

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Aus der Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)
und dem Institut für
Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. K. Höfler)
der Technischen Universität München

Screeningmethoden für zervikale Präkanzerosen und Karzinome – eine Patientinnen-orientierte Analyse

Felizia Laurent

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E.J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. V. R. Seifert-Klauss
2. Univ.-Prof. Dr. C. Peschel

Die Dissertation wurde 20.12.2011 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 20.06.2012 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN UND EINHEITEN.....	7
1. EINLEITUNG.....	9
1.1 Das Zervixkarzinom und seine Vorstufen.....	9
1.2 Die Früherkennung und Diagnostik des Zervixkarzinoms in Deutschland.....	10
1.3 Fragestellung	14
2. MATERIALIEN UND METHODIK	16
2.1 Patientinnenkollektive	16
2.1.1 Zytologie-basiertes Kollektiv	16
2.1.2 Kolposkopie-basiertes Kollektiv	16
2.1.3 Konisations-basiertes Kollektiv.....	17
2.2 Methoden der Befunderhebung zur Früherkennung des Zervixkarzinoms.....	17
2.2.1 Zytologie	17
2.2.2 HPV-Diagnostik.....	18
2.2.3 Kolposkopie	18
2.2.4 Histologie	19
2.2.5 Vergleich von Untersuchungsbefunden.....	20
2.2.5.1 Zytologie- versus Histologiebefunde.....	20
2.2.5.2 HPV- versus Zytologie- und Histologiebefunde	21
2.2.5.3 Probeexzisions- versus Konisationsbefunde.....	22
2.2.5.4 Abgleich von Zytologiebefunden unterschiedlicher Institute	22
2.3 Datenerfassung und -verarbeitung	22
3. ERGEBNISSE	23
3.1. Zytologie-basiertes Kollektiv.....	23
3.1.1 Altersverteilung und Anzahl der Abstriche pro Patientin.....	23
3.1.2 Verteilung der pathologischen Zytologieergebnisse im Einsender-Labor	26
3.1.3 Verteilung der Eingriffsart und der Histologieergebnisse	27
3.1.4 Zytologie- versus Histologiebefunde im Einsender-Labor.....	30
3.1.5 Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Histologiebefunden	32
3.2 Kolposkopie-basiertes Kollektiv	34
3.2.1 Altersverteilung	34

3.2.2 Verteilung der Eingriffsart	34
3.2.3 Zytologie- versus HPV- und Biopsiebefunde.....	35
3.2.4 Zytologie- versus HPV- und Konisationsbefunde nach Kolposkopie	38
3.2.5 Biopsieresultate versus Konisationsbefunde	40
3.2.6 Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Konisationsbefunden.....	40
3.3 Konisations-basiertes Kollektiv	42
3.3.1 Altersverteilung und Anzahl der Abstriche pro Patientin.....	42
3.3.2 Verteilung der Konisationsbefunde im Konisationskollektiv	43
3.3.3 Zytologie- versus Konisationsbefunde im Konisationskollektiv	45
3.3.4 Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Konisationsbefunden.....	50
3.3.5 HPV-Status versus Zytologie- und Konisationsbefunde	52
3.3.6 Biopsieresultate versus Zytologie- und Konisationsbefunde.....	56
3.3.7 Abgleich von Zytologiebefunden unterschiedlicher Institute.....	58
3.3.8 Konisationen in der Schwangerschaft oder unter Immunsuppression	62
4. DISKUSSION	64
4.1. Diskussion von Material und Methodik	64
4.1.1 Patientinnenkollektive	64
4.1.2 Methoden der Befunderhebung zur Früherkennung des Zervixkarzinoms	67
4.1.3 Datenerfassung und –verarbeitung	69
4.2 Diskussion der Ergebnisse	71
4.2.1 Zytologie-basiertes Kollektiv.....	71
4.2.1.1 Verteilung der Zytologieergebnisse.....	71
4.2.1.2 Verteilung der Eingriffsart und der Histologieergebnisse	72
4.2.1.3 Zytologie- versus Histologiebefunde.....	74
4.2.5 Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Histologiebefunden	80
4.2.2 Kolposkopie-basiertes Kollektiv	83
4.2.2.1 Zytologie- versus Histologiebefunde.....	83
4.2.2.2 HPV-Status versus Zytologie- und Histologiebefunde.....	85
4.2.2.3 Diskrepanzen zwischen Zytologie und Histologie	85
4.2.3 Konisationsbasiertes Kollektiv	87
4.2.3.1 Verteilung der Konisationsbefunde	87
4.2.3.2 Zytologie- versus Konisationsbefunde	88
4.2.3.3 Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Histologiebefunden	92
4.2.3.4 HPV-Status versus Zytologie- und Histologiebefunde.....	95
4.2.3.5 Biopsieresultate versus Zytologie- und Konisationsbefunde.....	97
4.2.3.6 Abgleich von Zytologiebefunden unterschiedlicher Institute	100

4.7 Limitationen	103
5. ZUSAMMENFASSUNG	104
LITERATURVERZEICHNIS	107
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	115
TABELLENVERZEICHNIS	117
ANHANG.....	120
Weitere Ergebnis-Tabellen und -Diagramme.....	120
Quellentabellen aus dem Internet und persönlich überlassene Daten.....	129
DANKSAGUNG	134

Abkürzungen und Einheiten

AG II	Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimmunologie
ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance
ca.	Circa
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
Evtl.	Eventuell
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HC	Hybrid Capture
HPV	Humaner Papillomavirus
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
HTA	Health Technology Assessment
i.d.R.	In der Regel
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LJ	Lebensjahre
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PAP	Test nach Papanicolaou
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PE	Probeexzision
PPV	Positiver prädiktiver Wert
Prof.	Professor
TUM	Technische Universität München
UK	United Kingdom
USA	United States of America
u.a.	Unter anderem
usw.	Und so weiter
u.U.	Unter Umständen
v.a.	Vor allem
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1 Das Zervixkarzinom und seine Vorstufen

Das Zervixkarzinom ist weltweit die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Frauen. Für das Jahr 2010 wurde die Zahl der Neuerkrankungen auf 585 278 und die tumorbedingten Todesfälle auf 327 899 geschätzt. Mehr als 80% der Fälle werden in Entwicklungsländer gefunden (Ferlay et al. 2010). In Deutschland war das Zervixkarzinom im Jahr 2004 mit ca. 6.200 Neuerkrankungen die zehnthäufigste Krebsform bei Frauen (Robert Koch-Institut 2008, S.58-61). Etwa 1.700 Patientinnen starben daran (Jahn et al. 2007). Laut Daten der Krebsregister mehrerer deutscher Bundesländer hat die BRD mit 12,0-13,6 pro 100 000 Frauen zusammen mit Dänemark und Norwegen trotz des seit langem etablierten Screeningprogramms immer noch eine der höchsten Inzidenzraten des Zervixkarzinoms in Europa. Allerdings waren die Ausgangswerte schon vor Einsetzen des Screenings zum Teil 2-3fach höher als in den anderen EU-Ländern (Gustafsson et al. 1997, S.159-165, Bray et al. 2002, S.99-166).

Die Häufigkeit des Zervixkarzinoms zeigt einen Altersgipfel bei 35-55 Jahren und einen zweiten Anstieg ab dem 60. Lebensjahr (Robert-Koch-Institut 2006). Das Zervixkarzinom entwickelt sich in der Regel über einen längeren Zeitraum aus Vorstufen, den sogenannten cervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN).

Bei ungefähr 10-20% der unbehandelten leichten Neoplasien (CIN1) muss mit der Entwicklung einer schweren Dysplasie (CIN3), bei 1-10% mit der Entwicklung eines invasiven Karzinoms gerechnet werden. Bei ca. 55% der Fälle ist mit einer Spontanremission zu rechnen. Bei einer CIN2 kommt es in 40%, bei einer CIN3 in 10-30% zu einer Rückbildung. Eine Progression tritt bei einer CIN2 in 20-30% und bei einer CIN3 in 30-70% der Fälle auf (Hillemanns et al. 2004, Coleman et al. 1993, S.1-38, McCredie et al. 2008). Die Inzidenz dieser genitalen Präkanzerosen zeigt im Gegensatz zur Inzidenz des Zervixkarzinoms in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Zunahme und liegt mittlerweile insgesamt bei ca. 1% (Schneider et al. 2001, S.814-826). Die Prävalenz aller zervikalen Präkanzerosen bei Frauen im reproduktiven Alter liegt bei ca. 3-5% (Hillemanns et al. 2004). Siebert et al. schätzen sie sogar auf 7,2% (Siebert et al. 2006, S.185-192). Den Zahlen der KBV-Statistik von 2008 zufolge fanden sich bei ca. 1,6% der zytologischen Abstrichen auffällige Befunde (siehe Abb. 44, S.129). Allerdings gibt es keine verlässlichen Daten, wie häufig Dysplasien tatsächlich sind. Nach einer mathematischen Modellierung der altersspezifischen Prävalenz von Siebert et al. wird der Altersgipfel der CIN3-Diagnosen auf ca. 45 Jahre geschätzt (Siebert et al. 2006, S.185-192). Das Krebsregister Niedersachsen kommt bei seinen Schätzungen auf einen Gipfel um das 25-34. Lebensjahr. Pöschel et al. analysierten aus

den Befunden von 14 zytologischen Praxen die Altersverteilung von 6615 histologisch geklärten CIN3 Fällen (Jahre 2005-2010). Der Altersgipfel lag bei 25-29 Jahren (Pöschel et al. 2011, S.4-5). Eine internationale Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen (Peto et al. 2004, S.942-953).

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen ist eine Infektion mit humanen, sogenannten high-risk Papillomaviren (high-risk-HPV), die maßgeblich durch Geschlechtsverkehr erfolgt. Die HPV-Infektion gilt inzwischen als eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung von Zervixkarzinomen (Bosch et al. 2002, S.244-265). Bisher konnten über 100 Varianten des HPV identifiziert werden (De Villiers et al. 2004, S.17-27). Davon infizieren etwa 40 den Genitalbereich und etwa 15 erhöhen das Risiko für ein Zervixkarzinom – sogenannte „high risk“ Typen. Besonders relevant sind in diesem Kontext die Varianten HPV 16 und 18, die beide von der World Health Organization als karzinogen eingestuft worden sind (De Villiers et al. 2004, S.17-27, Bouvard et al. 2009, S.321-322). Intensive Forschungen haben zur Entwicklung eines Impfstoffes gegen diese beiden Hochrisikotypen geführt. Seit 2007 wird die Impfung gegen HPV 16 und 18 allen Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren von der ständigen Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Institutes empfohlen. Somit ist ein wichtiger Schritt bezüglich primärer Prävention getan. Da der Einfluss der HPV-Impfung erst in Jahren bis Jahrzehnten zum Tragen kommen wird und nicht alle HPV-Typen durch den Impfstoff erfasst werden, bleibt die sekundäre Prävention, die sich mit der Früherkennung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen befasst, auch in Zukunft von erheblicher Bedeutung.

1.2 Die Früherkennung und Diagnostik des Zervixkarzinoms in Deutschland

Am 1. Juli 1971 wurde in der Bundesrepublik Deutschland die gesetzliche Früherkennung des Zervixkarzinoms eingeführt. Die Krankenkassen übernehmen seitdem die Kosten für die jährliche Untersuchung des äußeren und inneren Genitale der Frau einschließlich des zytologischen Abstriches von Ekto- und Endozervix beginnend ab dem 20. Lebensjahr. Der Zervixabstrich ist ein einfacher, nicht invasiver, beliebig oft wiederholbarer und kostengünstiger Test und gilt deshalb noch immer als Methode der Wahl in der Früherkennung. Die Anforderungen zur Qualifikation, zytologische Untersuchungen im Rahmen der Krebsfrüherkennung durchführen zu dürfen, sind in den Leitlinien fixiert (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2007).

