit somit geringer ist. Mit dem Lebensalter steigt die Spezifität des HPV-Tests (Cuzick et al. 2006). Zudem wird die HPV-Diagnostik zur Verlaufskontrolle nach Therapie einer CIN verwendet sowie bei rezidivierenden, unklaren zytologischen Befunden.

Zusammengefasst werden folgende Indikationen empfohlen (AWMF 2008):

- Als Ergänzung eines zytologischen Primärscreenings ab dem 30. Lebensjahr (Intervall zwei bis fünf Jahre)
- Bei erstmalig auffälliger Zytologie (Pap III oder III D) ohne Anhalt für glanduläre Atypien
- Nach einer invasiven Therapie. HPV-Negativität von mindestens sechs Monaten nach Therapie schließt Residuen nahezu sicher aus. Nach zwölf Monaten erneute Kontrolle von Zytologie und HPV
- Bei auffälligen kolposkopischen Befunden wie z.B. blutende Ektopie oder essigweißem Areal
- Wenn die Portio nicht einsehbar und/oder der Zervixkanal nicht sondierbar ist

Die Entscheidung des weiteren Vorgehens bei auffälliger Zytologie und auffälligem HPV-Abstrich bilden die folgenden Tabellen ab. Tabelle 6 zeigt die weitere Differentialdiagnostik bezogen auf die alte Münchner Nomenklatur II bis 2015 und Tabelle 7 die aktuellen Empfehlungen nach der Münchner Nomenklatur III.

**Tabelle 6:** Differentialdiagnostik nach auffälligem Abstrich (MN II) und/oder HPV Test bis 2015 (Hillemanns et al. 1997; AWMF 2008) Dysplasiesprechstunde = Differentialkolposkopie mit Biopsie eventueller Herdbefunde

Zytologischer Befund	HPV Befund (high-risk)	Zytologische Kontrolle	Weitere Diagnostik
Pap I/II	Negativ	Routineintervall	Keine
	Positiv	12 Monate	- Erneuter HPV-Test - Wenn wieder positiv oder zytologisch auffällig: → <b>Dysplasiesprechstunde</b>
Pap II w	Negativ	12 Monate	- erneuter HPV Test
	Positiv	6 Monate	- Erneuter HPV-Test - Wenn wieder positiv oder zytologisch auffällig: → <b>Dysplasiesprechstunde</b>
Pap III D (erstmalig)	Negativ	6 Monate	- erneuter HPV Test
	Positiv	3-6 Monate	- Erneuter HPV-Test - Wenn wieder positiv oder zytologisch auffällig: → <b>Dysplasiesprechstunde</b>
Pap III D (wiederholt)	Negativ	6 Monate	- erneuter HPV-Test
	Positiv		→ <b>sofortige Vorstellung Dysplasiesprechstunde</b>
Pap III	Unabhängig		→ <b>sofortige Vorstellung Dysplasiesprechstunde</b>
Pap IV a und höher	Unabhängig		→ <b>sofortige Vorstellung Dysplasiesprechstunde</b>

Tabelle 7: Differentialdiagnostik nach auffälligem Abstrich (MN III), aktuelle Empfehlungen (Griesser et al. 2015)

Zytologischer Befund	Zytologische Kontrolle	Weitere Diagnostik
Pap I	Routineintervall	Keine
Pap II-a		- ggf. bei auffälliger Anamnese
Pap II-p und II-g (erstmalig)	12 Monate	
Pap II-p und II-g (wiederholt)	6 Monate	- > 30. LJ: HPV Test - wenn positiv: → <b>Dysplasiesprechstunde</b>
Pap II-e		- Klinische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und Befund
Pap III-p und III-g	Kurzfristig	→ <b>Dysplasiesprechstunde</b>
Pap III-e und III-x		- Weiterführende klinische Diagnostik
Pap III D1	6 Monate	- HPV-Test - bei Persistenz > zwölf Monate → <b>Dysplasiesprechstunde</b> - Nach spätestens zwei Jahren histologische Abklärung durch gezielte Biopsie
Pap III D2	3 Monate	- HPV-Test - bei Persistenz > sechs Monate → <b>Dysplasiesprechstunde</b> - Nach spätestens einem Jahr histologische Abklärung durch gezielte Biopsie
Pap IV a und höher		→ <b>sofortige Vorstellung Dysplasiesprechstunde</b>

### 1.1.3 Therapie

Die Behandlung der zervikalen intraepithelialen Neoplasie erfolgt stadienabhängig und reicht vom beobachtenden Abwarten bis zur Hysterektomie. Die Wahl der Therapie hängt zum einen vom Schweregrad und von der Ausdehnung der CIN ab sowie von der Lebenssituation der Patientin im Hinblick auf Familienplanung und gesundheitliche Beschwerden bzw. Komorbiditäten. Man unterscheidet bei den operativen Maßnahmen zwischen lokal destruierenden, ablativen Verfahren (Laservaporisation, Kryotherapie) und Exzisionsverfahren (Messer-, Laser- oder Schlingenkonisation), die generell bevorzugt werden, da man nur so eine sichere histologische Aufarbeitung erreicht. Die Messerkonisation ist obsolet. Heute ist die Schlingenkonisation LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) bzw. LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) die operative Methode der Wahl bei der CIN (Hillemanns 2008; Riethdorf 1999) und wird im Folgenden näher beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde nur die Schlingenkonisation als operative Methode verwendet, fortan mit dem allgemeinen

Begriff Konisation benannt. Eine Konisation ohne vorherige histologische Sicherung mittels Biopsie unter kolposkopischer Kontrolle ist obsolet (AWMF 2014). Bei der Schlingenkonisation wird unter kolposkopischer Sicht ein Gewebekegel (=Konus) der Portio entnommen. Dieser sollte die Transformationszone enthalten mit dem Ziel, die dysplastischen Areale vollständig zu entfernen. Bei der LEEP wird der Konus mithilfe von Hochfrequenzstrom reseziert bei gleichzeitiger Blutstillung mittels monopolarer Koagulation (Bigrigg et al. 1994). Die Form des Konus ist abhängig vom Alter der Patientin und der Anatomie der Transformationszone. Bei jüngeren Frauen wird ein flacher Konus entfernt, bei älteren Frauen mit eher endozervikal liegender Transformationszone wird ein spitzer Konus entfernt (Lellé & Küppers 2014; Küppers & Reich 2016). Bei einem Verdacht auf endozervikale Ausdehnung der Dysplasie kann als Nachresektion ein zweiter kleiner Konus entnommen werden, anschließend sollte eine endozervikale Kürettage oder ein endozervikales Nachresektat erfolgen, um sicherzustellen, dass alle dysplastischen Zellen entfernt sind (Massad et al. 2013). Die Größe des gewählten Konus ist wichtig, da zum einen alle Areale der zervikalen intraepithelialen Neoplasie entfernt werden müssen, zum anderen aber bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter ein möglichst kleiner Konus entnommen werden soll, da mit der Größe des Konus auch das Risiko späterer Komplikationen wie Frühgeburtlichkeit und Fertilitätseinschränkung durch zervikale Stenosen steigt (Kühn 2010; Noehr et al. 2009; Kyrgiou et al. 2015). Häufig erfolgt eine Kombination aus LEEP, zur Entfernung der hochgradigen Läsion und Laservaporisation, um gerade bei jungen Frauen auch „minor changes“ in der Peripherie gewebeschonend zu destruieren.

Nach erfolgter Differentialkolposkopie mit histologischer Sicherung am *punctum maximum* der Läsion wird folgendes Vorgehen empfohlen (Massad et al. 2013):

CIN 1: zytologisch-kolposkopische Kontrollen im Abstand von sechs Monaten über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten. Bei einer CIN 1 ist die spontane Regressionsrate sehr hoch (s. Kapitel 1.1.1). Erst bei Persistenz der CIN 1 nach zwei Jahren kann eine operative Therapie im Sinne einer Konisation erfolgen, ein weiteres Abwarten ist ebenfalls gerechtfertigt.

CIN 2: zytologisch-kolposkopische Kontrollen im Abstand von sechs Monaten. Bei Persistenz nach zwölf Monaten kann die Konisation empfohlen werden, spätestens nach zwei Jahren gleichbleibendem persistierendem Befund.

CIN 3: eine sofortige operative Therapie ist empfohlen, da die Spontanremissionsrate gering ist und die Gefahr einer Progression mit Übergang in ein invasives Karzinom besteht.

Ausnahmen gelten bei sehr jungen Patientinnen unter 25 Jahren. Da in dieser Altersgruppe eine höhere Rate an Spontanremission beobachtet wurde, kann auch bei einer CIN 2 und CIN 3 ein verlängertes konservatives Vorgehen gerechtfertigt sein (Moscicki et al. 2004). Dieses Vorgehen sollte aktuell noch in Studien erfolgen, um eine sichere Betreuung der Patientinnen zu garantieren. Bei der operativen Entfernung ist die vollständige Entfernung (R0-Resektion) das Ziel. Bei einer R1-Resektion einer CIN 3 kann vorerst abgewartet werden und nach sechs Monaten eine erneute Differentialkolposkopie mit Zytologie und HPV-Diagnostik erfolgen. Bei Persistenz von Zellveränderungen wird eine Re-Konisation empfohlen. In der postoperativen Nachsorge wird die erneute Zytologie mit HPV-Test empfohlen, ein negativer HPV-Test nach sechs Monaten hat einen hohen negativen Prädiktionswert (Jeong et al. 2009; Kreimer et al. 2006).

## **1.2 Bedeutung der Zervixdysplasie in der Schwangerschaft**

In der Schwangerschaft ist ein Zervixkarzinom das am häufigsten diagnostizierte Genitalkarzinom. Die Inzidenz liegt bei 1,5 bis 12 pro 100.000 Schwangerschaften (Wu et al. 2014; Hunter et al. 2008). Etwa 3 % aller neu diagnostizierten Zervixkarzinome betreffen schwangere Patientinnen (McIntyre-Seltman & Lesnock 2008). Die Inzidenz der schwergradigen intraepithelialen Neoplasien liegt in der Allgemeinbevölkerung bei circa 1 % (s. Abschnitt 1.1), in der Schwangerschaft ist der Anteil mindestens genauso hoch. In der Literatur findet man Angaben von 3 bis 7 % aller Schwangeren, die einen auffälligen zytologischen Abstrich haben und diesbezüglich intensiver betreut werden müssen (Amant et al. 2010; Al-Halal et al. 2013; Palle et al. 2000; Baldauf et al. 1995; Khaengkhor et al. 2011).

### **1.2.1 Physiologische Veränderung an der Zervix in der Schwangerschaft**

Während der Schwangerschaft kommt es unter Hormoneinfluss an der Portio uteri zu typischen Veränderungen, die bei der Beurteilung einer auffälligen Zytologie in der Kolposkopie zu berücksichtigen sind. Der steigende Östrogen- und Progesteronspiegel führt zu einer Hypertrophie und Hyperplasie des zervikalen Epithels sowie zu einer Ektropierung, also einer Verlagerung der Transformationszone auf die Ektozervix. Zudem kommt es zu einer verstärkten Vaskularisation mit möglicher livider Verfärbung, einer gesteigerten Vulnerabilität und durch die Schleimhautproliferation zu einer vermehrten Schleimproduktion. Die Portio ist häufig ödematös geschwollen, ebenso die Vaginalschleimhaut, was eine SpekulumEinstellung häufig erschwert (Kühn & Heinrich 2013; Scheungraber 2015). Eine Dezidualisierung der Stromazellen führt zu weiteren typischen Veränderungen an der Zervix. Gestagenbedingt schwellen die Zellen an, zeigen

sich morphologisch sehr variabel und haben meist einen vergrößerten Nukleus, sodass auch die mikroskopische Beurteilung schwierig ist und häufig zu falsch positiven Befunden in der Zytologie führt. Makroskopisch können sich geringgradig essigweiße Verfärbungen bis hin zu Plaque-ähnlichen Auflagerungen darstellen (McIntyre-Seltman & Lesnock 2008; Hunter et al. 2008). Die typischen Zeichen einer höhergradigen CIN wie eine starke Essigreaktion, ein grobes Mosaik und grobe Punktierung oder Gefäßatypien liegen bei Normalbefunden nicht vor. Die Deziduosis wird in der Kolposkopie-Nomenklatur als Normalbefund bezeichnet. Allerdings erfordert das Erkennen solcher Veränderungen einen erfahrenen Untersucher, um eine Überbewertung des kolposkopischen Befundes zu vermeiden (Economos et al. 1993; Michael & Esfahani 1997; Kühn & Heinrich 2013; Baldauf et al. 1995).

In der Schwangerschaft kommt es aufgrund der hormonellen Veränderung darüber hinaus häufiger zu Entzündungen der Zervix und der Vagina. Auch dies ist in der Befundung zu berücksichtigen. Die Essigprobe und die Schiller'sche Jodprobe fallen typischerweise stärker aus und dysplastische Areale können erhaben, gar polypös wirken (Scheungraber 2015).

Zusammenfassend ist die Kolposkopie hinsichtlich des Vorliegens einer Dysplasie bei schwangeren Patientinnen durch die ödematöse Schwellung und die aufgetriebene Zervix mit häufig livider Verfärbung, der vermehrten Schleimproduktion, der dezidualen Umwandlung des Stromas und den häufigeren inflammatorischen Komponenten schwer zu beurteilen. Es kann zu einer Fehl- oder Überinterpretation der Befunde kommen. Die Verlagerung der Transformationszone auf die Ektozervix erleichtert hingegen die kolposkopische Einstellung bei den meisten Schwangeren (Baldauf et al. 1995).

### **1.2.2 Schwangerschaftsvorsorge und aktuelle Empfehlungen bei Zervixdysplasie**

Während einer Schwangerschaft ist eine regelmäßige gynäkologische Vorstellung in den sogenannten Mutterschaftsrichtlinien empfohlen. Neben den pränatalen Routineuntersuchungen erfolgt in der Frühschwangerschaft eine eingehende gynäkologische Untersuchung inklusive der Abnahme eines zytologischen Abstrichs (Gemeinsamer Bundesausschuss 2016). Dadurch erhalten auch Frauen, die nicht regelmäßig an der Krebsvorsorge teilnehmen, in der Schwangerschaft einen Krebsabstrich. Bei auffälligen Befunden wird die Überweisung an eine spezielle Dysplasiesprechstunde oder zertifizierte Dysplasieeinheit empfohlen, denn aufgrund der physiologischen Veränderungen bedarf es einer kolposkopischen Expertise, um Fehlinterpretationen zu vermeiden und eine systematische Betreuung zu garantieren. Das vorrangige Ziel in der Betreuung dieser Risikoschwangeren besteht darin, die Patientin je nach Befund optimal zu begleiten. Im Fall eines invasiven Karzinoms ist eine

interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig und wie bei den Präkanzerosen eine regelmäßige Überwachung und genaue Aufklärung der Patientin obligat.

Die Zytologie hat in der Schwangerschaft einen vergleichbaren Stellenwert wie außerhalb der Schwangerschaft. Wichtig ist, dass der beurteilende Zytologe Kenntnis über die Schwangerschaft hat, um die physiologischen Veränderungen richtig zu interpretieren (AWMF 2014).

Die Abklärung auffälliger Befunde in der Schwangerschaft unterscheidet sich nicht von der von Nichtschwangeren (Kühn & Giesecking 2015), das heißt, dass die Indikation zur Kolposkopie identisch ist, jedoch bei Schwangeren auch bei einem Abstrich der Gruppe IIID bzw. IIID1 oder IIID2 eine sofortige Abklärung angestrebt wird (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Empfehlungen zur Abklärung auffälliger zytologischer Befunde in der Schwangerschaft (Griesser et al. 2015)

<b>Pap-Abstrich</b>	<b>Empfehlung</b>
III D1	- zytologische Kontrolle nach drei bis sechs Monaten
III D2	- frühzeitige Vorstellung zur Kolposkopie - ggf. Biopsie zur histologischen Sicherung bei diskrepanten Befunden
III p, g, e	- sofortige zytologische Kontrolle - Vorstellung zur Kolposkopie , HPV Test
IV a-p, g und IV b	- frühzeitige Vorstellung zur Kolposkopie - ggf. Biopsie zur histologischen Sicherung
V	- Kolposkopie und histologische Sicherung

Besteht in der Kolposkopie der Verdacht einer höhergradigen CIN ist die Probebiopsie an den verdächtigen Stellen auch in der Schwangerschaft möglich. In den Empfehlungen der AG-CPC wird hierfür die 16. bis 20 SSW als bester Zeitpunkt angegeben, da dann die Einsehbarkeit der Transformationszone nach Ektropierung bereits gegeben und das Abort- und Blutungsrisiko gering ist (Kühn & Giesecking 2015). Jedoch ist zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft eine Biopsie möglich und sollte zum Ausschluss eines invasiven Karzinoms bei kolposkopischen Auffälligkeiten auch durchgeführt werden. Das Risiko schwerer Blutungen nach Biopsie wird in der Literatur mit 1 bis 3 % angegeben, ernstere Komplikationen wie vorzeitige Wehen, Abort, Frühgeburt oder vorzeitiger Blasensprung werden nicht mit der Knipsbiopsie in Verbindung gebracht (Scheungraber 2015; Baldauf et al. 1995; Kühn & Giesecking 2015; Gonçalves et al. 2009). Die Sensitivität der Probeexzision in der Schwangerschaft wird mit 83,7 % angegeben, die Spezifität mit 95,9 % (Gonçalves et al. 2009; Baldauf et al. 1995). Die endozervikale Kürettage sowie ein tiefer endozervikaler Abstrich sind in der Schwangerschaft kontraindiziert, da das Risiko des vorzeitigen Blasensprungs erhöht ist (Hunter et al. 2008).

Die Konisation während der Schwangerschaft wird heute nur nach strenger Indikationsstellung durchgeführt und ist nicht mehr Teil des diagnostischen und therapeutischen Spektrums der Dysplasien in der Schwangerschaft. Die Indikation besteht allein bei dringendem kolposkopischen Verdacht auf ein invasives Geschehen und negativen Probebiopsien zur Diagnosesicherung eines invasiven Karzinoms und ggf. therapeutischer Exzision eines mikroinvasiven Karzinoms. Bei bereits histologisch gesichertem Mikrokarzinom durch eine Knipsbiopsie kann bei guter kolposkopischer Beurteilbarkeit und Compliance der Patientin auch auf eine Konisation *in graviditate* verzichtet und stattdessen auf engmaschige Kontrollen gesetzt werden (Hunter et al. 2008; AWMF 2014).

Früher wurden die schweren Dysplasien in der Schwangerschaft häufig mittels Konisation therapiert, jedoch ist die erhöhte Rate an Schwangerschaftskomplikationen wie vorzeitiger Blasensprung, verstärkte Blutungen und die konsekutive Frühgeburtlichkeit beträchtlich. Im ersten und zweiten Trimenon liegt die Blutungsrate bei 5 %, im dritten Trimenon bereits bei 10 %; die Abortrate wird mit 25 % angegeben, die Frühgeburtlichkeit mit 12 %; zu Infektionen kommt es bei 2 %. Ähnlich wie bei der Probebiopsie wird das 2. Trimenon als günstigster Zeitpunkt für eine Konisation angegeben, da hier die Komplikationsrate am geringsten zu sein scheint (Gonçalves et al. 2009; AWMF 2014; Kyrgiou et al. 2006; Robinson et al. 1997).

Da in der Schwangerschaft so schonend wie möglich operiert und nur ein möglichst kleiner Konus entfernt wird, ist die Rate der *Non-in-sano* Konisationen deutlich erhöht und eine Nachresektion muss in vielen Fällen auch postpartal erfolgen (Robinson et al. 1997). Dies ist ein weiterer Grund, warum die Konisation in der Schwangerschaft obsolet ist.

Die aktuellen Empfehlungen zum Management von auffälligen Abstrichen in der Schwangerschaft stellt die Differentialkolposkopie mit möglicher Probebiopsieentnahme an oberste Stelle. Sofern ein invasives Geschehen ausgeschlossen werden kann, ist ein konservatives Vorgehen mit regelmäßigen zytologischen und kolposkopischen Kontrollen während der Schwangerschaft empfohlen. Die Kontrollen sollten während der Schwangerschaft alle acht bis zwölf Wochen erfolgen und die Befunde acht Wochen postpartal erneut reevaluiert werden (Kühn & Giesecking 2015; Wright et al. 2007; Gonçalves et al. 2009; Massad et al. 2013). Eine Übersicht gibt Tabelle 9.

