

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Direktorin: Frau Professor Dr. med. Tanja N. Fehm

Regression zervikaler intraepithelialer Neoplasien  
zweiten und dritten Grades  
bei Frauen unter 25 Jahren

Dissertation

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

vorgelegt von  
Victoria Naomi Bark

2021

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

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Monika Hampf

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stefan Biesterfeld

Für meine Eltern

# Zusammenfassung

Regression zervikaler intraepithelialer Neoplasien zweiten und dritten Grades  
bei Frauen unter 25 Jahren

## Hintergrund

Die Rate an spontanen Regressionen von CIN 2 und CIN 3 ist kontrovers. Hochgradige Zellveränderungen werden laut Leitlinie operativ entfernt, bei jungen Frauen sind jedoch spontane Regressionen hochgradiger Dysplasien möglich, sodass hier ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt ist. Die Identifikation der Patientinnen, welche vermutlich eine Regression der CIN zeigen, könnte die Chance bieten, Konisationen und die damit einhergehenden Risiken, wie vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen und Frühgeburt, zu verhindern.

## Methoden

156 Patientinnen unter 25 Jahren bei denen eine CIN 2 oder CIN 3 histologisch festgestellt wurde, wurden einem abwartenden Verhalten unterzogen. Das Patientinnenkollektiv entstammt der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf. Retrospektiv wurde betrachtet, ob eine Regression der Präkanzerose spontan stattgefunden hat. Verschiedenste Parameter wurden in diese Analyse miteingeschlossen.

## Ergebnisse

Eine Regression zeigte sich insgesamt in 42 % (n=64) der Fälle. Innerhalb der CIN 2 Gruppe bildeten sich 30 Fälle spontan zurück (88 %). In der CIN 3 Gruppe zeigte sich in 34 Fällen eine spontane Regression (29 %). Der Anteil der kompletten Regressionen bei CIN 2 ist signifikant höher, als bei CIN 3. Zudem ist sowohl ein im Verlauf negativ gewordener HPV-Test, wie auch die erfolgte HPV-Impfung statistisch signifikant.

## Schlussfolgerung

Da insbesondere junge Frauen betroffen sind, welche ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen haben, ist es von großer Bedeutung die aktuelle Lage zur Therapie zu überdenken und zu optimieren. Um Änderungen in der Therapie zu rechtfertigen, sollte es das Ziel sein, geeignete Prädiktoren zu ermitteln, welche eine Regression zuverlässig vorhersagen.

# Abstract

## Regression of CIN II and CIN III lesions in women under the age of 25

### Background

The rate of spontaneous regression in CIN II and CIN III lesions is controversial. According to the guidelines patients suffering from high-grade cervical dysplasia need to undergo surgery, despite the possibility of spontaneous regression in young women.

Therefore observational behaviour is justified.

The identification of those patients who show a regression of a dysplasia could give us the chance to avoid surgery and the following risks: premature blistering, blow and birth.

### Methods

156 Patients, who were under the age of 25 when the data was collected, with a histologically confirmed diagnosis of CIN II or CIN III were retrospectively evaluated. All of them were patients out of the dysplasia unit of the University hospital in Duesseldorf, Germany. Whether a regression took place or not was recorded, as well as various parameters.

### Results

A regression could be observed in 42 % (n=64). In the CIN II group there was a regression rate of 88 % (n=30) compared to the CIN III group with a rate of 29 % (n=34). The regression rate in the CIN II group is significantly higher than in the CIN III group. HPV-tests that came back negative during the time of the study, as well as the application of HPV-vaccinations had a significant impact on regressions.

### Conclusion

As dysplasia in particular affects young women who might not have completed their family planning yet, it is of high importance to discuss the current guidelines for therapy. But to justify changes in the guidelines it is necessary to find predictors, which indicate if a regression is possible or not.

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	I
Abstract.....	II
Inhaltsverzeichnis .....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Tabellenverzeichnis .....	V
Abbildungsverzeichnis .....	VI
1    Einleitung .....	- 1 -
1.1    Epidemiologie und Pathogenese .....	- 1 -
1.2    Histologie und Stadieneinteilung der zervikalen intraepithelialen Neoplasien.....	- 3 -
1.2.1    Zytologie .....	- 3 -
1.3    Prävention und Diagnostik .....	- 6 -
1.4    Therapie.....	- 12 -
1.5    Regression in der aktuellen Literatur .....	- 14 -
1.6    Ziele der Arbeit .....	- 15 -
2    Material und Methoden.....	- 16 -
2.1    Patientinnenkollektiv/Datenerhebung .....	- 16 -
2.2    Darstellung der Studienart.....	- 18 -
2.3    Statistische Methoden.....	- 19 -
3    Ergebnisse .....	- 20 -
3.1    Patientinnenkollektiv .....	- 20 -
3.1.1    Alter bei Erstdiagnose .....	- 20 -
3.1.2    Anamnese der Patientinnen .....	- 20 -
3.1.3    CIN-Stadien.....	- 21 -
3.1.4    HPV-Typisierung .....	- 22 -
3.1.5    Ki67 und p16INK4a .....	- 22 -
3.1.6    Operation .....	- 23 -
3.1.7    Histopathologische Begutachtung der Schnittränder .....	- 28 -
3.2    Regression .....	- 28 -
3.2.1    Zeitpunkt der Regression.....	- 30 -
3.2.2    Intraoperative Regression.....	- 34 -
3.2.3    Abklingen der HPV-Infektion .....	- 35 -
3.3    Univariate Analyse der einzelnen Prädiktoren .....	- 35 -
3.3.1    Alter als Prädiktor .....	- 36 -
3.3.2    Histologie als Prädiktor .....	- 36 -

3.3.3	Abklingen der HPV-Infektion als Prädiktor.....	- 36 -
3.3.4	HPV-Typ als Prädiktor.....	- 37 -
3.3.5	Impfung als Prädiktor.....	- 37 -
3.3.6	Ki67 als Prädiktor.....	- 39 -
3.3.7	p16INK4a als Prädiktor.....	- 39 -
3.3.8	Body-Mass-Index als Prädiktor.....	- 39 -
3.3.9	Nikotinabusus als Prädiktor.....	- 40 -
3.3.10	Familiäre Vorbelastung als Prädiktor.....	- 41 -
3.3.11	Genitale Coinfektion und Therapie dieser als Prädiktor .....	- 41 -
3.3.12	Bereits durchgemachte Schwangerschaft als Prädiktor.....	- 41 -
3.3.13	Zyklus als Prädiktor.....	- 42 -
3.3.14	Kontrazeption als Prädiktor.....	- 42 -
3.3.15	Immundefizit als Prädiktor.....	- 42 -
3.4	Multivariate Analyse.....	- 43 -
3.5	Case report: Nr. 27: Regression nach sechswöchiger Therapie mit Aldara® 5 % Creme (Wirkstoff: Imiquimod).....	- 43 -
4	Diskussion.....	- 44 -
4.1	Patientinnenkollektiv und Studieneinschluss .....	- 44 -
4.2	Spontane Regressionen von CIN 2 und CIN 3 .....	- 44 -
4.2.1	Intraoperative Regressionen .....	- 48 -
4.3	Aktuelle Leitlinie – Kontrollintervalle .....	- 49 -
4.4	Zeitspanne von der Diagnose bis zur Regression - welche Kontrollintervalle sind ratsam?.....	- 49 -
4.5	Geeignete Prädiktoren zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit einer Regression .....	- 51 -
4.6	Case report: Nr. 27: Regression nach sechswöchiger Therapie mit Aldara® 5 % Creme (Wirkstoff: Imiquimod).....	- 55 -
4.7	Pro und Contra eines abwartenden Verhaltens.....	- 57 -
4.8	Abschließende Bemerkungen.....	- 59 -
	Literaturverzeichnis.....	- 60 -
	Danksagung.....	- 65 -

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
ca.:	circa
CIN:	zervikale intraepitheliale Neoplasie
BMI:	Body-Mass-Index
etc.:	et cetera
ggf.:	gegebenenfalls
GV:	Geschlechtsverkehr
HSIL:	<i>high-grade squamous intraepithelial lesion</i>
HPV:	Humaner Papilloma Virus
LEEP:	<i>Loop Electrosurgical Excision Procedure</i>
LLETZ:	<i>Large Loop Excision of the Transformation Zone</i>
LSIL:	<i>low-grade squamous intraepithelial lesion</i>
OP:	Operation
Pap:	Papanicolaou
PE:	Probeexzision
SS:	Schwangerschaft
u.a.:	Unter anderem
u.U.:	Unter Umständen
V.a.:	Verdacht auf
v.a.:	Vor allem
Z.n.:	Zustand nach

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen der Befundkategorien nach der Münchner Nomenklatur III (in Anlehnung an [15]) .....	- 5 -
Tabelle 2: Intraepitheliale Läsionen des Plattenepithels in verschiedenen Befundsystemen (in Anlehnung an [15]) .....	- 5 -
Tabelle 3: Kolposkopische Nomenklatur der Cervix uteri [27] .....	- 10 -
Tabelle 4: Zeitraum der Diagnose bis zur Regression für CIN 2 und CIN 3 .....	- 32 -



# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der intraepithelialen Dysplasien [17].....	6 -
Abbildung 2: Prozedere bei Vorliegen einer CIN (in Anlehnung an [16]) .....	12 -
Abbildung 3: Aufteilung der Histologie nach CIN 2 und CIN 3.....	21 -
Abbildung 4: Aufteilung der HPV-Typen nach Häufigkeit .....	22 -
Abbildung 5: Häufigkeit der Durchführung einer Operation bei Vorliegen einer höhergradigen CIN.....	23 -
Abbildung 6: Beobachtungszeiträume von CIN 2/CIN 3 von 2007-2018 .....	24 -
Abbildung 7: Beobachtungszeiträume von 2007-2018 .....	25 -
Abbildung 8: direkte und sekundäre Operationen pro Jahr aufgeteilt in die Gruppen CIN 2 und CIN 3 sowie Regressionen der Gruppen CIN 2 und CIN 3 pro Jahr (als Liniendiagramm dargestellt) .....	26 -
Abbildung 9: Anzahl der Diagnosen pro Jahr in die Gruppen CIN 2 und CIN 3 aufgeteilt.....	28 -
Abbildung 10: Gesamtregression von CIN 2 und CIN 3 .....	29 -
Abbildung 11: Gesamtregression vergleichend zwischen CIN 2 (n=34) und CIN 3 (n=117).....	29 -
Abbildung 12: Gesamtregression vergleichend zwischen CIN 2 (n=35) und CIN 3 (n=116).....	30 -
Abbildung 13: Zeitraum der Diagnose bis zur Regression bei CIN 2 und CIN 3 .....	31 -
Abbildung 14: Zeitraum der Diagnosestellung bis zum Eintritt der Regression aufgeteilt in die Jahre der Diagnosestellung .....	33 -
Abbildung 15: Anzahl der Regressionen pro Jahr der Gruppen CIN 2 und CIN 3....	34 -
Abbildung 16: Intraoperativ ersichtliche Regression .....	34 -
Abbildung 17: Abklingen der HPV-Infektion - sichtbar anhand des HPV-DNA-Testes .....	35 -
Abbildung 18: Erhalt einer Impfung in Bezug auf den Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs (GV) .....	38 -
Abbildung 19: Korrelation von HPV-Impfung in Bezug auf den Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs (GV) und Regressionsraten .....	38 -
Abbildung 20: Häufigkeit des Nikotinabusus im Patientinnenkollektiv .....	40 -
Abbildung 21: Nikotinabusus im Verhältnis zur Gesamtregression .....	40 -

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Pathogenese

Das Zervixkarzinom ist durch die Einführung des Primärscreenings seit 1971 mittels zytologischen Abstrichs von Platz eins der häufigsten Karzinome der Frau auf Platz 12 herabgestuft worden, allerdings stagnieren sowohl die Inzidenz der fortgeschrittenen Tumorstadien, als auch die Zahl der Todesfälle in den letzten zehn Jahren. [1] Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2014 belief sich auf 4.600 Frauen, wobei davon ungefähr 1.500 Patientinnen verstarben. Das mittlere Erkrankungsalter liegt beim Zervixkarzinom bei 53 Jahren, beim in-situ-Karzinom bei 34 Jahren. Die Sterberaten sind seit 1980 deutlich zurückgegangen, die relative 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 69 %, die relative 10-Jahresüberlebensrate bei 65 %. [2]

Die fakultative Präkanzerose des Zervixkarzinoms besteht in der Dysplasie des Plattenepithels der Cervix uteri, der sogenannten zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN). Diese wird in drei Schweregrade eingeteilt (CIN 1 - 3), je nach Ausbreitungsgrad der dysplastisch veränderten Zellen im Plattenepithel. Im Gegensatz zu der Häufigkeit des Zervixkarzinoms, sind die zervikalen intraepithelialen Neoplasien deutlich flächendeckender verbreitet. Ungefähr eine Millionen Frauen erhalten jährlich die Diagnose einer CIN 1; eine CIN 2 oder CIN 3 wird bei ungefähr 500.000 Frauen pro Jahr erkannt. [3]

Die Genese des Zervixkarzinoms mit vorhergehender Dysplasie ist als multifaktoriell zu betrachten. Es gibt **eine** notwendige Voraussetzung, die persistierende Infektion mit Humanen Papilloma Viren (HPV) der Hochrisikogruppe und verschiedene Cofaktoren, dazu gehören Nikotinkonsum, immunsupprimierte Patientinnen, früher Beginn der sexuellen Aktivität, häufig wechselnde Geschlechtspartner, genitale Coinfektionen, niedriger sozioökonomischer Status, schlechte Sexualhygiene, Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva über fünf Jahre und die Geburtenzahl werden als nicht genetische Cofaktoren angesehen, die zu einer Entstehung des Zervixkarzinoms beitragen können. [1]

In 99,8 % der Fälle ist die Dysplasie und dementsprechend auch das Zervixkarzinom durch die *high-risk* Humanen-Papilloma-Virustypen (insbesondere Typ 16 und 18) bedingt, welche hauptsächlich über den Geschlechtsverkehr übertragen werden. [4] HPV sind unbehüllte Viren mit einem ringförmigen, doppelsträngigen DNA-Genom. [5] Bei der HPV-Infektion handelt es sich um die häufigste sexuell übertragbare Erkrankung. Eine Infektion mit HP-Viren kann nicht nur zu Zervixkarzinomen, sondern auch zu Anal-, Vulva-, Penis- und Oropharyngealkarzinomen führen. [6]

Jedoch verläuft die HPV-Infektion bei den meisten Patienten zu einem hohen Prozentsatz inapparent, beziehungsweise zeigt eine hohe spontane Remissionsrate von nahezu 80 % auf. [7]

Es werden *high-risk* Virustypen von *low-risk* Virustypen unterschieden. Erstere können Dysplasien des Plattenepithels des Gebärmutterhalses hervorrufen, sogenannte zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN), welche als fakultative Präkanzerose für das Zervixkarzinom gelten. Zur Zeit werden laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) folgende 12 *high-risk* Virustypen als sicher karzinogen eingestuft: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58 und 59. Die *low-risk* Virustypen sind primär für Genitalwarzen verantwortlich, sogenannte Condylomata accuminata. Hierbei spielen insbesondere die Typen 6 und 11 eine Schlüsselrolle. [8] Wie *high-risk* Virustypen zu einer Veränderung der Zellstruktur führen ist größtenteils bekannt:

Bei einer persistierenden Infektion mit insbesondere Typ 16 und 18 steigt das Risiko für eine Integration des Virusgenoms in das Erbgut der infizierten Epithelzellen. Hierbei kann durch die Expression der viralen Onkoproteine E6 und E7 das Tumorsuppressorgen p53 inaktiviert werden. Dieses stellt eine der wichtigsten Kontrollinstanzen des Zellwachstums dar. Somit kann eine Störung dieser wachstumsregulatorischer Signalwege zu einer malignen Entartung der befallenen Zellen führen. [9] Wie jedoch bereits beschrieben, heilt eine HPV-Infektion in den meisten Fällen folgenlos aus, unterstützt durch ein gesundes Immunsystem. Bei einer persistierenden Infektion mit *high-risk* Virustypen kann jedoch dann eine höhergradige Dysplasie entstehen. In der Regel beträgt die Latenzzeit hierbei 3-6 Jahre. [5] Für eine Persistenz und Ausbildung einer CIN scheinen insbesondere die obengenannten Cofaktoren eine Rolle zu spielen.

In einer australischen Studie zeigte sich, dass Patientinnen, die über einen längeren Zeitraum eine hormonelle Kontrazeption durchführten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CIN 2-3 zeigten. Patientinnen, welche in der Vergangenheit eine hormonelle Kontrazeption durchführten, zeigten allerdings ein genauso geringes Risiko für die Ausbildung einer CIN, wie jene, welche nie diese Art der Verhütung benutzt haben. Anzumerken ist, dass bei der Gruppe der Patientinnen, welche eine hormonelle Kontrazeption durchführten, auch beachtet werden muss, dass dadurch in den meisten Fällen auch eher ein ungeschützter Geschlechtsverkehr stattfand, und somit die Übertragung der HP-Viren umso wahrscheinlicher war. Ebenso zeigte sich in dieser Kohorte, dass ein Nikotinkonsum signifikant mit einer CIN 2/3 vergesellschaftet war und das Risiko der Ausbildung dieser Dysplasien deutlich mit der Anzahl der pro Tag konsumierten Zigaretten stieg. Bei den Patientinnen, welche in der Vergangenheit rauchten, nahm das Risiko einer CIN 2/3 mit fortlaufender Zeit stetig ab. [10] Ebenso gibt es Hinweise, dass auch der Passivkonsum von Nikotin eine CIN hervorrufen kann. [11]

Ein reduzierter Immunstatus erhöht das Risiko der Infektion mit HPV und somit der Entwicklung einer CIN. [12] Das Risiko einer CIN 2 oder höher ist insbesondere bei Frauen erhöht, welche ein Organtransplantat erhalten haben oder welche unter einer HIV-Infektion leiden. Bei letzterem allerdings nur bei einer CD4-Zellzahl von unter 500 Zellen/Mikroliter. [13]

## 1.2 Histologie und Stadieneinteilung der zervikalen intraepithelialen Neoplasien

### 1.2.1 Zytologie

Mit dem sogenannten Pap-Abstrich (Färbung nach Papanicolaou und Einteilung nach der Münchner Nomenklatur III) kann die Zervixzytologie eingeteilt werden. Hierbei erfolgt eine Abstrichentnahme von zellulären Material mittels Bürste oder Holzspatel von der Portio oder vom Gebärmutterhals. Um maligne Zellveränderungen zu detektieren, ist es wichtig bei der Durchführung des Abstriches darauf zu achten, dass die gesamte

Transformationszone kreisförmig mit eingeschlossen wird. Denn diese stellt eine Übergangszone zwischen dem hochprismatischen Zylinderepithel der Zervix und dem mehrschichtig, unverhornten Plattenepithel der Portiooberfläche/Vagina dar: hier ist der Ursprung von karzinomatösen Veränderungen zu finden. Diese Zone wird auch als Junktionszone bezeichnet und verändert ihre Position, je nach Hormonstatus der Frau. Tief im Zervikalkanal liegt die Zone bei Kindern/jungen Mädchen und bei Frauen im Klimakterium, während sie bei geschlechtsreifen Frauen eher ektozervikal liegt und damit weiter vaginalwärts. Aufgrund dieser Gegebenheit und der damit einhergehenden Umbauprozesse, liegt es nahe, dass epitheliale Atypien vorwiegend hier zu finden sind. Dies bedeutet auch, dass man je nach Alter der Patientin nun also den Entnahmeort für den Abstrich unterschiedlich lokalisieren sollte. [14]

Das Material wird dann auf einen Objektträger ausgestrichen und zügig mittels eines speziellen Fixiersprays fixiert, um eine Artefaktbildung zu verhindern. Anschließend erfolgt die Anfärbung nach Papanicolaou und die Einteilung in Schweregrade der zellulären Veränderungen kann erfolgen:

<b>Gruppe</b>	<b>Definition</b>
0	Unzureichendes Material
I	Unauffällige und unverdächtige Befunde
II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert
III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde
IIID1/ IIID2	Leicht- bis mittelgradige Dysplasie (entspricht CIN I-II)
IVa/b	Schwere Dysplasien, CIN 3/Ca in situ Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms

V	Malignome

Tabelle 1: Definitionen der Befundkategorien nach der Münchner Nomenklatur III (in Anlehnung an [15])

Die histologische Unterteilung mittels des Biopsiebefundes erfolgt nach der neuesten CIN-Klassifikation von 2014:

<b>CIN-Klassifikation (Histologie)</b>	<b>Dysplasiegrad</b>	<b>Bethesda-System (Zytologie)</b>	<b>Münchner Nomenklatur III (Zytologie)</b>
CIN 1	Leichte Dysplasie	LSIL	Pap IIID1
CIN 2	Mäßige Dysplasie	HSIL	Pap IIID2
CIN 3	Schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ (CIS)	HSIL	Pap IVa-p

Tabelle 2: Intraepitheliale Läsionen des Plattenepithels in verschiedenen Befundsystemen (in Anlehnung an [15])

Der Dysplasiegrad wird je nach Schweregrad eingeteilt, also je nachdem ob die Epithelschichtung erhalten, aufgehoben bis in das mittlere Drittel des Epithels oder komplett aufgehoben ist, sowie das Ausmaß der Mitosezeichen. Das Carcinoma in situ ist gekennzeichnet durch eine noch intakte Basalmembran, jedoch mit Karzinomzellen in allen Schichten des Plattenepithels. [16]

Das Bethesda-System wird vorwiegend im angloamerikanischen Raum verwendet. LSIL steht für *low-grade squamous lesion*, und HSIL für *high-grade squamous lesion*. Zu den LSIL zählt die CIN 1, HSIL umfassen CIN 2 und CIN 3.