Die Teilnahme an dem Screeningprogramm basiert auf Eigeninitiative, d.h. es werden nur Patientinnen untersucht, die selbstständig ihren Frauen- oder Allgemeinarzt aufsuchen.

Dadurch wird in Deutschland eine relativ geringe jährliche Teilnehmerrate von nur ca. 50% erreicht (Kassenärztliche Bundesvereinigung 1999, Marquardt et al. 2004, S.812-815, Quaas et al. 1998, S.437-443). Laut einer Studie des Zentralinstituts der KBV über die Jahre 2002-2004 beträgt die kumulative Teilnehmerrate über einen Zeitraum von drei Jahren jedoch ca. 80% (Kerek-Bodden et al. 2008, S.1-105). Trotzdem ist davon auszugehen, dass eine gewisse Über- und Unterversorgung bestimmter Populationsgruppen vorliegt. Insbesondere bei jungen Frauen, die im Rahmen von Schwangerschaft und Empfängnisregelung den Frauenarzt aufsuchen besteht die Gefahr des „Overscreenings“ (Grimes et al. 2002, S.881-884, Raffle et al. 2003, S.1-5). Nicht oder nur unregelmäßig untersucht werden demgegenüber vor allem ältere, postmenopausale Frauen und Frauen aus niedrigeren sozialen Schichten, obwohl gerade diese ein erhöhtes Risiko haben, an einem Zervixkarzinom zu erkranken (Busecke 2006, Kerek-Bodden et al. 2008, S.1-105). Finnland und England sind zwar Beispiele, wie mit einem organisierten Vorsorgeprogramm mit gezieltem Einladungssystem und zentraler Datenerfassung die Teilnehmerrate deutlich verbessert werden kann (Coleman et al. 1993, S.1-38, Nygard et al. 2002, S.86-91), doch erfolgt dort die Abstrichentnahme nicht durch einen Facharzt, sondern durch eine Hilfskraft, wodurch Zweifel an der Qualität der Patientinnenbetreuung aufkommen können (Offener Brief der deutschen Gesellschaft für Zytologie: <http://www.d-g-z.de/cms/upload/pdf/DGZ-offenerBrief-VS.2-1.pdf>, abgerufen am 25.10.2011).

Eine an dem deutschen Screeningprogramm teilnehmende Frau erhält üblicherweise jährlich einen konventionellen Zervixabstrich, bei der die Zellprobe auf einem Objektträger ausgestrichen, nach Papanicolaou gefärbt und anschließend befundet wird. Alternativ kommt die flüssigkeitsbasierte Zytologie mit Dünnschichtpräparation zum Einsatz (z.B. ThinPrep®), wobei es keinen Beleg für deren Überlegenheit gegenüber der konventionellen Zytologie gibt und die Kosten deutlich höher ausfallen (Vesco et al. 2011, S.1-275, Myers et al. 2000, S.645-652, Arbyn et al. 2008, S.167-177). Computerassistenz ermöglicht bei konventionellen wie Dünnschicht-Abstrichen eine Standardisierung der Bewertung bei höherer Tagesleistung des Laborpersonals (AGII 2008). Die Befundeinteilung erfolgt nach der Münchner Nomenklatur II, welche Empfehlungen für das weitere Vorgehen beinhaltet.

Tab. 1: Münchner Nomenklatur II (Mittendorf et al. 2007)

Gruppe	Begriffsdefinition	Empfehlung
I	Normales Zellbild, altersentsprechend, einschl. leichter entzündlicher und degenerativer Veränderungen sowie bakterieller Zytolyse	
II	Deutlich entzündliche Veränderungen, Regenerationsepithel, unreife metaplastische Zellen, stärkere degenerative Veränderungen, Para- und Hyperkeratosezellen, spezielle Zellbilder wie z.B. HPV-Infektionen ohne wesentliche Kernveränderungen u.a.	Evtl. zytologische Kontrolle. Zeitabstand je nach klinischem Befund – evtl. nach vorheriger Entzündungsbehandlung oder Aufhellung durch Hormongaben
III	Unklarer Befund (schwere entzündliche, degenerative oder andere Veränderungen, die eine sichere Zuordnung zwischen gut- und bösartigen Befunden nicht zulassen)	Je nach klinischem und kolposkopischem Befund kurzfristige zytologische Kontrollen oder sofortige histologische Abklärung
IIID	Zellen einer Dysplasie leichten bis mäßigen Grades; besondere Erwähnung bei Zeichen einer HPV-Infektion	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle in drei Monaten
IVa	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Karzinoma in situ; besondere Erwähnung bei HPV-Infektion	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Klärung
IVb	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Karzinoma in situ; Zellen eines invasiven Karzinoms nicht auszuschließen	
V	Zellen eines malignen Tumors (auch extragenitalen Ursprungs)	

Genauere Angaben zur Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms und deren Vorstufen sind in den Leitlinien (AGII 2008) enthalten. Mögliche Indikationen für die HPV-Diagnostik bestehen bei Zytologiebefunden der Gruppen III und IIID – insbesondere bei Persistenz (AGII 2008), bei der Tumornachsorge nach invasiver Therapie (Nuhenhuis et al. 2001) sowie in der Verlaufskontrolle nach bereits erfolgtem Nachweis von HPV 16 und 18. Weitere Indikationen für einen HPV-Test in der Sekundärdiagnostik sind kolposkopische Auffälligkeiten, nicht einstellbare Portio oder nicht sondierbarer Zervikalkanal (AGII 2008). Während die Kolposkopie an sich zur Steuerung der Abstrichentnahme wegen der daraus resultierenden Verbesserung der Abstrichqualität durchaus empfohlen wird, gehört die Erhebung eines kolposkopischen Befundes nicht zur primären Früherkennung des Zervixkarzinoms. Zur histologischen Abklärung wird die „Differentialkolposkopie mit Biopsie und nicht die Konisation“ als „das Goldstandardverfahren“ bezeichnet (AGII 2008), wobei dies von mehreren Seiten kritisch hinterfragt und teilweise auch abgelehnt wird (Denny et al. 1995, S.545-548, Freudenberg et al. 2009, S.74, Mangold et al. 2008, S.522-527) und es international große Unterschiede bezüglich der Umsetzung in der klinischen Praxis gibt.

Die Einteilung der histologischen Befunde erfolgt nach der WHO-Klassifikation. Tabelle 2 zeigt diese im Vergleich mit verschiedenen zytologischen Nomenklaturen.

Tab. 2: Vergleich zytologischer (Münchener, Bethesda) und histologischer (WHO) Nomenklaturen

Münchener Nomenklatur	WHO-Nomenklatur	Bethesda-System
		ASC-US: atypische plattenepitheliale Zellen unbestimmter Signifikanz
III		ASC-H: atypische plattenepitheliale Zellen und glanduläre Veränderungen; HSIL nicht auszuschließen
IIID	CIN1 leichte Dysplasie	LSIL Low-grade squamous intraepithelial lesion
	CIN2 mäßige Dysplasie	HSIL High-grade squamous intraepithelial lesion
IVa	CIN 3 schwere Dysplasie bzw. Carzinoma in situ	

Tabelle 3 zeigt das weitere Vorgehen in Abhängigkeit von der biopsisch gesicherten Diagnose.

Tab. 3: Management von histologisch gesicherten zervikalen intraepithelialen Neoplasien (AG II 2008)

	Management	OP-Verfahren	Konservatives Management
CIN 1	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz, HPV-HR-Positivität und Wunsch der Patientin)	Bis zu 24 Monaten (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)
CIN 2	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz, HPV-HR-Positivität und Wunsch der Patientin)	Bis zu 12 Monaten (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)
CIN 3	Therapie	Konisation (Schlinge, Laser, Nadel, Messer)	In graviditate
Ausdehnung in die tiefe Endozervix	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle	Konisation (Schlinge, Laser oder Messer)	Bei CIN 1 möglich (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)

Durch das Vorsorgeprogramm konnte die Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland von 36 auf 12-13,6 pro 100 000 gesenkt werden. Einigen Quellen zufolge war in den letzten Jahren in vielen Ländern kein weiterer Rückgang mehr zu verzeichnen (Mittendorf et al. 2007, Levi et al. 2002, S.636-637), was allerdings den aktuellen Daten des Robert Koch Institutes widerspricht

(Robert Koch Institut 2011). Die trotzdem anhaltende Kritik an dem deutschen Früherkennungsprogramm konzentriert sich v.a. auf die eingeschränkte Sensitivität der Zytologie und die mangelnde Teilnahme am Screeningprogramm. Sasieni et al. belegten, dass 47% aller Frauen mit Zervixkarzinom in den 5 Jahren vor der Diagnosestellung eine adäquate Krebsvorsorge und viele davon einen negativen Zytologiebefund gehabt hatten (Sasieni et al. 1996, S.1001-1005). Laut Hildesheim et al. (Hildesheim et al. 1999, S.571-577) hatten 57%, nach den Analysen von Marquardt et al. (Marquardt et al. 2004, S.812-815) jedoch nur 17% der Patientinnen mit Zervixkarzinom regelmäßig an der Vorsorgeuntersuchung teilgenommen. Eine Analyse der allgemeinen Teilnehmerrate mithilfe der KM6-Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und der Abrechnungsdaten der Krankenversicherungen Nordrhein und Bremen zeigt, dass 2002-2004 nur ca 25% der Frauen jährlich am Früherkennungsprogramm teilgenommen hatten. Allerdings betrug die kumulative Teilnehmerrate über einen Zeitraum von drei Jahren ca. 80%. Demzufolge hatten sich 20-30% der 20-55 Jährigen in im dreijährigen Beobachtungszeitraum kein einziges Mal zur gynäkologischen Krebsvorsorge vorgestellt. Bei den >65 Jährigen waren es noch mehr (Kerek-Bodden et al. 2008, S.1-105).

1.3 Fragestellung

Unabhängig von der Teilnehmerrate am Früherkennungsprogramm haben verschiedene in den vergangenen Jahren publizierte Studien die Qualität der konventionellen zytologischen Untersuchung in Frage gestellt. Problematisch ist in diesem Zusammenhang insbesondere die hohe Rate falsch negativer Diagnosen, d.h. die durch die Zytologie übersehenen Erkrankungsfälle, welche aus der relativ niedrigen Sensitivität eines Zytologieabstriches resultiert, welche je nach Quelle zwischen 20 und 77% liegt (Schneider et al. 2000, S.529-534, Cuzick et al. 2003, S.1871-1876).

Aber auch die falsch positiven Diagnosen dürfen nicht außer Acht gelassen werden. Die Anzahl der jährlich in Deutschland durchgeführten Konisationen ist nicht im Detail bekannt. Nach einer Hochrechnung von Soergel und Hillemanns wurden in Deutschland 2009 ca. 90.600 Konisationen durchgeführt (Soergel et al., 2011, S.210-215). Jeder dieser Eingriffe bringt das Risiko der Übertherapie mit sich. Neben dem Kostenfaktor sind dabei die gravierenden medizinischen Folgen für die Patientinnen in Form von unnötigen Schmerzen, Blutungen, psychischer Belastung und insbesondere möglicher Komplikationen bei späteren Schwangerschaften zu berücksichtigen (Kyrgiou et al. 2006, S.489-498, Albrechtsen et al. 2008, S.1343).