Tabelle 9: Empfehlungen zum Management bei Präneoplasien in der Schwangerschaft

CIN 1	Ausschluss einer hochgradigen Dysplasie oder eines invasiven Karzinoms – Keine weitere Überwachung in der Schwangerschaft indiziert ➔ Kontrolle acht Wochen postpartal
CIN 2+	Ausschluss eines invasiven Karzinoms – Kontrolluntersuchungen alle acht bis zwölf Wochen – keine operative Therapie während der Schwangerschaft – erneute Biopsie nur bei zytologischem oder kolposkopischem V.a. Progression ➔ Kontrolle acht Wochen postpartal
V.a. CA	Histologische Sicherung durch Exzision notwendig z.B. kleine elektrische Schlingenexzision
CA	Interdisziplinäre leitliniengerechte Behandlung

Die Literatur kommt bei den Progressions-, Persistenz- und Regressionsraten der zervikalen intraepithelialen Neoplasien bei schwangeren Patientinnen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Eine Auswahl relevanter Studien mit den erhobenen Daten zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Überblick über Regression-, Persistenz- und Progressionsraten von zervikalen intraepithelialen Neoplasien in der Schwangerschaft in der Literatur. (Coppola et al. 1997; Yost et al. 1999; Ackermann et al. 2006; Serati et al. 2008; Kärrberg et al. 2013; Mailath-Pokorny et al. 2016)

Autor, Jahr	CIN (n)	Regression (%)	Persistenz (%)	Progression (%)
Coppola et al. 1997	CIS (26)	12	80	8
Yost et al. 1999	CIN 3 (71)	70	30	0
Ackermann et al. 2006	CIS (76)	34.2	63.1	2.4
Serati et al. 2008	CIN 2-3 (36)	47.3	52.7	0
Kärrberg et al. 2013	CIN 1-3 (163)	33.1	54.6	12.3
Mailath-Pokorny et al. 2016	CIN 3 (27)	37	63	0

Die Regressionsrate von in der Schwangerschaft diagnostizierten Dysplasien schwankt in Studien zwischen 10 und 70 %, auch eine komplette Remission wird beschrieben. Mit 25 bis 80 % werden persistierende Befunde angegeben und die Progressionszahlen variieren ähnlich breit zwischen null und 30 %. Dies unterstreicht die Bedeutung einer postpartalen Kontrolle und eventuell folgender Therapie (Van Calsteren et al. 2005).

Eine spontane Entbindung ist bei Patientinnen mit zervikaler intraepithelialer Neoplasie nicht kontraindiziert und wird aufgrund immunologischer Reaktionen in der Literatur sogar als förderlich für die spontane Regression im Wochenbett diskutiert (Gonçalves et al. 2009; AWMF 2014). Andere Studien zeigen keinen Unterschied zwischen Spontanentbindung und Kaiserschnittentbindung in Regressions- und Progressionszahlen (Yost et al. 1999). Eine andere Erklärung für hohe Regressionsraten im Wochenbett liefert die gute Wundheilung nach spontaner Entbindung und entstandenen Geburtsverletzungen oder Schürfungen (Vlahos et al. 2002).

Patientinnen mit einem Mikrokarzinom können nach erfolgter Konisation *in graviditate* und R0-Resektion ebenfalls spontan entbinden, bei R1-Resektion oder nicht erfolgter Konisation ist die primäre Sectio caesarea als Geburtsmodus empfohlen. Ebenso sollten Patientinnen mit invasivem Zervixkarzinom nicht spontan entbinden, sondern eine Schnittentbindung mit anschließender stadiengerechter operativer Therapie erhalten (AWMF 2014).

### **1.3 Ziel der Arbeit**

Das expektative Vorgehen bei der Diagnose einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie während der Schwangerschaft ist die aktuelle Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Die Betreuung dieser Patientinnen erfordert eine individuelle Risikoabschätzung und konstante Betreuung durch den behandelnden Arzt während der Schwangerschaft, um einen Übergang in ein invasives Karzinom nicht zu übersehen und die Gesundheit von Mutter und Kind nicht zu gefährden. Daher ist die Betreuung der Schwangeren in einer Dysplasieeinheit empfohlen.

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv alle schwangeren Patientinnen mit zervikaler intraepithelialer Neoplasie untersucht, die sich in den Jahren 2010 bis Mitte 2016 in der Dysplasieeinheit der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Düsseldorf vorgestellt haben. Miterfasst wurden Zervixzytologie, HPV-Status, Kolposkopiebefund sowie wenn vorhanden Histologie während und nach der Schwangerschaft, Geburtsmodus, Nikotinkonsum und der postpartale Verlauf (Zytologie, Histologie, Operation).

In diesem Kollektiv wurden insbesondere die Regressions-, Remissions-, Persistenz- und Progressionsraten der Zervixdysplasien nach der Schwangerschaft untersucht und mit der aktuellen Literatur verglichen. Zudem wurden die Daten auf eine mögliche Korrelation zum Geburtsmodus hin untersucht. Auch eine Analyse der Altersgruppen hinsichtlich der Regressions- und Progressionsrate wurde durchgeführt.

Die ausgewerteten Daten sollen, ergänzt durch die aktuelle Literatur, das konservative Therapiemanagement bei schwangeren Patientinnen mit zervikalen intraepithelialen Neoplasien unterstützen und die Sicherheit dieses Vorgehens stärken.

## **2. Methodik**

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Kohortenstudie geplant und durch die Ethikkommission (Studiennummer 4871) der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf genehmigt.

### **2.1 Literaturrecherche**

Die elektronische Literatursuche wurde mithilfe von PubMed und der Cochrane Library durchgeführt. Neben der gezielten Recherche einzelner Studien wurden unter anderem die Begriffe „cervical dysplasia“, „cervical intraepithelial neoplasia“, „cervical carcinoma *in situ*“, „cervical cancer“, „HPV“, „pap smear“, „pregnancy“, „regression“, „persistence“, „progression“, „mode of delivery“ kombiniert und genutzt. Die eingesetzten Bücher stammen aus eigenem Besitz oder aus der Bibliothek der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Düsseldorf. Darüber hinaus wurden die Internetpräsenzen des Gemeinsamen Bundesausschusses ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)), des Robert-Koch-Instituts ([www.rki.de](http://www.rki.de)), des AWMF Leitlinienportals ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)) und der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. ([www.ag-cpc.de](http://www.ag-cpc.de)) herangezogen.

### **2.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien**

Die Auswahl der Patientinnen erfolgte nach Durchsicht des Patientenkalenders der Dysplasiesprechstunde der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf (Univ.-Prof. Dr. med. Tanja Fehm), sowie mithilfe der Datenbank des Zytopathologischen Instituts der Universität Düsseldorf (Leitung bis 2015: Prof. Dr. med. Stefan Biesterfeld, seit 2015 Dr. (UA) Natalia Pomjanski). Es wurden alle Patientinnen, die sich während einer Schwangerschaft mit einem auffälligen Befund des zervikalen Abstrichs vorstellten erfasst und anhand der Papier-Akte sowie der elektronischen Akte für den Einschluss in die Studie hin geprüft. In der Universitätsklinik Düsseldorf wird das Krankenhausinformationssystem (KIS) „medico“ der Firma Siemens verwendet. Darin werden sowohl der Patientenkalender und die elektronische Akte verwaltet, als auch die elektronische Aktensuche im Archiv durchgeführt.

In die Studie eingeschlossen wurden schwangere Patientinnen, die aufgrund eines pathologischen Zervixabstrichs vom niedergelassenen Gynäkologen an die Dysplasieeinheit der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Düsseldorf zur Mitbeurteilung überwiesen wurden. Die Dysplasieeinheit führte die Kolposkopie, ggf. eine erneute Abnahme des Pap-Abstriches sowie bei Bedarf eine noch fehlende HPV-Bestimmung durch. In die Studie aufgenommen wurden diejenigen mit einem Pap-Abstrich der Gruppe III D (III D1 oder III D2 nach MNIII) oder IV a, die außerdem kolposkopisch eine „minor“ oder „major change lesion“ aufzeigten und/oder in der durchgeführten Probenbiopsie eine zervikale intraepitheliale Dysplasie oder ein

Carcinoma *in situ* zeigten. Insgesamt wurden 200 Patientinnen als für die Studie geeignet identifiziert. Aufgrund teils ausbleibender Rückmeldungen der Patientinnen und unvollständiger oder fehlender postpartaler Verläufe wurden letztlich 103 Patientinnen eingeschlossen.

Eine Patientin mit Mikrokarzinom und eine Patientin mit invasivem Karzinom während der Schwangerschaft werden in der vorliegenden Arbeit ausführlicher beschrieben.

### **2.3 Datenauswertung**

Retrospektiv wurden die Krankenakten der Patientinnen ausgewertet und die Daten entsprechend des Studienprotokolls pseudonymisiert.

In den meisten Fällen erfolgte die prä- und postpartale Untersuchung in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf, die Unterlagen befanden sich in der Patientenakte. In einigen Fällen kam es nicht zu einer postpartalen Vorstellung in der Frauenklinik Uniklinik Düsseldorf. Diese Patientinnen wurden angeschrieben und über die Studie informiert. Das Anschreiben, die Einwilligungserklärung zum Datenschutz und ein entsprechender Fragebogen wurden per Post verschickt (s. Anhang).

Folgende Informationen wurden erhoben:

- Alter der Patientin bei Entbindung
- Schwangerschaftsanamnese (Gravida/Para)
- Nikotinkonsum (positiv = Raucherin oder in der Schwangerschaft aufgehört, negativ = Nichtraucherin)
- Schwangerschaftsalter bei Erstvorstellung in der Dysplasieeinheit
- Letzter Pap-Abstrich (älter als zwei Jahre, jünger als zwei Jahre, auffällig vor der Schwangerschaft)
- Zytologie auf Überweisung
- HPV-Status
- Kolposkopiebefund („minor/major change lesion“)
- Wenn vorhanden: Histologie der Probenentnahme (PE) in der Schwangerschaft mit jeweiliger Schwangerschaftswoche (SSW)
- Geburtsmodus (Spontangeburt inklusive vaginal operative Entbindung; Kaiserschnitt geplant (primäre Sectio); Kaiserschnitt mit Wehen (sekundäre Sectio)
- Zytologie postpartal
- HPV postpartal
- Kolposkopie postpartal („minor/major change lesion“)
- Histologie der PE postpartal
- Histologie der Konisation postpartal
- Einschätzung: Regression, Remission, Persistenz, Progression

## 2.4 Untersuchung und Material

Die Untersuchung der Patientin fand im Rahmen der Sprechstunde der von der DKG zertifizierten Dysplasieeinheit (Leitung: Prof. Dr. med. Monika Hampf) der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf statt. Die Untersuchung wurde von Fachärzten der Gynäkologie und Geburtshilfe, eingearbeitet in die Dysplasiesprechstunde und mit Kolposkopiediplom, durchgeführt.

Bei der Erstvorstellung wurde in der SpekulumEinstellung für Patientinnen ohne bekannten HPV-Status eine HPV-Bestimmung durchgeführt. Bei den Kontrolluntersuchungen wurde für einen erneuten Pap-Abstrich jeweils mit einem Watteträger von der Portiooberfläche und vorsichtig vom Eingang des Zervikalkanals ein Abstrich entnommen. Dieser wurde im Institut für Zytopathologie der Uniklinik Düsseldorf ausgewertet. Bis 2015 wurde dabei die Münchner Nomenklatur II angewendet, anschließend die Münchner Nomenklatur III. Die HPV-Bestimmung erfolgt durch das Labor der Frauenklinik mithilfe des Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test® von Qiagen® (Hilden), der eine Infektion mit 13 high-risk HPV Typen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) und 5 low-risk HPV-Typen (6, 11, 42, 43 und 44) nachweist und die Aussage „positiv“ oder „negativ“ für high-risk und low-risk HPV macht. Eine weitere Typisierung findet nicht statt.

Die Differentialkolposkopie wurde anschließend mit dem Kolposkop *KSK 150 FC* von der Firma Carl Zeiss durchgeführt. Für die Funktionskolposkopie wurde fünfprozentige Essiglösung verwendet. Die Befunde wurden gemäß der kolposkopischen Nomenklatur der Zervix uteri Rio IFCPC 2011 erstellt, abnorme Befunde nach Grad 1 („minor lesion“) oder Grad 2 („major-lesion“) klassifiziert. Im Falle einer Probenentnahme wurde an auffälliger Stelle eine Knipsbiopsie entnommen und in Formalaldehyd dem Institut für Pathologie der Uniklinik Düsseldorf (bis 2014: Univ.-Prof. Dr. med. Helmut Erich Gabbert, seit 2014: Univ.-Prof. Dr. Irene Esposito) zur Beurteilung übergeben. Die Befundung der Histopathologie erfolgte nach der WHO-Klassifikation.

Präpartal wurden die Patientinnen meist alle 8 Wochen wieder zur erneuten Kolposkopie und Pap-Abstrichentnahme einbestellt. Eine weitere Probenentnahme wäre lediglich im Falle eines Progressionsverdachts indiziert gewesen, dazu kam es aber bei keinem der beschriebenen Fälle.

Für die postpartale Kontrolle wurden die Patientinnen gebeten, sich acht Wochen nach Geburt wieder vorzustellen. In der Klinik wurde dann erneut ein Pap-Abstrich entnommen und der HPV-Status bestimmt. Es erfolgte die Kolposkopie mit anschließender Probenentnahme am *punctum maximum*. Bei Persistenz einer hochgradigen Dysplasie wurde die Indikation zur Operation (LEEP mit Laservaporisation) gestellt. Dieser Eingriff

erfolgt vorwiegend ambulant. Die histologische Aufarbeitung übernahm das Institut für Pathologie der Universitätsklinik Düsseldorf.

Abschließend stand auf Basis der Befunde die Einschätzung, ob es sich um eine Regression, Remission, Persistenz oder Progression handelt.

Regression (Rückbildung des Befundes):

Als Rückbildung des Befundes wurden die Fälle eingestuft, die in der postpartalen Kontrolle einen im Vergleich zur Kontrolle während der Schwangerschaft rückläufigen Befund hatten, in Bezug auf den zytologischen Abstrich, den HPV-Status und/oder die Histologie der Probenentnahme postpartal oder der Histologie der erfolgten Konisation. Hierzu zählten Patientinnen, die zum Beispiel eine CIN 3 in der PE in der Schwangerschaft hatten und in der postpartalen Histologie nur noch eine CIN 1.

Remission (Ausheilung des Befundes):

Patientinnen, bei denen ein unauffälliger zytologischer postpartaler Abstrich und/oder ein negativer HPV-Status vorlag und/oder in der entnommenen Knipsbiopsie keine Dysplasien nachgewiesen werden konnten, wurden als Remission gewertet.

Persistenz (Fortbestehen des Befundes):

Der zytologische und klinische Befund sowie die histologischen Ergebnisse während und nach der Schwangerschaft sind unverändert.

Progression (Verschlechterung des Befundes):

Vor allem der Übergang in ein invasives Karzinom wird als Progress gewertet. Aber auch ein schlechteres histologisches Ergebnis in der postpartalen Untersuchung als klinisch zu erwarten war, wurde in diese Gruppe einbezogen. Zum Beispiel Patientinnen mit kolposkopischen „minor-lesions“, die keine PE in der Schwangerschaft bekamen und in der postpartalen PE und Operationshistologie eine CIN 3 aufwiesen, wurden als progredient eingestuft.

## **2.5 Statistik**

Die pseudonymisierten Daten wurden in Microsoft Excel 2010 erfasst und weiter verarbeitet. Hauptsächlich handelt es sich um eine deskriptive Auswertung der Ergebnisse mit Mittelwert und Prozentzahlen. Als interferenzstatistisches Verfahren wurde der Chi-Quadrat-Pearson Test angewendet zur Überprüfung einer möglichen Korrelation bzw. Vergleich zweier Verteilungen. Ein Signifikanzniveau von 5% wurde zugrunde gelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientinnenkollektiv

##### 3.1.1 Anamnese

In die Datenauswertung wurden insgesamt 103 Patientinnen und deren Verläufe prä- und postpartal einbezogen. Das Durchschnittsalter lag bei 30,86 Jahren (19-43 Jahre) (Abbildung 3).

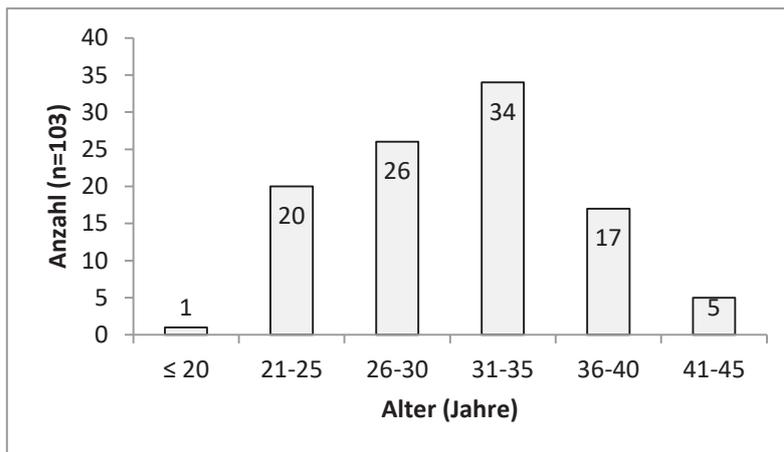


Abb. 3: Altersverteilung

Ein regelmäßiger Pap-Abstrich, also ein Abstrich aus den zwei Jahren vor Eintritt der Schwangerschaft, lag für 91 Patientinnen (88,35 %) vor. Bei 27 Frauen (26,21 %) gab es bereits vor der Schwangerschaft eine Auffälligkeit. Bei 11 Patientinnen (10,68 %) lag der letzte Pap-Abstrich länger als zwei Jahre zurück, bei einer Patientin (0,97 %) war dieser bereits auffällig. Eine Patientin (0,97 %) hat in der Schwangerschaft erstmalig einen Krebsvorsorgeabstrich vornehmen lassen (Abbildung 4).

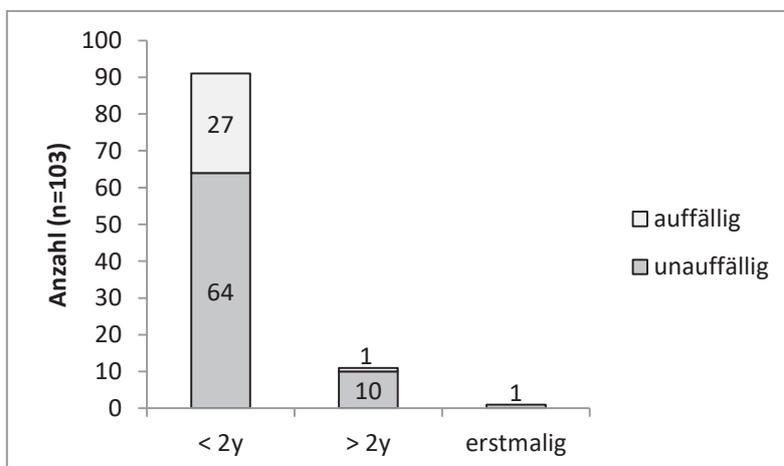


Abb. 4: Anamnese der letzten Krebsvorsorge

Den Risikofaktor Nikotin gaben 38 Patientinnen (36,89 %) an, 65 Patientinnen (63,11 %) waren nach eigenen Angaben Nichtraucher (Abbildung 5).

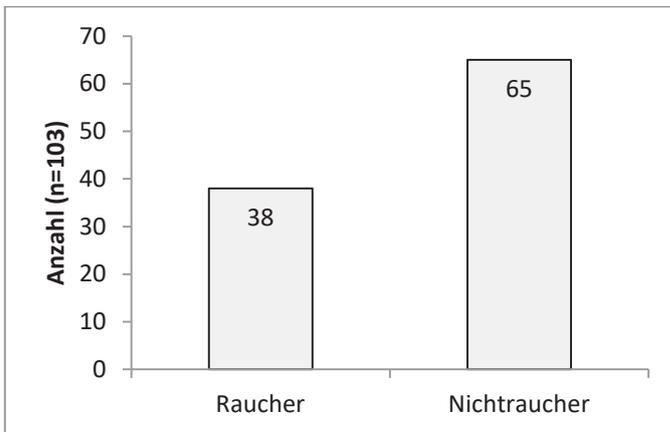


Abb. 5: Verteilung der Raucher und Nichtraucher.