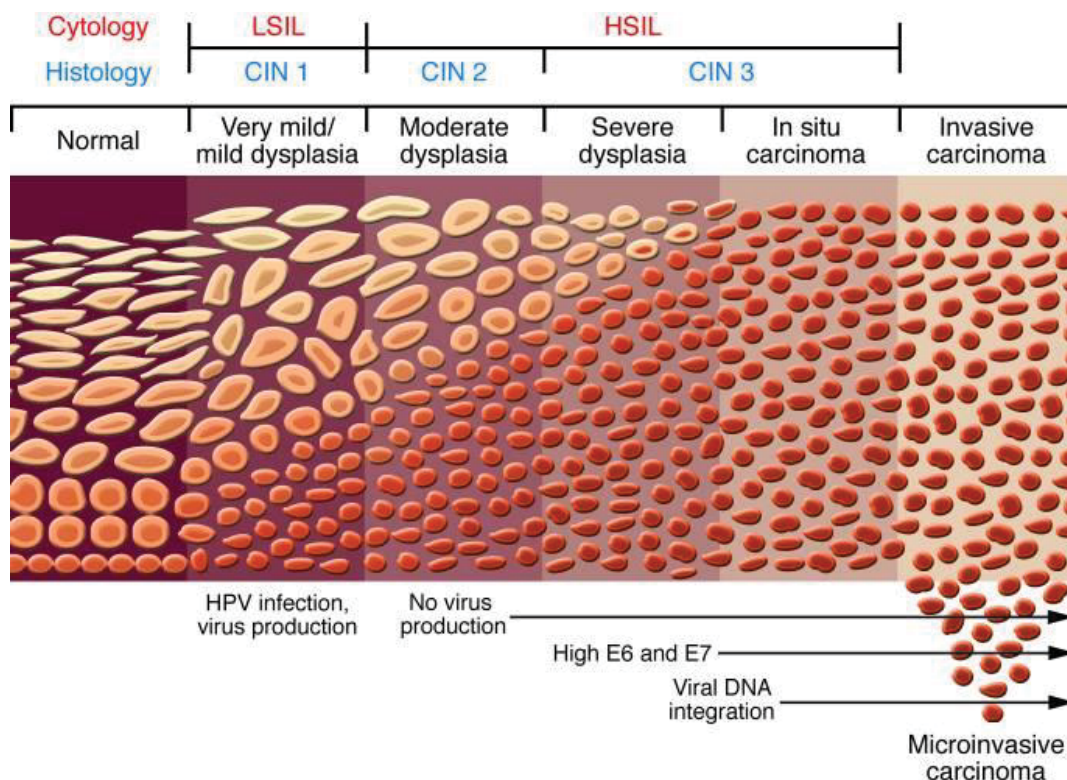


Abbildung 1: Übersicht der intraepithelialen Dysplasien [17]

### 1.3 Prävention und Diagnostik

Maßgeblich für eine Prävention der CIN und somit auch für das Zervixkarzinom ist es, die Infektion mit humanen Papillomaviren zu verhindern. Hierbei kann man grob drei Strategien der primären Prävention unterscheiden. Zum einen ist die sexuelle Abstinenz zu nennen. Da dies jedoch mitnichten auf eine hohe Compliance stößt, lautet eine weitere Strategie eine Übertragung zu verhindern die Inanspruchnahme eines Kondoms. Jedoch bietet dies nur einen begrenzten Schutz, da die Viren auch bereits über Hautkontakt mit infizierten Stellen übertragen werden können. Die beste und hocheffektivste Option ist die Impfung gegen bestimmte HP-Viren. Diese hat sich in den letzten Jahren, seit ihrer Einführung 2006, immer mehr bewährt.

Laut der ständigen Impfkommision des Robert-Koch-Instituts wird die Impfung für alle Mädchen im Alter von 9-14 Jahren empfohlen. Seit Juni 2018 wird nun auch die Impfung für Jungen in diesem Alter empfohlen. [18] Die Impfung sollte möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr erfolgen. Der bivalente Totimpfstoff (Cervarix®) deckt die HP-Viren

Typ 16 und 18 ab, der tetravalente (Gardasil®) zusätzlich Typ 6 und 11. Ein nonavalenter Totimpfstoff (Gardasil 9®) ist nun seit 2016 auf dem Markt und hat Gardasil 4 abgelöst. In klinischen Studien zeigten sich hohe Raten an Wirksamkeit gegen Infektionen mit HPV und der Entstehung von maligner Zellentartung. [19-21] Insbesondere zeigte sich die Wirksamkeit, wenn junge Frauen, bzw. Mädchen vor dem ersten Geschlechtsverkehr geimpft wurden. Länder, welche vor 2010 die Impfung bereits flächendeckend eingeführt haben, zeigen nun eine deutliche Abnahme der betroffenen HP-Virusgenotypen und der damit assoziierten anorektalen Erkrankungen, wie beispielsweise in Australien. [22] Zudem macht sich durch die Impfung auch der Herd-Effekt bemerkbar, sodass auch Männer indirekt, wie durch Rückgang von Condylomata, von der Impfung profitieren. [23] Auch wenn diese Impfung kontrovers diskutiert wurde und noch wird, vornehmlich aufgrund von Todesfällen, die in zeitlicher Nähe zur Impfung auftraten, wurden mittlerweile über 100 Millionen Impfdosen weltweit gegeben und die Impfung ist als sehr sicher einzustufen und als eine bahnbrechende Errungenschaft in der Prävention von Tumoren. [24] Die Durchimpfungsrate in Deutschland mit um die 40 % ist allerdings gering und ein deutlich sichtbarer klinischer Effekt wird sich erst nach längerer Zeit der Einführung der Impfung zeigen, sodass insgesamt Dysplasien immer noch häufig anzutreffen sind.

Die Sekundärprävention umfasst die jährliche Teilnahme aller Frauen im Alter von 20 - 35 Jahren an der Krebsfrüherkennung inklusive Pap-Abstrich. Hier wird auf eine gezielte Anamnese geachtet, eine Spekulumeinstellung und die bereits oben beschriebene zytologische Abstrichdiagnostik von Portio und Zervikalkanal. Anschließend erfolgt eine vaginale Tastuntersuchung. Wichtig ist, dass auch geimpfte Frauen an dieser Präventionsmaßnahme teilnehmen, da der Impfstoff nur gegen einzelne Virustypen schützt. Ab einem Alter von 35 Jahren, wird diese Regelung seit Januar 2020 abgelöst durch einen alle drei Jahre durchgeführten HPV-Test mit begleitendem Pap-Abstrich. [7]

Eine Infektion mit HPV kann mit Hilfe der in-situ Hybridisierung (PCR) nachgewiesen werden, auch eine HPV-Typisierung ist möglich. Die Gewinnung des Zellmaterials erfolgt analog zum Pap-Abstrich. Aktuell wird der HPV-Test nicht als alleiniges Primärscreening empfohlen, da es aufgrund der hohen Durchseuchungsrate insbesondere unter jungen Frauen oftmals zu falsch positiven Ergebnissen führen würde. Sinnvoll ist eine Testung



bei unklaren Pap-Befunden. Zudem kann der Test eine Entscheidungshilfe für das weitere Prozedere bezüglich der Fragestellung sein, ob eine weitere zytologische Kontrolle ausreichend ist, oder ob eine Differentialkolposkopie durchgeführt werden sollte. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Testung auf Residuen nach Resektion höhergradiger Dysplasien, welche unter Umständen endozervikal nicht ganz im Gesunden entfernt wurden. [14] HPV-Tests haben eine höhere Sensitivität im Vergleich zum Pap-Abstrich, aber eine geringere Spezifität, um eine CIN 2 oder CIN 3 zu erkennen. [25]

Je nachdem, welcher Grad einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie vorliegt, ist eine weitere Diagnostik notwendig.

Hierbei spielt die Kolposkopie eine essentielle Rolle. Mittels dieser Untersuchungstechnik, kann die Zervix bis zu 30-fach vergrößert betrachtet werden in Hinblick auf malignitätsverdächtige Veränderungen. Um die Transformationszone sichtbar zu machen, wird die Portio nach der Einstellung mithilfe von Spekula mit 3%iger Essigsäure benetzt. Dies führt zu einer Sichtbarkeit der Zone in Form von einer weißen Linie. Genauso ist das Färbeverhalten suspekter Areale in Form einer essigweißen Reaktion. Pathologische Areale zeigen sich besonders gut, wenn eine Jodprobe durchgeführt wird. Die Portiooberfläche wird dabei mit einer Schiller'schen Jodlösung betupft, sodass Plattenepithelzellen der Portio, Drüsenzellen und andere Zellen angefärbt werden. Wird in einem bestimmten Bezirk die Farbe nicht aufgenommen, spricht dies für eine Dysplasie und sollte gezielt biopsiert werden.

Weitere kolposkopische Kennzeichen einer Dysplasie sind eine Punktierung. Hierbei zeigen sich rote Pünktchen, welche kleine gefäßführende Papillen darstellen und oft in den Randbereichen einer Malignität zu finden sind. Ist die Punktierung grob, weist dies auf eine höhergradige Dysplasie hin. Als ein sogenanntes Mosaik oder auch Felderung werden kleine Bereiche mit honigwabenartigem Aussehen bezeichnet. Gefäße, welche ein atypisches Erscheinungsbild haben, sprich dick, geschlängelt und hervortretend sind, sind verdächtig für ein Karzinom. Genauso sprechen Ulzerationen, Leukoplakien und eine abnorme Transformationszone für ein Karzinom. Zeigt sich ein untypisches Färbeverhalten, also wenn essigweiße Bezirke außerhalb der Transformationszone auftreten, oder wenn jodnegative Bereiche innerhalb des Portioepithels zu finden sind, ist dies als

Auffälligkeit zu werten und sollte von einer Biopsie gefolgt sein. [26] Zur Einteilung kolposkopischer Befunde wird aktuell die IFCCP-Nomenklatur (Rio De Janeiro 2011) verwendet. Nachfolgend ist die tabellarische Darstellung zu sehen:

<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>	<i>Grad 0</i>	<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>	<i>Grundsätzliches</i>	<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>
	<i>Grad 1</i> <i>„minor changes“</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zartes essigweißes Epithel</li> <li>• zartes Mosaik, zarte Punktierung</li> </ul>
	<i>Grad 2</i> <i>„major changes“</i>	<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> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• „inner border sign“, „rigde sign“</li> <li>• Rasche Essigsäurewirkung</li> </ul>
	<i>Nicht spezifisch</i>	<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 Portio, Scheidenblindsack)</li> </ul>

Tabelle 3: Kolposkopische Nomenklatur der Cervix uteri [27]

Die in der Tabelle beschriebenen abnormen kolposkopischen Befunde der „major changes“, wie intensiv anfärbbares essigweißes Epithel, ein grobes Mosaik, sowie eine grobe Punktierung und unter anderem prominente Drüsenausführungsgänge lassen sich bei der CIN 2 und CIN 3 finden. Allerdings wird die Kolposkopie aufgrund geringer Spezifität nicht als Screeningmethode empfohlen. [28]

Eine weitere Diagnostik kann auch die Bestimmung des Proteins p16INK4a umfassen. Dieses wird in zervikalen intraepithelialen Neoplasien und beim Zervixkarzinom überexprimiert und dient als Surrogatmarker für die onkogene Aktivität von HPV in replikationsfähigen Zellen des zervikalen Epithels. [29] Ki67 ist ein weiterer Zellproliferationsmarker, welcher zu allen Zeiten des Zellzyklus exprimiert wird, außer in der G0-Phase. Er ist zwar nicht spezifisch in den Prozess der Entstehung des Zervixkarzinoms involviert, bewährt sich aber als unabhängiger Vorhersagefaktor für die Einteilung und das Voranschreiten von Dysplasien. [30] In der Literatur stellt sich heraus, dass diese beiden Marker – p16INK4a und Ki67 – signifikant mit dem histologischen Schweregrad assoziiert sind. [31]

Wenn nun eine zervikale intraepitheliale Neoplasie festgestellt wird, gibt es je nach Schweregrad ein unterschiedliches Prozedere: Bei einer CIN 1 ist eine weitere Kontrolle mittels Pap-Abstrich, ggf. kombiniert mit HPV- oder Ki-67-Diagnostik innerhalb von sechs Monaten angezeigt - falls diese zweimal positiv ausfällt, sollte eine Differentialkolposkopie innerhalb von drei Monaten erfolgen. Da die CIN 1-Läsionen von einer hohen Spontanheilungsrate geprägt sind, ist keine Intervention nötig.

Bei V.a. eine CIN 2/3 (mehrmals auffälliger Pap IID1/2) sollte immer eine Differentialkolposkopie erfolgen. Bei einer Befundpersistenz von über 24 Monaten sollte in Kontrollterminen weitere Differentialkolposkopien durchgeführt werden, bzw. je nach Befund eine Intervention. Bei V.a. eine CIN 3 sollte nach bisherigen Meinungen nach histologischer Klärung mittels kolposkopisch gesteuerter Biopsie eine Intervention zeitnah durchgeführt werden. Falls eine spontane Zurückbildung abgewartet werden möchte, sollte nach sechs Monaten eine nochmalige Kontrolle durchgeführt werden.

Nachfolgendes Diagramm veranschaulicht das aktuell verwendete Prozedere bei Vorliegen einer CIN:

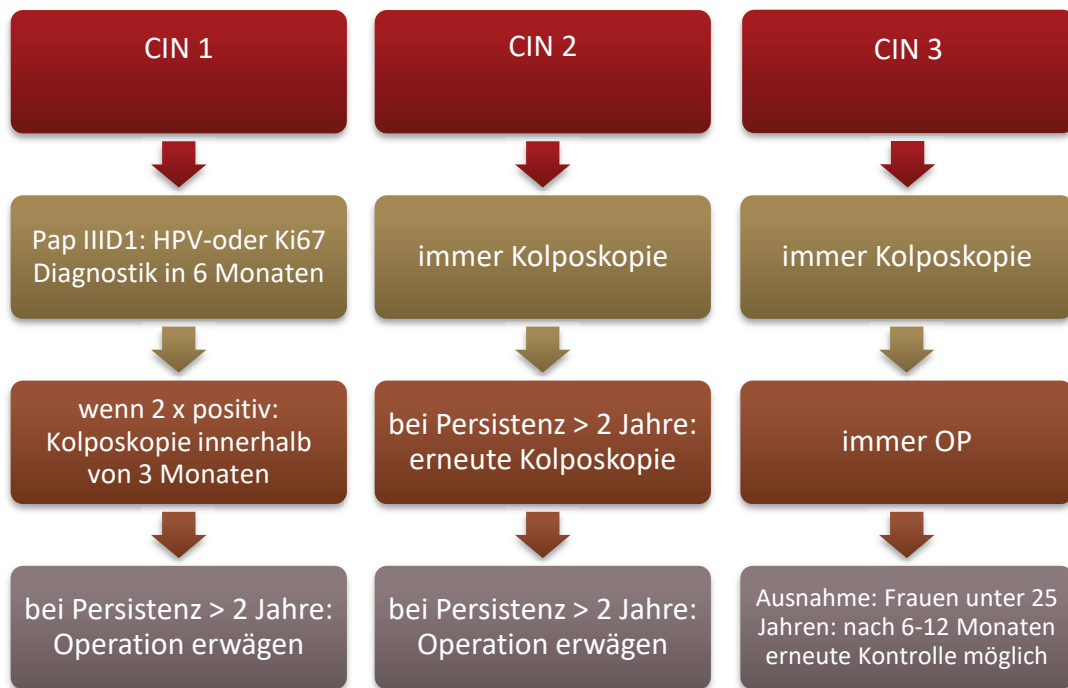


Abbildung 2: Prozedere bei Vorliegen einer CIN (in Anlehnung an [16])

In der Dysplasiesprechstunde des Universitätsklinikums Düsseldorf wurden im Zeitraum der Studie bei CIN 2 eine Kontrolle vier bis sechs Monate nach Diagnosestellung anberaumt und bei CIN 3 eine Kontrolle nach drei bis vier Monaten.

#### 1.4 Therapie

Anhand der Einteilung der zervikalen intraepithelialen Neoplasien in CIN 1 - CIN 3 lässt sich grob das therapeutische Prozedere ableiten. Zudem fließen das Alter der Patientin und die Familienplanung, sowie der Wunsch der Patientin in die Therapiefindung mit ein.

Da in vielen Fällen bei Patientinnen mit einer CIN 1 eine Spontanregression beobachtet werden konnte, bietet sich hier ein abwartendes Verhalten mit Kontrollterminen an. [32]

Bei den höhergradigen Dysplasien fällt die Entscheidung, ob ein abwartendes Verhalten indiziert ist, oder aber eine operative Therapie, deutlich schwerer. Bei einer gesicherten CIN 3 wird in der Regel eine sofortige operative Sanierung angestrebt, da das Risiko einer

weiteren malignen Entartung als recht hoch erachtet wird bzw. bereits ein kleines Karzinom vorliegen kann. Bei einer CIN 2 allerdings sind Spontanregressionen recht häufig, sodass hier zusammen mit der Patientin das weitere Vorgehen gut bedacht werden sollte. In Fällen, in denen eine Progression als wahrscheinlich angesehen wird weil die Veränderung schon länger als 12-18 Monate besteht, die Patientin über 30-35 Jahre ist oder es aber der Wunsch der Patientin ist, wird auch hier eine Operation (OP) durchgeführt.

Diese wird entweder durch das direkte Herausschneiden eines konusförmigen Teiles der Zervix uteri mittels Elektroschlinge erzielt (LEEP), welche als exzisionale Therapie zählt, oder durch eine oberflächliche Destruktion des Gewebes mittels Lasers (Laserablation) nach mehreren Biopsien (bei CIN2). Andere Verfahren sind beispielsweise Messer- und Laserkonisation, Kryotherapie und Koagulation. Der Nachteil ablativer Verfahren besteht in der fehlenden Möglichkeit einer postoperativen histologischen Aufarbeitung des Resektionsrandes. Hier ist es also notwendig, dass ein invasives Wachstum im Vorhinein ausgeschlossen ist. Zudem ist eine Voraussetzung, dass der gesamte Bereich der Dysplasie kolposkopisch einsehbar ist.

Eine LEEP (*Loop Electrosurgical Excision Procedure* - LEEP/*Large Loop Excision of the Transformation Zone* - LLETZ), auch als Schlingenkonisation bekannt, beschreibt dementsprechend das radikale Herausschneiden eines Konus aus der Transformationszone. Dieses Vorgehen wird zunehmend kontrovers diskutiert, da es neben allgemeinen Risiken einer Operation, wie Blutungen, Infektion oder Narbenbildung, auch kommende Schwangerschaften ungünstig beeinflussen kann. Frauen mit einer CIN haben grundlegend schon ein höheres Risiko einer Frühgeburtlichkeit in einer späteren Schwangerschaft und eine Messer-Konisation steigert dieses Risiko noch zusätzlich. Diese ist in Deutschland inzwischen obsolet. Das Frühgeburtsrisiko scheint mit der Tiefe und dem Volumen des Konus anzusteigen und ist höher bei einer Therapie mittels Exzision, als mit Ablation [33-36]. Wenn man hierbei bedenkt, dass eine CIN vorwiegend bei jungen Frauen auftritt, welche in der Mehrzahl der Fälle noch nicht mit der Familienplanung abgeschlossen haben, ist es erstrebenswert, Prädiktoren zu finden, die ein abwartendes Prozedere rechtfertigen und sichern, um eben diesen geburtshilflichen Komplikationen vorzubeugen.

## 1.5 Regression in der aktuellen Literatur

Zunehmend wird die operative Therapie zervikaler intraepithelialer Neoplasien kontrovers diskutiert. Ausschlaggebend ist die Tatsache, dass spontane Regressionen auch der hochgradigen Dysplasien vorkommen, und somit ein abwartendes Prozedere rechtfertigen können. [37-39] In der Literatur schwanken die Angaben zu den genauen Werten einer Regression. In einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse vom Imperial College in London wurde bei jungen Frauen unter 30 Jahren die Regressionsrate einer CIN 2 mit ungefähr 60 % angegeben, die Progressionsrate zu einer CIN 3 lag bei 11 %. [39]

Im Gegensatz zur Regressionsrate bei CIN 2, sind die Stimmen bezüglich einer spontanen Regression bei CIN 3 zurückhaltender. Vermutlich ist die inkongruente Datenlage durch eine fehlende Genauigkeit bei der histopathologischen Diskriminierung zwischen CIN 2 und CIN 3 und oftmals eher kleinen Studiengrößen zu erklären. Die Chance, dass eine CIN 3-Läsion sich innerhalb weniger Wochen und Monate zurückbildet scheint eher klein zu sein. Tatsächlich sind mehrere Fälle bekannt, in denen sich eher eine Progression zeigte. [40]

Es gibt Hinweise darauf, dass das Aggressionspotential in CIN 2-Läsionen geringer ist, als das in CIN 3-Läsionen. [41]

Aufgrund dieser Unsicherheit, ob sich nun eine Dysplasie zurückbildet, oder eben fort-schreitet, wird der Ruf laut, verlässliche Prädiktoren zu finden, die eine individuelle Entscheidungshilfe hinsichtlich eines konservativ abwartenden oder invasiven Managements sind. Erstrebenswert wäre es, ein Vorhersagemodell zu entwickeln, welches in der Praxis zu einer einfachen Therapieentscheidung führen würde.