Inwiefern ein zervixzytologischer Befund im klinischen Alltag eine Diagnose tatsächlich richtig vorhersagt, wovon die Aussagekraft der Zytologie abhängt und wie oft eine Über- und

Untertherapie das Resultat von Über- und Unterschätzung der Diagnose sind, sind Gegenstand dieser Arbeit. Es gibt Hinweise in der Literatur, dass die Übereinstimmung von Zytologie und Histologie vom Schweregrad des Zytologie-Befundes abhängt (Mangold et al. 2008, S.522-527, Marquardt et al. 2004, S.812-815, Osmanovic et al. 2009, Soost et al. 1987). Auch die Art der Histologiegewinnung – Knipsbiopsie oder Konisation – spielt bei der Beurteilung der vorab abgenommenen Zytologie eine wichtige Rolle (Mangold et al. 2008, S.522-527, Zuchna et al. 2010, S.1-6, Stoler et al. 2010, S.1-9).

Anhand der retrospektiven Analyse dreier verschiedener Patientinnenkollektive sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Verteilung von Zytologie-, HPV- und Histologiebefunden ergibt sich jeweils in den verschiedenen Patientinnenkollektiven?
- Wie groß ist die Übereinstimmung von Zytologie- und Histologiebefunden?
- Wodurch sind Diskrepanzen zwischen Zytologie und Histologie zu erklären?
- Wie oft und unter welchen Umständen kam es zu einer Über-/Untertherapie?
- Hängt der Vorhersagewert der Zytologie von der Befundgruppe oder vom Alter ab?
- Hat die Art der Histologiegewinnung auf die Resultate und auf die Vergleichbarkeit der Histologie mit anderen Befunden einen erkennbaren Einfluss?
- Was ergibt ein Vergleich von Probeexzisions- und Konisationsbefunden?
- In welchem Maße wurde die HPV-Diagnostik vor der Konisation eingesetzt und zu welchen Ergebnissen kam sie?
- Inwiefern waren die HPV-Befunde mit den zytologischen bzw. histologischen Ergebnissen vereinbar?
- Wie oft und unter welchen Umständen ergab sich trotz auffälliger Zytologie oder Histologie ein negativer HPV-Befund?

2. Materialien und Methodik

2.1 Patientinnenkollektive

2.1.1 Zytologie-basiertes Kollektiv

Das Zytologische Labor Prof. Dr. Ulrich Schenck ist ein An-Institut am Institut für Pathologie der Technischen Universität München. Es stellte die Daten von 138.255 Zervix- und Vaginal-Abstrichen zur Verfügung, die im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2007 von niedergelassenen Gynäkologen und frauenklinischen Sprechstunden eingesandt und im Labor zytologisch untersucht worden waren. Zu dem Datenmaterial gehörten unter anderem auch Histologiebefunde von Probeexzisionen, Konisationen, im Rahmen von Laservaporisationen gewonnenen Proben und Hysterektomien, die bei einem Großteil der Patientinnen mit einem Zytologieergebnis \geq IVa durch Mitarbeiter des Labors im Rahmen der gesetzlichen Qualitätssicherung recherchiert und dokumentiert worden waren. Mithilfe des Datenverwaltungsprogramms Pegasus konnten die Zytologiebefunde nach verschiedenen Kriterien wie z.B. Einsendedatum erfasst und sortiert werden.

Zur Rekrutierung eines Zytologie-basierten Kollektivs wurden sämtliche Daten von Patientinnen mit einem Zytologiebefund der Gruppen IVa, IVb oder V nach der Münchner Nomenklatur im Untersuchungszeitraum analysiert.

2.1.2 Kolposkopie-basiertes Kollektiv

Die Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München (TUM) bietet seit mehr als zehn Jahren professionelle Beratung und weiterführende Diagnostik für Frauen mit verdächtigen Zervixvorbefunden, klinischen Symptomen oder anamnestisch erhöhtem Erkrankungsrisiko bezüglich Gebärmutterhalskrebs an. Die Patientinnen werden dazu in der Regel von niedergelassenen Gynäkologen überwiesen. Je nach Vorbefunden wird weitere Diagnostik wie klinische gynäkologische Untersuchung, Zytologie, HPV-Status, Kolposkopie und Biopsie durchgeführt. Dabei kommen seit dem 01.05.2007 zwei computergestützte Video-Kolposkope zum Einsatz, die neben den Patientendaten die Kolposkopiebefunde photographisch dokumentieren.

Zur Rekrutierung eines Kolposkopie-basierten Kollektivs wurden die Daten über sämtliche Video-Kolposkopien gesammelt, die im Zeitraum vom 01.05.2007 bis 30.06.2008 im Rahmen der Dysplasiesprechstunde in der Frauenklinik und Poliklinik der TU München vorgenommen

worden waren. Dabei wurden den beiden Video-Kolposkopen die Namenslisten entnommen und durch prospektive und retrospektive Angaben bezüglich Alter, Kolposkopiezeitpunkt und -indikation, sowie Kolposkopie-, Zytologie-, HPV- und Histologiebefunde ergänzt. Auf diese Weise konnten die Verläufe von 126 Patientinnen dokumentiert werden, welche bis zum Abschluss der Datenerfassung ständig aktualisiert wurden.

2.1.3 Konisations-basiertes Kollektiv

Bei Patientinnen mit bestimmten Befundkonstellationen mit Konisationsindikation erfolgt durch den jeweilig behandelnden Arzt (i.d.R. niedergelassen oder Mitarbeiter einer Frauenklinik) die Einweisung in eine für diesen Eingriff qualifizierte Klinik.

Zur Rekrutierung eines Konisations-basierten Kollektivs wurde aus dem Operations-Buch der Frauenklinik der Technischen Universität München die Zahl der Konisationen ermittelt, die im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2007 durchgeführt worden waren. Durch Recherchen im Archiv wurden HPV-Test-Ergebnisse, Biopsie-Befunde, wichtige Nebendiagnosen und v.a. die Verläufe der Zytologiebefunde mit Unterscheidung nach Abnahme im Haus oder beim niedergelassenen Gynäkologen dokumentiert. Von besonderem Interesse waren auch (Risiko-) Situationen wie Schwangerschaft oder Immunsuppression.

2.2 Methoden der Befunderhebung zur Früherkennung des Zervixkarzinoms

2.2.1 Zytologie

Bei den in dieser Arbeit ausgewerteten Abstrichen handelt es sich fast ausschließlich um konventionelle Zytologie, wie sie in Deutschland ganz überwiegend angewandt wird.

Zur Entnahme wird üblicherweise mithilfe eines passenden Spekulum die Portio eingestellt und mittels eines an die anatomischen Verhältnisse angepassten Entnahmegertes Zellproben von Portio und Zervikalkanal entnommen. Neben Spateln und Bürsten werden auch Wateträger verwendet, wobei die Entnahmegerte im Einzelnen nicht bekannt sind. Seit 2007 ist die Entnahme mit Spatel und Bürste durch den Gemeinsamen Bundesausschuss als Standardverfahren definiert und wird in der Frauenklinik der Technischen Universität München auch angewendet. Die Zellprobe wird vom Entnahmegert auf einem oder zwei Objektträger getrennt nach Portio und Zervikalkanal ausgestrichen und sofort im Anschluss in 96%iger Alkohollösung fixiert. Im zytologischen Labor werden die Abstriche nach Papanicolaou

gefärbt, wobei 3 Färbeagenzien in aufeinanderfolgenden Färbeschritten unter zwischenzeitiger Spülung mit Ethanol aufgebracht werden. Die Präparate werden von ausgebildeten zytologisch-technischen Assistentinnen lichtmikroskopisch untersucht. Anschließend werden sie dem Arzt vorgelegt, der alle auffälligen Fälle abschließend befundet. Präparate ohne Auffälligkeiten werden nur stichprobenartig vom Zytologen geprüft. Die Befundeinteilung erfolgt nach der Münchner Nomenklatur II von 1997. Die Qualitätssicherung entspricht den Vorgaben des Strukturvertrages Zytologie, die auch eine erneute zytologische Mikroskopierprüfung des Arztes enthalten. Im Rahmen des Strukturvertrages wird der Kassenärztlichen Vereinigung jährlich ein Bericht über die laborinterne Verteilung der Abstrichergebnisse, sowie über den Anteil an unbrauchbaren Präparaten übersandt. Der Anteil an Befunden größer oder gleich der Gruppe IVa einschließlich der jeweiligen Ergebnisse der histologischen Klärung ist ebenfalls Bestandteil dieses Qualitätsberichtes. Die Qualitätssicherungsvereinbarungen für Zervix-Zytologie sind im Internet für jeden einsehbar (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2007).

2.2.2 HPV-Diagnostik

Bei der HPV-Diagnostik kamen unterschiedliche Verfahren zur Anwendung. Bei einem großen Teil, nämlich allen Tests, die im zytologischen Labor Prof. Dr. Schenck vorgenommen wurden, wurde der Hybrid Capture II Assay verwendet, ein Hybridisierungsverfahren, mit dem verschiedene HPV-Genomtypen nachgewiesen werden können. Dabei wird zwischen 13 Hochrisiko- und fünf Niedrigrisikotypen unterschieden (Nocon et al. 2007), wobei der Test bei dem Nachweis einer bestimmten Mindestmenge an HPV-DNA positiv ausfällt.

Bei den Recherchen bezüglich der Patientendaten war bei einem bedeutenden Teil die Art des HPV-DNA-Nachweises im Einzelnen nicht zu ermitteln, sodass bei den Analysen auf eine Differenzierung der Methoden verzichtet und nur die Ergebnisse an sich, insbesondere HPV high risk positiv/negativ, ausgewertet wurden.

2.2.3 Kolposkopie

Im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms kommt je nach Krankengeschichte und Vorbefunden der Patientinnen die Kolposkopie zum Einsatz. Nocon et al. (Nocon et al. 2007, S.10-11) beschreiben die Methodik im Rahmen eines Health Technologie Assessments (HTA): „[Es] werden binokulare Kolposkope mit einer Lichtquelle und verschiedenen Vergrößerungsstufen (sechs- bis 40-fach) verwendet. Ziel der Kolposkopie ist es, den Gebärmutterhals

komplett sichtbar zu machen, um ihn allseits ausreichend beurteilen zu können. Insbesondere muss die Transformationszone komplett eingesehen werden, um eine vollständige kolposkopische Beurteilung zu gewährleisten. Für die erweiterte diagnostische Kolposkopie kommen verschiedene Lösungen [...] zur Anwendung: Essiglösung dreiprozentig bzw. fünfprozentig und Schiller'sche Jodlösung (dreiprozentige Lösung). Der Gebärmutterhals wird mit der Essiglösung betupft. Die Essiglösung sollte unter kolposkopischer Beobachtung des Gebärmutterhalses mindestens zwei Minuten einwirken. Wichtig ist insbesondere, ob sich die Veränderungen nur auf dem Gebärmutterhals befinden oder sich in den Gebärmutterhalskanal erstrecken. Die Durchführung der Schiller'schen Jodprobe im Bereich der Cervix uteri zeigt das Ausmaß der ektozervikalen Läsion entsprechend des unterschiedlichen Glykogengehalts. Die Jodlösung färbt glykogenhaltiges Gewebe an. Dysplastisches Plattenepithel und Drüsenepithelien enthalten wenig Glykogen, so dass diese Areale jodnegativ erscheinen. Um eine Diagnose zu sichern, ist bei auffälligen Befunden eine Biopsie nötig. Während der Untersuchung kann eine Befunddokumentation per Fotokolposkop erfolgen. Spätestens nach der Untersuchung sollte eine Kolposkopiedokumentation erarbeitet werden.“

2.2.4 Histologie

Zur diagnostischen Abklärung von auffälligen Zytologie-, HPV- oder Kolposkopiebefunden ist es möglich, eine kolposkopisch gestützte Probeexzision vorzunehmen. Hierzu werden in der Regel Knipsbiopsien von kolposkopisch auffälligen Arealen entnommen. Es gibt kein genau standardisiertes Vorgehen, sodass Entnahmeort oder Anzahl der Proben ganz im Ermessen des Untersuchenden liegen.