### 3.1.2 Schwangerschaftsanamnese und Geburtsmodus

Im Kollektiv waren 49 Erstgebärende (47,57 %), von denen fünf Patientinnen (4,85 %) in der Vergangenheit einen oder mehrere Aborte oder Schwangerschaftsabbrüche hatten. Es gab 30 Zweitgebärende (29,13 %), ebenfalls fünf aus dieser Gruppe (4,85 %) hatten ein oder mehrere Aborte oder Schwangerschaftsabbrüche. 24 Patientinnen (23,3 %) hatten bereits mehr als zwei Kinder geboren.

Der Geburtsmodus war bei 76 Patientinnen (73,79 %) eine vaginale Entbindung (Spontanpartus und vaginal operative Entbindung mit Saugglocke oder Forceps). Bei 27 Patientinnen (26,21 %) wurde ein Kaiserschnitt (Sectio caesarea) durchgeführt (Abbildung 6).

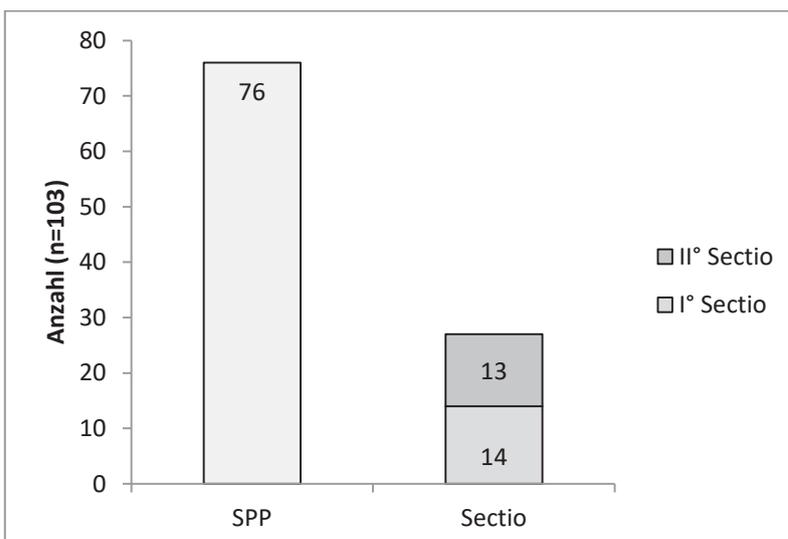


Abb. 6: Verteilung des Geburtsmodus

Eine primäre Sectio wurde bei vierzehn Patientinnen (13,59 %) geplant. Die Indikationen waren bei sieben Patientinnen ein Kaiserschnitt in der Anamnese (Re-Sectio), vier Sectiones bei kindlicher Beckenendlage, zwei Patientinnen wünschten sich diesen Geburtsmodus aus persönlichen Gründen. Bei einer Patientin wurde die Indikation zur Sectio bei detektiertem Mikrokarzinom der Portio in der Schwangerschaft gestellt. 13 Patientinnen (12,62 %) erhielten eine sekundäre Sectio (Indikationen meist Geburtsstillstand oder pathologisches CTG).

### 3.2 Zytologie, HPV, Kolposkopie und Histologie präpartal

Die zytologischen Abstriche, mit denen sich die Patientinnen in der Dysplasieeinheit vorstellten, sind in Abbildung 7 dargestellt. Von den 43 Patientinnen (41,75 %) mit einem Abstrich der Gruppe III D wurden vier Abstriche nach der neuen Münchner Nomenklatur III klassifiziert (1 x III D1 und 3 x III D2). Fünf von den insgesamt 57 Patientinnen (55,34 %) mit einem Abstrich der Gruppe IV a, fielen in die neue Klassifikation der MN III und wurden als Gruppe IV a-p eingestuft. Jeweils eine Patientin der Studie hatte einen Abstrich der Gruppe IV b bzw. V (jeweils 0,97 %). Eine Patientin (0,97 %) erhielt eine externe Probenbiopsie mit dem histologischen Nachweis einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN 2) und wurde in die Studie aufgenommen. Ihr zervixzytologischer Abstrich ergab einen Befund der Gruppe II-p nach MNIII.

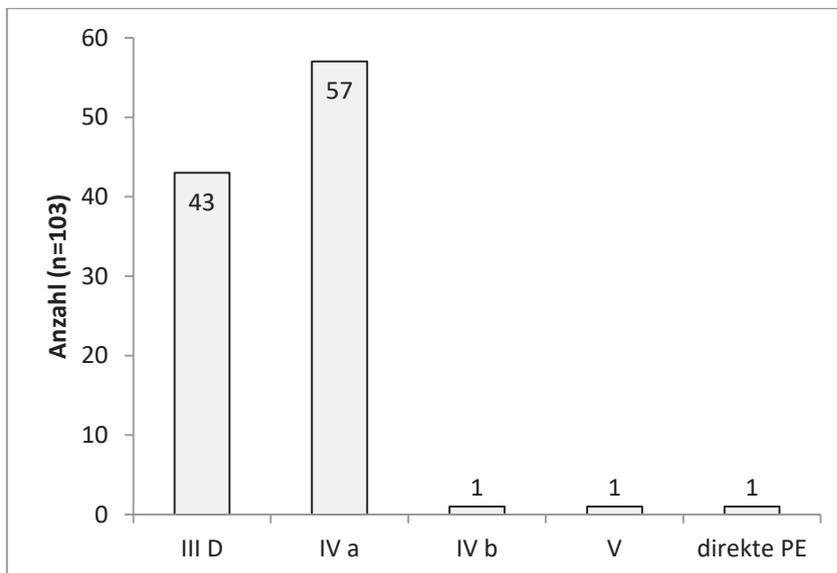
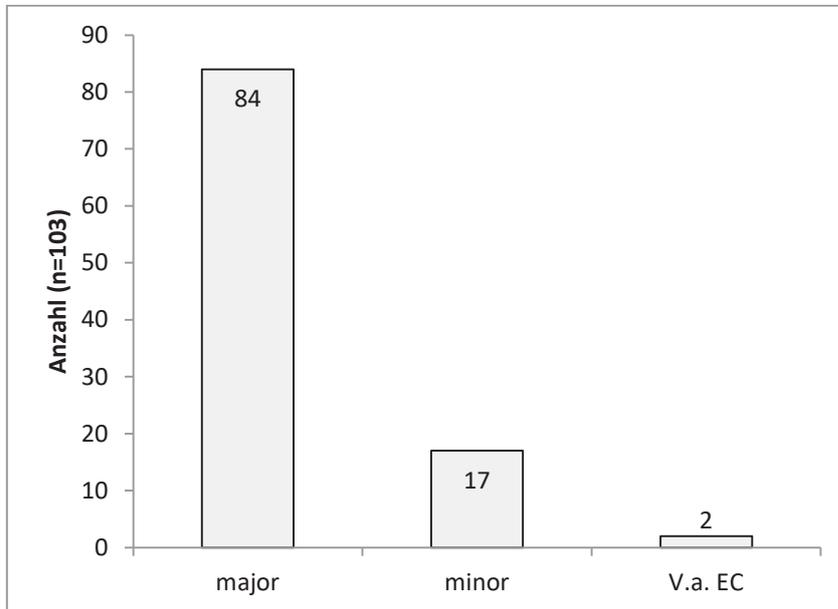


Abb. 7: Zervixzytologische Abstriche bei Überweisung

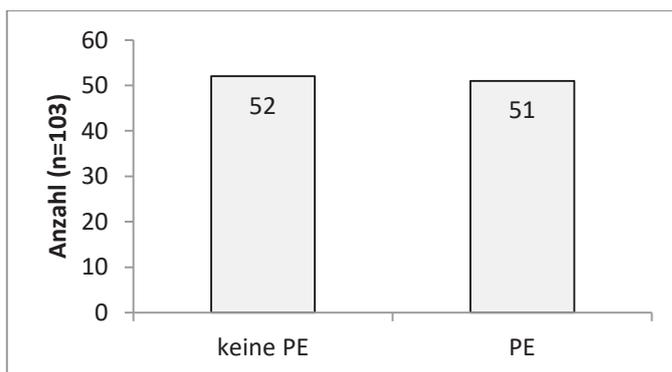
Nahezu alle Patientinnen hatten einen positiven high-risk HPV-Status. Bei einer Patientin lag in der ersten Abnahme ein negativer Befund vor, im Verlauf war dieser aber ebenfalls positiv, sodass von einem Probenfehler ausgegangen werden muss.

In der kolposkopischen Einschätzung lag bei 17 Patientinnen (16,5 %) ein abnormer Befund Grad 1 als sogenannte „minor change“ Läsion vor. Bei 84 Patientinnen (81,55 %) wurden die kolposkopischen Befunde als Grad 2 „major change“ Läsion eingestuft. Bei zwei Patientinnen (1,94 %) wurde der Verdacht auf eine endozervikalen Läsion festgestellt (Abbildung 8).



**Abb. 8:** Kolposkopiebefunde während der Schwangerschaft. („major“ = abnormer Befund Grad 2, „minor“ = abnormer Befund Grad 1 nach der kolposkopischen Nomenklatur der Zervix uteri Rio IFCPC 2011. „V.a. EC“ = endozervikale Läsion vermutet).

Insgesamt hat rund die Hälfte aller Patientinnen (51 von 103, 49,51 %) eine histologische Sicherung mittels Knipsbiopsie von auffälligen Arealen der Portio erhalten (Abbildung 9). Die Probenentnahme fand durchschnittlich in der 17,45. SSW (6. bis 29. SSW) statt.



**Abb. 9:** Probenentnahme (PE) in der Schwangerschaft

Bei 36 Patientinnen (70,59 %) zeigte sich histologisch eine CIN 3, vier Patientinnen (7,84 %) hatten eine CIN 2 und fünf Patientinnen (9,8 %) ein Carcinoma *in situ*. Bei einer

Patientin (1,96 %) zeigte sich histologisch eine CIN 1 und eine Patientin (1,96 %) hatte bereits ein Mikrokarzinom in der histologischen Aufarbeitung. Dieser Fall wird ausführlich im Kapitel Sonderfälle beschrieben. Vier Patientinnen (7,84 %) hatten in der Probenentnahme ein unauffälliges histologisches Ergebnis (Abbildung 10).

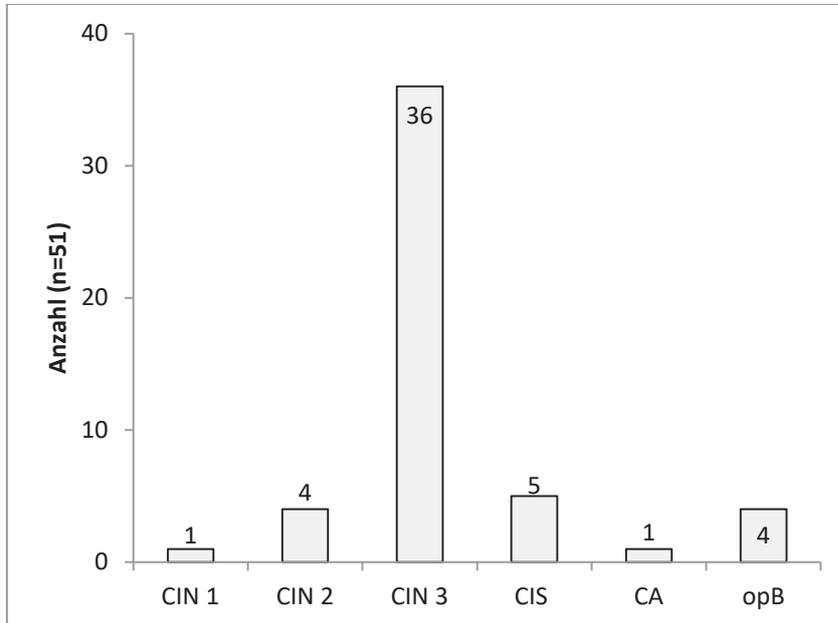


Abb. 10: Histologische Ergebnisse der Probenentnahmen in der Schwangerschaft (opB=ohne pathologischen Befund).

### 3.3 Zytologie, HPV, Kolposkopie und Histologie postpartal

Der Zeitpunkt der postpartalen Wiedervorstellung variierte im Kollektiv. 69 Patientinnen (66,99 %) stellten sich acht bis zwölf Wochen postpartal zur Kontrolle wieder vor, 24 (23,3 %) warteten bis zu 24 Wochen und zehn Patientinnen (9,71 %) stellten sich erst nach mehr als 24 Wochen wieder in der Dysplasieeinheit vor.

Die Ergebnisse der postpartalen Abstriche sind sehr vielfältig (Abbildung 11). Bei 39 Patientinnen (37,86 %) zeigte sich mit einem Abstrich der Gruppe I oder II eine zytologische Besserung. In der Gruppe II befinden sich neun Patientinnen, die einen Befund nach Münchner Nomenklatur III erhalten haben; sechs erhielten aufgrund der Anamnese das Suffix -a, zwei das Suffix -p und eine das Suffix -g. Die übrigen wurden nach Münchner Nomenklatur II in die Gruppe II eingeteilt. Jeweils eine Patientin erhielt den Befund eines Abstrichs der Gruppen III g und V. Zwei Patientinnen hatten einen Abstrich der Gruppe IV b in der postpartalen Kontrolle. Bei 20 Patientinnen (19,42%) wurde auch postpartal ein Abstrich der Gruppe III D diagnostiziert, sechs von ihnen sind nach Münchner Nomenklatur III beurteilt (4 x III D1, 2 x III D2). Von den 40 Patientinnen (38,83

%), die einen Befund der Gruppe IV a erhielten, sind zwölf nach Münchner Nomenklatur III erfasst (11 x IV a-p, 1 x IV a-g).

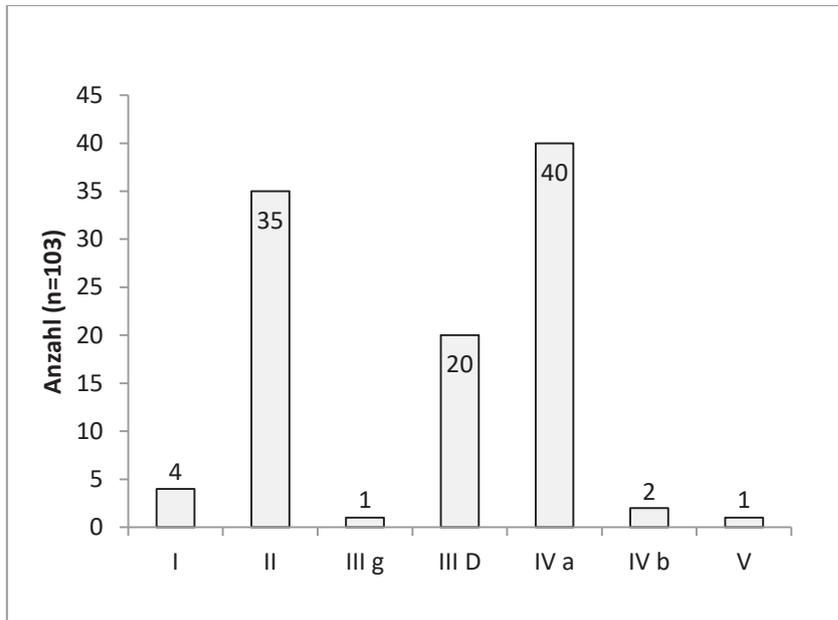


Abb. 11: Zervixzytologische Abstriche postpartal

Der erhobene HPV-Status postpartal fiel bezogen auf die high-risk Typen bei 23 Patientinnen (22,33 %) negativ aus.

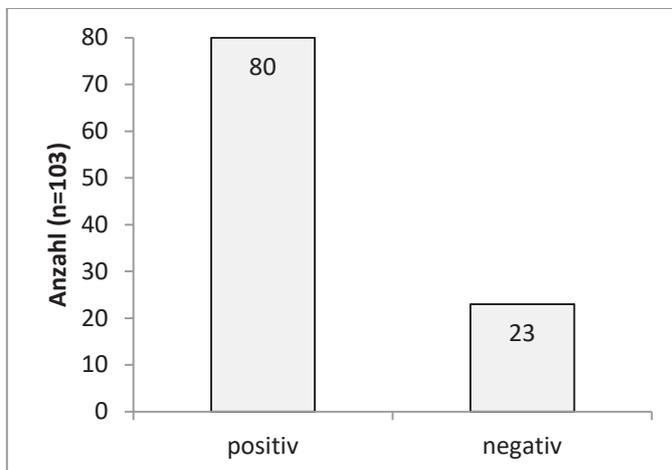


Abb. 12: HR-HPV Status postpartal

Bei den kolposkopischen Befunden hatten 55 Patientinnen (53,4 %) einen abnormen Befund Grad 2 („major change lesion“). Zehn Patientinnen (9,71 %) zeigten kolposkopisch keine Auffälligkeiten, bei sieben Frauen (6,8 %) bestand der Verdacht einer endozervikalen Läsion und 31 Patientinnen (30,1 %) zeigten eine „minor change lesion“ (Abbildung 13).

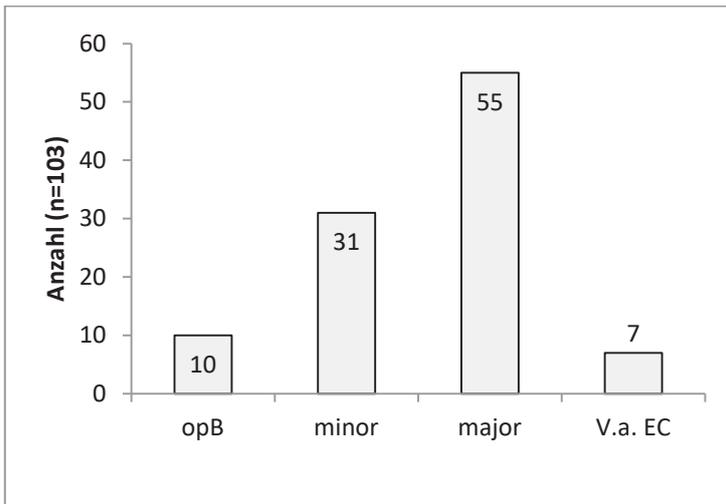


Abb. 13: Kolposkopiebefunde postpartal. („major“ = abnormer Befund Grad 2, „minor“= abnormer Befund Grad 1 nach der kolposkopischen Nomenklatur der Zervix uteri Rio IFCPC 2011. „V.a. EC“= endozervikale Läsion vermutet, opB= ohne pathologischer Befund).

In der postpartalen Kontrolle erhielten 92 Patientinnen (89,32 %) eine Knipsbiopsie. Bei elf Patientinnen (10,68 %) wurde keine Probe entnommen (Abbildung 14).

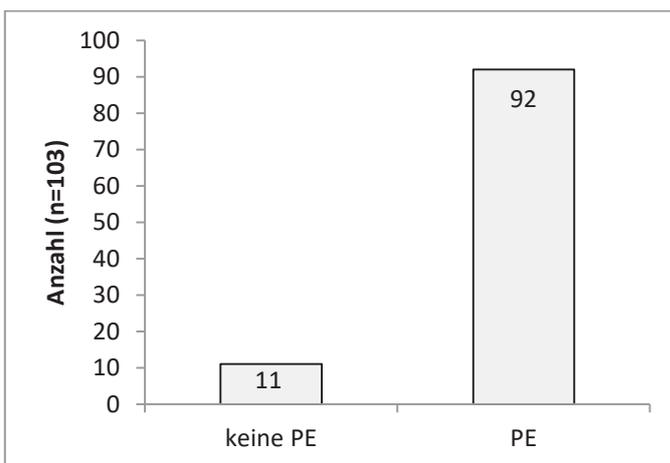


Abb. 14: Probenentnahme (PE) postpartal

Ohne Probe blieb die Patientin mit dem bereits gesicherten Mikrokarzinom in der Schwangerschaft - hier bestand bereits die Indikation zur postpartalen Konisation. Des Weiteren konnte bei zehn Patientinnen, deren Kolposkopie, HPV-Status und Zytologie unauffällig waren auf eine PE verzichtet werden. In Tabelle 11 sind diese zehn Patientinnen ausführlich aufgelistet. Auffällig ist, dass 70 % dieser Patientinnen per Sectio entbunden haben.