Nikotinkonsum wird in einigen Studien als Progressionsfaktor deklariert und steht somit einem abwartendem Management gegenüber. [42-44]

Eine Studie aus dem Jahr 2003 untersuchte verschiedene Faktoren auf ihre Wertigkeit als Vorhersagemarker der Regression bei CIN 2 und CIN 3: Frauen mit einem negativen HPV-Test oder einem, der im Verlauf negativ geworden ist, zeigten eine vierfach höhere Chance einer Regression im Gegensatz zu Frauen mit persistierender HPV-Infektion. Zudem ist die Anzahl der Sexualpartner ein signifikanter Faktor einer Regression. [45]

Der Gebrauch eines Kondoms bei HPV-Genotyp-16-positiven Frauen begünstigt laut Munk et al. signifikant eine Regression. Hierbei ist anzumerken, dass dieser Genotyp häufiger bei Frauen gefunden wurde, welche eine höhere Anzahl an Sexualpartnern besaßen und auch häufiger Nikotin konsumierten im Gegensatz zu HPV-Genotyp-16-negativen Frauen. Die HPV-Genotypisierung kann hilfreich sein, die Frauen zu detektieren, welche von dem Gebrauch eines Kondoms hinsichtlich einer spontanen Regression profitieren würden. [46]

P16INK4a sollte als Prädiktor in Betracht gezogen werden, da p16INK4a negative Patientinnen eine hohe Rate an Regressionen zeigten. [47]

Toll-like-Rezeptoren scheinen eine Schlüsselrolle bei spontanen Regressionen von CIN 2 zu spielen – dies gibt einen Ausblick auf zukünftige Therapieoptionen. [48]

## 1.6 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Dissertationsarbeit hat zum Ziel die Rate an spontanen Regressionen von CIN 2 und CIN 3 bei jungen Frauen aufzuzeichnen und Vorhersagewerte für eine spontane Regression zu detektieren.

Da insbesondere junge Frauen von zervikalen intraepithelialen Neoplasien betroffen sind, welche ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen haben, ist es von großer Bedeutung die aktuelle Lage zur Therapie zu überdenken und zu optimieren. Da ein Einschreiten mittels Konisation oft schwerwiegende Folgen nach sich ziehen kann, die spätere geburtshilfliche Komplikationen betreffen, ist es sinnvoll, die Leitlinien hinsichtlich eines konservativ abwartenden Managements in diesem Patientinnenkollektiv zu überprüfen. Insbesondere da in einigen Fällen eine zu frühzeitige Operation angestrebt wurde, ist es ratsam sich zu überlegen, ob nicht größere Kontrollintervalle angesetzt werden sollten. Um diese Änderungen zu rechtfertigen und nicht Gefahr zu laufen, durch zu langes Abwarten junge Frauen der Entwicklung eines Zervixkarzinoms auszusetzen, ist es das Ziel, geeignete Prädiktoren zu ermitteln, welche zuverlässig vorhersagen, ob eine Regression wahrscheinlich ist, oder nicht.



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientinnenkollektiv/Datenerhebung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Frauen unter 25 Jahren, die an einer CIN 2 oder CIN 3 leiden, eingeschlossen. Das Patientinnenkollektiv entstammt der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik/Düsseldorfer Frauenklinik der Universitätsfrauenklinik/Düsseldorfer Frauenklinik Düsseldorf. Retrospektiv wurde betrachtet, ob eine Regression der Präkanzerose bei abwartendem Verhalten spontan stattgefunden hat. Insgesamt wurden 156 Patientinnen in die Analyse eingeschlossen, beginnend mit einem Diagnosezeitpunkt vom 01.01.2007 bis zum 01.01.2017. Der Median des Alters der Patientinnen betrug 21 Jahre und der Mittelwert 21,23 Jahre. Verschiedenste Daten wurden in einer Exceltabelle zusammengetragen:

- Alter zum Zeitpunkt der Diagnose
- Histologie der jeweiligen CIN
- Datum der Entnahme der ersten Probeexzision (PE) unter kolposkopischer Sicht, ggf. weitere PE
- HPV-Typ
- KI67
- p16INK4a
- Impfung (unterteilt in vor oder nach dem ersten Geschlechtsverkehr)
- Body-Mass-Index
- Nikotinabusus
- familiäre Disposition (sprich maligne Erkrankungen des gynäkologischen Formenkreises)
- Immundefizit
- genitale Coinfektion

- Therapie einer genitalen Coinfektion
- bereits stattgehabte Schwangerschaft
- Zyklusunregelmäßigkeiten
- Art der Kontrazeption
- Ob ein durchgeführter HPV-Test im Verlauf negativ geworden ist
- Falls eine Operation durchgeführt wurde, wurde das Operationsdatum dokumentiert mit der histologischen Begutachtung der Resektionsränder
- Zeitpunkt der Operation in direkt versus sekundär unterteilt:
  - direkt: Operation innerhalb von drei Monaten nach der ersten Diagnose
  - sekundär: zunächst längeres Kontrollintervall mit dann doch anschließender Operation bei fehlender Regression

Es wurde anhand der Dokumentation aus der Dysplasiesprechstunde untersucht, ob bei abwartendem Verhalten eine spontane Regression der CIN stattgefunden hat und wenn ja, in welchem Zeitraum.

Die Kontrollintervalle hingen von dem Schweregrad der Veränderung ab und von der Entscheidung des jeweiligen Kolposkopikers. Bei CIN 3 erfolgte meist die nächste Kontrolle nach drei bis vier Monaten, während bei CIN 2 meist eine Kontrolle nach sechs Monaten vereinbart wurde. Alle Fällen bei denen es in absehbarer Zeit und nach mehreren Kontrollen zu keiner Regression kam wurden operiert. Insgesamt war bei CIN 2 ein länger abwartendes Verhalten erfolgt.

Ein Schwerpunkt lag auch in der Betrachtung der Fälle, in denen sich eine Regression intraoperativ zeigte.

Die Regression wurde in Stadien unterteilt. Zeigte sich eine komplette Regression, oder bildete es sich zunächst nur auf die Stufe CIN 1 beziehungsweise CIN 2 zurück? Die Zeitabstände zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose und der Regression, sowie der Diagnose und einer eventuellen Operation wurden ermittelt. Daraus lässt sich ableiten, wie lange

es im Durchschnitt bis zum Zeitpunkt der Regression gedauert hat, beziehungsweise wie schnell zum Schritt der Operation übergegangen wurde.

Die histologische Analyse erfolgte in der Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf mittels Stufenschnittverfahren, weiterhin wurden immunhistochemisch die Expression der Faktoren p16INK4a und Ki67 (CinTec) untersucht.

Das Zusammentragen der Daten erfolgte via des uniklinikinternen Systems Medico und dem Dokumentationssystem der Dysplasiesprechstunde (E&L), sowie bei sämtlichen Fällen nochmalig über die vollständigen Patientenakten (bestehend aus Anamneseblatt, Untersuchungsbefund, Daten der niedergelassenen Gynäkologen, HPV-Typisierung, histologische und zytopathologische Befunde, Operationsberichten, etc.) aus den Archiven des Universitätsklinikums Düsseldorfs. Hierbei ist anzumerken, dass bei fehlenden Werten, die auf dem Anamnesebogen nicht eingetragen wurden, die jeweiligen Faktoren mit einem „Nein“ beantwortet wurden. Dies bezieht sich auf Nikotinabusus, Impfung, familiäre Disposition und Immundefizit. Bei einem fehlenden Wert bezüglich des Zyklus wurde von einem regelmäßigen Zyklus ausgegangen, bei einem fehlenden Wert für die Kontrazeption wurde von einer nicht-hormonellen Kontrazeption ausgegangen.

Die Übertragung der pseudonymisierten Daten aus der angefertigten Exceltabelle erfolgte in das Statistikprogramm SPSS mit nachfolgender Analyse. Zur Identifikation der einzelnen Patientinnen wurde eine separate Exceltabelle angelegt mit jeweiligem Namen und Geburtsdatum.

Ein Ethikvotum der Ethikkommission des Universitätsklinikums mit der Referenznummer 5341 liegt vor.

## 2.2 Darstellung der Studienart

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive epidemiologische Kohortenstudie. Die Studie wurde anhand Patientinnenmaterials der Frauenklinik am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt und schloss konsekutiv ab 2007 bis 2017 alle Patientinnen unter 25 Jahren mit histologisch gesicherter CIN 2-3 ein, welche sich aufgrund dieser Präkanzerose im Dysplasiezentrum vorstellten und dann gegebenenfalls

mittels LEEP behandelt wurden, beziehungsweise eine spontane Regression abgewartet wurde.

## 2.3 Statistische Methoden

Kontinuierlich gemessene Variablen werden mit Hilfe des Mittelwertes (M) und der Standardabweichung (SD) zusammenfassend beschrieben. Kategoriale Variablen werden mit Hilfe der absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Zum Vergleich der Häufigkeitsverteilungen zwischen zwei kategorialen Variablen wie beispielsweise der Histologie und dem Auftreten einer Regression wurde der Chi-Quadrat-Test genutzt. Zur Ermittlung des Einflusses eines und mehrerer Prädiktoren zur Vorhersage des Auftretens einer Regression wurde die binär logistische Regressionsanalyse verwendet. Alle Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Ergebnisse mit einem p-Wert von  $p < .05$  wurden als statistisch signifikant erachtet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientinnenkollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Frauen unter 25 Jahren mit einer histologisch gesicherten CIN 2 oder CIN 3 eingeschlossen. Das Patientinnenkollektiv entstammt der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf. Retrospektiv wurde betrachtet, ob eine Regression der Präkanzerose spontan stattgefunden hat. Insgesamt wurden 156 Patientinnen in die Analyse eingeschlossen, beginnend mit einem Diagnosezeitpunkt vom 01.01.2007 bis zum 01.01.2017. Insgesamt konnten die Daten von 151 Patientinnen sinnvoll ausgewertet werden, da bei fünf Patientinnen keine Wiedervorstellung erfolgte.

#### 3.1.1 Alter bei Erstdiagnose

Das mediane Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung lag bei 21 Jahren (Mittelwert: 21,23).

#### 3.1.2 Anamnese der Patientinnen

Bei 33,1 % (n=50) der Patientinnen bestand eine familiäre Disposition, sprich in der Familienanamnese waren bösartige Tumorerkrankungen im gynäkologischen Bereich bekannt. Bei 2,6 % (n=4) der Patientinnen bestand ein immunologisches Defizit (Diabetes mellitus Typ 1 n=1, Morbus Crohn n=1, Colitis ulcerosa n=1, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises n=1). 13 Patientinnen (8,6 %) litten an einer genitalen Coinfektion, welche bereits unter Therapie stand. Bei 19 Patientinnen bestand bereits mindestens eine Schwangerschaft (12,6 %). 95,4 % (n=144) der Patientinnen gaben an, einen regelmäßigen Zyklus zu haben, begleitend dazu wurde auch die Frage nach Kontrazeption beleuchtet, welche ergab, dass 66,2 % (n=100) eine hormonelle Kontrazeption betrieben. Eine Patientin gab an, ein Diaphragma zu benutzen, die restliche Anzahl des

Kollektivs ergab keine deutlichen Angaben, sodass diese unter nicht hormoneller Kontrazeption gewertet wurden. 49,7 % (n=75) gaben an zu Rauchen. Ausgewertet wurde zudem der Body-Mass-Index (BMI): 77,5 % (n=117) des Kollektivs waren normalgewichtig, 8,6 % (n=13) waren übergewichtig, 2 % (n=3) litten an Adipositas, 11,3 % (n=17) lagen im Bereich des Untergewichtes. N=1 war ohne Angaben. 78,1 % (n=118) der Patientinnen hatten keine HPV-Impfung erhalten, 21,9 % (n=33) gaben an, die Impfung erhalten zu haben. Davon gaben 5,8 % (n=8) an, die Impfung vor dem ersten Geschlechtsverkehr erhalten zu haben, bei 7,9 % (n=12), erfolgte die Impfung nach dem ersten Geschlechtsverkehr, und bei 8,6 % (n=13) waren keine genaueren Angaben zum Zeitpunkt der Impfung hinterlegt.

### 3.1.3 CIN-Stadien

Zum Zeitpunkt der Diagnose bestand bei 64,9 % (n=98) der Patientinnen eine zervikale intraepitheliale Neoplasie dritten Grades. Bei 22,5 % (n=34) der Patientinnen lag eine CIN zweiten Grades vor. Eine nicht eindeutige Differenzierung von CIN 2 und CIN 3 lag in 19 Fällen (12,6 %) vor. Diese wurden zur CIN 3 Gruppe hinzugezählt, sodass die CIN 3 Gruppe insgesamt 117 Patientinnen enthält (77,5 %).

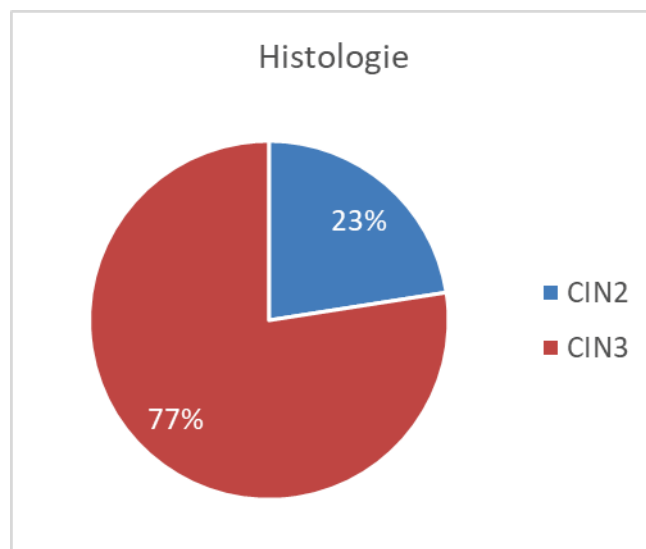


Abbildung 3: Aufteilung der Histologie nach CIN 2 und CIN 3

### 3.1.4 HPV-Typisierung

Bei 64,2 % (n=97) der Patientinnen ließ sich ein *high-risk* HPV-Typ nachweisen, bei 2,6 % (n=4) ein *low-risk* HPV-Typ. Bei 18,5 % (n=28) der Patientinnen zeigte sich eine Positivität sowohl für *high-risk*, als auch für *low-risk* HPV-Typen. 13,9 % (n=21) waren HPV positiv, aber nicht genauer klassifiziert. Bei einer Patientin (0,7 %) war der HPV-Test negativ.

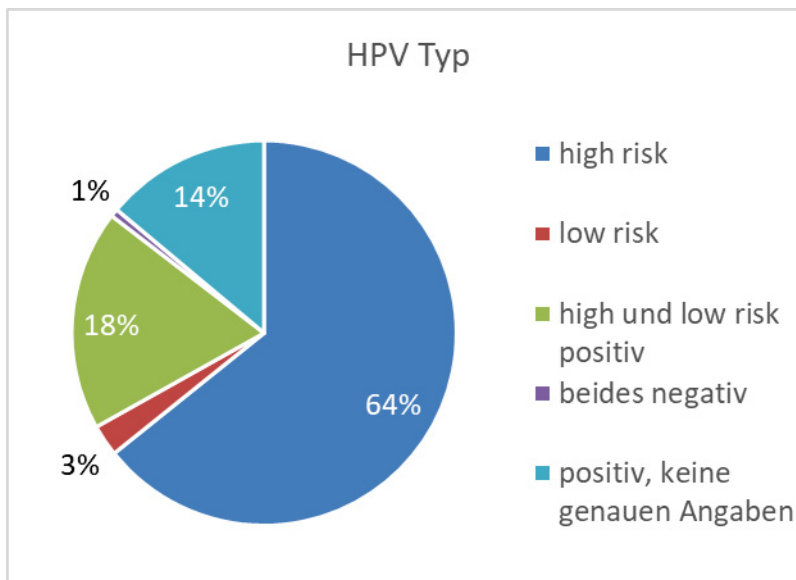


Abbildung 4: Aufteilung der HPV-Typen nach Häufigkeit

### 3.1.5 Ki67 und p16INK4a

Bei der immunhistochemischen Bestimmung der Expression der Marker Ki67 und p16INK4a konnten 149 der Patientinnendaten analysiert werden, bei zwei Patientinnen lag keine Bestimmung vor. 80,1 % (n=121) waren im Test für Ki67 negativ, 18,5 % (n=28) positiv. P16INK4a zeigte sich bei 29,1 % (n=44) exprimiert, bei 69,5 % (n=105) negativ.

### 3.1.6 Operation

70,9 % (n=107) der Patientinnen wurden operiert.

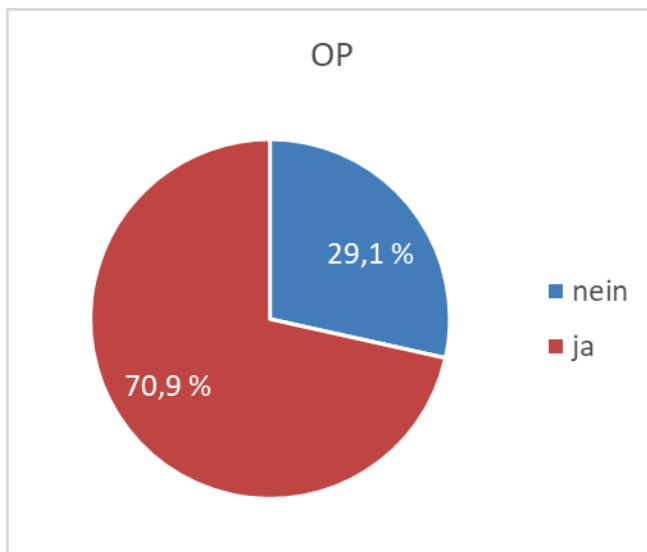


Abbildung 5: Häufigkeit der Durchführung einer Operation bei Vorliegen einer höhergradigen CIN

Eine Minderheit von sechs Patientinnen (17,6 %) gehörte der CIN 2 Gruppe an. Sie zeigten über einen Zeitraum von im Mittel 25,85 Monaten keine Regression (Range: 2,6 - 26 Monate) und wurden schlussendlich bei Patientenwunsch operiert. Es zeigte sich in keinem Fall eine Progression zur CIN 3. Zwei der sechs Patientinnen zeigten intraoperativ eine Regression. Bei diesen Fällen bestand ein langes abwartendes Verhalten bis zur Operation (3,4 und 5,8 Jahre). Hinzuzufügen ist, dass die Operationen der CIN 2 Patientinnen alle in einem Zeitfenster von 2008 bis 2014 stattfanden, also in einer Zeit, als die Sorge vor einer Progression der CIN 2-Läsionen bei den Ärzten noch deutlich größer war, im Gegensatz zu den Folgejahren mit zunehmender Erfahrung auf diesem Gebiet.

Von den 107 Patientinnen wurden 27,1 % (n=29) direkt operiert, das heißt in einem Zeitintervall von unter/gleich drei Monaten nach Diagnose. Eine der CIN 2 Patientinnen wurde ebenfalls direkt operiert mit einer Wartezeit von 2,6 Monaten bei ausdrücklich bestehendem Patientenwunsch. Die Diagnosestellung bei dieser Patientin erfolgte im Jahr 2008.

72,9 % (n=78) wurden dementsprechend sekundär operiert, also nach einem längeren Beobachtungszeitraum.



Hierbei getrennt betrachtet ergibt sich für die CIN 2 Gruppe ein Beobachtungszeitraum von im Mittel 30,5 Monaten (Range: 3,48 – 69,32 Monate; 787,5 Tage: 79 – 2110 Tage) und für die CIN 3 Gruppe 14,52 Monate (Range: 0,23 – 74,38 Monate; 441,92 Tage: 7-2264 Tage) bis zur Operation.

Bei einigen Frauen zeigte sich intraoperativ in der finalen Histologie eine Regression der Dysplasie.

Folgende Abbildung stellt die Beobachtungszeiträume von der Diagnose bis zur Operation in die Gruppe CIN 2 und CIN 3 aufgeteilt dar. Tendenziell nimmt der Beobachtungszeitraum in den letzten Jahren eher ab. Allerdings muss man berücksichtigen, dass die meisten Diagnosen dieser Kohorte in den Jahren 2010 - 2014 gestellt wurden und somit eine Verzerrung der Daten vorliegt.