Während die kolposkopiegestützte Biopsie z.T. als Goldstandard der Diagnostik von Zervixneoplasien bezeichnet wird (AGII 2008), erfasst die Konisation die gesamte Transformationszone und kann neben diagnostischen gleichzeitig auch kurativen Zwecken dienen. Im Rahmen der ambulant durchführbaren Operation wird mit einem Skalpell, einem Laser oder einer elektrischen Schlinge ein Gewebekegel aus der Zervix entnommen, welcher in Formaldehyd fixiert und zur weiteren Untersuchung an den Pathologen geschickt wird. Bei der LEEP (Loop electrosurgical excision procedure) werden kleine, oberflächliche Areale von dysplastischem Gewebe durch eine elektrische Schlinge abgetragen. Die LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) bedeutet dagegen die Entfernung der gesamten Transformationszone mit dem untersten Teil der Zervix durch die elektrische Schlinge. Beim Einsatz des CO₂-Lasers wird das zu entfernende Gewebe gezielt durch sehr rasches Erhitzen vaporisiert. Da der Laser und die elektrische Schlinge gleichzeitig kleine Blutgefäße veröden,

blutet die Wunde in der Regel kaum. Allerdings ist v.a. bei Verwendung des Lasers die Beurteilung der Schnittländer stark eingeschränkt. Sind die Ränder der zu entfernenden Veränderungen nicht gut einsehbar oder liegt bereits eine fortgeschrittene Neoplasie vor, wird daher dem Skalpell der Vorzug gegeben. Die Blutstillung erfolgt hier durch Elektrokoagulation der Wundfläche oder durch Setzen von Nähten (u.a. Umstechen von Gefäßen).

In der Frauenklinik der Technischen Universität München wurden bis zum Jahr 2009 beinahe ausschließlich Messerkonisationen durchgeführt. Die Auswertung der Histologie erfolgte im Institut für Allgemeine Pathologie (Prof. Dr. H. K. Höfler).

Bei den auswärts durchgeführten sanierenden Eingriffen des Zytologie-basierten Kollektivs waren teilweise keine exakten Daten über Art des Eingriffs oder über das auswertende Labor bekannt, sodass bei der Analyse der Histologiebefunde auf die Differenzierung der genauen Eingriffsart verzichtet und nur zwischen Probeexzision und sanierendem Eingriff (verschiedene Konisationsarten, Laservaporisation und Hysterektomie) unterschieden wurde.

2.2.5 Vergleich von Untersuchungsbefunden

2.2.5.1 Zytologie- versus Histologiebefunde

Bei einem Großteil der Patientinnen lagen jeweils mehrere Abstrichbefunde vor, welche zudem teilweise von verschiedenen Untersuchern stammten. Deshalb wurde beim Kolposkopie- und Konisations-basierten Kollektiv neben der Gegenüberstellung von aktuellster Zytologie und der darauf folgenden Histologie auch der höchste Zytologiebefund (in Anlehnung an die Münchner Nomenklatur, Tab. 1; S.12) der dem Eingriff vorausgehenden 6 Monate mit dem Konisationsergebnis verglichen. Da im Rahmen der Datenerfassung oft das genaue Datum der Untersuchung bzw. des Eingriffes nicht feststellbar war - insbesondere bei auswärtigen Befunden waren häufig nur Monat und Jahr dokumentiert worden - wurde eine Abweichung des Intervalls von +/- 1 Monat toleriert. Beim Vergleich anderer Untersuchungsergebnisse (HPV-Diagnostik usw.) wurde ebenso verfahren

Zwischen diesem Befund und der Konisation durfte kein weiterer sanierender Eingriff liegen.

Wiederholungsbedürftige Befunde – auch als „Iiw-Befunde“ bezeichnet, die in der Münchner Nomenklatur nicht explizit vorgesehen sind, wurden zwischen den Befundgruppen I/II und IIID eingestuft.

Um einen Eindruck von der Qualität der Zytologie zu bekommen, wurde für die einzelnen Kollektive die Übereinstimmung zwischen Zytologie- und Histologiebefund bestimmt. Hierzu

wurde die aufgrund des Abstrichbefundes zu erwartende histologische Diagnose mit der tatsächlich resultierenden Histologie verglichen. Die Definition von Übereinstimmung wurde wie folgt festgelegt:

Tab. 4: Definitionen der Übereinstimmung von Zytologie- und Histologiebefund

Zytologiebefund	Histologiebefund:	
	strenge Übereinstimmungsdefinition	weite Übereinstimmungsdefinition
I/II/IIw	Negativ	\leq CIN1
IIID	CIN1 oder CIN2	CIN1 oder CIN2
IVa	CIN3	\geq CIN2
IVb	CIN3 oder CA	
V	CA	

Bei der weiten Übereinstimmungsdefinition wurde unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz nach eindeutig positiver Zytologie (\geq IVa) und Histologie (\geq CIN2) unterschieden. Die Übereinstimmung der IIID-Befunde wurde bei beiden Definitionen gleich berechnet.

Die Befundgruppe III wurde sowohl bei der Rangfolge der höchsten Zytologien als auch bei der Bestimmung der Übereinstimmung ausgeschlossen, da eine eindeutige Zuordnung zu einem histologischen Korrelat nicht möglich ist. Lag sowohl ein Befund der Gruppe III als auch der Gruppe IIID vor, so wurde der IIID-Befund als höchstes Ergebnis gewertet. Im Kolposkopie-basierten Kollektiv waren von dieser Regelung 2 Fälle, im Konisations-basierten Kollektiv 5 Fälle betroffen.

2.2.5.2 HPV- versus Zytologie- und Histologiebefunde

Bei den Recherchen wurden ebenfalls die HPV-Befunde erfasst. Im Falle des Zytologie-basierten Kollektivs wurde auf eine weitere Auswertung verzichtet, da der HPV-Status nur in einem Viertel der Fälle dokumentiert worden war. Bei den Kolposkopie- und Konisations-basierten Kollektiven wurde eine Gegenüberstellung von HPV-Befund und Histologie nur dann durchgeführt, wenn zwischen beiden nicht mehr als 6 Monate (+/- 1 Monat) lagen. Bei dem Vergleich von HPV- und Zytologiebefund wurde das höchste Abstrichergebnis gewählt, welches in den 6 Monaten (+/- 1 Monat) vor der Konisation bzw. Probeexzision erreicht worden war.

2.2.5.3 Probeexzisions- versus Konisationsbefunde

Bei dem Zytologie-basierten Kollektiv war ein Vergleich der Resultate von Biopsie und Konisation nicht sinnvoll, da meist nur ein einziger Histologiebefund vorlag, was dadurch zu erklären ist, dass die Qualitätssicherung des zytologischen Labors nur einen Histologiebefund bzw. eine Diagnose unabhängig von der Art der Diagnosesicherung verlangt. In der Regel erfolgte die histologische Klärung durch eine Konisation ohne vorausgehende Biopsie.

Bei den Konisations- und Kolposkopie-basierten Kollektiven dagegen gab es mehrere Patientinnen, von denen sowohl ein PE- als auch ein Konisations-Befund vorlagen. Ein direkter Vergleich dieser Befunde bezüglich Übereinstimmungen bzw. Diskrepanzen wurde wegen möglicher Progression bzw. Regression nur dann gestattet, wenn das Intervall zwischen beiden Histologien nicht länger als 6 Monate (+/- 1 Monat) war.

2.2.5.4 Abgleich von Zytologiebefunden unterschiedlicher Institute

Durch Recherchen in der hauseigenen elektronischen Datenbank (SAP), sowie im Archiv konnte beim Konisations-basierten Kollektiv in 147 von 148 Fällen unterschieden werden, ob die Zytologien in der Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München (TUM) oder von auswärtigen Gynäkologen abgenommen worden waren. Ein direkter Vergleich zweier Zytologiebefunde wurde angestellt, wenn bei einer Patientin in den 12 Monaten (+/- 1 Monat) vor ihrer Konisation jeweils ein Abstrich im Hause (TUM) sowie auswärts gemacht worden war, welche beide jedoch nicht länger als 6 Monate (+/- 1 Monat) auseinander liegen durften. Kamen dabei mehrere Abstrichergebnisse für einen Vergleich in Frage, so wurden immer die zeitlich aufeinander folgenden Zytologien unterschiedlicher Institute gewählt.

2.3 Datenerfassung und -verarbeitung

Mithilfe des Datenverwaltungsprogrammes PEGASUS und des Tabellenkalkulationsprogrammes EXCEL wurden die Datensätze der drei verschiedenen Kollektive erfasst.

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Statistikprogramms Statistical Package für the Social Sciences SPSS in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. T. Schuster vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München (Direktor: Prof. Dr. Klaus A. Kuhn) durchgeführt. Zur Anwendung kamen nichtparametrische Prüfmethode (Chi²-Test, Kruskal-Wallis-Test) mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (Irrtumswahrscheinlichkeit <5%).

3. Ergebnisse

3.1. Zytologie-basiertes Kollektiv

3.1.1 Altersverteilung und Anzahl der Abstriche pro Patientin

In dem Zeitraum 01.01.2003 bis 31.12.2007 wurden 138.255 Zervix- und Vaginalabstriche im zytologischen Labor Prof. Dr. Ulrich Schenck, einem An-Institut des Instituts für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München ausgewertet. Einsender waren sowohl niedergelassene Gynäkologen als auch Frauenklinische Sprechstunden, nicht jedoch die Dysplasiesprechstunde der Frauen- und Poliklinik der Technischen Universität München. Die 138.255 Abstriche ergaben in 96,26% ein unauffälliges Ergebnis, in 2,43% einen Befund der Gruppe IIw, in 0,92% einen IIID, in 0,22% einen III, in 0,09% einen IVa und in jeweils 0,02% einen Befund der Gruppe IVb und V. Bei 0,05% der Zytologien war eine Befundung aufgrund mangelhafter Abstrichqualität nicht möglich (Tab. 5).

Tab. 5: Abstrichergebnisse 2003-2007 zytologisches Labor Prof. Dr. U. Schenck

I/II	IIw	IIID	III	IVa	IVb	V	Befundung nicht möglich	Gesamt
133085	3362	1271	301	123	24	22	67	138.255
96,26%	2,43%	0,92%	0,22%	0,09%	0,02%	0,02%	0,05%	100%

In das Zytologie-basierte Kollektiv wurden die Patientinnen mit einem Abstrichbefund der Gruppen IVa, IVb und V aufgenommen. Aus den Jahren 2003-2007 lagen 169 Abstriche (0,12%) mit einem solchen Zytologiebefund vor, zehn offensichtlich von der Vulva stammende Abstriche wurden ausgeschlossen. Eingeschlossen blieben dagegen Vaginal-Abstriche, die zur Vorsorge oder im Rahmen der Nachsorge einer CIN oder eines Zervixkarzinoms nach Hysterektomie abgenommen worden waren.