Tab. 11: Übersicht der Patientinnen, die keine postpartale Probenbiopsie erhalten haben.

Pat. Nr.	präpartal				Geburtsmodus	postpartal		
	PAP	HPV	Kolposkopie	PE in SS		PAP	HPV	Kolposkopie
3	III D	pos	minor	-	Sectio	II	neg	minor
4	IV a	pos	major	CIN 2-3	Sectio	II	neg	minor
7	IV a	pos	major	-	Sectio	II	neg	minor
48	IV a	pos	major	CIN 3-CIS	Sectio	II	neg	opB
49	IV a	pos	major	CIN 3	Sectio	II	neg	minor
51	IV a	pos	major	CIN 3	Sectio	II	neg	opB
67	III D	pos	minor	-	SPP	II	pos	opB
72	IV a	pos	major	CIN 3	Sectio	I	neg	opB
74	III D	pos	minor	-	SPP	II	pos	opB
91	III D	pos	minor	-	SPP	I	neg	opB

Nach histologischer Aufarbeitung der Knipsbiopsien (n=92) zeigte sich bei 27 Proben (29,35 %) ein unauffälliges histologisches Ergebnis. 17 Patientinnen (18,48 %) hatten mit einer CIN 1 oder CIN 2 eine gering- bis mittelgradige Dysplasie in der Knipsbiopsie. 48 Patientinnen (52,17 %) wiesen histologisch eine höhergradige Dysplasie auf, eingeschlossen CIN 3 und das Carcinoma *in situ* (s. Abbildung 15).

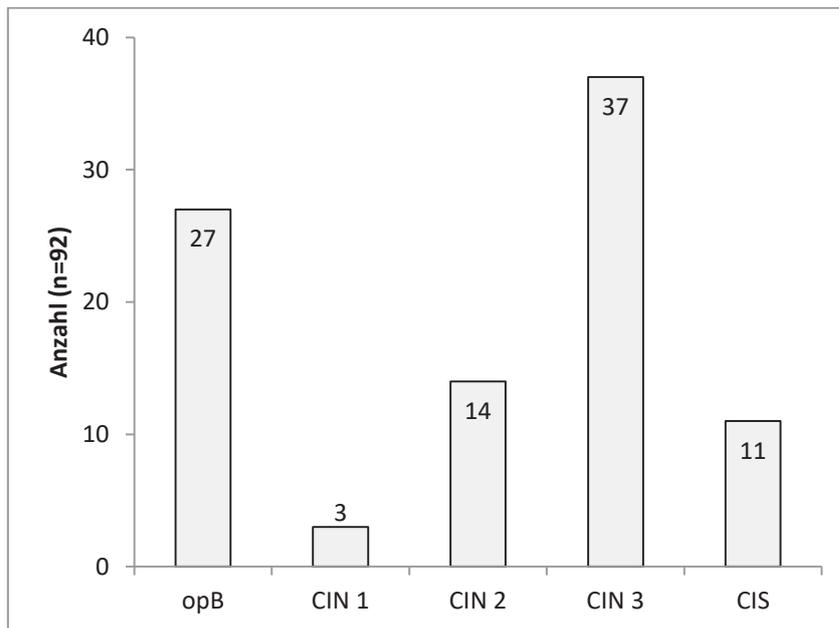


Abb. 15: Histologisches Ergebnis der postpartalen Knipsbiopsien

### 3.4 Histologie operativer Therapie

62 Patientinnen (60,19 %) haben postpartal eine operative Therapie im Sinne einer LEEP mit Laservaporisation erhalten. Die übrigen 41 Patientinnen (39,81 %) erhielten aufgrund des klinischen Befundes und der Resultate der Knipsbiospien keine operative Therapie (Abbildung 16).

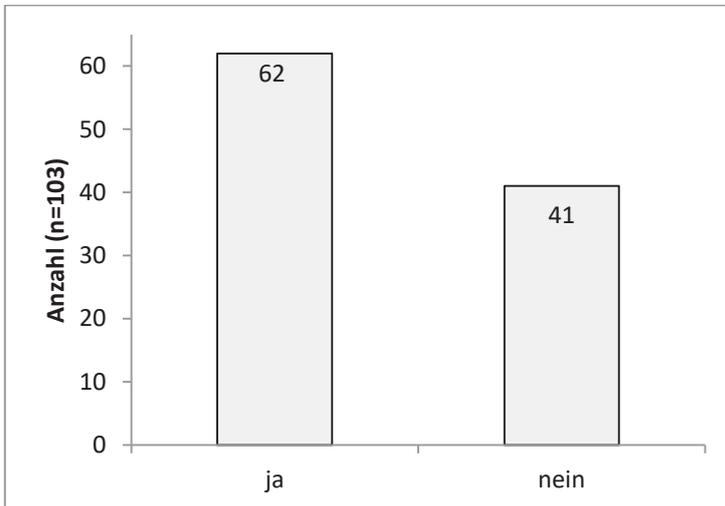


Abb. 16: Postpartale operative Therapie des Patientinnenkollektivs.

Nach Therapie zeigte sich noch bei 53 Patientinnen (85,48 %) eine höhergradige Dysplasie mit einer CIN 3 oder einem Carcinoma *in situ*. Drei Patientinnen hatten im Konus keine Auffälligkeiten, bei fünf Patientinnen wurde eine geringgradige Dysplasie festgestellt. Bei einer Patientin wurde im aufgearbeiteten Konus ein invasives Karzinom diagnostiziert. Dieser Fall wird in Kapitel 3.8 (Sonderfälle) detailliert geschildert. Die Ergebnisse der operativ therapierten Patientinnen zeigt Abbildung 17.

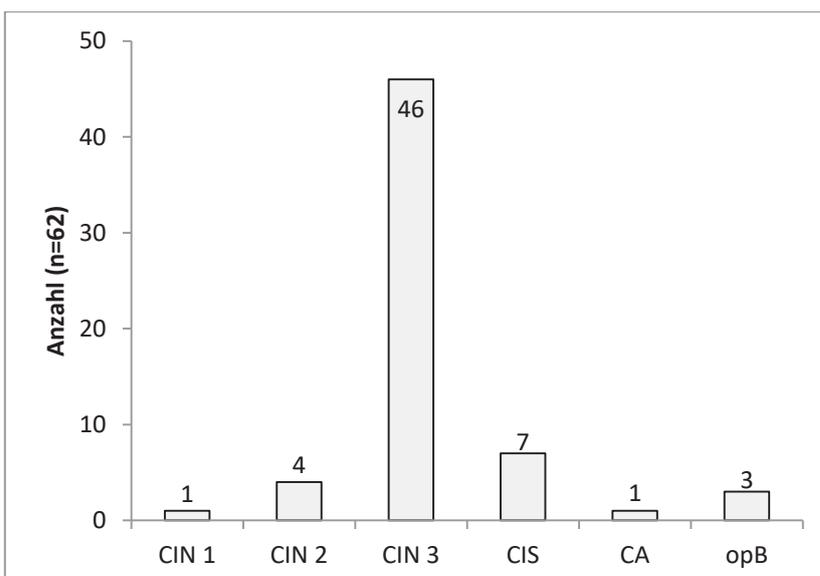


Abb. 17: Histologisches Ergebnis der postpartalen Konisationen

### 3.5 Remissions-, Regressions-, Progressions- und Persistenzraten

#### **Remission**

Nach Beurteilung des postpartalen Verlaufs konnte bei 37 Patientinnen (35,92 %) keine Dysplasie mehr nachgewiesen werden (Abbildungen 18 und 19). 19 von ihnen (51,35 %) hatten zudem auch einen negativen high-risk HPV-Status. Zwei Patientinnen hatten zytologisch noch einen Abstrich der Gruppe IV a, kolposkopisch zeigten sich hier jeweils eine unauffällige Portio, die durchgeführten Knipsbiopsien und endozervikalen Kürettagen waren in beiden Fällen unauffällig. Eine der beiden Patientinnen erhielt aufgrund eines hohen Sicherheitsbedürfnisses auch eine LEEP, die ebenfalls histologisch unauffällig war. Bei beiden Patientinnen wurde im Verlauf eine weitere zytologische Kontrolle durchgeführt mit einem Befund der Gruppe II. Diese Fälle wurden daher ebenfalls als Remission gewertet. Bei fünf Patientinnen wurde in der postpartalen Kontrolle noch ein Abstrich der Gruppe III D gefunden, in den entnommenen Probenbiopsien wurden auch hier keine dysplastischen Areale gefunden, eine Patientin hatte auch in der durchgeführten Konisation ein unauffälliges Ergebnis, die Kontrollen im Verlauf ergaben einen Normalbefund.

#### **Regression**

Bei neun Patientinnen (8,74 %) bildete sich der Befund zurück. In dieser Gruppe wurde bei drei Patientinnen in der Schwangerschaft eine CIN 3 histologisch gesichert, in der postpartalen Konisation wurden nur noch gering- bis mittelgradige Dysplasien (CIN 1-2) gefunden. Klinisch zeigte sich dies bei allen durch das Verschwinden der „major change lesions“, hin zu „minor change lesions“, in vier Fällen konnte kein high-risk HPV mehr nachgewiesen werden. Alle Patientinnen dieser Gruppe hatten in der postpartalen Probenbiopsie nur noch eine CIN 1 oder CIN 2.

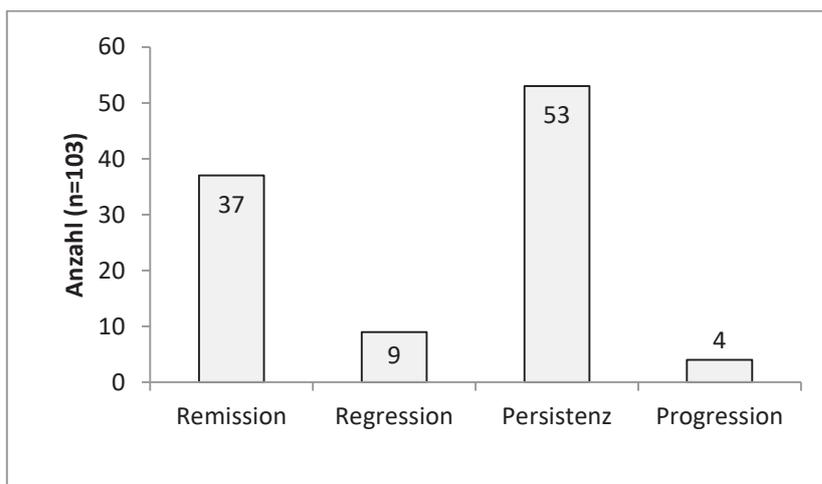


Abb. 18: Übersicht über die absoluten Zahlen der Beurteilung des postpartalen Verlaufs

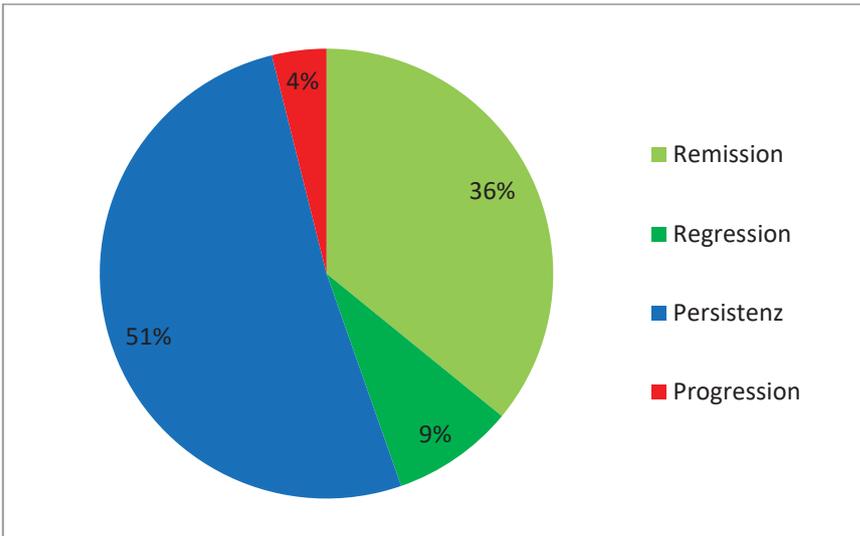


Abb. 19: Prozentuale Verteilung der Verlaufsdaten

In der Literatur wird meistens nicht zwischen Remission und Regression unterschieden. Stattdessen wird der Verlauf in diesen Fällen als Regression, also Verbesserung des Befundes inklusive Ausheilung, beschrieben. Betrachtet man diese Studie nun Remission und Regression zusammen und wertet sie allgemein als Befundbesserung, also Regression, stellt sich die Verteilung wie in Abbildung 20 dar. Bei 46 Frauen (44,66 %) verbesserte sich der Befund in der postpartalen Kontrolle, die Raten für Persistenz und Progression bleiben gleich.

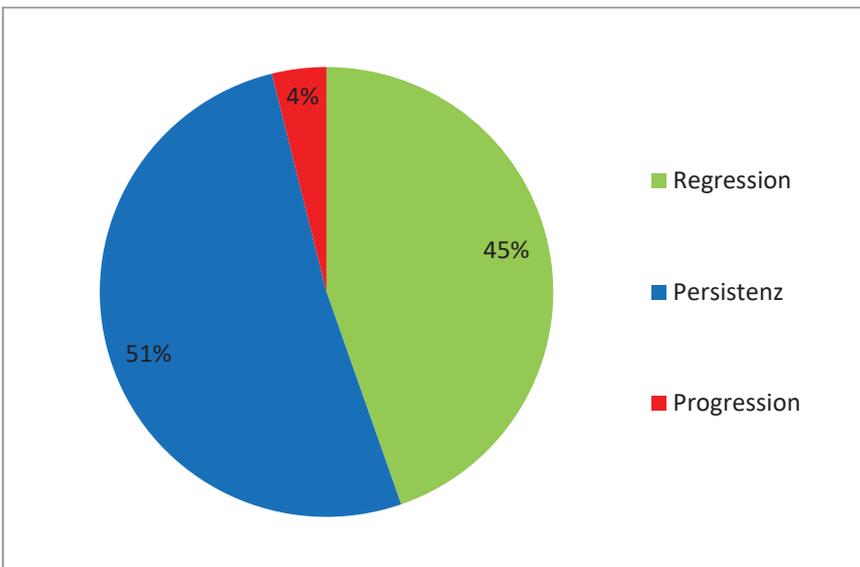


Abb. 20: Prozentuale Verteilung der Verlaufsdaten, Remission und Regression zusammengefasst als Regression

### **Persistenz**

Bei etwas mehr als der Hälfte aller Patientinnen (53 von 103, 51,46 %) stimmt der Befund, der in der Schwangerschaft klinisch und/oder histologische erhoben wurde, mit der postpartalen Kontrolle überein. Alle diese Patientinnen wurden postpartal operiert. Bei zwei Patientinnen wurde in der Schwangerschaft eine CIN 3 mittels Knipsbiopsie ermittelt, beide hatten kolposkopische Auffälligkeiten; in der postpartalen Kolposkopie zeigte sich jedoch ein unauffälliger Befund. Beide erhielten dennoch eine Probebiopsie an der ehemals auffälligen Stelle. Das Ergebnis war weiterhin eine CIN 3, die anschließend operativ entfernt wurde. Eine Patientin hatte in der postpartalen Zytologie einen Abstrich der Gruppe V, in der postoperativen Histologie wurde jedoch nur eine CIN 3 gefunden. Die Patientin mit dem bereits in der präpartalen Biopsie gesicherten Mikrokarzinom wies die endgültige Histologie des Konus keine invasiven Anteile mehr auf, sondern nur noch ein Carcinoma *in situ*. Dies wurde als Persistenz gewertet.

### **Progression**

In vier Fällen (3,88 %) wurde der Befund als progredient gewertet. Bei einer Patientin wurde in der postoperativen Histologie die Diagnose eines invasiven Karzinoms gestellt, dieser Fall wird in Kapitel 3.8 ausführlich geschildert. In den drei anderen Fällen zeigte die kolposkopische Beurteilung präpartal eine „minor lesion“, eine histologische Sicherung während der Schwangerschaft erfolgte nicht. In der postpartalen Kontrolle wurde eine klinische Verschlechterung festgestellt, bei zwei der drei Patientinnen im Sinne einer „major lesion“. Histologisch zeigte sich bei diesen drei Patientinnen eine hochgradige Dysplasie, CIN 3; bei einer Patientin bis zum Carcinoma *in situ*. Alle drei Patientinnen haben spontan entbunden, der high-risk HPV-Status war auch postpartal positiv. Einen Überblick über die drei Patientinnen gibt Tabelle 12.

Tab. 12: Übersicht der Patientinnen mit einem progredienten Befund im postpartalen Verlauf

Patientin	Zytologie präpartal	Kolposkopie präpartal	Zytologie postpartal	Kolposkopie postpartal	Histologie PE	Histologie OP
Nr. 9	III D	minor	IV a	minor	CIN 3/CIS	CIS
Nr. 34	III D	minor	III D	major	CIN 3	CIN 3
Nr. 63	III D	minor	IV a	major	CIN 3	CIN 3

### **3.6 Vergleich des postpartalen Verlaufs in verschiedenen Subgruppen**

Zur besseren Verständlichkeit und Übersicht wird in den Abbildungen der folgenden Abschnitte nur noch die Unterteilung in Regression, Persistenz und Progression vorgenommen. Unter dem Begriff Regression fallen auch die Patientinnen, deren Befund komplett ausgeheilt ist.

### **Altersgruppen**

Das Patientenkollektiv wurde in drei Altersgruppen unterteilt. Zur Gruppe 1 zählen alle Patientinnen, die bei der Entbindung 25 Jahre oder jünger waren, in der vorliegenden Untersuchung sind dies 21 Patientinnen. Gruppe 2 umfasst insgesamt 56 Patientinnen im Alter von 26 bis 34 Jahren. In Gruppe 3 wurden alle Patientinnen mit einem Alter ab 35 Jahren aufgenommen, hierunter fallen 26 Patientinnen (Tabelle 13).

Tab. 13: Einteilung der Altersgruppen

<b>Gruppe</b>	<b>Alter</b>	<b>n</b>
1	≤ 25 Jahre	21
2	26-34 Jahre	56
3	≥ 35 Jahre	26

In der ersten Gruppe zeigten elf Patientinnen im postpartalen Verlauf eine Remission (52,38 %) und zwei Patientinnen (9,52 %) eine Regression. Bei zwei Frauen (9,52 %) kam es zum beschriebenen progredienten Verlauf, bei sechs Frauen (28,57 %) persistierte der Befund postpartal. In der Gruppe 2 der 26- bis 34-Jährigen hatten 58,93 % einen persistierenden Befund, zwei Patientinnen (3,57 %) wurde als progredient beurteilt, darunter die Patientin mit dem invasiven Karzinom. Bei 37,5 % der Patientinnen fiel der Befund besser aus als in der Schwangerschaft (28,57 % Remission, 8,93 % Regression). In der Gruppe 3 gab es keinen Progress. In 57,69 % der Fälle wurde eine Persistenz beobachtet, bei 38,46 % waren die Befunde ausgeheilt. Eine Patientin (3,85 %) hatte einen regredienten Befund (Abbildung 21).

Um zu überprüfen, ob eine Korrelation zwischen Remission/Regression bzw. Persistenz/Progression und dem Alter der Patientin besteht, wurde der Chi-Quadrat-Pearson-Test angewandt. Dieser zeigte keinen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,15$ ).