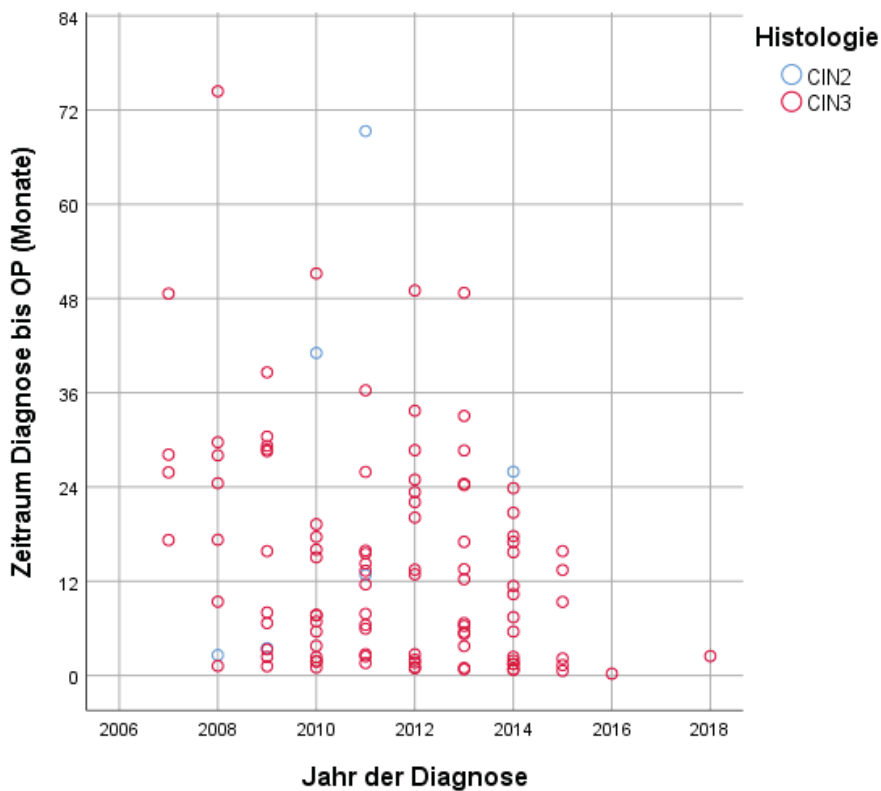


Abbildung 6: Beobachtungszeiträume von CIN 2/CIN 3 von 2007-2018

In der Gesamtbetrachtung beider Gruppen ergibt sich folgendes Bild:

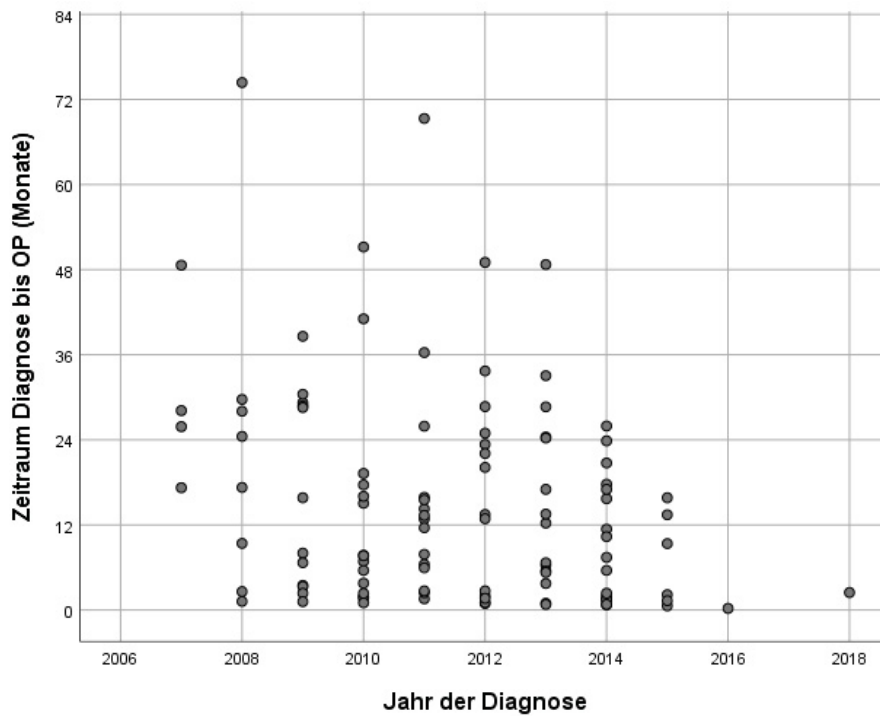


Abbildung 7: Beobachtungszeiträume von 2007-2018

Hier liegt zwischen dem Jahr der Diagnose und dem Zeitraum der Diagnosestellung bis zur Operation ein signifikanter, moderater Zusammenhang vor;  $\rho = -0,27$ ,  $p = 0,004$ . Der Zeitraum von der Diagnosestellung bis zur Operation wurde also im Laufe der Zeit kürzer. Getrennt betrachtet für beide Gruppen ergibt sich nur für die CIN 3 Gruppe dieser Zusammenhang mit  $\rho = 0,31$ ,  $p = 0,002$ . Schließlich stellt die CIN 3 Gruppe mit 101 von 107 Operationen die deutliche Mehrheit dar.

Operationen erfolgten gehäuft in den Jahren 2010 - 2016. Untenstehendes Diagramm veranschaulicht die Daten. Man muss beachten, dass teilweise nur eine sehr geringe Fallzahl pro Jahr operiert wurde und starke Schwankungen zwischen den einzelnen Jahren im Vergleich vorliegen.

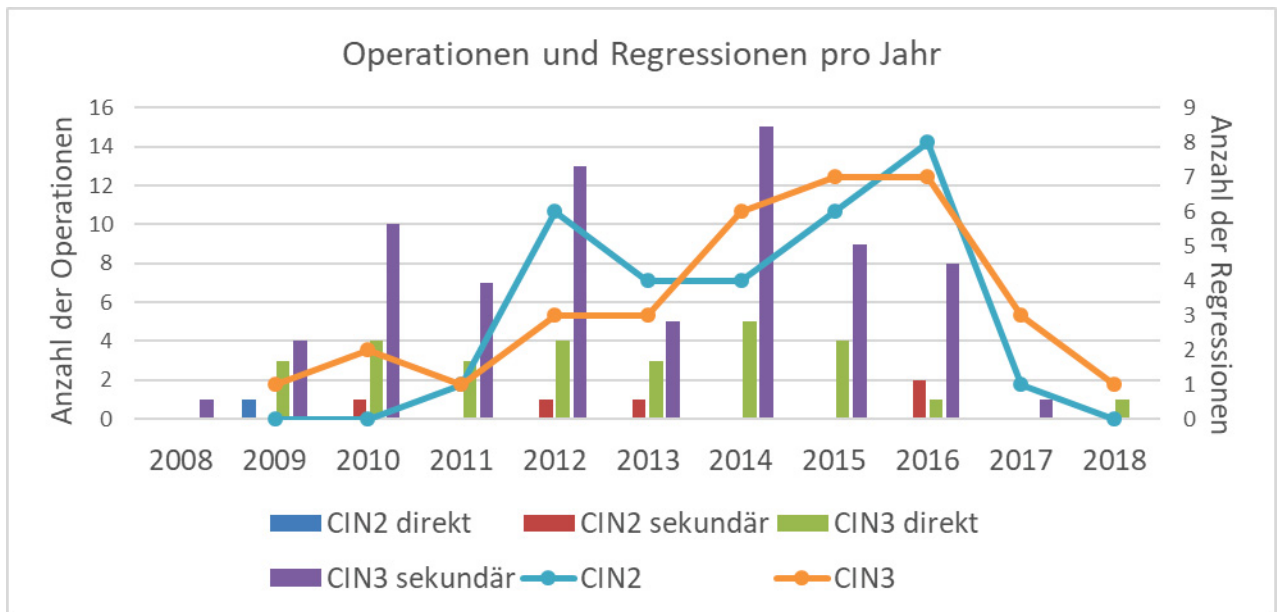


Abbildung 8: direkte und sekundäre Operationen pro Jahr aufgeteilt in die Gruppen CIN 2 und CIN 3 sowie Regressionen der Gruppen CIN 2 und CIN 3 pro Jahr (als Liniendiagramm dargestellt)

Bezogen auf den Zeitpunkt der Diagnose ergeben sich folgende Daten: Vier Patientinnen, welche ihre Diagnose einer CIN 3 im Jahr 2007 erhielten wurden sekundär operiert. Aus dem Jahr 2008 wurde ein CIN 2 und ein CIN 3 Fall direkt operiert, zudem noch sechs CIN 3 Fälle sekundär.

In den Jahren 2007 und 2008 waren keine Regressionen zu verzeichnen. Aus 2009 wurde ein CIN 2 Fall sekundär operiert, zwei CIN 3 Fälle direkt und neun CIN 3 Fälle sekundär. Im Jahr 2009 gab es bei einer Patientin mit einer CIN 3 eine Regression. Aus dem Jahr 2010 ein CIN 2 Fall sekundär, vier CIN 3 Fälle direkt, und zehn Fälle sekundär. Hier zeigte sich bei zwei CIN 3 Patientinnen eine Regression. Mit der Diagnosestellung aus dem Jahr 2011 wurden zwei CIN 2 Patientinnen sekundär operiert, drei CIN 3 primär und zehn sekundär – es gab jeweils eine Regression in der CIN 2, sowie in der CIN 3 Gruppe. Aus dem Jahr 2012 wurden fünf CIN 3 Patientinnen primär und neun sekundär operiert und aus dem Jahr 2013 wurden zwei CIN 3 Patientinnen primär und 13 sekundär operiert.

2012 wurden bei sechs CIN 2 Patientinnen und bei drei CIN 3 Patientinnen eine Regression verzeichnet. 2013 gab es vier CIN 2 Patientinnen und drei CIN 3 Patientinnen mit einer Regression.

Aus 2014 wurde eine CIN 2 Patientin sekundär operiert, sechs CIN 3 Patientinnen direkt und neun sekundär operiert. Vier CIN 2 und sechs CIN 3 Patientinnen zeigten eine Regression. Aus 2015 wurden jeweils drei CIN 3 Patientinnen primär und drei sekundär operiert. In diesem Jahr zeigte sich bei sechs CIN 2 Patientinnen und bei sieben CIN 3 Patientinnen eine Regression. Aus dem Jahr 2016 wurde eine CIN 3 Patientin primär operiert und mit der Diagnosestellung aus dem Jahr 2017 wurde keine Patientin aus dieser Kohorte operiert. 2016 gab es acht CIN 2 Patientinnen und sieben CIN 3 Patientinnen mit einer Regression. 2017 eine CIN 2 Patientin und drei CIN 3 Patientinnen. Aus dem Jahr 2018 wurde wiederum lediglich eine CIN 3 Patientin primär operiert, welche eine intraoperative Regression zeigte.

Wie zuvor bereits beschrieben, wurden die sechs CIN 2 Fälle in einem Zeitraum von 2008 - 2014 operiert. Danach wurden nur noch CIN 3 Fälle operiert. Insgesamt zeigt sich ganz deutlich, dass ab dem Jahr 2015 die Anzahl der Operationen zurückging. Lediglich acht Patientinnen mit einer Diagnosestellung aus dem Jahr 2015 bis 2018 wurden operiert von 13 diagnostizierten Fällen. Zum Vergleich: 60 Operationen von 95 diagnostizierten Fällen zurückgehend auf Diagnosestellung der Jahre 2011 - 2014 und 39 Operationen von 2007 - 2010 von 43 diagnostizierten Fällen.

Diagnosen wurden vermehrt im Zeitraum von 2010 bis 2014 gestellt. 2016 - 2018 wurde jeweils nur eine Diagnose gestellt, was entweder auf einem Dokumentationsfehler beruht oder bereits auf den Effekt der 2007 eingeführten HPV-Impfung in der jungen Kohorte zurückzuführen ist.

Dies erklärt auch die Abnahme der Operationen pro Jahr und sollte als Confounder berücksichtigt werden.

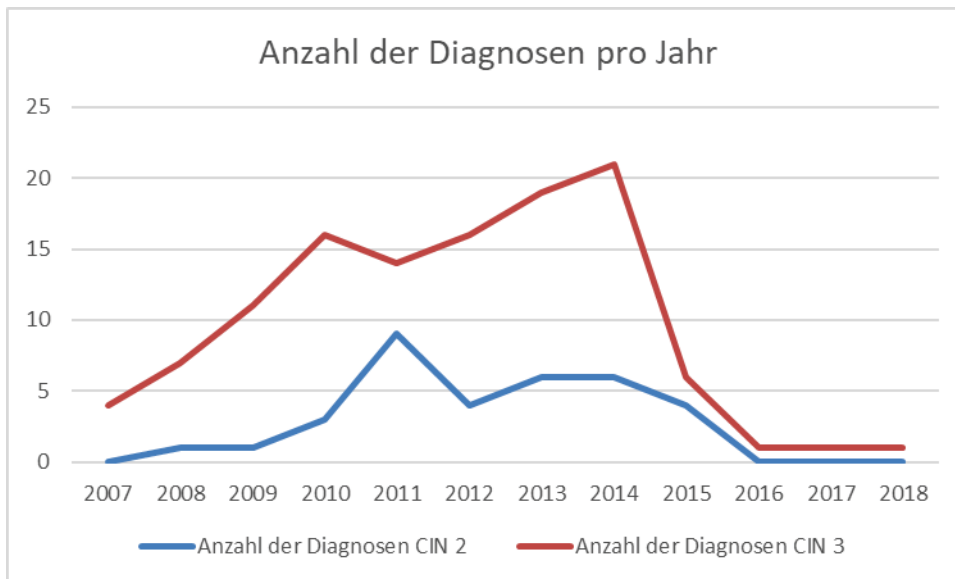


Abbildung 9: Anzahl der Diagnosen pro Jahr in die Gruppen CIN 2 und CIN 3 aufgeteilt

### 3.1.7 Histopathologische Begutachtung der Schnittränder

Die endozervikale Begrenzung zeigte sich bei 95,4 % (n=103) der Fälle in sano, die ektozervikale Begrenzung war in 100 % der Fälle in sano. Das Nachresektat zeigte sich in 91,7 % (n=99) dysplasiefrei, 4,6 % (n=5) waren nicht dysplasiefrei und in einem Fall konnte die Begutachtung nicht durchgeführt werden, da der Konus nicht tief genug war.

### 3.2. Regression

Eine Regression zeigte sich in 42,4 % (n=64) der Fälle, z.T. auch intraoperativ.

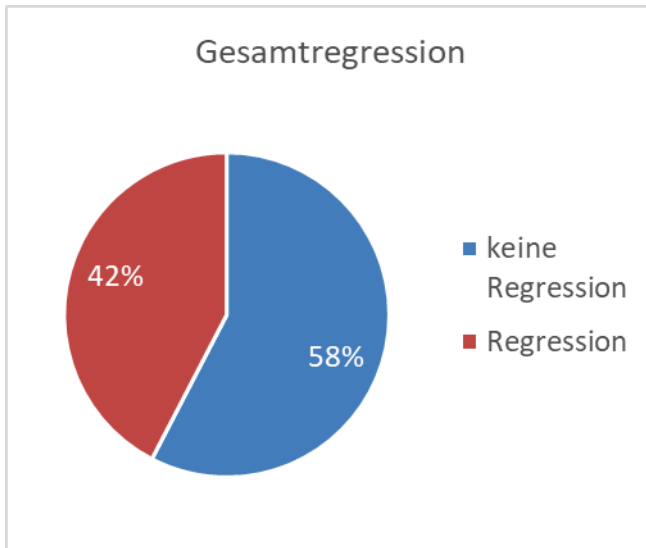


Abbildung 10: Gesamtregression von CIN 2 und CIN 3

Bei 57,6 % (n=87) zeigte sich keine Regression.

Zu dieser Gruppe gehören auch vier CIN 2 Patientinnen. Diese wurden operiert, bei zwei von ihnen zeigte sich eine intraoperative Regression.

Betrachtet hinsichtlich der einzelnen Stadien zeigte sich bei 27,8 % (n=42) der Patientinnen eine komplette Regression. Bei 9,3 % (n=14) der Patientinnen bildete sich die Dysplasie auf eine CIN 1 zurück, bei 5,3 % (n=8) auf eine CIN 2 von einer CIN 3.

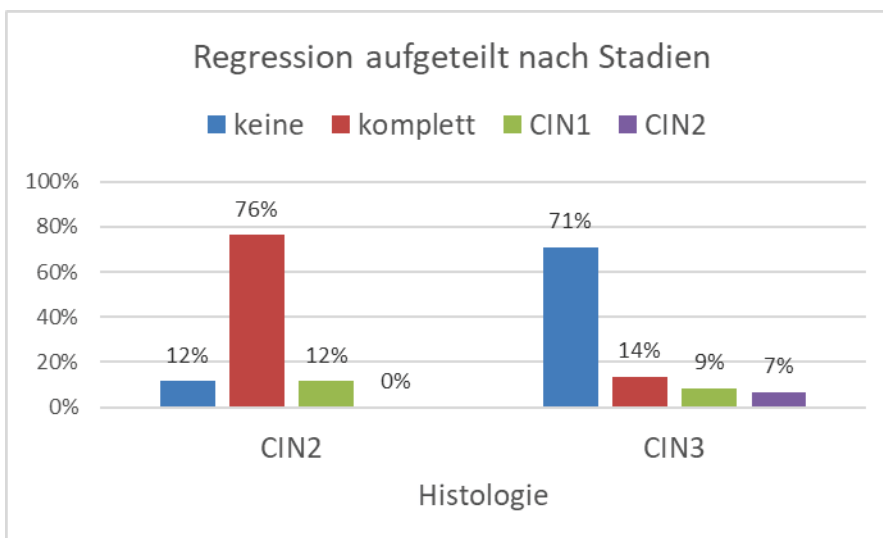


Abbildung 11: Gesamtregression vergleichend zwischen CIN 2 (n=34) und CIN 3 (n=117)

Die Regression innerhalb der zwei verschiedenen histologischen Gruppen, CIN 2 und CIN 3 ist sehr unterschiedlich: Innerhalb der CIN 2 Gruppe (n=34) bildeten sich 30 Fälle spontan zurück (88,24 %) in einem Zeitraum von im Mittel 697,03 Tagen. Davon 76,5 % (n=26) komplett, 11,8 % (n=4) auf die Stufe CIN 1.

In der Gruppe CIN 3 (n=117) zeigte sich in 34 Fällen eine Regression (29,1 %). Bis die Regression eintrat, dauerte dies im Mittel 560,97 Tage. Davon 13,7 % (n=16) komplett, 8,5 % (n=10) auf die Stufe CIN 1 und 5,3 % (n=8) auf die Stufe CIN 2. Die Fälle, bei denen keine Regression stattfand, wurden alle operiert.

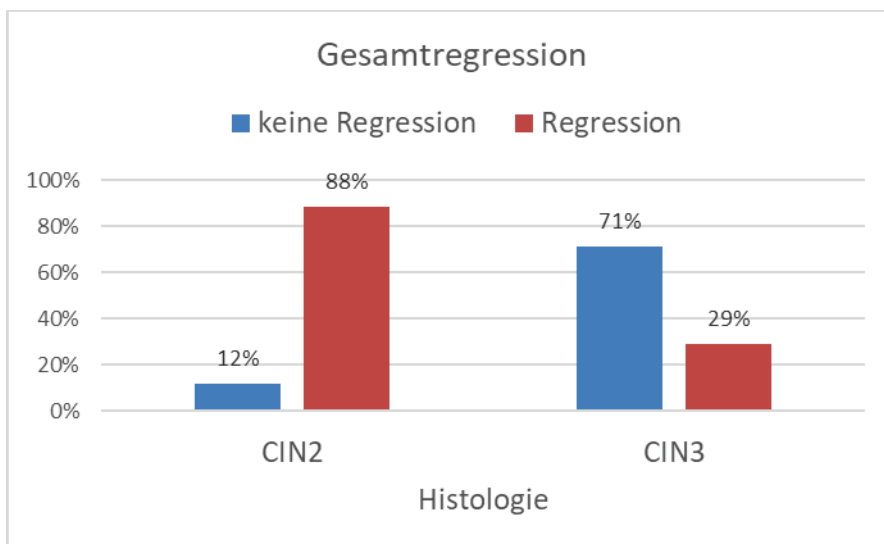


Abbildung 12: Gesamtregression vergleichend zwischen CIN 2 (n=35) und CIN 3 (n=116)

Mit einer Signifikanz von 0,002 ist der Anteil der kompletten Regressionen bei CIN 2 signifikant höher, als bei CIN 3.

### 3.2.1 Zeitpunkt der Regression

Ab dem Zeitpunkt der Diagnose gezählt bis zum Zeitpunkt der Regression vergingen im Mittel 624,75 Tage (Median: 597 Tage = 1,6 Jahre). 697,03 Tage (22,91 Monate) vergingen im Mittel bis die Regression in der CIN 2 Gruppe eintrat. In der CIN 3 Gruppe dauerte dies im Mittel 560,97 Tage (18,44 Monate).