Ein Fall entsprach einem Zervix- oder Vaginalabstrich mit dem Ergebnis größer oder gleich der Gruppe IVa, auf den eine histologische Klärung erfolgt war. Dementsprechend wurden 14 Patientinnen mit wiederholtem \geq IVa-Befund und nur einfacher histologischer Klärung jeweils nur einfach gewertet (siehe Abb. 1). Drei Patientinnen wurden doppelt gezählt, da im untersuchten Zeitraum jeweils zwei Zytologiebefunde \geq IVa mit jeweiliger histologischer Klärung vorlagen, wobei zwischen der Entnahme beider Abstriche ein sanierender Eingriff (Konisation, Laservaporisation oder Hysterektomie) vorgenommen worden war. Eine Probeexzision galt in diesem Sinne nicht als sanierender Eingriff.

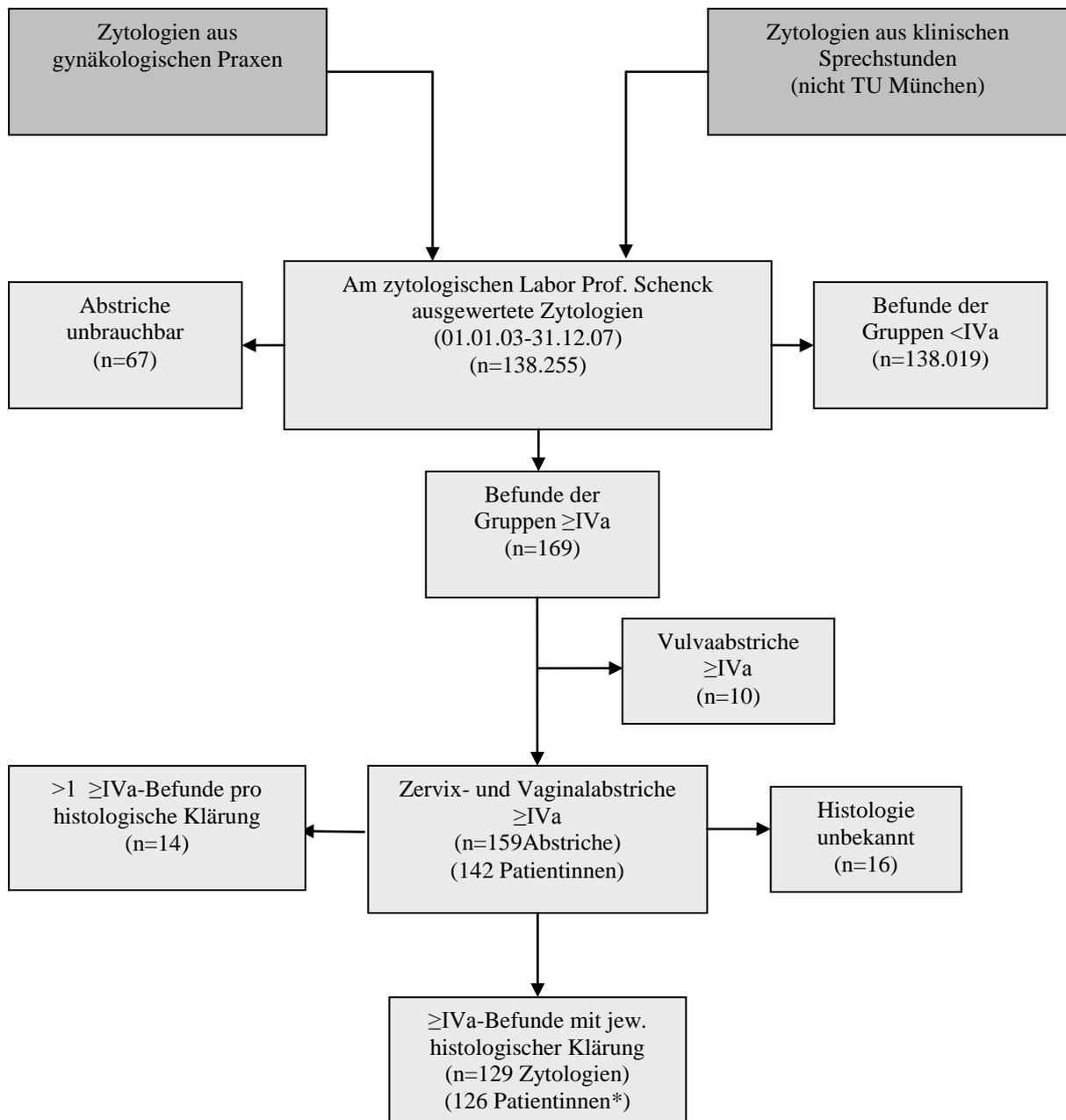


Abb. 1: Rekrutierung des Zytologie-basierten Kollektivs

* Bei 3 der 126 Frauen wurde nach einem sanierenden Eingriff erneut ein Zytologiebefund \geq IVa gefunden, der wiederum histologisch geklärt worden war, woraus sich insgesamt 129 \geq IVa-Fälle mit vorliegender Histologie ergaben.

In 16 Fällen lag kein Histologiebefund vor. In 2 Fällen war klinisch die Diagnose eines Karzinoms gestellt worden. In den restlichen 14 Fällen war bis zum Abschluss der Datenerfassung keine histologische Klärung vorgenommen worden bzw. konnte diese nicht ermittelt werden. Dies lag in 4 Fällen daran, dass eine Schwangerschaft bzw. Stillperiode bestand, in weiteren 4 Fällen stimmte die Patientin keiner histologischen Klärung zu, sodass weiterhin nur zytologische Kontrollen durchgeführt wurden. Bei einer Patientin war ein Eingriff aufgrund des fortgeschrittenen Alters und des schlechten Allgemeinzustands nicht sinnvoll, und in den restlichen 5 Fällen waren die Patientinnen nicht mehr in der Praxis erschienen bzw. der weitere Verlauf blieb ungeklärt.

In die Analysen wurden lediglich die Daten der 129 Fälle mit vorliegender Histologie aus Probeexzisionen, Konisationen, Hysterektomien o.a. einbezogen.

Das Alter der eingeschlossenen Patientinnen zum Zeitpunkt des \geq IVa-Befundes reichte von 17 bis 76 Jahre. Der Mittelwert lag bei 41,5 Jahren und der Median bei 38 Jahren. Knapp drei Viertel der Patientinnen waren \leq 45 Jahre alt (73,6%). Die genauere Altersverteilung ist in Abb. 2 dargestellt.

Pro Patientin lagen im Durchschnitt 4,8 Zytologiebefunde insgesamt und 1,9 Zytologiebefunde aus dem Jahr vor dem \geq IVa-Befund vor.

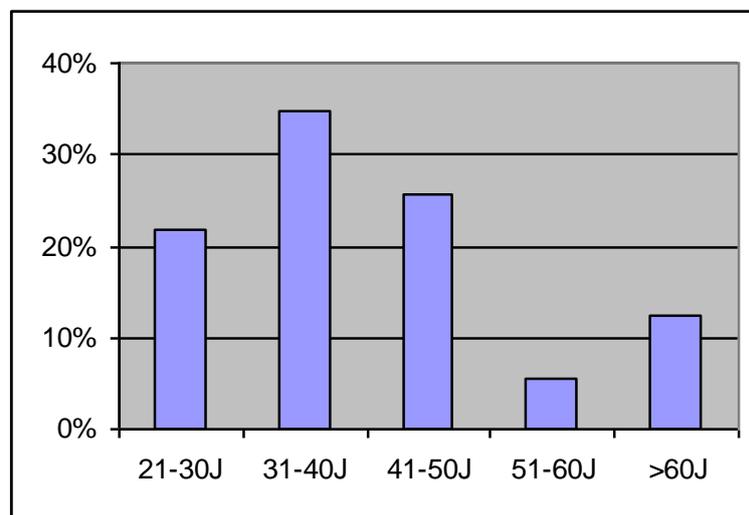


Abb. 2: Altersverteilung des Zytologie-basierten Kollektivs (n=129)

3.1.2 Verteilung der pathologischen Zytologieergebnisse im Einsender-Labor

Bei den 129 Fällen mit histologisch gesicherter Diagnose lag in 78,3% ein Befund der Gruppe IVa, in 16,3% ein IVb- und in 5,4% ein V-Befund vor (siehe Abb. 3). Im untersuchten Kollektiv lag der Altersmedian mit zunehmendem Schweregrad des Zytologiebefundes höher. Von 101 Patientinnen mit IVa-Befund waren 80,2% jünger als 45 Jahre (Median 36J), während dies auf 57,1% der 21 Patientinnen mit IVb-Befund (Median 43J) zutraf. 6 von 7 Patientinnen mit V-Zytologie waren mindestens 59 Jahre alt (Median 69J) (siehe Abb. 4).

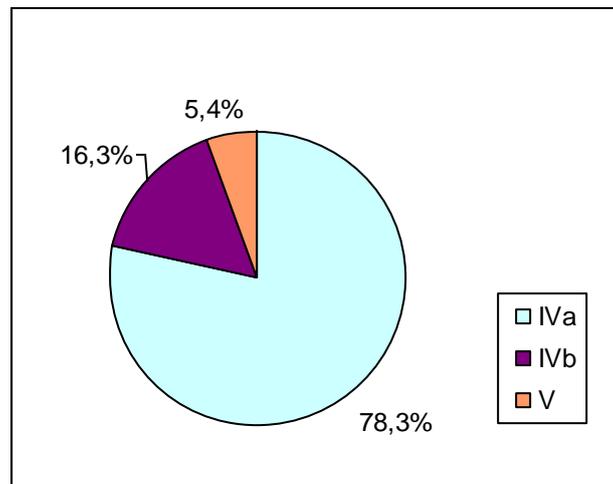


Abb. 3: Verteilung der Zytologiebefunde des Zytologie-basierten Kollektivs (n=129)

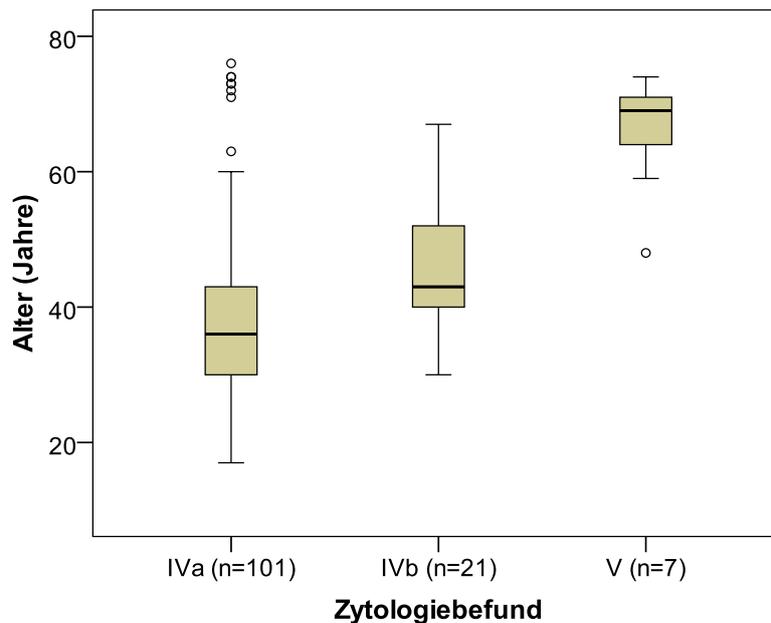


Abb. 4: Altersverteilung des Zytologie-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Zytologiebefundgruppe (n=129)

Entsprechend nahm mit steigendem Alter der Anteil der Gruppe V-Zytologien stetig zu (<40J: 0%; 41-50J: 3,0%; 51-60J: 14,3%; >60J: 31,3%), wie Abb. 5 verdeutlicht. Auch der Anteil an IVb- Ergebnissen wuchs bis zur Altersklasse 51-60 Jahre (<30J: 3,6%; 31-40J: 11,1%; 41-50J: 27,3%; 51-60J: 42,9%), um bei den >60 Jährigen wieder auf 18,8% zu sinken. Konträr dazu verhielt es sich mit den IVa-Befunden, die bis zur Altersklasse 51-60 Jahre von 96,4% auf 42,9% stetig abnahmen und bei den >60 Jährigen wieder auf 50,0% anstiegen.