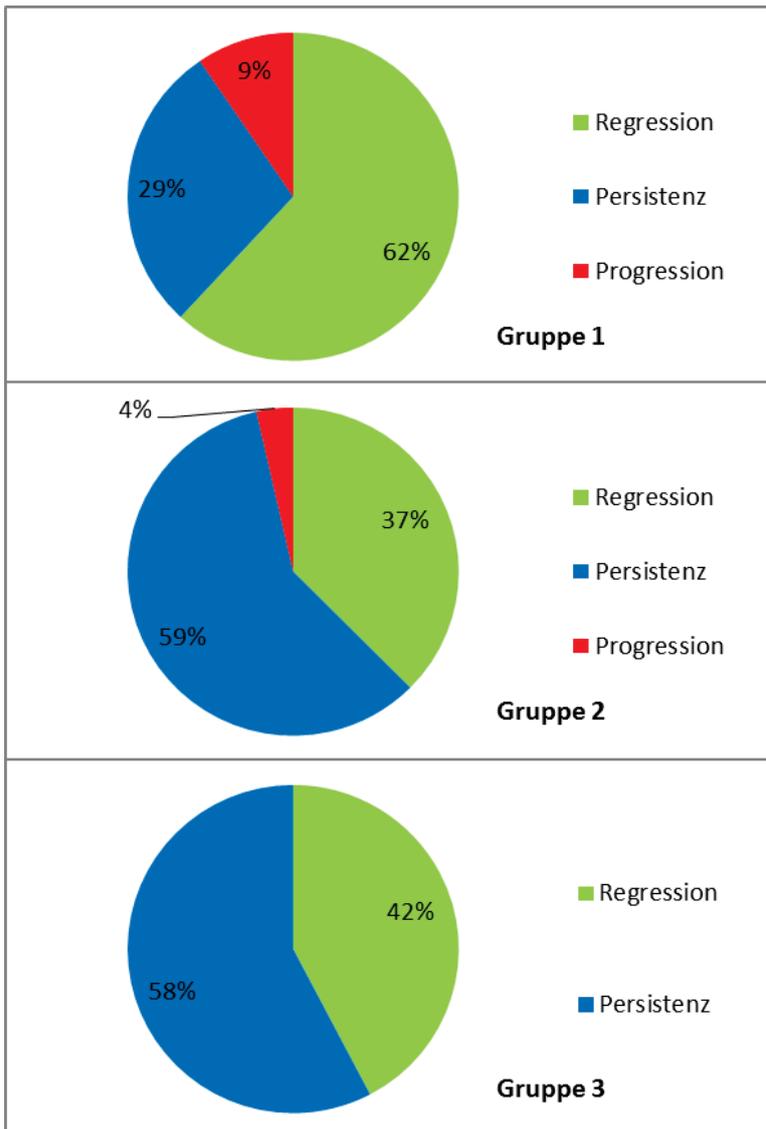


Abb. 21: Verlaufsraten in den verschiedenen Altersgruppen (Gruppe 1: ≤ 25 Jahre, Gruppe 2: 26 bis 34 Jahre, Gruppe 3: ≥ 35 Jahre), Regression = Regression + Remission

## Geburtsmodus

Im Kollektiv der vaginalen Entbindungen (Spontangeburt und vaginal operativ) betrug die Regressionsrate 40,78 % (Remission 32,89 %, Regression 7,89 %). Alle vier Patientinnen mit einem progredienten Verlauf haben spontan entbunden (5,26 % des Kollektivs). Bei 53,95 % wurde ein persistenter Befund beobachtet. Die Patientinnen, die per Kaiserschnitt entbunden haben, zeigten zu 51,85 % eine Befundverbesserung und zu 48,15 % einen persistenten Befund (Abbildung 22).

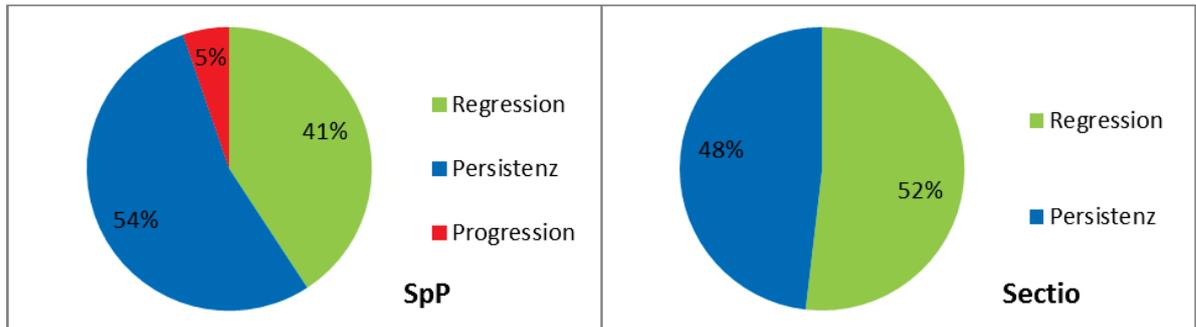


Abb. 22: Regressions-, Persistenz- und Progressionsraten gesondert betrachtet nach Geburtsmodus (SpP=vaginale Entbindung, Spontanpartus und vaginal operativ; Sectio=primäre und sekundäre Sectiones zusammengefasst)

Unterteilt in primären und sekundären Kaiserschnitt sieht man in der Gruppe mit primärem Kaiserschnitt bei 42,86 % der Patientinnen einen ausgeheilten Befund, bei 57,14 % persistierte der Befund. In der Gruppe der sekundären Sectiones hatten nur 38,46 % einen persistenten Befund, bei 61,54 % konnte eine Besserung verzeichnet werden (46,15 % Remission, 15,39 % Regression) (Abbildung 23).

Auch in dieser Betrachtung zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und dem postpartalen Verlauf im Chi-Quadrat-Pearson-Test ( $p = 0,38$ ).

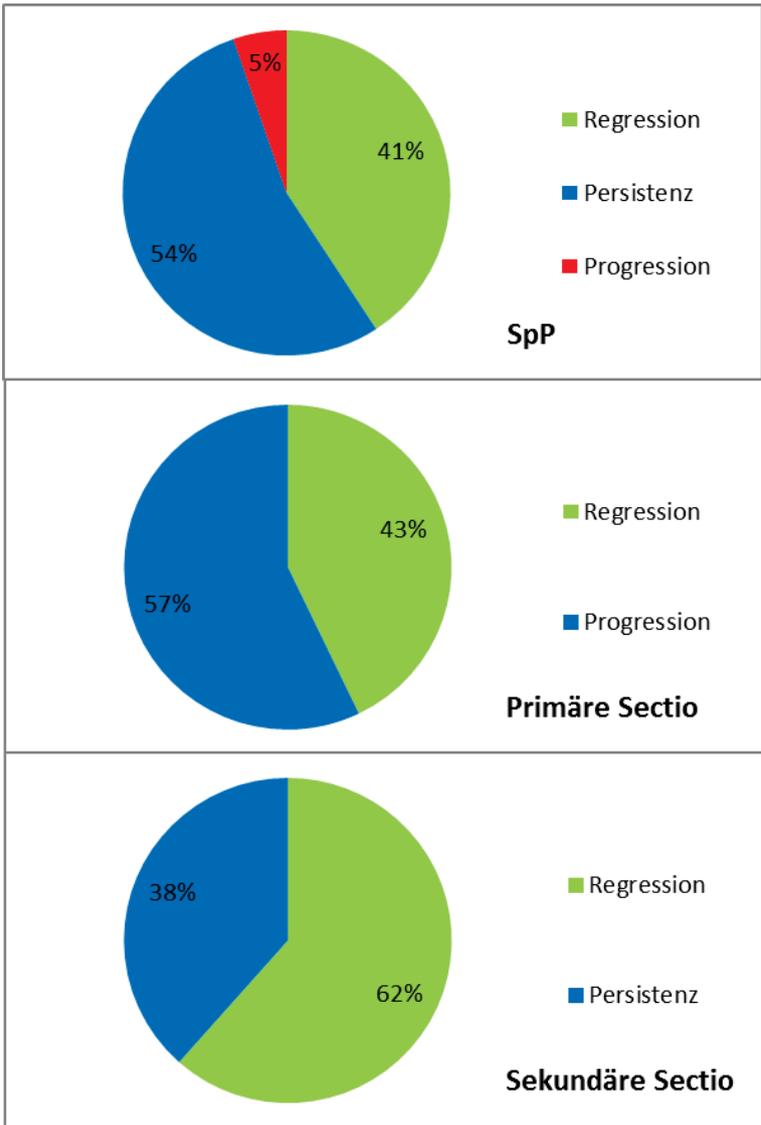


Abb. 23: Regressions-, Persistenz- und Progressionsraten gesondert betrachtet nach Geburtsmodus und Unterteilung der Sectiones in primäre und sekundäre Kaiserschnitte

## Nikotinkonsum

Auch bei der Untersuchung einer Abhängigkeit zwischen Nikotinkonsum und postpartaler Heilungsrate ließ sich keine signifikante Korrelation feststellen.

Im Kollektiv der Raucherinnen hatten 39,48 % eine Befundverbesserung, 52,63 % einen gleichbleibenden Befund und 7,89 % einen Progress. Bei den Nichtraucherinnen wurde hingegen bei 46,15 % eine Befundverbesserung, bei 52,31 % ein gleichbleibender Befund und nur bei 1,54% einen Progress festgestellt (Abbildung 24).

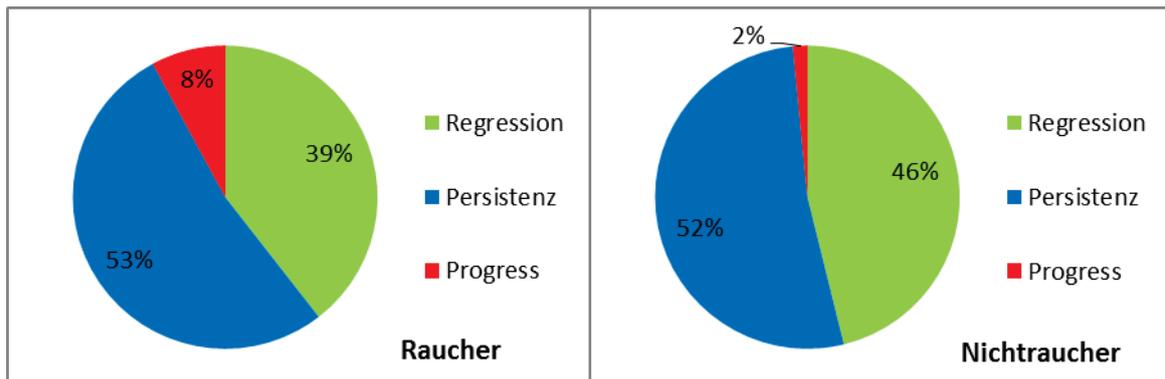


Abb. 24: Regressions-, Persistenz- und Progressionsraten gesondert betrachtet nach Nikotinkonsum

### 3.7 Sonderfälle

#### *Mikrokarzinom in der Schwangerschaft*

Eine 33-jährige III. Gravida, II. Para (Z.n. 2 x Spontangeburt) stellte sich in der 24. SSW in der Dysplasieeinheit mit einem neudiagnostizierten Pap-Abstrich der Gruppe IV b-p vor. Die letzte Krebsvorsorge lag 20 Monate zurück und mit einem Abstrich der Gruppe II (Münchener Nomenklatur II) unauffällig. Die Patientin war bis zur Schwangerschaft starke Raucherin, der high-risk HPV Status war positiv. Kolposkopisch zeigte sich bei einer Transformationszone TZ 1 eine polypöse große Ektopie mit zwei schnellen opaken essigweißen Stellen mit *punctum maximum* an der vorderen Muttermundslippe bei 12 Uhr. Aus diesem Bereich wurde eine PE entnommen. Klinisch kolposkopisch bestand eine „major change lesion“ ohne gesicherten Anhaltspunkt für ein invasives Karzinom. In der durchgeführten Knipsbiopsie wurde eine hochgradige Plattenepitheldysplasie mit basaler Proliferationstendenz und Einwachsen in präexistente endozervikale Drüsen diagnostiziert. Darüber hinaus zeigte sich eine mikrofokale Lymphgefäßinfiltration eines hier mittelgradig differenzierten, nicht-verhornenden Plattenepithelkarzinoms (G2). In den kurzfristig anberaumten kolposkopischen Kontrollen stellte sich ein stabiler Befund dar, klinisch war das Karzinom nicht mehr zu sehen. In der 35. SSW wurde eine erneute

Probabiopsie durchgeführt, die eine mittel- bis hochgradige Plattenepitheldysplasie ohne Hinweis auf ein invasives Karzinom zeigte. Nach ausführlicher Aufklärung entschied sich die Patientin zur primären Sectio in der 38. SSW. Der Eingriff verlief komplikationslos, das Kind kam gesund zur Welt. Neun Wochen postpartal stellte sich die Patientin erneut vor, der zervixzytologische Befund ergab weiterhin einen Pap IV b. Auch der HPV Status war weiterhin positiv für die high-risk HPV-Typen. Klinisch schien der Befund leicht regredient, insgesamt jedoch noch mit abnormen kolposkopischen Befunden Grad 2 „major change lesion“. Auf eine Probabiopsie wurde bei bereits indizierter und anstehender Konisation verzichtet. In der zwölf Wochen postpartal durchgeführten LEEP mit endozervikalen Nachresektaten wurden ausschließlich hochgradige Plattenepitheldysplasien bis hin zum Carcinoma *in situ* gefunden, ein invasives Wachstum konnte nicht mehr nachgewiesen werden. Der Patientin wurde aufgrund des invasiven Anteils in der ersten Probabiopsie bei abgeschlossener Familienplanung eine einfache Hysterektomie empfohlen. Diese erfolgte nach dem Wissen der Autorin nicht, über den weiteren Krankheitsverlauf liegen keine Angaben vor.

Retrospektiv ist anzunehmen, dass das Mikrokarzinom durch die Knipsbiopsie vollständig entfernt worden war.

#### *Endozervikales Plattenepithelkarzinom in der postpartalen Kontrolle*

Eine 34-jährige III. Gravida und II. Para (Z.n. 2 x Spontangeburt) stellte sich in der 17. SSW mit einem neudiagnostizierten Abstrich der Gruppe V in der Dysplasieeinheit vor. Die letzte Krebsvorsorge lag mehr als zwei Jahre zurück, anamnestische Auffälligkeiten konnte die Patientin nicht nennen. Extern wurde bereits eine kolposkopisch gesteuerte Biopsie durchgeführt, die lediglich eine CIN 3 ergab. Der Verdacht auf eine endozervikale Komponente wurde geäußert und die Patientin daraufhin zur gezielten Exzision im ekto-endozervikalen Übergang an die Dysplasieeinheit der Uniklinik Düsseldorf überwiesen. Die Patientin war starke Raucherin und hatte einen positiven high-risk HPV-Status. Kolposkopisch wurde bei Erstvorstellung auf einer TZ1 eine „major change lesion“ ektozervikal mit opaker Essigreaktion und *punctum maximum* bei 4 Uhr gesehen mit dem Verdacht auf eine endozervikale Komponente. Eine Invasion war klinisch nicht auszuschließen. In der anschließend in der 18. SSW durchgeführten Schlingenexzision in Spinalanästhesie am *punctum maximum* zwischen 6 und 9 Uhr wurden ausschließlich hochgradige Plattenepitheldysplasien mit Übergang in ein Carcinoma *in situ* gefunden, ein invasives Karzinom wurde nicht diagnostiziert. In den weiteren Kontrollen zeigte sich ein stabiler Befund in der Kolposkopie, die zytologischen Kontrollen ergaben zweimalig einen Befund der Gruppe IV a. Bei fehlendem Nachweis eines invasiven Karzinoms wurde mit der Patientin auf eigenen Wunsch die Möglichkeit der spontanen Entbindung besprochen.

Elf Wochen nach spontaner Entbindung eines gesunden Kindes in einem externen Krankenhaus stellte sich die Patientin zur postpartalen Kontrolle in der Dysplasieeinheit der Uniklinik Düsseldorf vor. In der Zervixzytologie wurde ein Abstrich der Gruppe IV a festgestellt, der HPV-Status war positiv. In der Kolposkopie zeigte sich ein stabiler Befund mit einer „major-lesion“ an gleicher Stelle mit dem Verdacht auf einen endozervikalen Übergang der Läsion. In der durchgeführten Probenbiopsie und anschließenden endozervikalen Kürettage wurde erneut eine CIN 3 mit Übergang in ein Carcinoma *in situ*, ohne Anhalt für ein invasives Geschehen gefunden. Nach zwei Wochen erhielt die Patientin eine Konisation. Hier wurde in der histologischen Aufarbeitung des Konus neben den bekannten hochgradigen Plattenepitheldysplasien ein invasives Plattenepithelkarzinom diagnostiziert, das zum endozervikalen Absetzungsrand *non in sano* reseziert wurde. In einer Re-Konisation konnten jedoch keine weiteren Karzinomanteile gefunden werden, die endgültige TNM-Klassifikation lautete daher „pT1a1, R0“. Der Patientin wurde bei abgeschlossenem Kinderwunsch ebenfalls die einfache Hysterektomie empfohlen. Auch hier erfolgte die weitere Therapie nicht in der Uniklinik Düsseldorf, Angaben über den weiteren Verlauf liegen nicht vor.

Retrospektiv ist zu vermuten, dass bereits zu Beginn der Schwangerschaft ein invasives Karzinom endozervikal vorlag, das auch durch die gezielte Schlingenexzision nicht erfasst wurde. Dennoch wird dieser Fall als Progression gewertet, da in den präpartalen Kontrollen nie ein invasives Karzinom gesichert wurde.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Patientenkollektiv und Studieneinschluss**

Die vorliegende retrospektive Studie schließt 103 Patientinnen mit einem vollständigen Datensatz ein. Von insgesamt 200 identifizierten Schwangeren mit einem auffälligen Abstrich in der Schwangerschaft, regelmäßiger Kontrolle und Behandlung fehlten bei einem großen Teil die postpartalen Befunde. Gemäß dem Ethikvotum wurden die Patientinnen angeschrieben, um die Einverständniserklärung sowie die fehlenden postpartalen Befunde einzuholen. Zwei Patientinnen haben auf dieses Schreiben geantwortet, sodass nur die Hälfte der zu Beginn identifizierten Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden konnte. Mit einer Studienpopulation von knapp mehr als 100 Patientinnen liegt diese Studie im Vergleich mit internationalen Studien, die sich mit den hochgradigen Dysplasien (CIN 3+) in der Schwangerschaft beschäftigt haben, im oberen Bereich (n = 26 bis 76) (Ackermann et al. 2006; Coppola et al. 1997; Yost et al. 1999; Serati et al. 2008; Kärrberg et al. 2013; Henes et al. 2013; Mailath-Pokorny et al. 2016). Wie die meisten Studien erhebt auch die vorliegende Untersuchung ausschließlich retrospektive Daten. Eine Kontrollgruppe (Nicht-Schwanger) wurde nicht ausgewertet.

### **4.2 Erhobene Befunde**

Als Einschlusskriterium galt ein auffälliger PAP-Abstrich in der Schwangerschaft (Gruppe III D und IV a), eine histologische Sicherung erfolgte allerdings nur bei der Hälfte der Patientinnen. In den histologischen Ergebnissen der Probenentnahmen zeigt sich die Heterogenität der Studienpopulation. Neben benignen Befunden, bei denen sich eine fehlerhafte Biopsie retrospektiv nicht ausschließen lässt, zeigen sich auch einige geringgradige Dysplasien. Die meisten dieser Patientinnen zeigten eine CIN 3 oder ein CIS. Von der anderen Hälfte ohne histologische Sicherung in der Schwangerschaft sind keine histologischen Befunde bekannt. Das Vorliegen einer Dysplasie lässt sich nur auf Basis des kolposkopischen und zytologischen Befundes annehmen. Dass eine histologische Sicherung mittels Probiopsie an der Zervix auch in der Schwangerschaft sicher ist, hat bereits Economos et al. (Economos et al. 1993) in einer Studie gezeigt. Es wurden keine erhöhten Komplikationsraten beschrieben und die histologische Sicherung wurde empfohlen, um eine mögliche Unterinterpretation der kolposkopischen Befunde in der Schwangerschaft zu vermeiden. In jener Studie zeigten 54 % der als normal eingestuften Kolposkopien nach durchgeführter Knipsbiopsie dennoch eine CIN 1 oder CIN 2. Hingegen empfehlen Fader et al. (Fader et al. 2010) die Durchführung einer Probiopsie nur bei einem Verdacht auf ein invasives Geschehen, mit dem konservativen Vorgehen und der alleinigen kolposkopischen und zytologischen Kontrolle bei vermuteten hochgradigen Dysplasien. Auch in zwei anderen Studien wurde dieses Vorgehen angewandt (Benedet et al. 1987; Paraskevaïdis et al. 2002) und in beiden Fällen in der postpartalen Kontrolle

Karzinome detektiert, die präpartal ohne histologische Sicherung nicht entdeckt wurden. Baldauf et al. (Baldauf et al. 1995) zeigten bereits 1995 in ihrer Studie, die Konkordanz bzw. Über- und Unterbewertung von Zytologie und Kolposkopie bzw. direkter Biopsie bei Schwangeren in Bezug auf die eigentliche postpartal gestellte Diagnose. Die Zytologie unterschätzte in 20,5 % der Fälle die eigentliche Diagnose und überschätzte sie in 24 % der Fälle. Bei der Kolposkopie wurden 9,8 % der Fälle unter- und 17,6 % überschätzt. Aufgrund der physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft, die die Interpretation der kolposkopischen Befunde erschweren (Michael & Esfahani 1997; Baldauf et al. 1995) sowie des überschaubaren Risikos von Komplikationen nach einer Probenbiopsie *in graviditate* ist eine großzügige Indikation zur histologischen Sicherung gerechtfertigt und kann eine Fehldiagnose möglicherweise verhindern.