Aufgeteilt nach Jahren zeigt sich bei 4 % (n=6) ein Rückgang der Dysplasie innerhalb eines halben Jahres. 8,6 % (n=13) der Regressionen fanden innerhalb von sechs bis zwölf Monaten statt, bei 16,6 % (n=25) dauerte es ein bis zwei Jahre bis eine Regression eintrat, bei 7,3 % (n=11), zwei bis drei Jahre, bei 3,3 % (n=5) drei bis vier Jahre, bei 2 % (n=3) vier bis fünf Jahre und in einem Fall trat die Regression erst nach fünf Jahren ein.

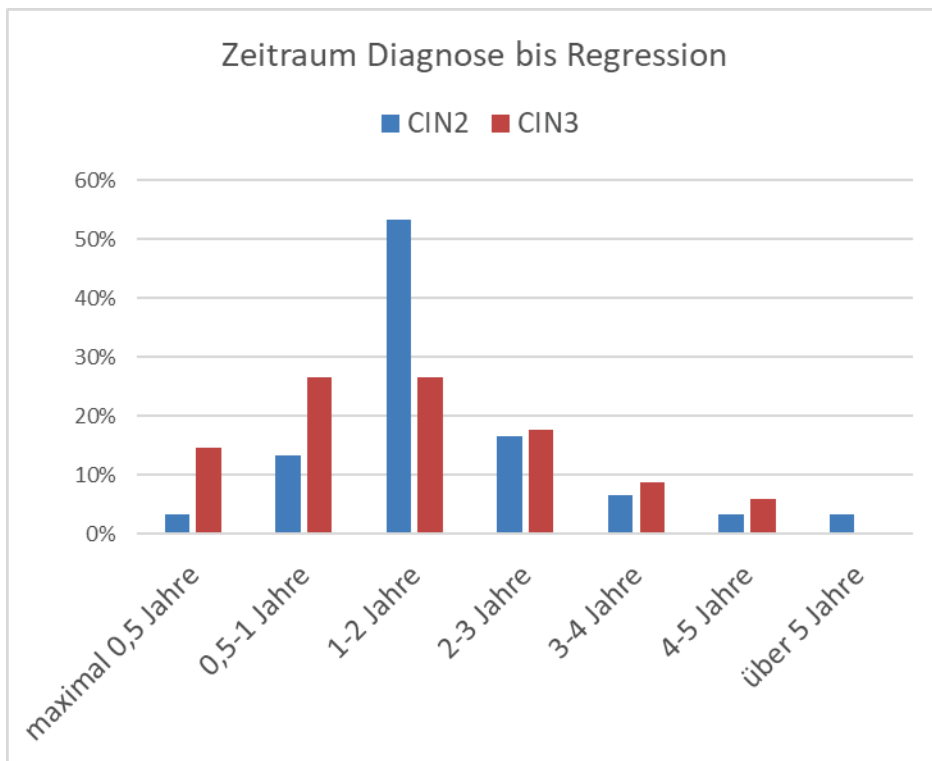


Abbildung 13: Zeitraum der Diagnose bis zur Regression bei CIN 2 und CIN 3

Eine Differenzierung der beiden Gruppen CIN 2 und CIN 3 hinsichtlich des Zeitraumes von der Diagnose bis zur Regression ist nochmals in folgender Tabelle dargestellt:



Histologie		Häufigkeit	Prozent
CIN2	maximal 0,5 Jahre	1	3,3%
	0,5-1 Jahre	4	13,3%
	1-2 Jahre	16	53,3%
	2-3 Jahre	5	16,7%
	3-4 Jahre	2	6,7%
	4-5 Jahre	1	3,3%
	über 5 Jahre	1	3,3%
	Gesamt	30	100,0%
CIN3	maximal 0,5 Jahre	5	14,7%
	0,5-1 Jahre	9	26,5%
	1-2 Jahre	9	26,5%
	2-3 Jahre	6	17,6%
	3-4 Jahre	3	8,8%
	4-5 Jahre	2	5,9%
	Gesamt	34	100,0%

Tabelle 4: Zeitraum der Diagnose bis zur Regression für CIN 2 und CIN 3

In der Mehrzahl der Fälle zeigte sich die Regression innerhalb eines Zeitraumes von ein bis zwei Jahren (39,1 %). Mit 53,3 % zeigte sich in der CIN 2 Gruppe eine Regression innerhalb von ein bis zwei Jahren. 52,9 % der CIN 3 Fälle bildeten sich jeweils in einem Zeitraum von einem halben Jahr bis zwei Jahren zurück.

Folgende Abbildung veranschaulicht den Zeitraum von der Diagnosestellung bis zum Eintritt der Regression aufgeteilt nach dem jeweiligen Jahr der Diagnosestellung:

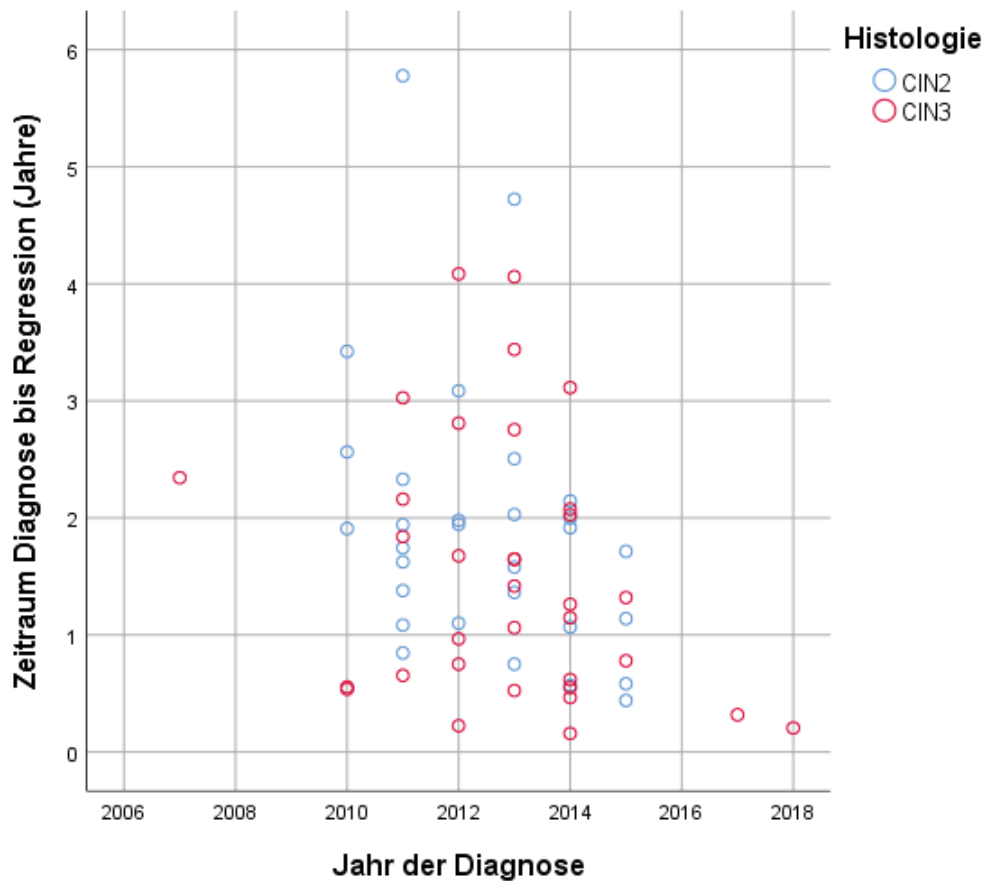


Abbildung 14: Zeitraum der Diagnosestellung bis zum Eintritt der Regression aufgeteilt in die Jahre der Diagnosestellung

Hier liegt zwischen dem Jahr der Diagnose und dem Zeitraum zwischen Diagnose und Regression ein signifikanter, moderater Zusammenhang vor;  $\rho = -0,32$ ,  $p = 0,010$ . Mit zunehmendem Jahr der Diagnosestellung wurde der Zeitraum bis zur Regression also signifikant kürzer.

Wiederum wird deutlich, dass sich die meisten Fälle um die Jahre 2010 - 2014 ranken, und somit ein uneinheitliches Bild der Kohorte vorliegt.

Abschließend zeigt folgendes Diagramm, wie viele Regressionen pro Jahr dokumentiert sind:

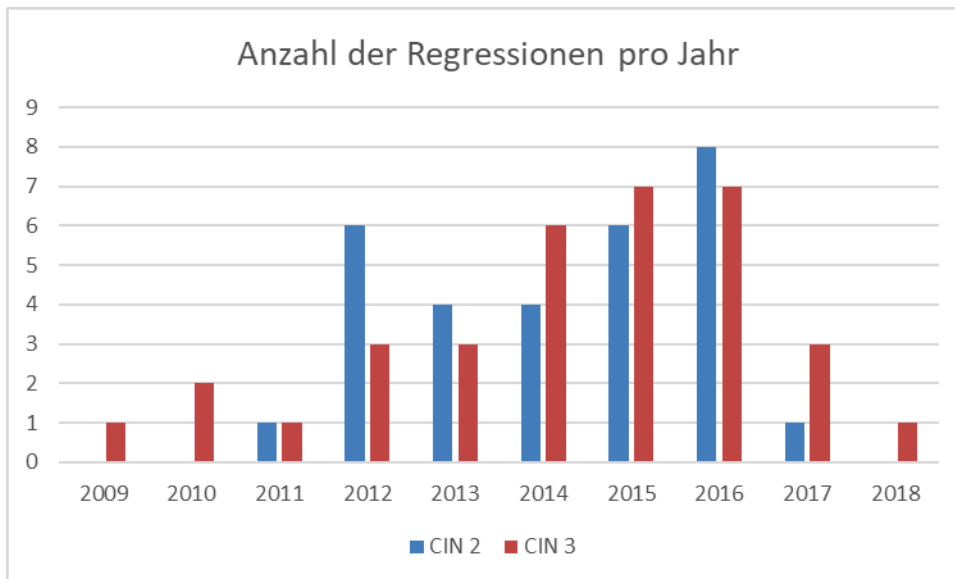


Abbildung 15: Anzahl der Regressionen pro Jahr der Gruppen CIN 2 und CIN 3.

Es veranschaulicht, dass die Regressionen gehäuft in den Jahren 2012 - 2016 vorliegen.

### 3.2.2 Intraoperative Regression

Unter den 107 Patientinnen, welche operiert wurden, zeigte sich in 20 Fällen (18,5 %) eine Regression, welche innerhalb der Operation makroskopisch sichtbar war und/oder dann histopathologisch bestätigt wurde.

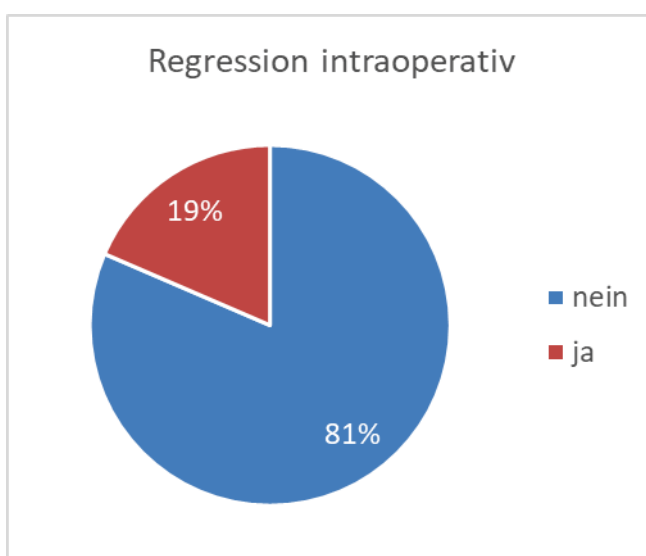


Abbildung 16: Intraoperativ ersichtliche Regression

Jeweils eine intraoperative Regression trat in den Jahren 2009, 2011 und 2012 auf. 2013 zeigte sich in drei Fällen eine intraoperative Regression, vier Fälle zeigten sich jeweils in den Jahren 2014 - 2016, 2017 und 2018 zeigte sich jeweils einmal pro Jahr eine intraoperative Regression. Zwei Patientinnen gehörten der CIN 2 Gruppe an (33,3 % der operierten CIN 2 Fälle), 18 Patientinnen der CIN 3 Gruppe (17,6 % der operierten CIN 3 Fälle).

### 3.2.3 Abklingen der HPV-Infektion

Bei 113 Patientinnen zeigte sich eine durchgehende HPV-Infektion, gesichert mittels wiederholter HPV-Tests. Bei 38 Patientinnen ist der HPV-Test negativ geworden; davon sind bei drei Patientinnen nur die *high-risk* Typen negativ geworden, und bei vier Patientinnen nur die *low-risk* Typen.

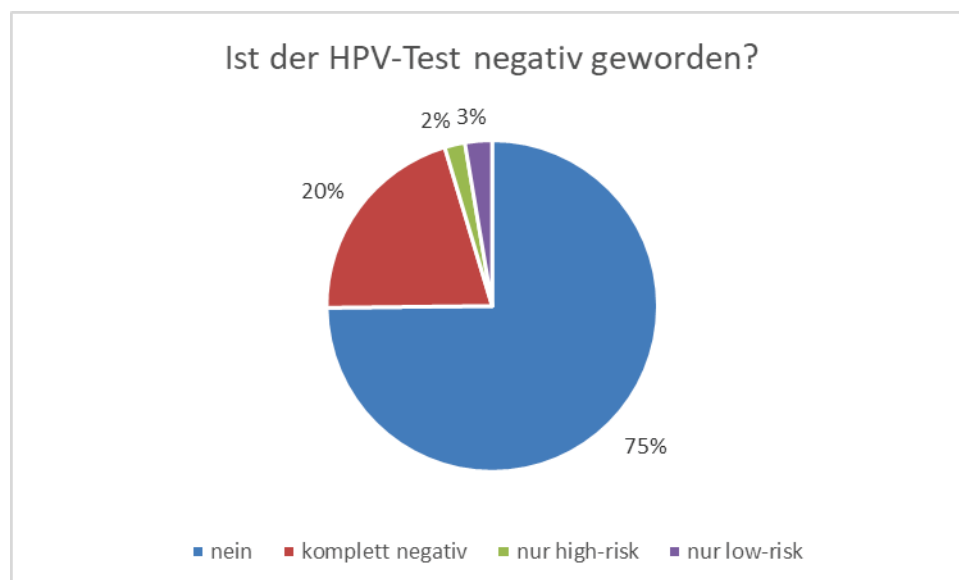


Abbildung 17: Abklingen der HPV-Infektion - sichtbar anhand des HPV-DNA-Testes

### 3.3 Univariate Analyse der einzelnen Prädiktoren

In die univariate Analyse der einzelnen Faktoren hinsichtlich eines Zusammenhanges mit einer spontanen Regression, im Sinne eines Prädiktors, wurden die obengenannten 151 Patientinnen eingeschlossen. Die fünf Patientinnen mit fehlender Wiedervorstellung wurden nicht mit eingeschlossen.

### 3.3.1 Alter als Prädiktor

Der Mittelwert des Alters bei Frauen mit Regression betrug 20,91+/- 2,187 Jahre (Range: 15-25 Jahre). Bei fehlender Regression betrug der Mittelwert 21,47+/- 2,011 Jahre (Range: 16-24 Jahre).

Das Alter der Patientinnen (alle unter 25 Jahre) hatte keinen signifikanten Einfluss auf eine spontane Regression;  $p=0,104$ , OR = 0,88 [95 %KI: 0,75; 1,03].

### 3.3.2 Histologie als Prädiktor

Wie bereits im deskriptiven Ergebnisteil beschrieben, ließ sich bei 34 Patientinnen histologisch eine CIN 2 sichern und bei 117 Patientinnen eine CIN 3. Davon zeigte sich bei 30 von 34 Frauen ein Rückgang der CIN 2 (88,2 %). Bei 34 von 117 Frauen zeigte sich eine Regression der CIN 3 (29,1 %).

Es zeigte sich, dass die Chance für das Auftreten einer Regression bei CIN 3 im Vergleich zu CIN 2 signifikant geringer ist;  $p < .001$ , OR = 0,06 [95 %KI: 0,02; 0,17].

### 3.3.3 Abklingen der HPV-Infektion als Prädiktor

Bei 31 Patientinnen ist der HPV-Test im Verlauf negativ geworden und es zeigte sich eine spontane Regression bei 24 Patientinnen dieser Gruppe (77,4 %). Bei sieben Patientinnen ist der HPV-Test zwar negativ geworden, aber es zeigte sich keine Regression der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (22,6 %).

Bei drei Patientinnen ist der Test nur auf die *high-risk* Typen negativ geworden mit einhergehender Regression (100 %). Bei vier Patientinnen zeigte sich eine Negativität für die *low-risk* Typen begleitend mit einer Regression (100 %).

Bei dem Großteil der Patientinnen bestand weiterhin eine Infektion mit HP-Viren (113 Patientinnen). Davon zeigte sich bei 33 Patientinnen trotz weiter nachweisbarer HPV Infektion eine Regression der CIN (29,2 %).

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass das Auftreten einer Regression signifikant erhöht ist bei einem negativen Testergebnis, im Vergleich zu einer bestehenden HPV-Infektion;  $p < .001$ .

### 3.3.4 HPV-Typ als Prädiktor

Insgesamt waren 97 Patientinnen mit *high-risk* Typen infiziert, davon zeigte sich in 35 Fällen (36,1 %) eine Regression. Vier Patientinnen hatten eine *low-risk* Virustyp Infektion und alle zeigten eine Regression (100 %). 28 Patientinnen waren mit sowohl *high-risk*, als auch *low-risk* Virustypen infiziert, bei diesen zeigte sich in 16 Fällen (57,1 %) eine Regression. In 21 Fällen war keine Virustypidentifikation möglich, sondern es wurde nur die Positivität bestätigt, in diesen Fällen bildete die CIN sich in acht Fällen (38,1 %) zurück. Bei einer Patientin war der HPV-Test negativ und die zervikale intraepitheliale Neoplasie bildete sich zurück (100 %).

In der univariaten Analyse ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den verschiedenen Virustypen (*low/high-risk*, Doppelinfection) und einer spontanen Regression der zervikalen intraepithelialen Neoplasie;  $p = 0,415$ .

### 3.3.5 Impfung als Prädiktor

Insgesamt hatten 118 Patientinnen der 151 Frauen **keine** HPV-Impfung erhalten. Nur 33 Patientinnen waren geimpft. Bei 75 Patientinnen ohne Impfung zeigte sich keine Regression (63,6 %), in 43 Fällen (36,4 %) zeigte sich eine Regression.

Insgesamt haben acht der 33 Patientinnen die HPV-Impfung vor dem ersten Geschlechtsverkehr (GV) erhalten, davon zeigte sich bei lediglich einer Patientin keine Regression (12,5 %). Dementsprechend zeigte sich in sieben Fällen eine Regression (87,5 %). 12 Patientinnen erhielten die Impfung nach dem ersten Geschlechtsverkehr, bei nur vier Patientinnen dieser Gruppe zeigte sich eine Regression (33,3 %).

Bei 13 Patientinnen war der Zeitpunkt der Impfung nicht zu eruieren, in dieser Gruppe zeigte sich in zehn Fällen eine Regression (76,9 %).

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass eine signifikant höhere Chance für eine Regression besteht, wenn eine HPV-Impfung erfolgt ist, im Vergleich zu einer fehlenden HPV-Impfung;  $p = 0,009$ .