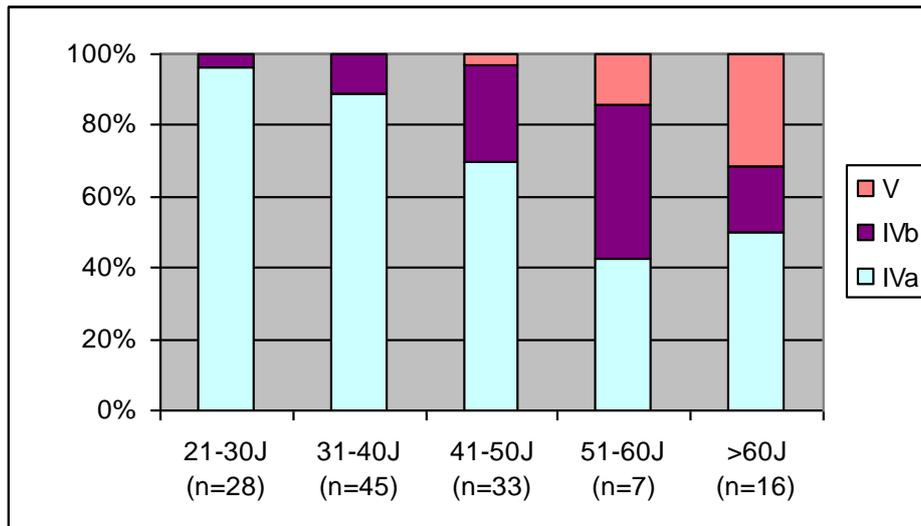


Abb. 5: Verteilung der Zytologiebefunde des Zytologie-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Altersklasse (n=129)

3.1.3 Verteilung der Eingriffsart und der Histologieergebnisse

Die vorliegenden histologischen Befunde stammten in 101 Fällen (78,3%) von Konisationen, in 15 Fällen (11,6%) von Biopsien, in 7 Fällen (5,4%) von Hysterektomien und in jeweils einem Fall wurde die Histologie im Rahmen einer Ausschabung des Corpus uteri und im Zusammenhang mit einer Laservaporisation gewonnen (je 0,8%, insgesamt 1,6%) (Abb. 6). Bei 4 Patientinnen lagen jeweils 2 histologische Befunde vor. In drei Fällen (2,3% von 129) war vor der Hysterektomie, in einem Fall (0,8% von 129) vor der Konisation eine Probeexzision durchgeführt worden. Das histologische Ergebnis der Biopsien stimmte in allen 4 Fällen mit dem des folgenden Eingriffes überein (je zwei CIN3 und zwei Karzinome).

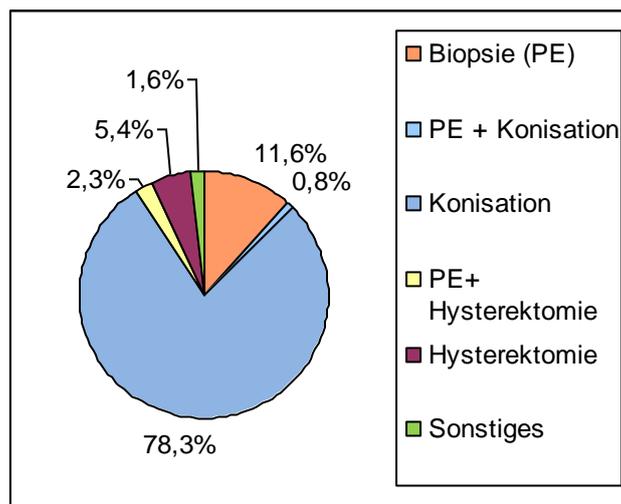


Abb. 6: Verteilung der Eingriffsart des Zytologie-basierten Kollektivs (n=129).

(In 1,6% wurde die Histologie im Rahmen einer Laser-Vaporisation (n=1) oder Abrasio (n=1) gewonnen.)

In den Zytologiebefundgruppen IVa und IVb lag in 9,0% bzw. 8,7% kein histologisches Ergebnis vor (Tab. 6), bei 4 von 11 Zytologien der Gruppe V (36,4%) blieb die histologische Klärung ebenfalls aus. In 2 Fällen war klinisch die Diagnose eines Karzinoms gestellt und aufgrund des Allgemeinzustandes bzw. des hohen Alters der Patientin auf eine Biopsie bzw. Eingriff verzichtet worden.

Tab. 6: Zytologiebefunde des Zytologie-basierten Kollektivs gesamt und Anteil mit vorliegender Histologie

	Zytologiebefunde			
	IVa	IVb	V	Gesamt
Gesamt (n)	111	23	11	145
Histologie vorliegend	101 91,0%	21 91,3%	7 63,6%	129 89,0%

Bei Betrachtung der 129 Histologiebefunde unabhängig von der Art der Gewebeprobe (Konisation, PE usw.) ergab sich in 1,6% ein negatives Ergebnis, in 2,3% eine CIN1, in 6,2% eine CIN2, in 75,2% eine CIN3 und in 14,7% ein invasives Karzinom (Abb. 7). Folglich lag in 89,9% ein Befund \geq CIN3 und in 96,1% ein Befund \geq CIN2 vor.

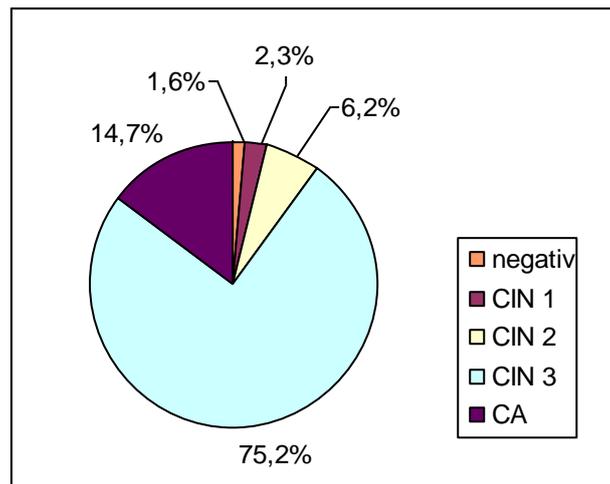


Abb. 7: Verteilung der Histologiebefunde des Zytologie-basierten Kollektivs (n=129)

Der Altersmedian der CIN1- und CIN2-Diagnosen lag mit 33 bzw. 34 Jahren auf einem vergleichbaren Niveau. Die Patientinnen mit CIN3 waren etwas älter (Median 37 Jahre), wobei immer noch 77,3% jünger als 45 Jahre waren. Der Altersmedian der Karzinom-Patientinnen lag bei 50 Jahren (Abb. 8). Von den betroffenen Frauen waren 36,8% jünger als 45 Jahre. Die jüngste Patientin mit Karzinom war 33 Jahre alt.

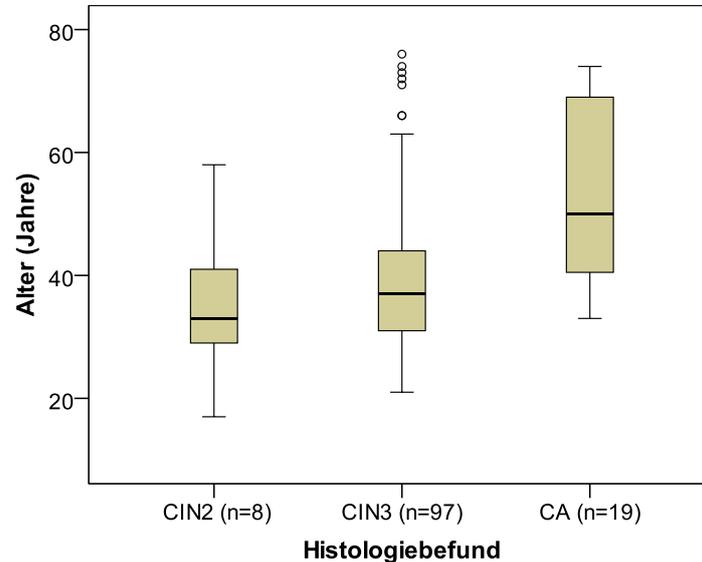


Abb. 8: Altersverteilung des Zytologie-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Histologie (hier nur die Histologien \geq CIN2 dargestellt, n=124)

Umgekehrt betrachtet stieg mit dem Alter der Anteil an Karzinomen (21-30J: 0%; 31-40J: 11,1%; 41-50J: 15,2%; 51-60J: 28,6%; >60J: 43,8%). Bei den \leq 30-Jährigen wurde kein Karzinom diagnostiziert (Abb. 9). Die Altersverteilung der CIN3-Befunde zeigte einen mit dem Alter tendenziell abnehmenden Anteil (21-30J: 85,7%; 31-40J: 75,6%; 41-50J: 85,7%;

51-60J: 57,1%; >60J: 50%). Der Anteil an \leq CIN1-Befunden, der insgesamt nur 3,9% von 129 ausmachte, war bei den 31-40-Jährigen mit 6,7% am größten.

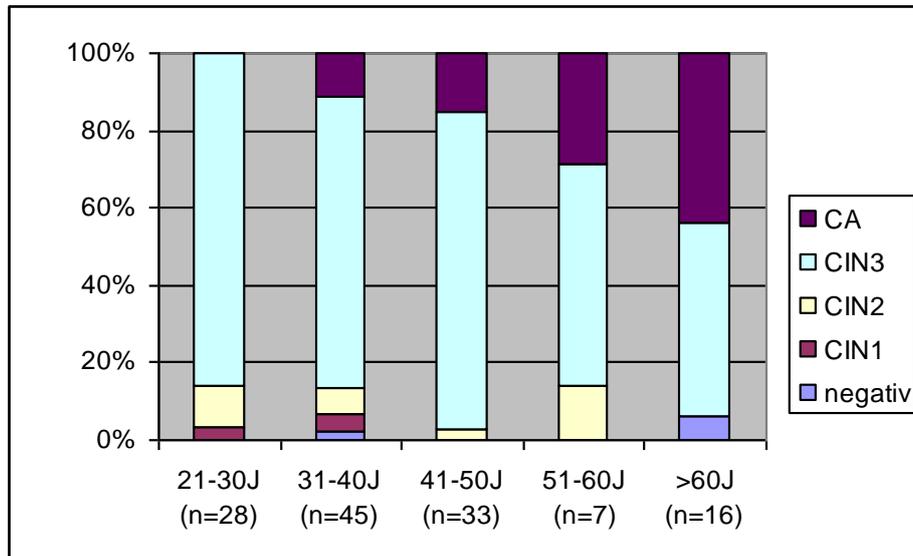


Abb. 9: Verteilung der Histologiebefunde des Zytologie-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Altersklasse (n=129)

3.1.4 Zytologie- versus Histologiebefunde im Einsender-Labor

Von 7 Patientinnen mit einem Befund der Gruppe V und vorliegender Histologie hatten 6 ein invasives Karzinom und eine Frau eine hochgradige Dysplasie (Tab. 7). Im Falle einer IVb-Zytologie lag in 23,8%, im Falle eines IVa-Befundes in 7,9% bereits eine invasive Erkrankung vor. Eine CIN3 war in 71,4% der IVb- und in 80,2% der IVa-Zytologien das histologische Ergebnis.