Die Empfehlung die histologische Sicherung im zweiten Trimenon (16.-20.SSW) durchzuführen ist noch aktuell und durch zwei Punkte erklärt (Kühn & Gieseck 2015): Zum einen durch die physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft, durch die nach Ektropierung der Transformationszone eine bessere Einsicht gewährt ist. Zum anderen reduziert sich das natürliche Abortrisiko nach dem ersten Trimenon und eine Assoziation der Biopsie mit einem möglichen Abortgeschehen wird unwahrscheinlicher. Im Gesamtkollektiv aller Frauen jeden Alters liegt die Spontanabortrate im Mittel bei 10,9 % (Nybo Andersen et al. 2000). Kärrberg et al. konnten in ihrer Studie eine Fehlgeburtenrate von unter 1 % nach invasiver Diagnostik (Biopsie und auch LEEP Konisation) vorzeigen (Kärrberg et al. 2013). Auch andere Komplikationen wie Blutung waren in dieser Studie gering.

Die Probenbiopsien der vorliegenden Studie wurden durchschnittlich in der 17,45. SSW (respektive zwischen der 6. und 29. SSW) entnommen. Bei keiner Patientin kam es nach der Probenbiopsie zu einer Blutungskomplikation oder Fehlgeburt. Auffällig ist, dass im ganzen Patientenkollektiv keine schwere Schwangerschaftskomplikation (Frühabort, Spätabort, intrauteriner Fruchttod/IUFT, extreme Frühgeburt) erhoben wurde. Dies ist allerdings nicht repräsentativ. Zudem ist die Zahl der Patientinnen, für die keine postpartalen Daten vorliegen, hoch. Insgesamt gingen knapp 100 Patientinnen in der Nachbeobachtung verloren, im sogenannten „lost to follow-up“. Ein prospektiver Studienansatz könnte diese Fragestellung hinsichtlich der prä-, peri- und postpartalen Komplikationen zukünftig klären.

In der vorliegenden Studie haben 51 der 103 Patientinnen eine Probenbiopsie in der Schwangerschaft erhalten, bei 52 Patientinnen wurde keine PE entnommen. Postpartal hat hingegen die Mehrzahl der Frauen eine Probenentnahme erhalten (92 von 103), bei nur elf Patientinnen erfolgte keine histologische Sicherung mittels PE. Von diesen elf Patientinnen wurde einer bereits in der Schwangerschaft ein Mikrokarzinom diagnostiziert, sodass die Indikation zur postpartalen Konisation mittels LEEP und

Laservaporisation bestand. Die prä- und postpartalen Ergebnisse der anderen zehn Patientinnen sind in Tabelle 11 aufgelistet. Alle hatten einen Pap-Abstrich der Gruppen I oder II, nur noch zwei Frauen waren high-risk HPV positiv und nur vier hatten kolposkopisch eine „minor change lesion“, jeweils high-risk HPV negativ. Bei fünf Patientinnen wurde in der Schwangerschaft eine histologische Sicherung durchgeführt, alle hatten eine hochgradige Dysplasie. Bei diesen Frauen wurde eine Ausheilung des Befundes angenommen, die weiteren Kontrollen mit erneutem Pap-Abstrich und HPV Test nach 6 Monaten wurden zum größten Teil über die niedergelassenen Gynäkologen durchgeführt. Den Langzeitverlauf und die Rezidivrate berücksichtigt die aktuelle Studie nicht, sie sollten aber Gegenstand weiterer Studien sein.

Eine Studie von Hellberg et al. (Hellberg et al. 1987) postulierte 1987 eine hohe Falsch-negativ-Rate in den postpartalen zytologischen Abstrichen. Hellberg berichtete, dass in seinem Studienkollektiv 37,5 % der Fälle mit unauffälliger Zytologie bzw. Zytologie mit niedriggradigem Dysplasieverdacht histologisch dennoch eine CIN 3 hatten, und andersherum betrachtet 23,3 % der Fälle, die postpartal eine histologisch gesicherte CIN 3 hatten, vorab einen unauffälligen Pap-Abstrich bzw. einen Pap-Abstrich erhielten, der eine CIN 1 vermuteten ließ. Gerade im Hinblick auf diese Annahme, ist der Hinweis zur regelmäßigen Kontrolle auch nach einem unauffälligen Abstrich für die Patientin wichtig, um ein Rezidiv bzw. eine Persistenz frühzeitig zu erkennen.

Im Vergleich der kolposkopischen Befunde prä- und postpartal sieht man einen Unterschied in der Gruppe der Patientinnen, bei denen eine endozervikale Läsion vermutet wurde. In der Schwangerschaft wurde dies nur bei zwei Patientinnen diagnostiziert, in der postpartalen Gruppe kamen fünf weitere hinzu, insgesamt wurde bei sieben Patientinnen eine endozervikale Läsion vermutet. Die zwei Patientinnen, bei denen der Verdacht auf eine endozervikal gelegene Läsion sowohl in als auch nach der Schwangerschaft bestand, hatten beide in der endgültigen Histologie keine hochgradige Dysplasie. Patientin Nummer 41 hatte einen postpartalen Pap-Abstrich der Gruppe IVa und eine negative endozervikale Kürettage. Aufgrund des zytologischen Abstrichs und eines persistierenden HPV-Befundes wurde eine postpartale Konisation durchgeführt, die eine unauffällige Histologie ergab. Die andere Patientin (Nummer 54) hatte in der postpartalen endozervikalen Kürettage nur eine CIN 2, auch der postpartale zytologische Abstrich war regredient von einem Pap der Gruppe IIID zu einem der Gruppe II. Von den fünf Patientinnen, die nur postpartal den Verdacht auf eine endozervikale Läsion in der Kolposkopie hatten, waren vier der fünf endozervikalen Kürettagen (ECC) negativ. Bei Patientin Nummer 79 ergab die ECC eine CIN 3. Diese Patientin sowie Patientin Nummer 102 mit einem persistierenden Pap-Abstrich der Gruppe IV a wurden postpartal konisiert. Bei beiden wurde eine hochgradige Dysplasie in der endgültigen Histologie diagnostiziert.

Der Unterschied in der Häufigkeit der Diagnose einer endozervikalen Läsion kann darin liegen, dass die Transformationszone in der Schwangerschaft ekтроpiert und somit eine bessere kolposkopische Einsicht in diesen Bereich gewährleistet ist. Die richtige Interpretation dieser veränderten Anatomie muss der Kolposkopeur kennen. Insgesamt ist ein regredienter Befund in Betracht zu ziehen. Zuvor wurde bei den obengenannten Patientinnen eine „major change lesion“ beschrieben, die postpartal endozervikal vermutet wurde. Hier zeigte sich in drei von fünf Fällen ein ausgeheilter Befund, der aber erst durch die negative ECC belegt wurde. Das unterstreicht den hohen Stellenwert der postpartalen endozervikalen Kürettage.

### **4.3 Remissions-, Regression-, Progressions- und Persistenzraten**

#### **4.3.1 Allgemein**

Die vorliegende Studie bewertet alle erhobenen Befunde letztlich dahingehend, ob eine Regression, Persistenz oder Progression vorlag. In der internationalen Literatur werden nur diese drei postpartalen Verläufe beschrieben, der Begriff Remission wird kaum verwendet. Dennoch betrachtet die vorliegende Arbeit auch die Patientinnen, bei denen der Befund komplett ausgeheilt ist, in einer eigenen Gruppe. Im Vergleich mit den internationalen Studien werden die Begriffe Remission und Regression zusammen als Regression geführt.

Die bisher ermittelten Regression-, Persistenz- und Progressionsraten unterstützen das Behandlungsregime des exspektativen Vorgehens in der Schwangerschaft nach diagnostizierter Dysplasie. In der vorliegenden Studie wurde eine Regressionsrate von 44,66 % ermittelt. Bei 35,92 % der Frauen heilte der Befund sogar im Sinne einer Remission komplett aus und noch bei 8,74 % besserte sich der Befund von einer hochgradigen zu einer gering- mittelgradigen Dysplasie. Bei 51,46 % der Patientinnen blieb der Befund persistent und vier Patientinnen (3,88 %) hatten einen schlechteren histologischen Befund als präpartal angenommen.

Im Vergleich mit der internationalen Literatur sind die hier ermittelten Raten schlüssig. 2006 untersuchten Ackermann et al. eine Gruppe von 76 Frauen mit einem Carcinoma *in situ* hinsichtlich des postpartalen Verlaufs und konnten eine Regressionsrate von 34,3 % ermitteln (Ackermann et al. 2006). Zwei Patientinnen hatten in der postpartalen Konisation ein Mikrokarzinom und 63,1 % der Patientinnen hatten auch postpartal ein CIS. Dieses Kollektiv ist sehr klar eingegrenzt, da es sich ausschließlich um histologisch gesicherte CIS in der Schwangerschaft handelt. Die gleiche Studienpopulation, also histologisch gesicherte Carcinoma *in situ* in der Schwangerschaft, untersuchten Coppola et al. im Jahr 1997. Sie konnten in einer kleineren Gruppe von 26 Patientinnen eine

Regressionsrate von 12 % ermitteln, 80 % der Patientinnen hatten einen gleichbleibenden Befund (Coppola et al. 1997). Beide Studien verzeichnen geringere Regressionsraten als die in der vorliegenden Arbeit ermittelten. Dies lässt sich durch die Population an CIS erklären, die seltener ausheilen als niedriggradigere Dysplasien. Serati et al. hingegen untersuchten 36 Schwangere mit einer CIN 2 oder CIN 3. Sie konnten bei 52,7 % einen postpartal persistenten Befund finden und bei 47,3 % einen regredienten Befund, von denen sogar 27,8 % eine komplette Ausheilung des Befundes erreicht haben (Serati et al. 2008). Auch die Gruppe um Vlahos et al. beschrieb ein Patientenkollektiv von 78 Schwangeren mit CIN 2 oder CIN 3. Hier persistierten 38,4 % postpartal, 61,6 % hatten den als Regression gewerteten Befund einer CIN 1 (Vlahos et al. 2002). Die höheren Regressionsraten der beiden letztgenannten Studien sind vermutlich auf den höheren Anteil der mittelgradigen Dysplasien in den Kollektiven zurückzuführen. Eine aktuelle Studie aus Österreich hat schwangere Patientinnen mit einer histologisch gesicherten CIN (CIN 1-3) mit einem nicht-schwangeren Kollektiv verglichen. Auch die Gruppe der Nicht-Schwangeren wurde mindestens drei Monate konservativ behandelt und beobachtet, anschließend analog zur postpartalen Kontrolluntersuchung erneut biopsiert und ggf. konisiert. Mailath-Pokorny et al. konnten eine signifikant höhere Regressionsrate im Kollektiv der Schwangeren (56,9 % zu 31,4 %), sowie eine signifikant niedrigere Persistenzrate (39,2 % zu 58,8 %) zeigen. Zwar hatte knapp die Hälfte der Patientinnen in beiden Gruppen eine gering- bis mäßiggradige Dysplasie in einem insgesamt kleinen Kollektiv von nur 51 Frauen pro Fallgruppe, dennoch bestätigte auch diese Studie die höheren Regressionsraten bei Schwangeren (Mailath-Pokorny et al. 2016). Sie ist eine der wenigen, die eine histologische Komplettremission aufführt, bei der die Regressionsrate der Fallgruppe der Schwangeren von 56,9 % auch die 41,2 % der Patientinnen mit einer Remission umfasst. Auch in der hier vorliegenden Studie ist der Anteil der Patientinnen mit einer Remission mit insgesamt 35,92 % vergleichsweise hoch.

Der genaue Pathomechanismus der Regression ist noch unbekannt. Insgesamt sind die Vergleiche zwischen schwangeren und nicht-schwangeren Frauen erschwert, da bei Nicht-Schwangeren nach Diagnosestellung üblicherweise nicht abgewartet wird, sondern die operative Sanierung einer hochgradigen Dysplasie direkt erfolgt. Bei den Schwangeren ist die Konisation in der Schwangerschaft obsolet und der Befund wird meist nur klinisch überwacht. Das Kollektiv der Schwangeren ermöglicht somit einen Einblick in den natürlichen Verlauf einer Dysplasie, auch wenn die Schwangerschaft an sich einen komplexen Nebenfaktor darstellt. Es existieren folgende Theorien, warum die Regressionsrate in der Schwangerschaft über der eines nicht-schwangeren Kollektiv liegt.

Yost et al. stellten die These auf, dass durch die Knipsbiopsien, die in einigen Fällen auch mehrfach in der Schwangerschaft durchgeführt werden, schon ein Teil der dysplastischen Zelllast entfernt wird und zudem die dadurch ausgelöste entzündliche Reaktion die

Ausheilung beschleunigt (Yost et al. 1999). Das gleiche soll auch für die vaginale Geburt gelten und die traumatische Verletzung des Gewebes an der Zervix soll durch die schnelle Heilung nach der Geburt auch die Veränderungen des Zervixepithels positiv beeinflussen (Yost et al. 1999). Eine andere Erklärung gründet sich auf der veränderten lokalen Immunabwehr in der Schwangerschaft und die Aktivierung einer latenten HPV-Infektion. Nair et al. demonstrierten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen Östrogen und einer gesteigerten Kanzerogenese bei Zellen, die mit HPV infiziert waren (Nair et al. 2005). Delvenne et al. unterstützen dies und beschrieben 2006 einen Zusammenhang zwischen einer vermehrten Ausschüttung von Sexualhormonen bei vorliegender HPV-Infektion und der Entstehung invasiver Zervixkarzinome durch Induktion von Plattenepithelmetaplasien in der Transformationszone sowie durch eine Veränderung der lokalen Immunabwehr (Delvenne et al. 2007). Umgekehrt betrachtet kann es durch die postpartalen Veränderungen des Immunsystems und des Hormoneinflusses zu einer schnelleren Heilung bzw. zu einem Wiederherstellen der normalen Verhältnisse kommen. Ein weiterer Ansatz für die höheren Regressionsraten von Dysplasien in der Schwangerschaft wird durch die physiologische und anatomische Veränderung der Zervix erklärt. Wie bereits beschrieben evertiert die Transformationszone im ersten Trimenon auf die Ektozervix und verlagert somit diese vulnerable Stelle in das saure Milieu der Scheide, was zu einer Umwandlung in Plattenepithelmetaplasien führen kann und ebenfalls als Risiko für die Entstehung von Präneoplasien gilt (Campion & Sedlacek 1993). Weiterbetrachtet mag die Rückverlegung nach endozervikal im Wochenbett die Heilung einer Dysplasie an dieser Stelle fördern.

#### **4.3.2 Alter**

Neben den postpartalen Regressions-, Persistenz- und Progressionsraten des gesamten Kollektivs wurden die verschiedenen Untergruppen auf mögliche weitere Unterschiede hin untersucht. Die Unterteilung in drei Altersgruppen erfolgte aufgrund der Annahme, dass jüngere Frauen eine höhere Regressionswahrscheinlichkeit haben als ältere Frauen. In der Fachliteratur gibt es nach Kenntnisstand der Autorin keine aussagekräftigen Daten hinsichtlich der Regressionsraten bei Schwangeren in verschiedenen Altersgruppen. Bereits in den klinischen Alltag integriert ist die Erkenntnis, dass das Risiko von jungen Frauen mit einem auffälligen Pap-Abstrich der Gruppe III D1 (analog LSIL Bethesda-Klassifikation) ein niedriges Risiko für eine hochgradige Dysplasie haben (Katki et al. 2013). Die spontanen Regressionsraten in dieser Altersgruppe rechtfertigen ein konservatives Beobachten. Häufig kommt es zur Ausheilung der HPV-Infektion und Normalisierung der auffälligen Zytologie (Moscicki et al. 2004; Moore et al. 2010). Patientinnen ab 35 Jahren werden in der Literatur häufig bereits mit den peri- und postmenopausalen Frauen gemeinsam untersucht, sodass eine direkte Vergleichbarkeit

mit dem hier vorliegenden Patientenkollektiv schwierig ist. Zahm et al. kamen in ihrer Arbeit zu dem Schluss, dass bei Frauen über 35 Jahren die kolposkopischen Befunde häufig harmloser wirken als bei Frauen unter 35 Jahren (Zahm et al. 1998). Bei der Betrachtung einer Korrelation von Alter und den postpartalen Verläufen ergab sich in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,15$ ). Dennoch zeigt sich in der Gruppe der jüngeren Patientinnen (Gruppe 1, jünger als 25 Jahre) die höchste Regressionsrate von 62 % im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen mit 37 bzw. 42 %. Allerdings zählten zu dieser Gruppe auch zwei der vier progredienten Fälle. In Gruppe 3 (35 Jahre und älter) gab es keinen Fall der Progression. Die unterschiedliche und kleine Anzahl von Patientinnen in den einzelnen Gruppen erschwert allerdings eine valide statistische Aussage.

### **4.3.3 Geburtsmodus**

Das Studienkollektiv wurde auch hinsichtlich des Geburtsmodus und der postpartalen Regressionsrate untersucht. In der Literatur finden sich viele Studien, die sich mit dieser Fragestellung befasst haben. Adhoot et al. postulierten bereits 1998 in ihrer Studie eine höhere Regressionsrate von zervikalen Dysplasien nach vaginaler Entbindung (Ahdoot et al. 1998). Es wurden ausschließlich die zytologischen Befunde prä- und postpartal miteinander verglichen. In der Gruppe mit den hochgradigen Dysplasien im Pap-Abstrich (HSIL nach Bethesda-Klassifikation) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen vaginaler Entbindung (47 Frauen) und primärem Kaiserschnitt (12 Frauen). In der Gruppe der vaginalen Entbindungen kam es bei 60 % zu einer zytologischen Regression und bei 40 % zu einem persistierenden Befund. In der Gruppe der Frauen, die per Kaiserschnitt entbunden haben gab es keine regredienten Befunde. Siristatidis et al. haben in einem deutlich kleineren Kollektiv (HSIL  $n=20$ ), ebenfalls rein zytologisch ähnliche Daten erhoben. 67 % der Frauen mit einer zytologisch hochgradigen Dysplasie hatten nach einer vaginalen Geburt eine Regression der Dysplasie, nach Sectio caesarea war dies nur bei 12,5 % der Fall (Siristatidis et al. 2002). Eine weitere Studie mit ähnlichen Ergebnissen legten Ueda et al. 2009 vor. In ihrer Untersuchung kam es bei 69 % der Frauen nach einer vaginalen Entbindung zu einer Regression und nur bei 25 % der Frauen nach einer Sectio caesarea (Ueda et al. 2009). Allerdings wurde hier wie auch schon bei Siristatidis keine Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Kaiserschnitt gemacht und es wurden Frauen mit einer CIN 1 bis CIN 3 eingeschlossen bei ebenfalls kleiner Fallzahl ( $n=57$ ). Alle drei Studien unterstützen die Theorie, dass während einer vaginalen Geburt ein zervikales Trauma entsteht, durch das dysplastische Zellen abgeschilfert werden und dass sich dann im Wochenbett das Epithel auch unter dem Einfluss des veränderten Immunsystems wieder regeneriert (Strinic et al. 2002).