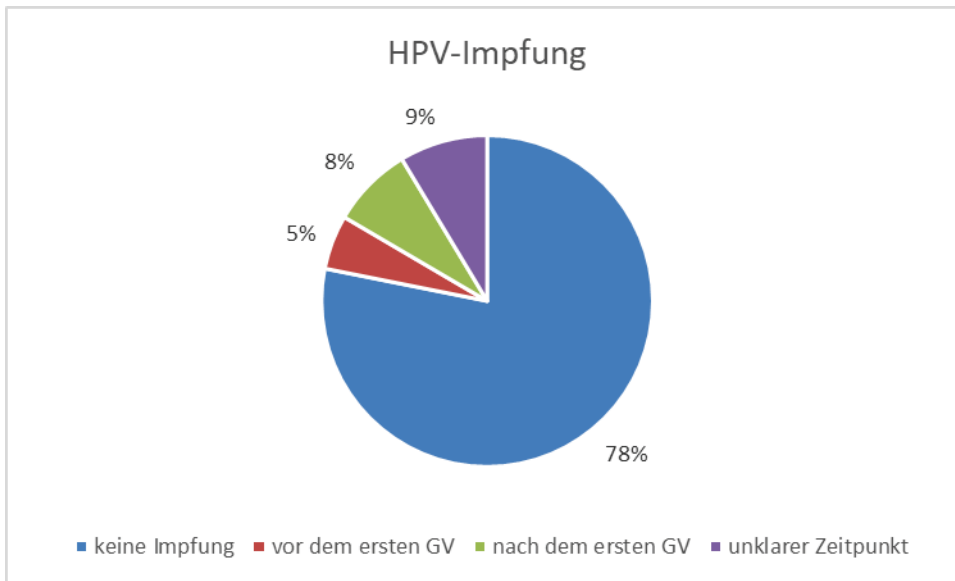


Abbildung 18: Erhalt einer Impfung in Bezug auf den Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs (GV)

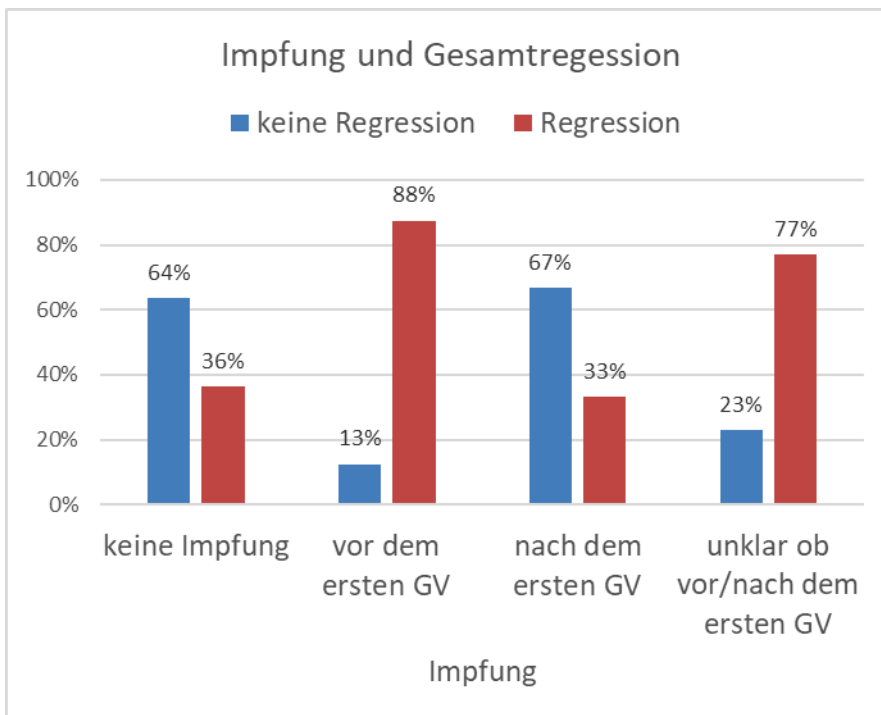


Abbildung 19: Korrelation von HPV-Impfung in Bezug auf den Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs (GV) und Regressionsraten

### 3.3.6 Ki67 als Prädiktor

Ki67 war bei 121 Patientinnen negativ, in dieser Gruppe zeigte sich in 54 Fällen eine Regression (44,6 %). In 28 Fällen zeigte sich eine Expression von Ki67, in dieser Gruppe war nur bei acht Patientinnen eine Regression zu verzeichnen (28,6 %).

In der univariaten Analyse ergab sich keine Signifikanz für Ki67 als Vorhersagefaktor;  $p=0,125$ , OR = 2,02 [95 %KI: 0,82; 4,93].

### 3.3.7 p16INK4a als Prädiktor

p16INK4a zeigte sich in 105 Fällen negativ, davon zeigte sich in 43 Fällen eine Regression (41 %).

Positiv war p16INK4a in 44 Fällen, davon zeigte sich eine Regression in 19 Fällen (43,2 %).

In der univariaten Analyse ergab sich keine Signifikanz für p16INK4a als Prädiktor;  $p=0,801$ , OR = 0,91 [95%KI: 0,45; 1,86].

### 3.3.8 Body-Mass-Index als Prädiktor

117 Patientinnen waren normalgewichtig, davon zeigte sich in 47 Fällen eine Regression (40,2 %). 13 Patientinnen waren übergewichtig, in sechs Fällen zeigte sich eine Regression (46,2 %). Drei Patientinnen lagen laut BMI im Bereich der Adipositas, hier zeigte sich in einem Fall eine Regression (33,3 %). 17 Patientinnen waren untergewichtig, in neun Fällen zeigte sich hier eine Regression (52,9 %).

In der univariaten Analyse ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und einer spontanen Regression;  $p=0,761$ .



### 3.3.9 Nikotinabusus als Prädiktor

Insgesamt gaben 75 Patientinnen einen Nikotinabusus an, hier zeigte sich in 29 Fällen eine Regression (38,7 %). 76 Patientinnen waren Nichtraucher, eine Regression war in 35 Fällen zu verzeichnen (46,1 %).

Letztendlich ergab die univariate Analyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und dem Rückgang einer CIN;  $p= 0,359$ , OR = 0,74 [95 %KI: 0,38; 1,41].

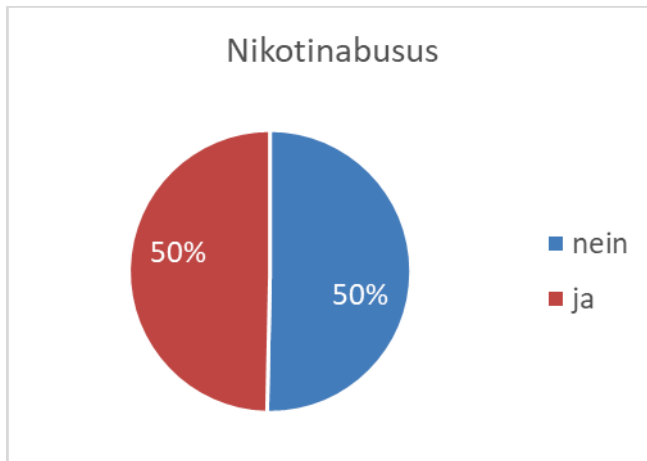


Abbildung 20: Häufigkeit des Nikotinabusus im Patientinnenkollektiv

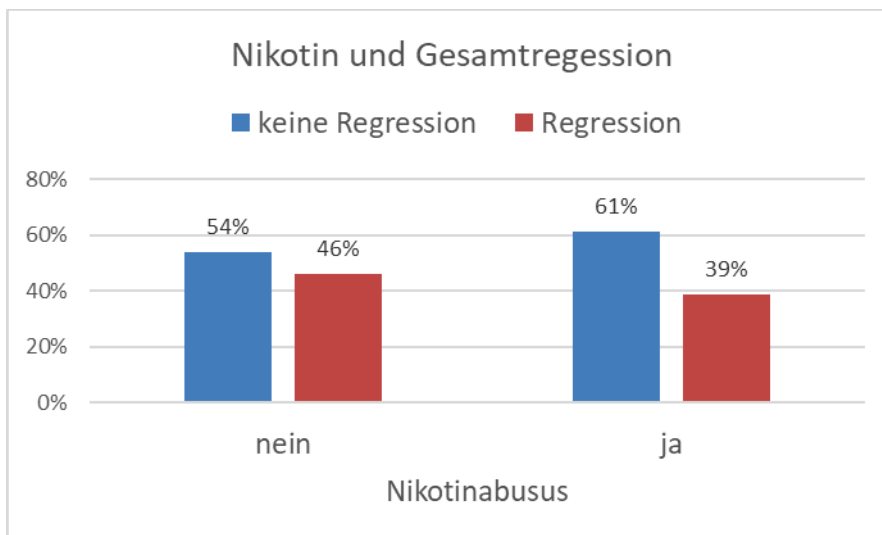


Abbildung 21: Nikotinabusus im Verhältnis zur Gesamtregression

### 3.3.10 Familiäre Vorbelastung als Prädiktor

Eine familiäre Disposition zu bösartigen Tumorerkrankungen bestand bei 50 Patientinnen. In 27 Fällen dieser Gruppe zeigte sich eine Regression (54 %). Bei den Patientinnen ohne eine familiäre Disposition (101 Patientinnen) war eine Regression in 37 Fällen zu vermerken (36,6 %).

In der univariaten Analyse ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer familiären Disposition und einer spontanen Rückbildung der CIN;  $p= 0,044$ , OR = 2,03 [95 %KI: 1,02; 4,04].

### 3.3.11 Genitale Coinfektion und Therapie dieser als Prädiktor

Insgesamt waren 138 Patientinnen nicht von einer genitalen Coinfektion betroffen, bei diesen zeigte sich in 57 Fällen (41,3 %) eine Regression. Bei den 13 Patientinnen mit einer genitalen Coinfektion zeigte sich in sieben Fällen eine Regression (53,8 %).

Alle 13 Patientinnen mit einer bestehenden genitalen Coinfektion wurden hinsichtlich dieser therapiert.

Die univariate Analyse zeigte sowohl hinsichtlich der genitalen Coinfektion, als auch der Therapie jener als Prädiktor keine Signifikanz:  $p= 0,386$ , OR = 1,66 [95 %KI: 0,53; 5,19].

### 3.3.12 Bereits durchgemachte Schwangerschaft als Prädiktor

Insgesamt gaben 19 Patientinnen an, ein,- oder mehrmals schwanger gewesen zu sein. Bei dieser Gruppe zeigte sich in sieben Fällen (36,8 %) eine Regression. Bei der Gruppe ohne bereits durchgemachte Schwangerschaft zeigte sich in 57 Fällen (43,2 %) eine Regression.

Die univariate Analyse dieses Faktors zeigte keinen Hinweis auf eine Signifikanz als Prädiktor;  $p= 0,602$ , OR = 0,77 [95 %KI: 0,28; 2,07].

### 3.3.13 Zyklus als Prädiktor

Sieben Patientinnen gaben an, einen unregelmäßigen Zyklus zu besitzen. Bei jenen zeigte sich in vier Fällen (57,1 %) eine Regression. In der Gruppe der Frauen, welche angaben, einen regelmäßigen Zyklus zu besitzen, zeigte sich in 60 Fällen (41,7 %) eine Regression.

In der univariaten Analyse ergab sich kein Hinweis auf eine Signifikanz der Zyklusbeschaffenheit als Prädiktor für eine spontane Regression;  $p = 0,425$ ,  $OR = 0,54$  [95 %KI: 0,12; 2,48].

### 3.3.14 Kontrazeption als Prädiktor

100 Patientinnen gaben an, eine hormonelle Verhütung durchzuführen, hierbei ergab sich in 40 Fällen (40 %) eine Regression. In der Gruppe der Patientinnen, die keine hormonelle Verhütung benutzten, ergab sich ein Wert von 23 Patientinnen (46 %) mit einer Regression. Eine Patientin gab an, ein Diaphragma zur Kontrazeption zu benutzen, in diesem Fall zeigte sich eine Regression (100 %).

In der univariaten Analyse ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der Kontrazeption und einer spontanen Regression  $p = 0,78$ . Es zeigte sich für die Gruppen „hormonelle Verhütung“ und „nicht hormonelle Verhütung“ kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer spontanen Regression;  $p = 0,483$ ,  $OR = 0,78$  [95%KI: 0,39; 1,55].

### 3.3.15 Immundefizit als Prädiktor

Da nur vier Patientinnen angaben, unter einem Immundefizit zu leiden, wurde auf die univariate Analyse dieses Faktors als Prädiktor für eine spontane Regression verzichtet.

### 3.4 Multivariate Analyse

Innerhalb der multivariaten Analyse wurden die Fälle mit einem HPV-Test, der nur in *high-risk* Typen (drei Fälle) und nur in *low-risk* Typen (vier Fälle) negativ geworden ist, aufgrund der geringen Fallzahl ausgeklammert. In der logistischen Regression sind nun dementsprechend 144 Fälle mit einbezogen.

In der multivariaten Analyse zeigte sich insgesamt, dass eine Impfung vor dem ersten Geschlechtsverkehr, wie auch die Impfung zu einem unbekanntem Zeitpunkt, sowie ein negativer HPV-Test die Chance für das Auftreten einer Regression signifikant erhöhen und dass im Falle einer CIN 3 die Chance für eine Regression im Vergleich zu einer CIN 2 signifikant reduziert ist.

### 3.5 Case report: Nr. 27: Regression nach sechswöchiger Therapie mit Aldara® 5 % Creme (Wirkstoff: Imiquimod)

Eine 20 Jahre alte Patientin wird mit einer CIN 3 ektozervikal im Jahr 2013 erstmalig vorstellig. Sie ist HPV-positiv (zum HPV-Typ sind keine genauen Angaben vorhanden), p16INK4a und Ki67 sind negativ. Sie hat bisher keine HPV-Impfung erhalten, ist normalgewichtig, Nichtraucherin, hat keine familiäre Disposition und kein Immundefizit. Eine Schwangerschaft bestand bisher nicht, ebenso kein Immundefizit. Sie hat einen regelmäßigen Zyklus unter hormoneller Kontrazeption. Nebenbefundlich liegt eine Pilzinfektion vor, welche therapiert wird. Unterstützend zum abwartenden Prozedere wird Aldara® 5 % Creme (Wirkstoff: Imiquimod) für sechs Wochen über Tampon lokal appliziert (experimentelles Vorgehen, *Off-Label-Use* erklärt, Wunsch der Frau). Erfreulicherweise zeigte sich nach 388 Tagen (ca. ein Jahr) eine komplette Regression zusammenfallend mit einem negativ gewordenen HPV-Test.

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientinnenkollektiv und Studieneinschluss

Von insgesamt 156 zunächst identifizierten Patientinnen mit auffälligem Pap-Abstrich, schließt die vorliegende Studie 151 Patientinnen mit vollständigem Datensatz ein. Die nicht mit eingeschlossenen Patientinnen sind nicht zu weiteren Kontrolluntersuchungen erschienen, sodass keine weitere Nachverfolgung des Krankheitsverlaufes stattfinden konnte. Bei fehlenden Antworten in der Anamnese, beispielsweise, ob eine genitale Coinfektion vorlag, wurde diese mit „nein“ beantwortet. Bei einigen Patientinnen war laut Krankenakte die Einteilung in eine CIN 2 oder CIN 3 nicht sicher abgrenzbar. Diese Fälle wurden zur Gruppe der CIN 3 hinzugezählt.

### 4.2 Spontane Regressionen von CIN 2 und CIN 3

Diese retrospektive Analyse befasst sich mit der Analyse spontaner Regressionen zervikaler intraepithelilaer Neoplasien zweiten und dritten Grades bei Frauen unter 25 Jahren, welche sich im Zeitraum vom 01.01.2007 - 01.01.2017 in der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf vorstellten. Dabei wird besonderes Augenmerk auf mögliche Vorhersagefaktoren einer spontanen Regression der CIN gelegt.

Die statistische Auswertung erfolgte bei den Patientinnen mit Wiedervorstellung (n=151).

In diesem Kollektiv lag zum Zeitpunkt der Diagnose bei 22,5 % (n=34) der Patientinnen eine CIN 2 vor, bei 77,5 % (n=117) eine CIN 3. Das mediane Alter der Patientinnen lag bei 21 Jahren.

Eine Regression zeigte sich in 42 % (n=64) der Fälle. Bei 58 % (n=87) zeigte sich keine Regression, diese Frauen wurden alle operiert – unter ihnen auch vier CIN 2 Patientinnen ohne Regression.

Der Zeitraum des abwartenden Verhaltens beläuft sich in der CIN 2 Gruppe auf im Mittel 30,5 Monate (Range: 3,48 – 69,32 Monate; 787,5 Tage: 79 – 2110 Tage) und für die CIN

3 Gruppe 14,52 Monate (Range: 0,23 – 74,38 Monate; 441,92 Tage: 7-2264 Tage) bis zur Operation. In diese Berechnung gehen auch die Patientinnen mit ein, welche eine dann doch intraoperativ ersichtliche Regression zeigten.

Innerhalb der CIN 2 Gruppe bildeten sich 30 Fälle spontan zurück (86 %) in einem Zeitraum von im Mittel 697,03 Tagen. Davon 87 % (n=26) komplett, 13 % (n=4) auf die Stufe CIN 1. Sechs Fälle wurden bei ausbleibender Regression operiert, bei zwei von ihnen zeigte sich eine intraoperative Regression.

In der Gruppe CIN 3 zeigte sich in 34 Fällen eine Regression (29 %) Innerhalb von im Mittel 560,97 Tagen. Davon 47 % (n=16) komplett, 29 % (n=10) auf die Stufe CIN 1 und 23 % (n=8) auf die Stufe CIN 2. Die Fälle, bei denen keine Regression stattfand, wurden alle operiert.

Mit einer Signifikanz von 0,002 ist der Anteil der kompletten Regressionen bei CIN 2 signifikant höher, als bei CIN 3.

Wichtig ist, sich die Fallzahl der Patientinnen mit CIN 2 und CIN 3 zu vergegenwärtigen: von den 151 Frauen lag in 23 % der Fälle eine CIN 2 vor und in 77 % der Fälle eine CIN 3. Somit ist der Anteil der Frauen mit einer CIN 3 deutlich größer.

Aktuell gibt es noch wenig vergleichbare Literatur, v.a. das abwartende Verhalten bei bewiesener CIN 3 wurde nicht durchgeführt. In den jeweiligen Studien zeigen sich jedoch ähnliche Ergebnisse für CIN 2-Läsionen. Spontane Regressionen bei CIN 2 bei jungen Frauen sind hinlänglich beschrieben [38, 44, 46, 49, 50]. Die spontanen Regressionsraten umfassen hier eine Spanne von 51-71 %. Somit liegt unsere Regressionsrate mit 86 % der CIN 2 Fälle weit über dem Durchschnitt und zeigt die hohe Expertise der Untersucher der Dysplasiesprechstunde und deren Wissen über das wenig aggressive Verhalten von CIN 2-Läsionen im jungen Alter (nicht bei älteren Frauen!).

Es gibt deutlich weniger Daten zu den Regressionsraten bei CIN 3; insgesamt zeichnet sich jedoch ab, dass hier eine spontane Regression unwahrscheinlicher im Vergleich zur CIN 2 Gruppe ist, mit Regressionsraten von 1,3 % - 38 % [40, 50, 51].

Diese große Spannbreite lässt sich durch verschiedene Faktoren erklären: In den meisten Studien wurde nicht zwischen CIN 2 und CIN 3 unterschieden, zum Teil wurde auch noch keine p16INK4a-Immunhistochemie angewendet, sodass man davon ausgehen

muss, dass teilweise histologische Veränderungen eine CIN vorgetäuscht haben, wie beispielsweise metaplastische Veränderungen oder Atypien auf der Grundlage von Entzündungen. Auch lässt sich in der Studie von Munk et al. aus dem Jahr 2007 die hohe Regressionsrate von 38 % auf die sehr kleine Fallzahl von acht Patientinnen mit einer Regression von insgesamt nur 21 Patientinnen zurückführen. Die 21 Patientinnen gehörten zudem zu einer zeitabhängigen Gruppe, bei der länger als neun Wochen nach der Probiopsie abgewartet wurde. Es wurde hier angenommen, dass eine diagnostische Biopsie einen positiven Effekt auf die Regression hat, indem virale Antigene aufgedeckt werden und somit eine neue Stimulation des Immunsystems stattfindet. Das Alter und der HPV-Status wurden nicht erwähnt. (38, 48)

In einer groß angelegten Metaanalyse aus dem Jahr 2019 (Zhang et al.) wurden insgesamt 16 verschiedene Studien mit 1.481 Patientinnen eingeschlossen. Aber auch hier erfolgte keine explizite Einteilung in CIN 2 und CIN 3. Deutlich wurde, dass die Regressionsraten bei CIN 2 mit 50,85 % höher lagen im Vergleich zu der Gruppe, in der nicht zwischen CIN 2 und CIN 3 unterschieden wurde mit einer Regressionsrate von 36,31 %. Das mediane Alter lag hier bei 28,23 Jahren. (47)

Motamedi et al. aus dem Jahr 2015 kritisieren, dass eine Zusammenfassung unterschiedlicher Risikoprofile (also die Vermischung der Gruppen CIN 2 und CIN 3) mit nachfolgender Berichterstattung einer Regression der einen Gruppe keinen Sinn macht. Sie detektierten lediglich eine Regressionsrate von 1,3 % (acht von 635 Fällen zeigten eine Regression) der CIN 3 Gruppe und warnen vor einem abwartenden Verhalten, da eine Verzögerung einer adäquaten Therapie bei invasiven Karzinomen zu einem neuen Dilemma führen würde.

Im Unterschied zu unserer Studie war das mediane Alter bei Motamedi et al. 32 Jahre, bei uns waren alle Frauen unter 25 Jahre alt. In ihrer Studie zeigte sich in acht Fällen (1,3 %) wie bereits beschrieben eine komplette Regression, in 39 Fällen eine Reduzierung auf CIN 2 (6,1 %), in 576 Fällen zeigte sich keine Regression (90,7 %), bei 12 Patientinnen zeigte sich eine Progression. Möglicherweise wurde hier aber auch in der ersten Biopsie die invasive Komponente übersehen. (38)

Unsere Ergebnisse unterstützen diese Daten hinsichtlich der Tatsache, dass die Regressionsraten der CIN 3 Gruppe bei Frauen unter 25 Jahren insgesamt niedriger ausfallen, als die der CIN 2 Gruppe:

88 % CIN 2 versus 29 % CIN 3 (30/34; 34/117).

Betont werden muss hierbei, dass bei den genannten Zahlen jegliche stattgefundene Regression inkludiert ist. Wenn nur die komplette Regression zählt, sehen die Daten folgendermaßen aus:

76 % CIN 2 versus 14 % CIN 3 (26/34; 16/117).

Möglich ist aber, dass die teilweisen Regressionen sich weiterhin zurückgebildet haben, aber nicht weiter dokumentiert wurden, da beispielsweise die weitere Verfolgung in der niedergelassenen Praxis erfolgte.