Tab. 7: Verteilung der Zytologie- und höchsten Histologiebefunde des Zytologie-basierten Kollektivs

	IVa	IVb	V	Gesamt
negativ	2 2,0%	0	0	2 1,6%
CIN 1	2 2,0%	1 4,8%	0	3 2,3%
CIN 2	8 7,9%	0	0	8 6,2%
CIN 3	81 80,2%	15 71,4%	1 14,3%	97 75,2%
CA	8 7,9%	5 23,8%	6 85,7%	19 14,7%
Gesamt	101 100%	21 100%	7 100%	129 100%

Die Gegenüberstellung von Zytologie-basierter Verdachtsdiagnose und endgültigem Histologiebefund ergab nach weiter Definition (IVa = CIN2+; IVb = CIN2+; V = CIN2+) eine Übereinstimmung von insgesamt 96,1%. Bei einer Zytologie \geq IVa lag also in 96,1% eine Histologie \geq CIN2 vor. In 4,0% der IVa-, 4,8% der IVb- und 0% der V-Befunde stufte die Zytologie die Diagnose höher ein als die resultierende Histologie (Tab. 8).

Tab. 8: Weite Übereinstimmung von Zytologie- und Histologiebefunden im Zytologie-basierten Kollektiv

weite Übereinstimmung	Zytologie			
	IVa	IVb	V	Gesamt
Zytologie = Histologie	97 96,0%	20 95,2%	7 100%	124 96,1%
Zytologie > Histologie	4 4,0%	1 4,8%	0 0%	5 3,9%
Gesamt	101 100,0%	21 100,0%	7 100,0%	129 100,0%

Verglichen mit dem histologischen Ergebnis entsprachen insgesamt 3,9% der Zytologien einer „Überbewertung“. Definitionsgemäß konnte es im Rahmen der weiten Übereinstimmung bei den Befundgruppen \geq IVa zu keiner „Unterbewertung“ der Zytologie kommen. Die Übereinstimmung nach strenger Definition betrug insgesamt 82,9%. In 10,9% fiel der Zytologie-, in 6,2% der Histologiebefund schwerwiegender aus (siehe Tab. 33, S.120).

Bei Differenzierung nach Altersklassen erzielten die 41-50-Jährigen Frauen unabhängig von der Art der Definition jeweils die höchste Übereinstimmung (Siehe Tab. 34, S.120). Bei den 56 Frauen >40 Jahre ergab sich mit 98,2% eine bessere weite Übereinstimmung als bei den jüngeren Patientinnen mit 94,5%. Bei strenger Übereinstimmungsdefinition fiel der Unterschied ähnlich aus (<40J: 80,8% versus >40J: 85,7%).

Beim Vergleich von Zytologie- und Histologiebefunden der 114 sanierenden Eingriffe nach Ausschluss der 15 Biopsieergebnisse betrug die weite Übereinstimmung insgesamt 97,4%. Die Befunde der Probeexzisionen stimmten in 89,5% mit den vorausgehenden Zytologieergebnissen überein. Genauere Daten sind dem Anhang zu entnehmen (Tab. 35 und Tab. 36).

3.1.5 Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Histologiebefunden

Nach strenger Übereinstimmungsdefinition ergaben Zytologie- und Histologiebefund in 17,1% von 129 Abstrichen mit histologischer Klärung diskrepante Ergebnisse, wobei weder die zytologischen noch die histologischen Präparate nachuntersucht wurden.

Nach einer Zytologie \geq IVa wurde in 3,9% eine Histologie \leq CIN1 gefunden, welche nach der weiten Übereinstimmungsdefinition einer Diskrepanz entsprach. Von den 114 sanierenden Eingriffen, die aufgrund einer Zytologie \geq IVa durchgeführt worden waren, ergaben 2,6% einen Histologiebefund \leq CIN1.

Nach strenger Definition ergab sich in 10,9% eine Histologie mit niedrigerem Schweregrad als die vorausgehende Zytologie. Unterschied man nach Histologieart, so zeigte sich, dass davon 4 Fälle durch Biopsie histologisch geklärt worden waren (siehe Abb. 10).

Die verbleibenden 10 Fälle, in denen der Histologiebefund niedriger ausfiel als das Zytologieergebnis erwarten ließ, entsprachen in 7 Fällen einer CIN2 nach IVa-Zytologie, welche lediglich im Rahmen der strengen Übereinstimmungsdefinition als Diskrepanzen zählten. Zwei weitere Fälle ergaben jeweils eine CIN1 nach IVa-Zytologie, wobei die histologische Beurteilung in einem Fall in Zusammenhang mit einer Laservaporisation erfolgte. Im letzten Fall ergab die Konisation eine negative Histologie, welche jedoch aufgrund stark thermisch geschädigten Gewebematerials nur sehr eingeschränkt beurteilbar gewesen war. Die Patientin hatte weiterhin verdächtige Zervixabstriche (Gruppe III). Im folgenden Jahr erhielt sie eine Hysterektomie, die ebenfalls keine Dysplasie ergab. Ein weiteres Jahr später wurde durch eine Biopsie der Vagina nach einer erneuten Zytologie der Gruppe IVa ein Plattenepithel-Karzinom der Vagina festgestellt.

Eine „Unterbewertung“ der Diagnose durch die Zytologie kam nach strenger Definition in 8 Fällen vor, in denen nach IVa-Befund bereits ein Karzinom vorlag (Abb. 10). In einem Fall erfolgte die histologische Klärung durch eine Biopsie, es handelte sich dabei um die oben bereits erwähnte Patientin mit Z.n. Hysterektomie, deren spätere Vaginalbiopsie ein Plattenepithel-Karzinom ergab. In 5 Fällen handelte es sich um ein Mikroinvasives Karzinom mit einer Invasionstiefe \leq 3mm und horizontalen Ausdehnung $<$ 7mm (FIGO Ia1). Bei den verbleibenden 2 Patientinnen lag ein invasives Karzinom Stadium Ib1 (klinisch erkennbare Läsion $<$ 4 cm) vor.

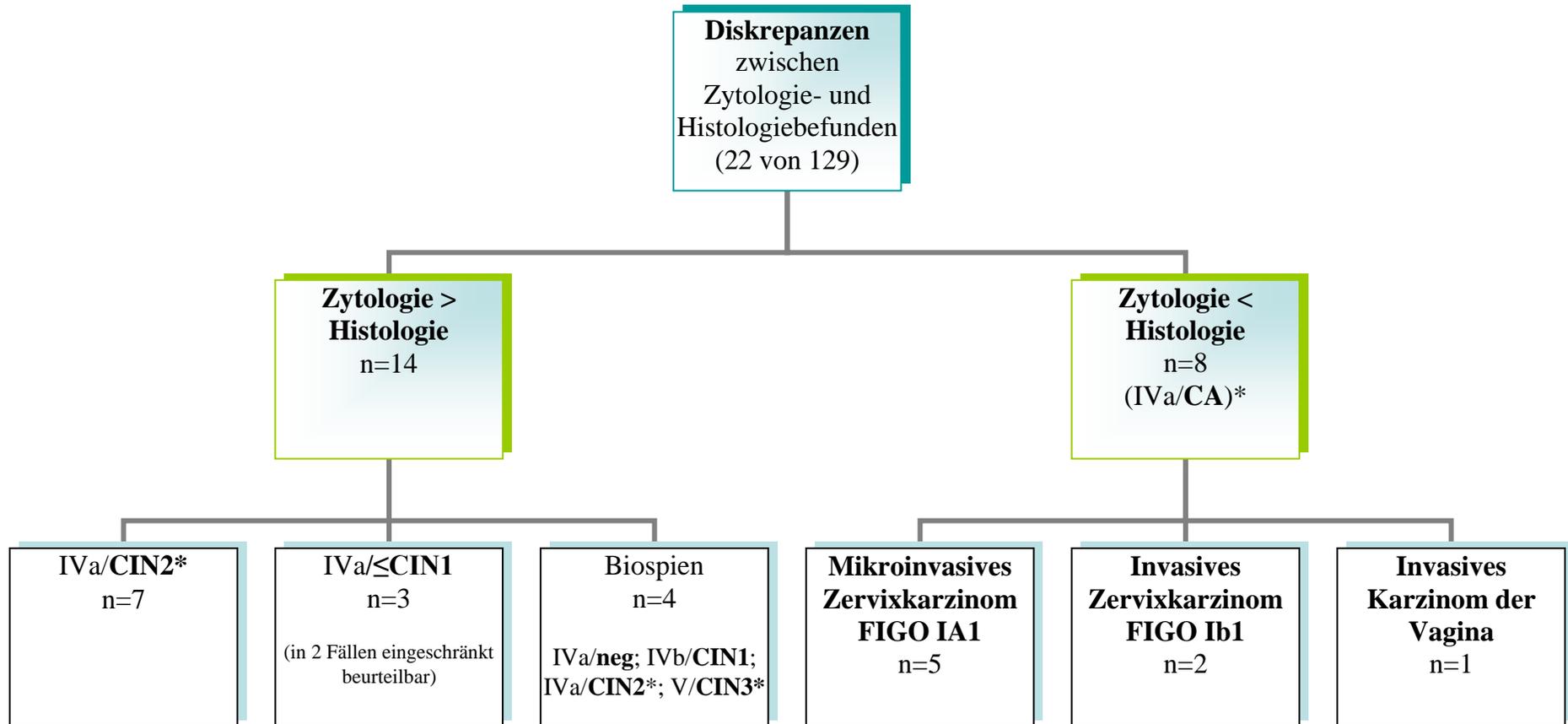


Abb. 10: Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Histologiebefunden des Zytologie-basierten Kollektivs bei strenger Übereinstimmungsdefinition
(Fettgedruckt: jeweils resultierende Histologie; * zählte nur bei strenger Übereinstimmungsdefinition als Abweichung)

3.2 Kolposkopie-basiertes Kollektiv

3.2.1 Altersverteilung

In dem Zeitraum 01.05.2007-30.06.2008 erhielten 126 Patientinnen im Rahmen der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München eine Videokolposkopie. Es handelte sich dabei in der Regel um Patientinnen, die aufgrund von auffälligen Zytologiebefunden oder klinischen Symptomen von niedergelassenen Gynäkologen oder anderen Kollegen überwiesen worden waren.

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Kolposkopie reichte von 20 bis 78 Jahren. Der Mittelwert lag bei 38,7 Jahren, der Median bei 35,5 Jahren. Ca. 70% der Frauen waren jünger als 45 Jahre.