Ebenfalls 2009 veröffentlichte Yost et al. ihre Studie, in der es keinen Unterschied in den Regressionsraten zwischen den beiden Gruppen unterschiedlicher Geburtsmodi gab. Sowohl die vaginale Entbindung als auch der Kaiserschnitt ergaben ähnlich hohe Regressionsraten von etwa 70 %. In diese Studie wurden Frauen mit histologisch gesicherter Dysplasie (CIN 2 und CIN 3) eingeschlossen und es wurde ebenfalls zwischen primärem und sekundärem (Muttermundseröffnung mindestens 4 cm) Kaiserschnitt unterschieden. Die Vermutung, dass nach sekundärem Kaiserschnitt aufgrund des ebenfalls entstehenden zervikalen Traumas ähnlich der vaginalen Entbindung höhere postpartale Regressionsraten gefunden werden, konnten Yost et al. nicht bestätigen (Yost et al. 1999). Kaneshiro et al. konnten in ihrer Arbeit ebenfalls keine Korrelation von Geburtsmodus und Regressionsrate postpartal finden (Kaneshiro et al. 2005). In zwei Studien wurden ausschließlich Frauen mit einem histologisch gesicherten Carcinoma *in situ* untersucht. Beide konnten hinsichtlich der postpartalen Regressionsrate und dem Geburtsmodus keinen signifikanten Unterschied finden (Ackermann et al. 2006; Coppola et al. 1997).

In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und postpartalem Verlauf der CIN nachgewiesen werden. Allerdings sind hier eher umgekehrte Regressionsraten zu beobachten. Die Frauen, die per Sectio entbunden haben, hatten eine höhere Regressionsrate im Vergleich zu der Gruppe der vaginalen Entbindung (52 % zu 41 %), wenn auch nicht statistisch signifikant. Bei der Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Kaiserschnitt fällt die Gruppe, die Wehen und eine beginnende Muttermundseröffnung hatte, mit einer deutlich höheren Regressionsrate auf (62 % zu 43 %). Alle vier Patientinnen mit Progress haben spontan entbunden. Diese Ergebnisse dürfen allerdings nicht überinterpretiert werden, da es sich nur um eine kleine Fallzahl handelt ohne statistisch signifikant zu sein.

Möglicherweise ist eine Erklärung der inversen Regressionsrate im Vergleich zur Literatur die erhöhte Rate an präpartal entnommenen Probenbiopsien in der Gruppe der Sectiones. Von den 27 Frauen, die per Sectio entbunden haben, haben 20 eine präpartale Biopsie erhalten (74 %). Nur 31 von 76 Frauen, die spontan entbunden haben (41 %) wurden biopsiert. Wie bereits erwähnt stellten bereits Yost et al. die Vermutung auf, dass vermehrte Knipsbiopsien die Regression fördern (Yost et al. 1999). Auch die vorliegenden Ergebnisse lassen sich mit denen von Yost et al. vergleichen, wenn auch eine deutlich niedrigere Regressionsrate insgesamt vorliegt.

Die Empfehlung der aktuellen Leitlinie der DGGG hinsichtlich des Geburtsmodus bei zervikalen Präneoplasien oder Neoplasien sollte in der Praxis Anwendung finden (AWMF 2014). Frauen mit einer hochgradigen Dysplasie können spontan entbinden, Frauen mit einem Mikroinvasiven-CA können nach präpartaler Therapie mit R0-Status ebenfalls spontan entbinden, bei R1-Resektio oder nach konservativem exspektativen Vorgehen

wird die primäre Sectio empfohlen. Patientinnen mit einem invasiven Karzinom sollten einen geplanten Kaiserschnitt erhalten. Sood et al. konnten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen vaginaler Entbindung bei invasivem Zervixkarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko bzw. schlechterem Gesamtüberleben zeigen (Sood et al. 2000). Außerdem kann es in diesen Fällen zu massiven Blutungen unter der Geburt kommen, zum Beispiel durch direkte Blutung aus dem Tumor bei Verlegung der Geburtswege durch den Tumor oder durch einen Zervixriss (Hoellen et al. 2012). Auch die metastatische Absiedlung in der Episiotomienarbe wurde bereits mehrfach beschrieben (Iavazzo et al. 2015; Van den Broek et al. 1995).

#### **4.3.4 Rauchen**

Es ist hinreichend bekannt, dass Rauchen als Risikofaktor für das Entstehen einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie gilt (Kjellberg et al. 2000; Collins et al. 2010; Castellsagué et al. 2002). Bei bestehender Infektion mit einem high-risk HPV kommt es unter Rauchern seltener zu einer spontanen Regression der Läsionen bzw. der HPV-Infektion (Fader et al. 2010). In dieser Studie haben 38 Frauen angegeben zu rauchen bzw. bis zur Schwangerschaft geraucht zu haben, 65 Frauen gaben an, Nichtraucher zu sein. Eine signifikante Korrelation zwischen Nikotinkonsum und postpartaler Heilungsrate konnte nicht festgestellt werden ( $p=0,51$ ). Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Kärrberg et al., die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Regressionsraten von Rauchern und Nichtrauchern sowohl im Schwangerenkollektiv als auch in der Kontrollgruppe finden konnten (Kärrberg et al. 2013). In den absoluten Zahlen haben die Frauen, die nicht geraucht haben, eine höhere Regressionsrate als die Raucherinnen. Möglicherweise sind die Ergebnisse aber auch durch die gewählte Gruppeneinteilung nicht signifikant, denn zu den Raucherinnen wurden auch diejenigen gezählt, die bis zur Schwangerschaft geraucht und dann aufgehört haben. Ein positiver Effekt des Nikotinverzichts könnte ggf. eine höhere Regressionswahrscheinlichkeit der zervikalen Dysplasie bewirken.

Daher bleibt es auch hinsichtlich der untersuchten Befunde wichtig, Frauen zu ermutigen mit dem Rauchen aufzuhören, insbesondere während der Schwangerschaft.

#### **4.4 Sonderfälle**

##### *Mikrokarzinom in der Schwangerschaft*

Bei der in Kapitel 3.7 näher beschriebenen Patientin wurde das Mikrokarzinom bereits mit der Probepbiopsie in der 24. SSW vollständig entfernt. Das bestätigte sich auch im

weiteren Verlauf durch klinische Kontrollen und erneuten Probebiopsien sowie in der postpartalen Konisation. Eine vorsichtige Konisation *in graviditate* wäre in diesem Fall zwar gerechtfertigt gewesen, doch unter kurzfristigen klinischen Kontrollen und bei kolposkopisch gut einsehbarer Läsion und ohne weiteren Invasionsverdacht lässt sich die klinische Kontrolle ebenso vertreten. Die ausführliche Aufklärung und die Compliance der Patientin sind in diesen Fällen besonders wichtig. Da im beschriebenen Fall keine Konisation in der Schwangerschaft durchgeführt wurde, hat sich die Patientin nach Risikoaufklärung entsprechend der Empfehlung der Leitlinien der DGGG (AWMF 2014) für einen primären Kaiserschnitt entschieden. Retrospektiv wäre eine spontane Entbindung auch aus onkologischer Sicht vertretbar gewesen, eine R0-Resektion konnte ohne Konisation nicht bewiesen werden. Das Abwägen der Risiken der Konisation in der Schwangerschaft und des Sicherheitsbedürfnisses der Patientin unterstreicht bei diesem Fall die Bedeutung der professionellen Betreuung von Patientinnen mit auffälligen Zervixabstrichen in der Schwangerschaft. Zur richtigen Interpretation der Befunde sollte unbedingt ein erfahrener Kolposkopeur und bei einem exspektativen Vorgehen auch möglichst derselbe Kolposkopeur die Patientinnen betreuen.

#### *Endozervikales Plattenepithelkarzinom in der postpartalen Kontrolle*

Diese Patientin wurde nach der Betrachtung aller Befunde der Gruppe „Progress“ zugeordnet, obwohl retrospektiv anzunehmen ist, dass das Karzinom auch schon vor bzw. in der Schwangerschaft bestand, da ein Pap-Abstrich der Gruppe V vorlag. Trotz mehrfacher Probebiopsien (extern und in der Dysplasiesprechstunde der Uniklinik Düsseldorf) wurde kein invasives Karzinom diagnostiziert. Selbst eine Exzision in Spinalanästhesie am *punctum maximum* in Richtung Endozervikalkanal konnte histologisch nur ein Carcinoma *in situ* finden. Nach mehrfachen histologischen Kontrollen wurde von einem falsch-positiven Pap-Abstrich ausgegangen und die Patientin weiterhin engmaschig kolposkopisch betreut. Die zytologischen Kontrollen ergaben zweimal einen Befund der Gruppe IV a. Die Patientin hat nach vorheriger Absprache in einem externen Krankenhaus spontan entbunden. In der postpartalen Kontrolle ergab die Knipsbiopsie und die durchgeführte endozervikale Kürettage wieder nur eine hochgradige Dysplasie ohne Anhaltspunkt für ein invasives Karzinom. Erst in der Aufarbeitung des entnommenen Portiokonos konnte ein invasives Plattenepithelkarzinom belegt werden, das in Richtung endozervikal auch *non in sano* entfernt wurde und erst nach einer Nachresektion mittels Re-Konisation vollständig entfernt werden konnte. Das Karzinom saß im Zervikalkanal und war auch durch eine endozervikale Nachkürettage nicht zu erfassen. Dies ist zwar selten, aber macht umso stärker deutlich, dass es bei der ausführlichen Aufklärung der Patientin angezeigt ist, die Möglichkeit eines endozervikal liegenden Karzinoms bzw. das „Nicht-Finden“ eines Karzinoms anzusprechen. Zur

Nachsorge besuchte die Patientin nicht mehr die Dysplasiesprechstunde, sodass der weitere Krankheitsverlauf und die endgültige Histologie nach empfohlener Hysterektomie nicht bekannt sind.

Zusammenfassend lässt sich mit den erhobenen Daten dieser Studie die aktuelle Empfehlung des exspektativen Vorgehens bei einem auffälligen Abstrich oder einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie in der Schwangerschaft unterstützen. Bei knapp der Hälfte der Patientinnen verbesserte sich der Befund nach Entbindung, bei gut einem Drittel heilte der Befund komplett aus. Die ausführliche Aufklärung der Patientin steht von Beginn an im Vordergrund, denn die Beruhigung aufgrund der guten Chance der Ausheilung der Befunde muss auch um die Aufklärung über die Risiken, ein Karzinom zu „übersehen“, ergänzt werden. Auch nach mehrfachen histologischen Sicherungen inklusive kleiner Schlingenkonisation wurde in diesem Kollektiv ein Karzinom, das weit endozervikal lag, nicht diagnostiziert und erst in der postpartalen Konisation detektiert. Trotz der hohen Regressionsraten sollte man die Patientin unbedingt auf die Notwendigkeit der regelmäßigen Kontrollen und ganz besonders der postpartalen Untersuchung hinweisen.

## 5. Literaturverzeichnis

- Ackermann, S. et al., 2006. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 85(9), pp.1134–7.
- Ahdoot, D. et al., 1998. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 178(6), pp.1116–1120.
- Al-Halal, H., Kezouh, A. & Abenhaim, H.A., 2013. Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: A population-based study on 8.8 million births. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 287(2), pp.245–250.
- Amant, F. et al., 2010. Gynaecologic cancer complicating pregnancy: An overview. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 24(1), pp.61–79.
- Apgar, B.S. & Zoschnick, L., 2003. The 2001 Bethesda System Terminology. *American Family Physician*, 68(10), pp.1992–1998.
- AWMF, 2008. *S2-Leitlinie Gynäkologie: Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale*, pp.1–38.
- AWMF, 2014. *S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom*, pp.1–225.
- AWMF, 2013. *S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien*, pp.1–100.
- Bachmann, A. et al., 2007. HPV-Infektion und Zervixkarzinom - Eine Übersicht: Aktuelles zur Diagnostik und Prophylaxe. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 67(5), pp.438–442.
- Baldauf, J.J. et al., 1995. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, 62(1), pp.31–36.
- Beckmann, M.W. et al., 2005. Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom. *Deutsches Ärzteblatt international*, 14, pp.979–986.
- Benedet, J.L., Selke, P.A. & Nickerson, K.G., 1987. Colposcopic evaluation of abnormal Papanicolaou smears in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 157(4 Pt 1), pp.932–7.
- Bigrigg, A. et al., 1994. Efficacy and safety of large-loop excision of the transformation zone. *Lancet*, 343(1), pp.32–34.
- Bosch, F. & Manos, M., 1995. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *Journal of the National Cancer Institute*, 87(11), pp.796–802.
- Van den Broek, N.R. et al., 1995. "Microinvasive" adenocarcinoma of the cervix implanting in an episiotomy scar. *Gynecologic oncology*, 59(2), pp.297–299.
- Van Calsteren, K., Vergote, I. & Amant, F., 2005. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 19(4), pp.611–30.
- Campion, M.J. & Sedlacek, T. V, 1993. Colposcopy in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 20(1), pp.153–163.
- Castellsagué, X., Bosch, F.X. & Muñoz, N., 2002. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Research*, 89(2), pp.191–199.

- Collins, S. et al., 2010. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study. *European journal of cancer*, 46(2), pp.405–11.
- Coppola, A. et al., 1997. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecologic oncology*, 67(2), pp.162–165.
- Cuzick, J. et al., 2006. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *International Journal of Cancer*, 119(5), pp.1095–101.
- Davey, E. et al., 2007. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 335, pp.1–8.
- Delvenne, P. et al., 2007. Role of hormone cofactors in the human papillomavirus-induced carcinogenesis of the uterine cervix. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 264(1–2), pp.1–5.
- Doorbar, J. et al., 2012. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 30(SUPPL.5), pp.F55–F70.
- Economos, K. et al., 1993. Abnormal Cervical Cytology in Pregnancy: A 17 Year Experience. *Obstetrics & Gynecology*, 81(6), pp.915–918.
- Fader, A.N. et al., 2010. Cervical dysplasia in pregnancy: A multi-institutional evaluation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203(2), p.113.e1-113.e6.
- Garland, S.M. et al., 2007. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *New England Journal of Medicine*, 365(19), pp.1928–1943.
- Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016. *Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung*, („Mutterschaftsrichtlinien“), 11.Februar 2016, pp.1–38.
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2015. Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität, Datenlieferung Dezember 2014, Lübeck, 2015. Available at: <http://www.gekid.de>, pp.1–33.
- Girardi, F. et al., 2012. Neue kolposkopische IFCPC-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011). *Der Frauenarzt*, 53(11), pp.1064–1066.
- Gonçalves, C.V. et al., 2009. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *Sao Paulo Medical Journal*, 127(6), pp.359–365.
- Griesser, H. et al., 2015. Das Prozedere bei auffälligen Befunden Addendum zur Münchener Nomenklatur III. *Frauenarzt*, 56(1), pp.10–13.
- Griesser, H. et al., 2013. Gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix: Münchener Nomenklatur III. *Frauenarzt*, 54(11), pp.1042–1048.
- Griesser, H., Breinl, H. & Jordan, B., 2014. Münchener Nomenklatur III: Gynäkologische Dysplasien werden klar zugeordnet. *Deutsches Arzteblatt international*, 111(15), p.640.
- Harlfinger, W., 2008. Prävention – das wichtige Standbein der Frauenarztpraxis. *Frauenarzt*, 49(9), pp.772–778.
- zur Hausen, H., 2000. Papillomaviruses Causing Cancer : Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis. *Jo*, 92(9), pp.690–698.

- Hellberg, D. et al., 1987. Conservative management of the abnormal smear during pregnancy. A long-term follow-up. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 66(3), pp.195–199.
- Henes, M. et al., 2013. Abnormal cytology during pregnancy - a retrospective analysis of patients in a dysplasia clinic. *Anticancer research*, 33(2), pp.711–5.
- Hilal, Z. et al., 2015. Progression or Regression? - Strengths and Weaknesses of the New Munich Nomenclature III for Cervix Cytology. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 75(10), pp.1051–1057.
- Hillemanns, P., 2008. Prävention von Zervix- und Vulvakarzinomen. *Der Gynäkologe*, 41(7), pp.500–507.
- Hillemanns, P., Höß, C. & Kürzl, R., 2004. *MANUAL Zervixkarzinom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* Tumorzentrum München, ed., Zuckerschwerdt Verlag. pp.1–96.
- Hillemanns, P., Soergel, P. & Jentschke, M., 2014. Zervixkarzinomfrüherkennung. *Der Gynäkologe*, 47(5), pp.334–339.
- Hillemanns, P., Thaler, C. & Kimmig, R., 1997. Epidemiologie und Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie – Ist das derzeitige Konzept von Screening und Diagnostik noch aktuell? *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch*, 37(4), pp.179–191.
- Hoellen, F. et al., 2012. Zervixkarzinom in der Schwangerschaft. *Der Gynäkologe*, 45(12), pp.939–944.
- Horn, J. et al., 2013. Langfristige epidemiologische und ökonomische Auswirkungen der HPV-Impfung in Deutschland. *Überarbeiteter Abschlussbericht, Berlin: Robert-Koch-Institut*, pp.1–98.
- Horn, L.-C., 2011. Präkanzerosen der Cervix uteri. *Der Pathologe*, 32(S2), pp.242–254.
- Hunter, M.I., Monk, B.J. & Tewari, K.S., 2008. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(1), pp.3–9.
- Iavazzo, C. et al., 2015. The implantation of cervical neoplasia at postpartum episiotomy scar: the clinical evidence. *Irish Journal of Medical Science*, 184(1), pp.113–118.
- Iftner, T., 2008. *HPV und Zervixkarzinom - Diagnostik und Prophylaxe*, UNI-MED. pp.1–109.
- Jeong, N.H. et al., 2009. High-risk human papillomavirus testing for monitoring patients treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 35(4), pp.706–11.
- Joura, E. a et al., 2015. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *The New England journal of medicine*, 372(8), pp.711–23.
- Kaneshiro, B.E.K. et al., 2005. Effect of delivery route on natural history of cervical dysplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192(5 SPEC. ISS.), pp.1452–1454.
- Kärrberg, C. et al., 2013. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; Minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 92(6), pp.692–699.
- Katki, H. et al., 2013. Estimating 5-year risk of CIN3+ to guide the management of women aged 21–24. *J Low Genit Tract Dis*, 17(5 Suppl. 1), pp.64–68.

- Khaengkhor, P. et al., 2011. Prevalence of abnormal cervical cytology by liquid based cytology in the antenatal care clinic, Thammasat university hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 94(2), pp.152–158.
- Kirkup, W., Singer, A. & Hill, A.S., 1980. The accuracy of colposcopically directed biopsy in patients with suspected intraepithelial neoplasia of the cervix. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 87(1), pp.1–4.
- Kjaer, S.K. et al., 2001. High-Risk Human Papillomavirus Is Sexually Transmitted : Evidence from a Follow-Up Study of Virgins Starting Sexual Activity ( Intercourse ). *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 10(February), pp.101–106.
- Kjellberg, L. et al., 2000. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *British Journal of Cancer*, 82(7), pp.1332–1338.
- Klaes, R. et al., 2001. Overexpression of p16(ink4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *International Journal of Cancer*, 92, pp.276–284.
- Kreimer, A.R. et al., 2006. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 15(5), pp.908–914.
- Kühn, W., 2010. Die Kolposkopie-Empfehlungen der AG Zervixpathologie und Kolposkopie. *Frauenarzt*, 51(5), pp.434–440.
- Kühn, W., 2003. Zytologie, Kolposkopie, HPV Test: Wie lässt sich die Zervixkarzinom-Mortalität senken ? *Frauenarzt*, 44(1), pp.60–67.
- Kühn, W. & Giesecking, F., 2015. Die aktuellen Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie 2015. *gyn*, 20, pp.25–47.
- Kühn, W. & Heinrich, J., 2013. *Kolposkopie in Klinik und Praxis* 2. Auflage., De Gruyter.
- Küppers, V. & Reich, O., 2016. Revidierte kolposkopische und zytologische Nomenklaturen. *Der Gynäkologe*, 49(5), pp.323–330.
- Kyrgiou, M. et al., 2015. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).pp.1–88.
- Kyrgiou, M. et al., 2006. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 367(9509), pp.489–98.
- Lellé, R. & Küppers, V., 2014. *Kolposkopie in der Praxis* 2. Auflage., Springer Verlag, pp.1–242.
- Mailath-Pokorny, M. et al., 2016. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature. *BMC pregnancy and childbirth*, 16(74), pp.1–6.
- Massad, L.S. et al., 2013. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Obstetrics and gynecology*, 121(4), pp.829–846.
- McCrorry, D. et al., 1999. Evaluation of Cervical Cytology. In *Evidence Report/Technology Assessment AHCP*. pp. 1–6.