Auch erfolgte in unserer Arbeit die Differenzierung der beiden Gruppen in CIN 2 und CIN 3. Hervorzuheben ist, dass alle Fälle, bei denen die Histologie unschlüssig zwischen CIN 2 und CIN 3 ausfiel, zu der CIN 3 Gruppe gezählt wurden. Hiervon betroffen sind 19 Fälle. Somit können hier Fehler vorliegen, indem CIN 2 Fälle u.U. fälschlicherweise zur CIN 3 Gruppe gezählt wurden und hier eine Regression zeigten. Von den 19 Fällen zeigte sich in acht Fällen eine Regression.

Zusätzlich wurde stets die Immunhistochemie mit dem Markern p16INK4a und Ki67 durchgeführt, sodass hier eine Verunreinigung der Daten durch u.a. entzündungsbedingte Fehldiagnosen vonseiten der Histologie ausgeschlossen werden kann.

Ganz wichtig in unserer Arbeit hervorzuheben ist die Tatsache, dass hier im Gegensatz zu den vergleichbaren Studien nur eine ganz besondere Altersgruppe beleuchtet wurde: Und zwar eben nur die jungen Frauen bis zu einem Alter von 25 Jahren. Die obengenannten Regressionsraten liegen im Gegensatz zur Studie von Motamedi et al. also deutlich höher, können aber nur auf diese spezielle Altersgruppe angewandt werden. Die Fähigkeit zur Regression bei jungen Frauen scheint größer zu sein, als bei älteren Frauen.

Insgesamt unterstützen Forschungen hinsichtlich der Ungleichheit des Regressionsverhaltens die These, dass CIN 2-Läsionen eine deutlich geringer ausgeprägte Tendenz zum aggressiven Wachstum haben und sich somit auch leichter zurückbilden können. [52]



Progressionen wurden innerhalb dieser Arbeit nicht gesondert beleuchtet. Alle Fällen bei denen es in absehbarer Zeit und nach mehrfachen Kontrollen zu keiner Regression kam, wurden operiert.

#### 4.2.1 Intraoperative Regressionen

Unter den 107 Patientinnen, welche operiert wurden, zeigte sich in 20 Fällen (19 %) eine Regression, welche innerhalb der Operation entweder makroskopisch sichtbar war und/oder dann histopathologisch bestätigt wurde. Diese Zahlen lassen die Vermutung aufkommen, dass in einigen Fällen zu voreilig operiert wurde.

Jeweils eine intraoperative Regression trat in den Jahren 2009, 2011 und 2012 auf. 2013 zeigte sich in drei Fällen eine intraoperative Regression, vier Fälle zeigten sich jeweils in den Jahren 2014 - 2016, 2017 und 2018 zeigte sich jeweils einmal pro Jahr eine intraoperative Regression. Hier zeigt sich also ein Peak in den Jahren 2014 bis 2016 mit jeweils vier intraoperativen Regressionen pro Jahr. Konkordant sind diese Zahlen zu den Häufigkeiten der Operationen pro Jahr. 42 von 107 Operationen wurden in dem Zeitraum 2014 - 2016 durchgeführt (39,25 %).

2016 – 2018 wurde allerdings auch nur eine Diagnose pro Jahr gestellt, vermutlich aufgrund eines positiven Effektes der prophylaktischen HPV Impfung, die 2007 eingeführt worden war. Aufgrund mangelnder Datenlage hinsichtlich Regressionen in der Vergangenheit sind die durchgeführten Operationen als umsichtiges Handeln zu werten.

Schließlich war zu dieser Zeit noch unklarer als zu dem heutigen Zeitpunkt, ob ein abwartendes Prozedere keine größeren Risiken mit sich bringen würde, wie die schnelle Entwicklung zu einem Carcinoma in situ oder gar zu einem Zervixkarzinom. In der Literatur sind bisher intraoperativ erkannte Regressionen nicht näher beschrieben und untersucht.

### 4.3 Aktuelle Leitlinie – Kontrollintervalle

Laut der aktuell gültigen S3 Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms soll bei einer histopathologisch gesicherten CIN 2, welche in der Gesamtheit der Läsion beurteilbar ist, also ein gesamtes Einsehen der Platten-Zylinderepithelgrenze gegeben ist, zunächst abgewartet werden und nach sechs Monaten wiederum kontrolliert werden. Besteht die Dysplasie über 24 Monate besteht die Indikation zur chirurgischen Entfernung.

Falls die Läsion nicht komplett einsehbar ist und/oder mindestens ein Pap IVa vorliegt, soll der Endozervikalkanal histopathologisch begutachtet werden. Insgesamt besteht die Indikation für ein abwartendes Verhalten für Frauen unter 25 Jahren und Schwangere.

Eine histopathologisch gesicherte CIN 3 soll operativ ohne weiteres Zuwarten entfernt werden. Bei der Exzision soll darauf geachtet werden, besonders gewebeschonend vorzugehen, um spätere (insbesondere geburtshilfliche) Komplikationen zu vermeiden. Bei Frauen unter 25 Jahren kann jedoch auch hier laut Leitlinie ein abwartendes Prozedere angewendet werden. Auch hier muss (wie bei der CIN 2 auch) die Läsion in ihrer Gesamtheit kolposkopisch einsehbar sein und ein invasives Wachstum muss mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden können. Ist eine Persistenz für über zwölf Monate gegeben oder breitet sich die Läsion nach endozervikal hin aus, besteht auch hier die Indikation zur chirurgischen Entfernung. Zusätzlich soll ein konservatives Management der CIN 3 in einer zertifizierten Dysplasiesprechstunde erfolgen. [53] In der Dysplasiesprechstunde des Universitätsklinikums Düsseldorf wurden im Zeitraum der Studie bei CIN 2 eine Kontrolle vier bis sechs Monate nach Diagnosestellung anberaumt und bei CIN 3 eine Kontrolle nach drei bis vier Monaten.

### 4.4 Zeitspanne von der Diagnose bis zur Regression - welche Kontrollintervalle sind ratsam?

In der Mehrzahl der Fälle zeigte sich die Regression innerhalb eines Zeitraumes von ein bis zwei Jahren (39,1 %). Mit 53,3 % zeigte sich in der CIN 2 Gruppe eine Regression innerhalb von ein bis zwei Jahren. 52,9 % der CIN 3 Fälle bildeten sich jeweils in einem Zeitraum von einem halben Jahr bis zwei Jahren zurück.

In einer retrospektiven Kohortenstudie aus Australien aus dem Jahr 2015 zeigte sich eine spontane Regressionsrate in 59,5 % der Fälle der CIN 2 Gruppe in einem Zeitraum von zwei Jahren. [49] Auch in den anderen Studien wurde die Regression innerhalb von zwei Jahren detektiert. [38] Zu beachten ist, dass teilweise große Zeitspannen zwischen der Diagnosestellung und der Regression liegen. Insbesondere bei CIN 3 Fällen scheint die Zeitspanne bis zur Rückbildung recht lang zu sein – wie in einer Studie 52,7 Monate bis zur Regression im Gegensatz zur CIN 2 Gruppe mit 10,8 Monaten. [54] Dieses Phänomen ist auch in anderen Studien ersichtlich geworden. Aufgrund dessen sollte bei zumindest CIN 2 Geduld im abwartenden Management mitgebracht werden und kein zu voreiliges Umlenken auf eine operative Therapie. [55]

Andere Studien, wie ein groß angelegter Case report mit 635 CIN 3 Fällen aus dem Jahr 2015 warnen jedoch davor, hohe Regressionsraten mit relativ kurzen Rückbildungsphasen bei CIN 3 zu erwarten. Hier zeigte sich nur in acht Fällen überhaupt eine Regression. [40]

Erfreulicherweise zeigten sich wie oben bereits genannt die meisten Rückbildungen in einem Zeitraum von ein bis zwei Jahren. Auch bei den CIN 3 Fällen zeigte sich mehrheitlich eine Rückbildung in einem Zeitraum von sogar einem halben Jahr bis zwei Jahre. Berücksichtigt werden muss, dass es sich insgesamt um eine kleine Fallzahl handelt und größere Fallzahlen gebraucht werden, um Ausreißer besser detektieren zu können. Beispielsweise dauerte es bei einer Patientin mit einer CIN 2 insgesamt über fünf Jahre bis eine Regression eintrat. Auch bei zwei CIN 3 Patientinnen dauerte es vier bis fünf Jahre unter regelmäßigen Kontrollen bis zur Regression. Zudem wurden wie bereits beschrieben 19 Fälle bei denen keine eindeutige histologische Einteilung in CIN 2 und CIN 3 erfolgen konnte zur CIN 3 Gruppe gezählt. Diese können zu einer Verzerrung des Gesamtbildes führen.

Bedauerlicherweise liegt in unserer Kohorte eine Dominanz der berichteten Fälle (gestellte Diagnosen) in den Jahren 2010 bis 2014 vor. Übereinstimmend dazu sind in den Jahren 2012 - 2016 die meisten Regressionen vorzufinden. Auch nimmt die Anzahl der Operationen im Laufe der Jahre ab, was mit den wenigen Fällen in dieser Zeit erklärbar ist. Der Beobachtungszeitraum vom Zeitpunkt der Diagnose bis zu einer Operation wird mit der Zeit kürzer – nur wenige Fälle (acht Fälle) dieser Kohorte gehören überhaupt zu

den späteren Jahren 2015 - 2018. Somit werden insgesamt weitergehende Studien benötigt, um zu klären, ob eine Erweiterung der Kontrollintervalle gerechtfertigt ist.

#### 4.5 Geeignete Prädiktoren zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit einer Regression

Innerhalb dieser Studie wurden wie oben beschrieben verschiedenste Faktoren mit in die Analyse einbezogen, um geeignete Vorhersagewerte für eine Rückbildung der zervikalen intraepithelialen Neoplasien zu finden. Bei einigen dieser Werte zeigte sich eine positive Korrelation. Diese sollen nun noch einmal genauer betrachtet werden:

Drei der insgesamt 15 verschiedenen untersuchten Faktoren zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Regression. Darunter fielen die Histologie, das Abklingen der HPV-Infektion und die HPV-Impfung. Anzumerken ist, dass die statistische Analyse nicht zwischen CIN 2 und CIN 3 als Bezugswert unterschieden hat, aufgrund der geringen Fallzahl.

##### **Histologie:**

In der Histologie zeigte sich, dass die Chance für das Auftreten einer Regression bei CIN 3 im Vergleich zu CIN 2 signifikant geringer ist; OR = 0,06 [95%KI: 0,02; 0,17],  $p < .001$ .

Auch weltweit durchgeführte Studien geben Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang. [54] In einer vergleichbaren Studie mit 154 Patientinnen der University of British Columbia, Canada von Juli 2018 zeigten Lee MH et al., dass Vorhersagefaktoren für eine Regression CIN 2 in der Biopsie, ein niedriger Pap-Abstrich und jüngeres Alter der Patientinnen seien.

CIN 2-Läsionen scheinen eine deutlich geringer ausgeprägte Tendenz zum aggressiven Wachstum zu haben und können sich somit auch leichter wieder zurückbilden. [52]

##### **Abklingen der HPV-Infektion:**

Ein negativer HPV-Test ist verknüpft mit einer Regression, im Vergleich zu einer weiterhin bestehenden Infektion. Trotz der Offenkundigkeit dieser Information unterstützt sie die These, dass eine lange bestehende HPV-Infektion eine Regression unwahrscheinlicher macht.

### **HPV-Impfung:**

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass eine signifikant höhere Chance für eine Regression besteht, wenn eine HPV-Impfung erfolgt ist, im Vergleich zu einer fehlenden HPV-Impfung. Auf die verschiedenen Zeitpunkte der Durchführung der Impfung (also ob diese erst nach dem ersten Geschlechtsverkehr stattgefunden hat) gab es keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. Weltweit wird davon ausgegangen, dass eine HPV-Impfung zumindest auf die Infektion mit HP-Viren erfolgreicher ist, wenn sie vor dem ersten Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, als wenn bereits eine mögliche Übertragung über Geschlechtsverkehr stattgefunden hat. Jedoch kann eine Impfung auch nach dem ersten Geschlechtsverkehr noch sinnvoll sein, da eine Infektion mit allen Virustypen gleichzeitig unwahrscheinlich ist und somit zumindest ein Teilschutz aufgebaut werden kann. Die ständige Impfkommission empfiehlt die Impfung von Mädchen im Alter von 9 - 14 Jahren. Bis zum 17. Lebensjahr werden die Kosten für die Impfung in jedem Fall übernommen, bei einigen Krankenkassen auch bis zu einem höheren Alter. Seit 2013 gilt auch die Empfehlung die Impfung bei Jungen durchzuführen, um dadurch bei der aktuell noch geringen Durchimpfungsrate den Herdeffekt zu steigern, sowie HPV-bedingte anogenitale Läsionen zu verhindern. 2018 trat der Beschluss in Kraft, dass gesetzliche Krankenkassen die Kosten der Impfung für Jungen im Alter von 9 - 14 Jahren übernehmen. [56] Australien steht an der Spitze der Länder mit der höchsten Durchimpfungsrate und hier werden auch die Kosten der Impfung für Jungen von Krankenkassen übernommen. [57]

Auch in dieser Studie wird also wiederum deutlich, wie wichtig die Durchführung der HPV-Impfung ist, da sie ein hier festgestellter entscheidender Faktor für den Rückgang einer CIN 2-3 ist.

### **HPV-Typ:**

In der Literatur zeigt sich, dass eine Infektion mit bestimmten Virustypen, eben die *high-risk* Typen 16 und 18 einer Regression im Wege stehen und CIN-Läsionen mit nachweislich ursächlichen anderen *high-risk* Typen oder *low-risk* Typen eher für eine Regression zugänglich sind. In der hier dargestellten Studie konnte dieser Zusammenhang leider nicht nachgewiesen werden. Höchstwahrscheinlich aufgrund der geringen Fallzahl.

Insgesamt waren 97 Patientinnen mit *high-risk* Typen infiziert, davon zeigte sich in 35 Fällen (36,1 %) eine Regression. Vier Patientinnen hatten eine *low-risk* Virustyp Infektion und alle zeigten eine Regression (100 %). 28 Patientinnen waren mit sowohl *high-risk*, als auch *low-risk* Virustypen infiziert, bei diesen zeigte sich in 16 Fällen (57,1 %) eine Regression. In 21 Fällen war keine Virustypidentifikation möglich, sondern es wurde nur die Positivität bestätigt, in diesen Fällen bildete die CIN sich in acht Fällen (38,1 %) zurück. Bei einer Patientin war der HPV-Test negativ und die zervikale intraepitheliale Neoplasie bildete sich zurück (100 %).

Die Einteilung in zwei große Gruppen *high-*, und *low-risk* wäre für weitere Arbeiten empfehlenswert.

### **Nikotinabusus:**

Auch im Fall Nikotinkonsum lässt sich ein Trend erkennen. Trotz des unmissverständlich onkogenen Potentials des Tabaks scheint Kurzzeitrauchen (Frauen unter 25 Jahre) keine Rolle für die Regression einer CIN zu spielen. Auch wenn Rauchen für die Entstehung einer CIN förderlich ist und das Risiko ein Zervixkarzinom zu entwickeln erhöht ist. [58] [59] Viele Forschungen weisen auf das onkogene Potentials des Tabaks hin:

Beispielweise legt Wei et al. nahe, dass Rauchen nicht nur zu DNA-Strangbrüchen führt, sondern auch die Viruslast potentiell erhöht. [60] Tabakrauchen induziert eine erhöhte E6 und E7 Expression, welche nachteilige Auswirkungen auf die Zellzykluskontrolle hat. Zervixzellen können somit Mutationen anhäufen – die Entstehung maligner Zellentartung wird begünstigt. Außerdem wird durch das Tabakrauchen das Immunsystem geschwächt und erlaubt somit HPV-infizierten Zellen zu überleben. [61]

Hingegen deklariert eine koreanische Studie aus dem Jahr 2016 mit insgesamt 678 Patientinnen, dass Rauchen mit keinem einzigen CIN-Grad assoziiert sei. Nur in Zusammenhang mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva zeigte sich hier ein synergistischer Effekt als Risikoerhöhung auf die Entstehung zervikaler Dysplasien. [62]

Das Regressionsverhalten von CIN 2 und CIN 3 in Bezug auf Tabakkonsum wurde weiterhin noch nicht ausreichend untersucht.

In unserem Patientinnenkollektiv gibt der nicht signifikante Zusammenhang des Nikotinkonsums bezogen auf das Regressionsverhalten einen Hinweis darauf, dass insgesamt die Intensität und Dauer des Rauchens eine große Rolle spielt und bei Frauen unter 25 Jahren dies doch eher niedrig ist. Es erfolgte nicht in allen Anamnesebögen die Angabe zu den pack-years. Diese Angabe und Unterteilung in Intensität und Dauer des Rauchens sollte in zukünftigen Arbeiten erfolgen, um eine genauere Beleuchtung zu gewährleisten. Zudem kann diese Studie keine Aussagen zu Langzeitfolgen treffen, deshalb gilt es hier weiterführende Forschung zu betreiben.

### **Kontrazeption als Prädiktor:**

In unserer Arbeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen hormoneller oder nicht-hormoneller Verhütung und einer Regression. Allerdings ist auch hier hervorzuheben, dass die jeweilige Patientenakte nicht immer vollständige Informationen enthielt. Somit erfolgte hier bei fehlendem Eintrag zur Art der hormonellen Kontrazeption die Einteilung in die Kategorie der Verhütung ohne hormonelle Kontrazeption. Zu vermuten ist, dass ein größerer Anteil der Patientinnen als detektiert hormonell verhütet haben und somit die Zahlen nicht repräsentativ sind.

Oh HY et al. erkannten, dass die Verwendung oraler Kontrazeptiva das Risiko für die Entstehung einer CIN 2 oder CIN 3 begünstigt, unabhängig von der Länge der Einnahme. Insbesondere in Kombination mit Rauchen wurde dieser Effekt synergistisch gesteigert. [62]

Andere Autoren sind jedoch zu dem Ergebnis gekommen, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht das Risiko für die Entstehung einer zervikalen Dysplasie erhöht. Jedoch weisen sie daraufhin, dass mit der Verwendung dieser Verhütungsmethode in vielen Fällen kein Kondom verwendet wird und insgesamt ein anderes sexuelles Verhalten gezeigt wird und somit die orale Kontrazeption nicht als unabhängiger Risikofaktor gewertet werden kann. [63, 64]

### **Alter:**

Auch in Bezug auf das Alter konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang auf das Regressionsverhalten festgestellt werden. Die Unterteilung in verschiedene Altersgruppen zum Vergleich oder den Vergleich mit einer deutlich älteren Altersgruppe

wäre sicher interessant. Allerdings muss man sich hier möglicher Confounder bewusst sein, da verschiedene Altersgruppen unterschiedliche Begleiterscheinungen mitbringen. Dass Regressionen eher in jüngeren Altersgruppen zu verzeichnen sind, liegt vermutlich an einer (meist) länger bestehenden Infektion mit HPV in höherem Alter und der damit begleitenden Begünstigung des malignen Zellentartungspotentials.

Auch hat man in einem jüngeren Alter noch nicht die Zeit gehabt, über einen sehr langen Zeitraum zu rauchen oder orale Kontrazeptiva einzunehmen. Zudem ist die Lage der Transformationszone altersabhängig. Bei jüngeren Frauen liegt diese besser einsehbar ektozervikal und der Kolposkopiker ist bei gut einsehbarer ektozervikaler Läsion eher bereit diese kolposkopisch zu kontrollieren.

Die metaplastische Aktivität der Zervix ist sowohl in der Pubertät, als auch in der ersten Schwangerschaft erhöht. Eine mögliche These ist, dass sich aufgrund dieser Aktivität Dysplasien besser wieder zurückbilden können. Möglicherweise ist auch in jüngeren Alter die Zellaktivität höher und auch der Anteil an Antioxidantien.

In Anbetracht der Tatsache, dass bisher noch wenige - insbesondere groß angelegte Studien - zum Thema der Regression von v.a. CIN 3 weltweit vorliegen, sind weitere Prädiktoren für eine Regression leider nicht gut untersucht. Wünschenswert wäre es ein mathematisch konstruiertes Vorhersagemodell zu entwickeln, welches einen eindeutigen Behandlungspfad in der ärztlichen Praxis aufzeigen würde.

#### 4.6 Case report: Nr. 27: Regression nach sechswöchiger Therapie mit Aldara ® 5 % Creme (Wirkstoff: Imiquimod)

Eine 20 Jahre alte Patientin wird mit einer CIN 3 perizervikal im Jahr 2013 erstmalig vorgestellt. Sie ist HPV-positiv (zum HPV-Typ sind keine genauen Angaben vorhanden), p16INK4a und Ki67 sind negativ. Sie hat bisher keine HPV-Impfung erhalten, ist normalgewichtig, Nichtraucherin, hat keine familiäre Disposition und kein Immundefizit. Eine Schwangerschaft bestand bisher nicht, ebenso kein Immundefizit. Sie hat einen regelmäßigen Zyklus unter hormoneller Kontrazeption. Nebenbefundlich liegt eine Pilzinfektion vor, welche therapiert wird. Unterstützend zum abwartenden Prozedere wird



Aldara® 5 % Creme (Wirkstoff: Imiquimod) für sechs Wochen über Tampon lokal appliziert (experimentelles Vorgehen, *Off-Label-Use* erklärt, Wunsch der Frau). Erfreulicherweise zeigte sich nach 388 Tagen (ca. ein Jahr) eine komplette Regression zusammenfallend mit einem negativ gewordenen HPV-Test.