- McIntyre-Seltman, K. & Lesnock, J.L., 2008. Cervical Cancer Screening in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 35(4), pp.645–658.
- Michael, C.W. & Esfahani, F.M., 1997. Pregnancy-related changes: A retrospective review of 278 cervical smears. *Diagnostic Cytopathology*, 17(2), pp.99–107.
- Milde-Langosch, K., Riethdorf, S. & Park, T., 1999. Natürlicher Verlauf der HPV-Infektion. *Pathologe*, 20, pp.15–24.
- Mitchell, M. et al., 1998. Colposcopy for the Diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 91(4), pp.626–631.
- Moore, G. et al., 2010. Lessons from Practice: Risk of CIN 3 or Cancer associated with an LSIL or HPV-positive ASC-US Screening Result in Women Age 21-24. *J Low Genit Tract Dis*, 14(2), pp.97–102.
- Moscicki, A. et al., 2004. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*, 364(9446), pp.1678–83.
- Mosna-Firlejczyk, K. et al., 2009. Epidemiologie, Früherkennung und Diagnostik - Der aktuelle Stand beim Zervixkarzinom. *InFo Onkologie*, 12(6), pp.52–60.
- Müller, K. et al., 2016. Accuracy of Colposcopically Guided Diagnostic Methods for the Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 76(2), pp.182–187.
- Munoz, N. et al., 2003. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer — NEJM. *The New England Journal of Medicine*, 348, pp.518–527.
- Nair, H.B. et al., 2005. Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: Effects of endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation. *Cancer Research*, 65(23), pp.11164–11173.
- Noehr, B. et al., 2009. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstetrics and gynecology*, 114(6), pp.1232–8.
- Nybo Andersen, A.M. et al., 2000. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 320(7251), pp.1708–12.
- Östor, A., 1993. Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*, 12, pp.186–192.
- Paavonen, J. et al., 2009. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet*, 374(9686), pp.301–314.
- Palle, C., Bangsboll, S. & Andreasson, B., 2000. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 79(4), pp.306–310.
- Paraskevaidis, E. et al., 2002. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 104, pp.67–69.
- Plummer, M. et al., 2007. A 2-Year Prospective Study of Human Papillomavirus Persistence among Women with a Cytological Diagnosis of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance or Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. *Journal of Infectious Diseases*, 195, pp.1582–1589.

- Pretorius, R.G. et al., 2012. Utility of Random Cervical Biopsy and Endocervical Curettage in a Low-Risk Population. *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*, 16(4), pp.333–338.
- Riethdorf, L., 1999. Diagnostik und Therapie zervikaler Plattenepitheldysplasien. *Pathologe*, 20, pp.34–41.
- Robert Koch Institut, 2009. Epidemiologisches Bulletin. *Epidemiologisches Bulletin*, 32, pp.319–338.
- Robert Koch Institut, 2014. Epidemiologisches Bulletin. *Epidemiologisches Bulletin*, 35, pp.341–350.
- Robert Koch Institut, 2016. Epidemiologisches Bulletin. *Epidemiologisches Bulletin*, 1, pp.1–10.
- Robert Koch Institut, 2015. *Krebs in Deutschland 2011/2012* Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., ed., Berlin. pp.82–86.
- Robinson, W. et al., 1997. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP Excision. *Gynecologic Oncology*, 64, pp.153–155.
- Ronco, G. et al., 2007. Accuracy of liquid based versus conventional cytology : overall results of new technologies for cervical cancer. *BMJ*, 335, pp.28–35.
- Scheungraber, C., 2015. Management von Dysplasien in der Schwangerschaft. *gyn*, 20, pp.67–69.
- Schiffman, M. et al., 2007. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 370(9590), pp.890–907.
- Schiffman, M.H. et al., 1993. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(12), pp.958–964.
- Schneider, A. et al., 1999. Epidemiologie,, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Gynäkologe*, 32, pp.247–260.
- Schneider, A. et al., 1995. Screening for cervical intraepithel neoplasia grade 2/3: Validity of cytology study, cervicographie and human papillomavirus detection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 174(5), pp.1534–1541.
- Seifert, U. & Klug, S., 2014. Früherkennung des Zervixkarzinoms in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt*, 57, pp.294–301.
- Serati, M. et al., 2008. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 87(12), pp.1296–1300.
- Siebers, A. et al., 2009. Comparison of Liquid-Based Cytology With Conventional Cytology for Detection of Cervical Cancer Precursors: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 302(16), pp.1757–1764.
- Siristatidis, C. et al., 2002. The role of the mode of delivery in the alteration of intrapartum pathological cervical cytologic findings during the postpartum period. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 23(4), pp.358–360.
- Smith, J.S. et al., 2007. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *International Journal of Cancer*, 121(3), pp.621–632.
- Sood, A.K. et al., 2000. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstetrics and gynecology*, 95(6 Pt 1), pp.832–8.

- Strinic, T. et al., 2002. The Effect of Delivery on Regression of Abnormal Cervical Cytologic Findings. *Coll. Antropol.*, 26(2), pp.577–582.
- The FUTURE II Study Group, 2007. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *NEJM*, 356(19), pp.1916–1927.
- Torhorst, J., Freudenberg, N. & Riede, U., 2004. Weibliches Genitalsystem und Plazenta. In U. Riede, M. Werner, & H.-E. Schäfer, eds. *Allgemeine und Spezielle Pathologie*. Thieme-Verlag, pp. 861–909.
- Trunk, M.J., Wentzensen, N. & von Knebel Doeberitz, M., 2005. Molekulare Pathogenese des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen. *Der Pathologe*, 26(4), pp.283–290.
- Ueda, Y. et al., 2009. Postpartum outcome of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women determined by route of delivery. *Reprod Sci*, 16(11), pp.1034–1039.
- De Villiers, E.M. et al., 2004. Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324(1), pp.17–27.
- Vlahos, G. et al., 2002. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3) in pregnant women. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 54(2), pp.78–81.
- Waggoner, S.E., 2003. Cervical cancer. *Lancet*, 361, pp.2217–2225.
- Wagner, D., 1990. Münchner Nomenklatur II für die gynäkologische Zytodiagnostik. *Acta Cytol*, 34, pp.900–901.
- Wentzensen, N. et al., 2015. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *Journal of Clinical Oncology*, 33(1), pp.83–89.
- Wentzensen, N. & Klug, S.J., 2008. Early detection of cervical carcinomas: finding an overall approach. *Deutsches Ärzteblatt international*, 105(37), pp.617–622.
- Wright, T.C. et al., 2007. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Intraepithelial Neoplasia or Adenocarcinoma in Situ. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 197(4), pp.340–345.
- Wu, Y.-M. et al., 2014. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 289(5), pp.1071–1077.
- Yost, N.P. et al., 1999. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstetrics and Gynecology*, 93(3), pp.359–362.
- Zahm, D.M. et al., 1998. Colposcopic appearance of cervical intraepithelial neoplasia is age dependent. *American journal of obstetrics and gynecology*, 179(5), pp.1298–304.

## 6. Anhang

### Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AGC endocervical	atypical glandular endocervical cells
AGC endometrial	atypical glandular endometrial cells
AG-CPC	Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V.
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
ASC-H	atypical squamous cells cannot exclude HSIL
ASC-US	atypical squamous cells of undetermined significance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CA	Karzinom
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>
CTG	Kardiotokographie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	Deoxyribonucleic acid
EC	Endozervikal
ECC	endozervikale Kürettage
GBA	gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
HC-2	Hybrid-Capture-2-Test
HE	Hämatoxylin-Eosin
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HPV	humane Papillomaviren
HR-HPV	high risk humane Papillomaviren
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion
IFCPC	International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure
LJ	Lebensjahr
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion
LR-HPV	low-risk humane Papillomaviren
MN II	Münchener Nomenklatur II
MN III	Münchener Nomenklatur III
NILM	negative for intraepithelial lesion or malignancy

NOS	not otherwise specified
opB	ohne pathologischen Befund
Pap	Papanicolaou
PCR	Polymerase Chain Reaction
PE	Probenentnahme
R0	vollständige Resektion der Läsion
R1	unvollständige Resektion der Läsion
RB	Retinoblastom-Gen
RKI	Robert-Koch-Institut
SPP	Spontanpartus
SSW	Schwangerschaftswoche
STD	sexual transmitted disease
STIKO	Ständige Impfkommission
TZ	Transformationszone
V.a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZPG	Zylinder Plattenepithelgrenze

### **Abbildungsverzeichnis**

		Seite
Abbildung 1	Histologischer Schnitt durch die Transformationszone	2
Abbildung 2	Progressionsmodell des Zervixkarzinoms	6
Abbildung 3	Altersverteilung	31
Abbildung 4	Anamnese der letzten Krebsvorsorge	31
Abbildung 5	Verteilung der Raucher und Nichtraucher	32
Abbildung 6	Verteilung des Geburtsmodus	32
Abbildung 7	Zervixzytologische Abstriche bei Überweisung	33
Abbildung 8	Kolposkopiebefunde während der Schwangerschaft	34
Abbildung 9	Probenentnahme (PE) in der Schwangerschaft	34
Abbildung 10	Histologische Ergebnisse der PE in der Schwangerschaft	35
Abbildung 11	Zervixzytologische Abstriche postpartal	36
Abbildung 12	HR-HPV Status postpartal	36
Abbildung 13	Kolposkopiebefunde postpartal	37
Abbildung 14	Probenentnahme (PE) postpartal	37
Abbildung 15	Histologisches Ergebnis der postpartalen Knipsbiopsien	38
Abbildung 16	Postpartale operative Therapie des Patientinnenkollektivs	39

Abbildung 17	Histologisches Ergebnis der postpartalen Konisationen	39
Abbildung 18	Absolute Zahlen der Beurteilung des postpartalen Verlaufs	40
Abbildung 19	Prozentuale Verteilung der Verlaufsdaten	41
Abbildung 20	Prozentuale Verteilung der Verlaufsdaten, Remission und Regression zusammengefasst als Regression	41
Abbildung 21	Verlaufsdaten in den verschiedenen Altersgruppen	44
Abbildung 22	Regressions-, Persistenz- und Progressionsraten gesondert betrachtet nach Geburtsmodus	45
Abbildung 23	Regressions-, Persistenz- und Progressionsraten gesondert betrachtet nach Geburtsmodus und Unterteilung der Sectiones in primäre und sekundäre Kaiserschnitte	46
Abbildung 24	Regressions-, Persistenz- und Progressionsraten gesondert betrachtet nach Nikotinkonsum	47

### **Tabellenverzeichnis**

		Seite
Tabelle 1	Übersicht der gebräuchlichen Klassifikationen der intraepithelialen Neoplasien	3
Tabelle 2	Natürlicher Verlauf der CIN	7
Tabelle 3	Münchener Nomenklaturen (MN) II und III mit der Korrelation des Bethesda-Systems	11
Tabelle 4	Kolposkopische Nomenklatur der Zervix uteri Rio IFCPC 2011	13
Tabelle 5	Zusammenfassung abnormer Kolposkopie Befunde	14
Tabelle 6	Differentialdiagnostik nach auffälligem Abstrich (MN II) und/oder HPV Test bis 2015	17
Tabelle 7	Differentialdiagnostik nach auffälligem Abstrich (MN III), aktuelle Empfehlungen	18
Tabelle 8	Empfehlungen zur Abklärung auffälliger zytologischer Befunde in der Schwangerschaft	22
Tabelle 9	Empfehlungen zum Management bei Präneoplasien in der Schwangerschaft	24
Tabelle 10	Überblick Regression-, Persistenz- und Progressionsraten von CIN in der Schwangerschaft in der Literatur	24
Tabelle 11	Übersicht der Patientinnen, die keine postpartale Probenbiopsie erhalten haben	38
Tabelle 12	Übersicht der Patientinnen mit einem progredienten Befund im postpartalen Verlauf	42
Tabelle 13	Einteilung der Altersgruppen	43

# Anschreiben, Einverständniserklärung und Fragebogen

Anschreiben Patientin

**UKD** Universitätsklinikum  
Düsseldorf



**Frauenklinik**

UKD • Frauenklinik • Postfach 10 10 07 • D-40225 Düsseldorf

**Direktorin der Frauenklinik:**  
**Univ.-Prof. Dr. T. Fehm**  
Sekretariat Frau Martin  
Telefon 0211 81-17501  
Fax 0211 81-18483  
direktion.frauenklinik@med.uni-duesseldorf.de

ADRESSE PATIENTIN

**Str. Direktor:**  
Univ.-Prof. Dr. med. E. Ruckhäberle

**Leitende Oberärztin:**  
Prof. Dr. med. M. Hampf

**Geschäftsführende Oberärztin:**  
PD Dr. med. I. Beyer

<b>Ansprechpartner:</b> Frau Luisa Brandl Frau Dr. med. A. Mondal	<b>Durchwahl:</b> 0163-3332280 0211-8107594	<b>E-Mail:</b> luisa.brandl@med.uni-duesseldorf.de anne.pom@med.uni-duesseldorf.de	<b>Datum:</b> XX.XX.XXXX
---	---	--	-----------------------------

**Oberärzte:**  
Dr. med. P. Balan  
Dr. med. I. Beyer  
PD Dr. med. A. Bielefeld  
Dr. med. G. Bizjak  
Dr. med. J. Hoffmann  
Dr. med. B. Hoffmann-Pöhl  
PD Dr. med. B. Karbowski  
Dr. med. N. Krawczyk  
Prof. Dr. med. J. S. Küssel  
Dr. med. J. Lux  
Dr. med. B. Mikat-Drozdowski  
Dr. med. S. Mohmann  
Dr. med. A. Mondal  
PD Dr. med. A. Schanz  
Dr. med. A. Schönhar  
Dr. med. A.-S. Vesper

**Ambulante Terminvergabe/**  
**OP-Vorstellung**  
Telefon 0211 81-16092

**Befundabfrage**  
Allgemeine Ambulanz 0211 81-17524  
Privatambulanz 0211 81-17531

**Brustzentrum:**  
Kordinatorin:  
Dr. med. S. Mohmann  
Stv. Leiter:  
OA Dr. med. J. Hoffmann  
Leitstelle Terminvergabe 0211 81-16644  
Sekretariat Brustzentrum: 0211 81-19090

**Konservative Gynäkologische**  
**Onkologie**  
Univ.-Prof. Dr. med. E. Ruckhäberle  
Sekretariat Frau Martin: 0211 81-17501

**Studienzentrale 0211 81-17550**

**Mutter-Kind-Zentrum**  
Dr. med. P. Balan  
Dr. med. G. Bizjak  
Leitstelle Kreißsaal 0211 81-19830  
Pränatalmedizin 0211 81-17546

**Reproduktionszentrum Unikid**  
Kordinator  
Prof. Dr. med. J. S. Küssel  
Leitstelle 0211 81-04060

**Webseiten der Frauenklinik**  
www.uniklinik-duesseldorf.de/frauenklinik

\*1085-001\*

Sehr geehrte Frau XXX,

Sie haben sich im Verlauf Ihrer Schwangerschaft in unserer Dysplasiesprechstunde vorgestellt und wurden untersucht. Im Rahmen einer Studie mit dem Namen „Management, Diagnostik und Therapie von pathologischen Gebärmutterhalsabstrichen in der Schwangerschaft und der postpartale Verlauf“ möchten wir die Daten aller Schwangeren mit Zellveränderungen am Gebärmutterhals in der Schwangerschaft auswerten, insbesondere hinsichtlich des Verlaufs nach der Geburt. Mit Hilfe dieser Studie möchten wir die Qualitätssicherung in der Dysplasiesprechstunde unterstützen und den Umgang mit pathologischen Gebärmutterhalsabstrichen in der Schwangerschaft wissenschaftlich stärken.

Wir möchten Sie einladen an dieser Studie teilzunehmen und würden uns freuen, wenn Sie uns den beigefügten Fragebogen und die Einwilligungserklärung zusenden.

Die personenbezogenen Daten werden pseudonymisiert, d.h. in verschlüsselter Form gespeichert. In der beigefügten Einwilligungserklärung wird Ihnen der Datenschutz erläutert.

In dem Fall, dass Sie an der Studie nicht mehr teilnehmen möchten, werden die von Ihnen stammenden Daten sofort vernichtet. Ihnen entstehen durch die Teilnahme oder auch die Nichtteilnahme an der Studie keine Nachteile.

Wir bedanken uns für Ihre Mühen und stehen Ihnen bei Rückfragen jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Zertifiziert  
nach:



# Einverständniserklärung Patientin

**UKD** Universitätsklinikum  
Düsseldorf



Frauenklinik

**Studie:** Management, Diagnostik und Therapie von pathologischen Gebärmutterhalsabstrichen in der Schwangerschaft und der postpartale Verlauf.

## EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG zum Datenschutz

**Name:**

**Geburtsdatum:**

**Anschrift:**

Ich bin ausführlich und verständlich über die Studie „Management, Diagnostik und Therapie von pathologischen Gebärmutterhalsabstrichen in der Schwangerschaft und der postpartale Verlauf“ auch in schriftlicher Form aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit Fragen zu stellen, die mir zufriedenstellend beantwortet wurden. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor dem Einschluss an der Studie die freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und gespeichert werden.

Meine Daten werden durch eine Zahlenkombination pseudonymisiert (verschlüsselt).

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme mündlich und/oder schriftlich zurückziehen kann, mir entstehen dadurch keine Nachteile. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht, was durch eine Pseudonymisierung der Daten gewährleistet wird. (schriftlich an: Luisa Brandi, Frauenklinik Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, oder: luisa.brandi@med.uni-duesseldorf.de, oder telefonisch unter 0163-3332260 oder 0211-8107594)

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ich erkläre mich bereit, meine Daten der Studie „Management, Diagnostik und Therapie von pathologischen Gebärmutterhalsabstrichen in der Schwangerschaft und der postpartale Verlauf“ zur Auswertung zur Verfügung zu stellen.

Ort

Datum

Unterschrift

Zertifiziert  
nach:



# Fragebogen Patientin

**UKD** Universitätsklinikum  
Düsseldorf

**FRAGEBOGEN**

*Heinrich Heine*  
HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Frauenklinik

**Studie:** Management, Diagnostik und Therapie von pathologischen Gebärmutterhalsabstrichen in der Schwangerschaft und der postpartale Verlauf.

Name: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Anschrift: \_\_\_\_\_

Frauenarzt: \_\_\_\_\_

Jahr der Untersuchung \_\_\_\_\_  
(wann waren Sie in der Dysplasiesprechstunde während der Schwangerschaft)

Geburt (der Schwangerschaft in der Sie sich bei uns vorgestellt haben):

Wann: \_\_\_\_\_ Wo: \_\_\_\_\_

Spontangeburt:  Kaiserschnitt:  (geplant:  unter Wehen:  )

Komplikationen: \_\_\_\_\_

Kontrolle des Gebärmutterhalsabstriches **nach** der Schwangerschaft erfolgt:

Wann: \_\_\_\_\_ Wo: \_\_\_\_\_

Ergebnis Abstrich (wenn bekannt): \_\_\_\_\_

HPV Abstrich (wenn bekannt): \_\_\_\_\_

Operation / Konisation (Gewebeentnahme am Gebärmutterhals) erfolgt:

Wann: \_\_\_\_\_ Wo: \_\_\_\_\_

Ergebnis (wenn bekannt): \_\_\_\_\_

Ich bin Nichtraucherin:

Ich rauche / ich habe geraucht:  Wieviel: \_\_\_\_\_ Wie lange: \_\_\_\_\_

Anmerkungen: \_\_\_\_\_

Dürfen wir Ihren Frauenarzt kontaktieren, um eventuell fehlende Informationen zu erfragen:

Zertifiziert  
nach:



**VIELEN DANK!**

## Danksagung

Ich möchte mich zu allererst bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Monika Hampl ganz herzlich für das Ermöglichen dieser Arbeit und ihre stete fachliche Unterstützung bedanken. Meiner Betreuerin und Freundin Dr. med. Anne Mondal gilt ebenfalls mein großer Dank für ihre uneingeschränkte Hilfe, ständige Motivationsgebung und Verständnis mit mir und meinen Schreibblockaden.

Ich bedanke mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die jahrelange (!) Unterstützung und die Ermutigungen nicht aufzugeben. Meiner lieben Freundin Sibel Şen danke ich für ihre geduldigen Korrekturen meiner sprachlichen Verknotungen.

Ganz besonders möchte ich meiner Tante Brigitte Müggenburg und meiner Schwiegermutter Susanne Vieten danken, die mir in den letzten beiden Jahren den Rücken freigehalten haben und sich so liebevoll um meine Tochter Philippa gekümmert haben.

Meinem Mann und meiner Tochter danke ich für Eure Liebe und Geduld mit mir.