Imiquimod ist ein Immunmodulator mit anti-viralen und anti-tumoralen Wirkungen. Er führt über eine Bindung an Toll-like-Rezeptor-7 zu einer Hochregulierung von Interferon alpha und einer Aktivierung dendritischer Zellen. Es ist aktuell für externe und perianale Condylomata, sowie aktinische Keratosen zugelassen. Bei vulvären intraepithelialen Neoplasien zeigte es in der *Off-Label-Verwendung* gute Wirkung hinsichtlich einer Regression mit 30 – 40 %. [65] In einer Studie aus dem Jahr 2012 zeigten sich vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich einer Regression von CIN 2 - 3 unter einer 16-wöchigen Therapie mit Imiquimod. In der kontrolliert-randomisierten Studie zeigte sich bei den Patientinnen mit Imiquimodtherapie eine Regression von 73 % versus 39 % bei den Patientinnen ohne Therapie mit Imiquimod. Hier wurde eine Regression als Regression gewertet, wenn die Dysplasie sich auf eine CIN 1 oder weniger zurückgebildet hat. Eine komplette Zurückbildung der Dysplasie wurde zu 47 % in der Imiquimod-Gruppe im Vergleich zu 14 % in der Placebogruppe beobachtet. [66]

Von Bedeutung ist, dass in der Literatur 15 % der Frauen, welche mittels operativer Entfernung behandelt wurden ein Rezidiv der CIN erleiden. [67] Und zudem 75 - 100 % der Patientinnen mit einem Rezidiv weiterhin HPV-positiv sind. Somit wäre eine viruselimierende Therapie eine gute Alternative zur chirurgischen Exzision, insbesondere bei Frauen, welche rezidivierende CIN-Läsionen haben, da mehrfache operative Eingriffe schließlich das Risiko von Komplikationen und Langzeitauswirkungen erhöhen.

In der vorliegenden Studie wurde nur bei einer Patientin die Therapie mit Imiquimod auf Wunsch der Frau im *Off-Label-Use* angewendet. Hier lag der Behandlungszeitraum auch nur bei sechs Wochen und nicht wie in vergleichenden Arbeiten bei 16 Wochen. Regressionen zeigten sich aber auch bei den Patientinnen ohne Therapie mit Imiquimod (siehe unsere hohen spontanen Regressionsraten!). Die Zahlen aus der vergleichenden Literatur geben an, dass die Regressionsraten höher liegen mit der Therapie mit Imiquimod, als ohne. Allerdings sind noch nicht genügend Arbeiten in Hinblick auf dieses Thema vorhanden, sodass hier keine eindeutigen Schlussfolgerungen gezogen werden können,

ob eine unterstützende Therapie mit Imiquimod deutlich größere Effekte zeigt, als das alleinige Abwarten. Zudem sind die Langzeitauswirkungen des Medikamentes noch nicht ausreichend erforscht, sodass langfristige Kontrollstudien notwendig wären.

Jedoch in Hinblick darauf, dass sich vermehrt das Phänomen der Regression in der Forschung zeigt, stellt die Kombination aus dem Prinzip des abwartenden Verhaltens und die Therapie mit dem antiviralen Immunmodulator Imiquimod ein vielversprechendes Therapieregime dar und sollte in zukünftigen Arbeiten weiter untersucht werden.

#### 4.7 Pro und Contra eines abwartenden Verhaltens

Es kristallisiert sich zunehmend heraus, dass ein deutlicher Unterscheid im Regressionsverhalten zwischen CIN 2 und CIN 3 vorliegt und diese dementsprechend getrennt voneinander betrachtet werden müssen. Kritiker sehen eine Gefahr darin, ein abwartendes Management in der Therapie der CIN zu verfolgen, da immerhin die Gefahr besteht, dass die Patientinnen ein Zervixkarzinom entwickeln. Diese Gefahr geht vermehrt von höhergradigen Läsionen (CIN 3) aus und ist stark vom Alter der Frauen abhängig. Im Alter von 40 Jahren bei CIN 3 abzuwarten ist mit einem hohen Risiko der Entstehung eines Cervixkarzinoms verbunden, dagegen ist bei einer Frau unter 25 Jahren dieses Risiko sehr gering und unsere Regressionsraten unterstützen ein abwartendes Verhalten in dieser Gruppe.

Fest steht, dass offen mit den Patientinnen über beide Optionen, also dem Abwarten mit Interventionen und der direkten operativen Intervention nach Diagnosestellung gesprochen werden muss. Eine gründliche Erklärung und Aufklärung sollte im Mittelpunkt des Arzt-Patienten-Gesprächs stehen, um eine gemeinsame Entscheidungsfindung zu erleichtern. Was sind nun also die Faktoren, die gegen eine direkte operative Beseitigung der CIN sprechen?

Es zeigte sich, dass bei Zustand nach Konisation das Risiko eine Frühgeburt in späteren Schwangerschaften signifikant erhöht ist. [33, 68] Auch auf eine „*Large Loop Excision of the Transformation Zone*“ (LLETZ) trifft diese Risikoerhöhung zu. [69, 70] Jedoch zeigten Jancar et al., dass das Risiko für Frühgeburtlichkeit nach Durchführung einer LLETZ geringer war, als nach einer Messerkonisation. [71]

Zudem zeigten andere Arbeiten, dass bei Durchführung einer LEEP (*Loop Electrosurgical Excision Procedure*) kein erhöhtes Risiko, bzw. ein geringeres Risiko im Gegensatz zu anderen Methoden, wie der Messerkonisation besteht. [72, 73] Die unterschiedlichen Outcomes bezüglich der Risiken einer Frühgeburt sind auf die verschiedenen Operationsmethoden zurückzuführen: Mit einer Messerkonisation wird mehr Gewebe exzidiert, als durch LEEP oder LLETZ. [74]

Hinzuzufügen ist, dass es schwer ist, einzelne Faktoren für eine Frühgeburtlichkeit verantwortlich zu machen, da häufig komplexere Zusammenhänge zugrunde liegen. [75] Dennoch wird in einigen Arbeiten der deutliche Zusammenhang zwischen operativer Therapie bei CIN und Frühgeburtlichkeit dargelegt. [76]

Zudem birgt jeder operative Eingriff grundsätzlich Risiken, wie beispielweise Blutungen, Infektionen, Schmerzen oder Narbenbildung.

Für manche Patientinnen mag es auch der richtige Weg sein, die operative Therapie dem abwartenden Verhalten vorzuziehen, da die psychisch belastende Komponente einer Krebsvorstufe nicht zu vernachlässigen ist. Trotzdem ist auch ein operativer Eingriff immer ein Eingriff, welcher sowohl den Körper, als auch die Psyche beeinflusst.

Forschungen hinsichtlich der Wirkung anderer Medikamente auf das Regressionsverhalten sind zunehmend vertreten. So untersucht beispielsweise Grabosch et al. aktuell den Effekt von non-steroidale anti-inflammatorischen Medikamenten, wie COX-2-Inhibitoren auf die Regressions,- und Progressionsraten. [77] Spannend wird es, diese Ergebnisse in Zukunft zu betrachten und herauszufinden, ob diese beim Therapieregime des abwartenden Verhaltens von Nutzen sein können.

## 4.8 Abschließende Bemerkungen

Zusammenfassend lässt sich mit den erhobenen Daten dieser Studie ein abwartendes Verhalten insbesondere bei CIN 2 unterstützen, und wenn nicht sogar eine Erweiterung der Kontrollintervalle und ein noch längeres Abwarten propagieren, da 88 % der Fälle abheilen.

Auch die CIN 3 bei jungen Frauen sollte nicht direkt operiert werden, sondern mindestens sechs bis zwölf Monate kontrolliert werden und nur bei Persistenz eine LEEP erfolgen. Immerhin konnten wir mit unserem abwartenden Verhalten auch in dieser Gruppe einem Drittel der Frauen die OP ersparen.

Um eine Regression abzuschätzen, empfiehlt es sich, einen HPV-Test nach einiger Zeit des Abwartens durchzuführen, eine Unterscheidung zwischen CIN 2 und CIN 3 und die flächendeckende Durchführung der HPV-Impfung.

Um eine ausreichende Sicherheit bei einer zukünftigen Vergrößerung der Kontrollintervalle und einer länger andauernden Zeit des abwartenden Vorgehens zu erreichen, müssen zwingend weitere Forschungen erfolgen. Insbesondere eine größere Fallzahl, sowie prospektive Studien mit genauer Dokumentation der einzelnen Faktoren ist erstrebenswert. Auch eine genauere Betrachtung und vergleichende Darstellung innerhalb eines Kollektivs des Regressions,- und Progressionsverhaltens ist definitiv sinnvoll. Die genaue Aufklärung der Patientin mit Aufzeigen der Vorzüge, aber auch der Risiken eines abwartenden Verhaltens, sowie die regelmäßige Teilnahme an Kontrollen sollten im Vordergrund stehen.

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Krebsgesellschaft, D.K. und AWMF, *Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom* Leitlinienprogramm Onkologie, 2014.
2. Robert Koch Institut *Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom)*, 2017.
3. Jones, B.A. and D.D. Davey, *Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison*. Arch Pathol Lab Med, 2000. **124**(5): p. 672-81.
4. Hillemanns P, F.K., Hepp H *HPV und Zervixkarzinom*. Gynäkologie, 2003. **4/36:281**.
5. Institut, R.K., *Humane Papillomviren*. 2018.
6. Arbyn, M., et al., *Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **5**: p. Cd009069.
7. G.E., G., et al., *S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“*. AWMF-Leitlinien-Register, 2017. **082-008**.
8. Munoz, N. et al. *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(6): p. 518-27.
9. Wang, X., X. Huang, and Y. Zhang, *Involvement of Human Papillomaviruses in Cervical Cancer*. Front Microbiol, 2018. **9**: p. 2896.
10. Xu, H. et al. *Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30-44 years: A case-control study in New South Wales, Australia*. Cancer Epidemiol, 2018. **55**: p. 162-169.
11. Su, B. et al. *The relation of passive smoking with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(46): p. e13061.
12. Wang, Q. et al. *Human papillomavirus infection and associated factors for cervical intraepithelial neoplasia in women living with HIV in China: a cross-sectional study*. Sex Transm Infect, 2018.
13. Silverberg, M.J. et al. *Human Immunodeficiency Virus (HIV)- and Non-HIV-Associated Immunosuppression and Risk of Cervical Neoplasia*. Obstet Gynecol, 2018. **131**(1): p. 47-55.
14. Reiner-Concin, A. et al. *Der Pap-Abstrich*. Österreichische Ärztezeitung, 2011.
15. UlrichSchenck, B., FlorianBergauer,Thomas Weyerstahl *Neue Zytologische Klassifikation – Münchner Nomenklatur III: Was ist wichtig für die Praxis?* gyne – Aktuelles aus Gynäkologie und Geburtshilfe, 2014. **06/2014**.
16. al., G.e., *Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix ab 1. Juli 2014*. Koordinations-Konferenz Zytologie (KoKoZyt), 2014.
17. Lowy, D.R. and J.T. Schiller, *Prophylactic human papillomavirus vaccines*. J Clin Invest, 2006. **116**(5): p. 1167-73.
18. Ständige Impfkommission, R.-K.-I., *HPV-Impfempfehlung für Jungen veröffentlicht*. 2018.

19. Dillner, J. et al. *Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial*. *Bmj*, 2010. **341**: p. c3493.
20. Joura, E.A. et al. *A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **372**(8): p. 711-723.
21. Lehtinen, M. et al. *Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(1): p. 89-99.
22. Patel, C. et al. *The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent?* *Euro Surveill*, 2018. **23**(41).
23. Chow, E.P. et al. *Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme*. *Sex Transm Infect*, 2015. **91**(3): p. 214-9.
24. Castle, P.E. and M. Maza, *Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future*. *Epidemiol Infect*, 2016. **144**(3): p. 449-68.
25. M. Arbyn, G.R., A. Anttila, C.J.L.M. Meijer, M. Poljak, G. Ogilvie, *Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer*. *Vaccine*, 2012. **30**: p. F88-F99.
26. L. Lasch, S.F., *Basiswissen Gynäkologie und Geburtshilfe*. Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017.
27. F. girardi 1, B.F.T., v . k üppers 3, m. menton 3, J. Quaas 3, o. reich *Neue kolposkopische IFCPC-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011)*. *FRAUENARZT*, 2012. **53** Nr. 11.
28. W. Kühn, F.G., *Die aktuellen Empfehlungen der AG-CPCzur Kolposkopie 2015*. *gyn* (20) 2015 2015. **20**.
29. Kishore, V. and A.G. Patil, *Expression of p16INK4A Protein in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Carcinoma of Uterine Cervix*. *J Clin Diagn Res*, 2017. **11**(9): p. Ec17-ec20.
30. Martin CM, O.L.J., *Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011. **25**(5):605-15.
31. Goulart, A.P.S., M.A.G. Goncalves, and D.A.-S. VD, *Evaluation of Telomerase (hTert), Ki67 and p16ink4a expressions in low and high-grade cervical intraepithelial lesions*. *Rev Col Bras Cir*, 2017. **44**(2): p. 131-139.
32. Berkowitz, R.P., *2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors*. *Obstet Gynecol*, 2013. **122**(2 Pt 1): p. 393.
33. Kyrgiou, M., et al., *Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **11**: p. Cd012847.
34. Sadler, L. et al. *Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery*. *Jama*, 2004. **291**(17): p. 2100-6.
35. Samson, S.L. et al. *The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome*. *Obstet Gynecol*, 2005. **105**(2): p. 325-32.
36. Raio, L. et al. *Duration of pregnancy after carbon dioxide laser conization of the cervix: influence of cone height*. *Obstet Gynecol*, 1997. **90**(6): p. 978-82.
37. Macdonald, M. et al. *Conservative management of CIN2: National Audit of British Society for Colposcopy and Cervical Pathology members' opinion*. *J Obstet Gynaecol*, 2018. **38**(3): p. 388-394.

38. Castle, P.E. et al. *Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2*. *Obstet Gynecol*, 2009. **113**(1): p. 18-25.
39. Tainio, K. et al. *Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis*. *Bmj*, 2018. **360**: p. k499.
40. Motamedi, M. et al. *CIN III lesions and regression: retrospective analysis of 635 cases*. *BMC Infect Dis*, 2015. **15**: p. 541.
41. Papoutsis, D. et al. *Does CIN2 Have the Same Aggressive Potential As CIN3? A Secondary Analysis of High-Grade Cytology Recurrence in Women Treated with Cold-Coagulation Cervical Treatment*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2017. **77**(3): p. 284-289.
42. Loopik, D.L. et al. *Regression and Progression Predictors of CIN2 in Women Younger Than 25 Years*. *J Low Genit Tract Dis*, 2016. **20**(3): p. 213-7.
43. Feng, R.M. et al. *Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse*. *J Gynecol Oncol*, 2017. **28**(5): p. e47.
44. Koeneman, M.M. et al. *A prediction model for spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, based on simple clinical parameters*. *Hum Pathol*, 2017. **59**: p. 62-69.
45. Chan, J.K. et al. *HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for 'natural' regression of CIN 2 and 3*. *Br J Cancer*, 2003. **89**(6): p. 1062-6.
46. Munk, A.C. et al. *Consistent condom use increases spontaneous regression in high-risk non-HPV16 but not in HPV16 CIN2-3 lesions, a prospective population-based cohort study*. *Infect Agent Cancer*, 2012. **7**(1): p. 30.
47. Miralpeix, E. et al. *Usefulness of p16(INK4a) staining for managing histological high-grade squamous intraepithelial cervical lesions*. *Mod Pathol*, 2017. **30**(2): p. 304-310.
48. Halec, G. et al. *Toll-like receptors: Important immune checkpoints in the regression of cervical intra-epithelial neoplasia 2*. *Int J Cancer*, 2018. **143**(11): p. 2884-2891.
49. Munro, A. et al. *Spontaneous regression of CIN2 in women aged 18-24 years: a retrospective study of a state-wide population in Western Australia*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016. **95**(3): p. 291-8.
50. Zhang, J. and C.X. Lu, *Spontaneous Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2: A Meta-analysis*. *Gynecol Obstet Invest*, 2019: p. 1-6.
51. Munk, A.C. et al. *Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 lesions can regress*. *Apmis*, 2007. **115**(12): p. 1409-14.
52. Mark, K. et al. *Rates of regression of cervical dysplasia between initial biopsy and excisional procedure in routine clinical practice*. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2019. **299**(3): p. 841-846.
53. AWMF, *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms*. Dezember 2017.
54. Lee, M.H. et al. *Outcomes of Conservative Management of High Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Young Women*. *J Low Genit Tract Dis*, 2018. **22**(3): p. 212-218.
55. Godfrey, M.A.L. et al. *Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) in women under 30 years of age: A cohort study*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018. **228**: p. 267-273.
56. o.V. *Krankenkassen bezahlen HPV-Impfung jetzt auch für Jungen*. 2018; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/99676/Krankenkassen-bezahlen-HPV-Impfung-jetzt-auch-fuer-Jungen>.

57. Health, C.o.A.D.o., *Information and tips for parents about the HPV vaccine*. 10 October 2019.
58. Kjellberg, L. et al. *Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection*. *Br J Cancer*, 2000. **82**(7): p. 1332-8.
59. Xavier Castellsagué, N.M., *Chapter 3: Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis—Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking*. *JNCI Monographs*, June 2003. **Volume 2003**(Issue 31): p. Pages 20–28.
60. Wei, L. et al. *Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes*. *Carcinogenesis*, 2014. **35**(10): p. 2373-81.
61. Sopori, M., *Effects of cigarette smoke on the immune system*. *Nat Rev Immunol*, 2002. **2**(5): p. 372-7.
62. Oh, H.Y. et al. *Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use With Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women*. *J Epidemiol*, 2016. **26**(1): p. 22-9.
63. Syrjanen, K. et al. *Oral contraceptives are not an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia or high-risk human papillomavirus infections*. *Anticancer Res*, 2006. **26**(6c): p. 4729-40.
64. Longatto-Filho, A. et al. *Hormonal contraceptives and the length of their use are not independent risk factors for high-risk HPV infections or high-grade CIN*. *Gynecol Obstet Invest*, 2011. **71**(2): p. 93-103.
65. van Seters, M., et al., *Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(14): p. 1465-73.
66. Grimm, C. et al. *Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: a randomized controlled trial*. *Obstet Gynecol*, 2012. **120**(1): p. 152-9.
67. van de Sande, A.J.M. et al. *TOPical Imiquimod treatment of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia (TOPIC-2 trial): a study protocol for a randomized controlled trial*. *BMC Cancer*, 2018. **18**(1): p. 655.
68. Arbyn, M. et al. *Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis*. *Bmj*, 2008. **337**: p. a1284.
69. Jin, G. et al. *Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis*. *Arch Gynecol Obstet*, 2014. **289**(1): p. 85-99.
70. Noehr, B. et al. *Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery*. *Obstet Gynecol*, 2009. **114**(6): p. 1232-8.
71. Jancar, N., B. Mihevc Ponikvar, and S. Tomsic, *Cold-knife conisation and large loop excision of transformation zone significantly increase the risk for spontaneous preterm birth: a population-based cohort study*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016. **203**: p. 245-9.
72. Guo, H.J., R.X. Guo, and Y.L. Liu, *Effects of loop electrosurgical excision procedure or cold knife conization on pregnancy outcomes*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2013. **34**(1): p. 79-82.
73. Nam, K.H. et al. *Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage*. *J Gynecol Oncol*, 2010. **21**(4): p. 225-9.
74. Grimm, C. et al. *Impact of conization type on the resected cone volume: results of a retrospective multi-center study*. *Arch Gynecol Obstet*, 2013. **288**(5): p. 1081-6.



75. C Scheungraber 1, E.S., H Hoyer 3, IB Runnebaum, *Einfluss der Schlingenkonisation auf Schwangerschaft und Geburt*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2014, 2014. **74 - PO\_Onko04\_05**.
76. Klaritsch, P. et al. *Delivery outcome after cold-knife conization of the uterine cervix*. Gynecol Oncol, 2006. **103**(2): p. 604-7.
77. Grabosch, S.M., O.M. Shariff, and C.W. Helm, *Non-steroidal anti-inflammatory agents to induce regression and prevent the progression of cervical intraepithelial neoplasia*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **2**: p. Cd004121.

## Danksagung

Zuallererst möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. M. Hampl für die motivierende Unterstützung bedanken, welche meine Arbeit stark vorangetrieben hat; sowie selbstverständlich für die immer dagewesene fachliche Unterstützung.

Weiterer Dank gilt Frau Dr. med. A. Mondal, welche mir als Betreuerin in den ersten Jahren zur Seite stand.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, welche mich stets motiviert und an mich geglaubt haben.