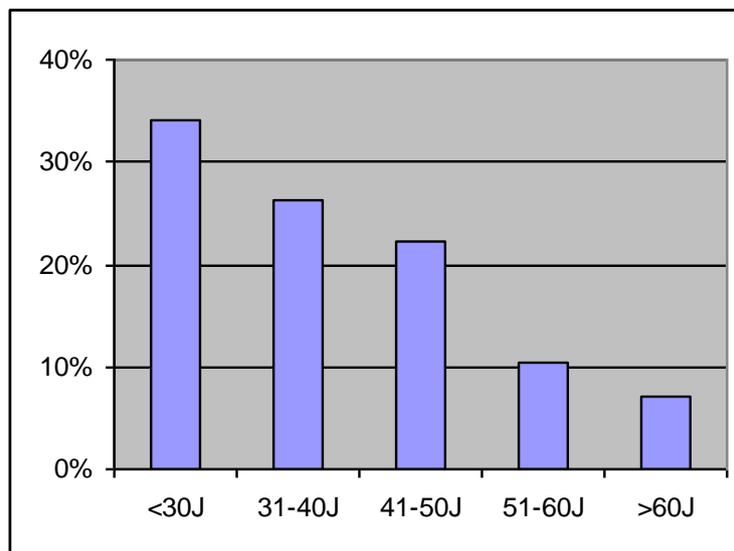


Abb. 11: Altersverteilung des Kolposkopie-basierten Kollektivs (n=126)

3.2.2 Verteilung der Eingriffsart

Bei 60 der 126 Patientinnen (47,6%) lagen ein oder mehrere Histologiebefunde vor (Abb. 12). Sechszwanzig Frauen (20,6%) hatten eine Biopsie erhalten. Bei 5 (4,0%) Patientinnen wurde zusätzlich eine Zervixkürettage oder eine Corpusabrasio und bei 7 (5,6%) eine Konisation durchgeführt. Demnach lagen bei insgesamt 38 Frauen die Ergebnisse einer Probeexzision vor. Eine Konisation wurde hingegen bei insgesamt 25 Patientinnen (19,8%) vorgenommen, wobei jeweils 2 Patientinnen zusätzlich eine Hysterektomie bzw. eine Corpusabrasio erhalten hatten. Bei 7 Patientinnen war vor der Konisation eine Biopsie durchgeführt worden.

Von der Auswertung ausgeschlossen wurden 4 Patientinnen (3,2%), deren Zytologie und Histologie von der Vulva stammten (Abb. 12). Die Histologien von 38 Probeexzisionen und 25 Konisationen wurden mit den vorausgehenden Zytologie- und HPV-Befunden verglichen. Das Alter der Patientinnen, welche sich einer Konisation unterzogen, reichte von 20 bis 55 Jahren. Der Mittelwert lag bei 34,3 Jahren, der Median bei 32 Jahren. Ca. 84% der Frauen waren jünger als 45 Jahre. Die 38 Patientinnen mit Biopsie waren durchschnittlich älter mit einem Mittelwert von 39,4 Jahren, einem Median von 37 Jahren. Von ihnen waren 67% jünger als 45 Jahre.

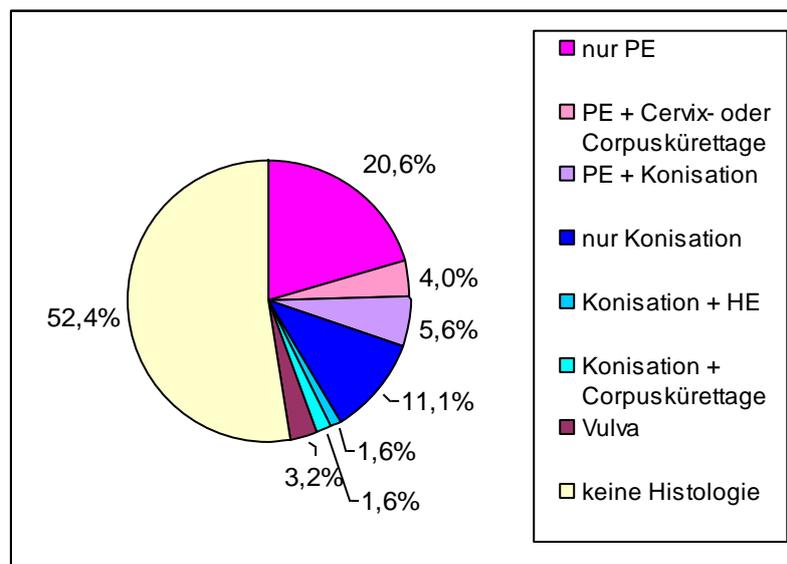


Abb. 12: Übersicht über histologisch-diagnostische Eingriffe des Kolposkopie-basierten Kollektivs (n=126)

3.2.3 Zytologie- versus HPV- und Biopsiebefunde

Von 38 Biopsien ergaben 63,2% einen negativen Histologiebefund, 7,9% eine CIN1, 13,2% eine CIN2, 10,5% eine CIN3 und 5,3% ein invasives Karzinom (Tab. 9, Abb. 13).

Das höchste Abstrichergebnis in den 6 Monaten (+/-1 Monat) vor der Biopsie ergab in 2 von 38 Fällen ein Ergebnis der Gruppe I/II (5,3%) und in 7 Fällen (18,4%) einen IIw-Befund. Bei 19 (50,0%) der Patientinnen war ein Befund der Gruppe IIID, bei 3 (7,9%) ein Befund der Gruppe III und bei 7 (18,4%) der Gruppe IVa das höchste Resultat.

Das höchste Abstrichergebnis vor einer CIN3 entsprach in 2 Fällen einem IVa- und in jeweils einem Fall einem IIID- und einem IIw-Befund. Den 2 mikroinvasiven Karzinomen war jeweils ein Befund der Gruppe IIID und III vorausgegangen.

Nach Analyse der *aktuellsten* Zytologie vor der Biopsie ergaben sich insgesamt nur noch 2 IVa-Befunde. Dagegen wurden insgesamt 8 Abstriche als unauffällig (I/II) befundet, welchen

jeweils ein negatives Biopsieergebnis folgte. Genauere Daten zu den aktuellsten Zytologieergebnissen und deren Vergleich mit Histologie- und HPV-Befunden sind dem Anhang zu entnehmen (siehe Tab. 39, S.122).

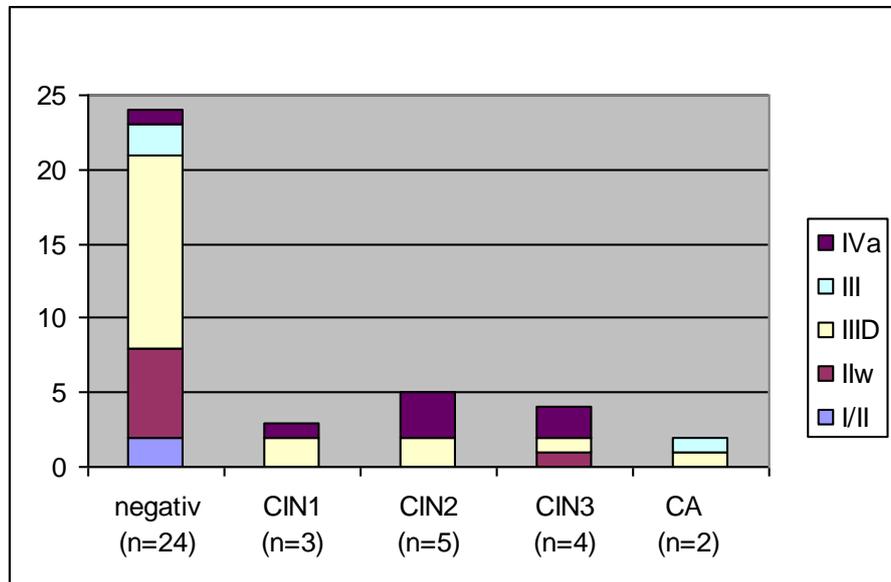


Abb. 13: Verteilung der höchsten Zytologiebefunde und der Biopsieresultate des Kolposkopie-basierten Kollektivs (n=38)

Tab. 9: Verteilung der höchsten Zytologiebefunde und der Biopsieresultate des Kolposkopie-basierten Kollektivs

	I/II	IIw	IIID	III	IVa	Gesamt
negativ	2 100%	6 85,7%	13 68,4%	2 66,7%	1 14,3%	24 63,2%
CIN1	0	0	2 10,5%	0	1 14,3%	3 7,9%
CIN2	0	0	2 10,5%	0	3 42,9%	5 13,2%
CIN3	0	1 14,3%	1 5,3%	0	2 28,6%	4 10,5%
CA	0	0	1 5,3%	1 33,3%	0	2 5,3%
Gesamt	2 100%	7 100%	19 100%	3 100%	7 100%	38 100%

Aus dem Vergleich von höchster Zytologie und PE-Histologie resultierte nach Ausschluss der III-Zytologien (3 von 38) eine Übereinstimmung nach weiter Definition ($I/II/IIw = \leq CIN1$; $IIID = CIN1/2$; $\geq IVa = \geq CIN2$) von 71,4% für die IVa-Zytologien und 21,1% für die Zytologien der Gruppe IIID (Tab. 10). Bei einem Befund der Gruppen I, II oder IIw lag in 88,9% eine negative Histologie vor. Insgesamt kam es zu einer Übereinstimmung von 48,6%.

Die Diagnose wurde durch die höchste Zytologie in insgesamt 15 von 35 Fällen (42,9%) höher eingestuft als durch die resultierende Histologie. Darunter befanden sich 13 IIID-Befunde, deren PE-Histologie jeweils negativ ausfiel. Dagegen „unterschätzten“ 2 Befunde der Gruppe IIID und ein IIw-Befund die Histologie, die in zwei Fällen eine CIN3 und in einem Fall ein Karzinom ergab.

Im Vergleich dazu lag die weite Übereinstimmung von *aktuellstem* Zytologiebefund und Biopsieergebnis insgesamt bei 60,0%. Weitere Details, sowie Daten zur strengen Übereinstimmungsdefinition sind im Anhang aufgeführt (Tab. 38 bis Tab. 40, S.122).

Tab. 10: Weite Übereinstimmung von höchstem Zytologiebefund und Biopsieresultat im Kolposkopie-basierten Kollektiv

weite Übereinstimmung	Höchste Zytologie			
	I/II/IIw	IIID	IVa	Gesamt
Zytologie < Histologie	1 11,1%	2 10,5%	0 0,0%	3 8,6%
Zytologie = Histologie	8 88,9%	4 21,1%	5 71,4%	17 48,6%
Zytologie > Histologie	0 0,0%	13 68,4%	2 28,6%	15 42,9%
Gesamt	9 100,0%	19 100,0%	7 100,0%	35 100,0%

Der HPV-Status war bei 28 von 38 Biopsien (73,7%) bekannt. 28,6% (n=8) von 38 Patientinnen waren HPV high risk negativ. Hiervon hatten 6 Patientinnen einen negativen Biopsiebefund, in 2 Fällen fanden sich jedoch jeweils eine CIN2 und eine CIN3. Es ergaben sich für die HPV-Diagnostik demnach 2 falsch negative Ergebnisse.

Bei 12 von 20 (60,0%) HPV-positiven Fällen konnte durch die Biopsie keine Neoplasie gefunden werden (siehe Tab. 42, S.123).

Bei allen 4 CIN3-Histologien war der HPV-Status bekannt und in 75% positiv. Bei beiden Karzinom-Fällen lag dagegen kein HPV-Befund vor, ebenso bei 6 der insgesamt 24 negativen Histologien (25%).

Den 2 falsch-negativen HPV-Befunden (jeweils eine CIN2 und eine CIN3) war eine IVa- bzw. IIID-Zytologie vorausgegangen. Tab. 11 zeigt eine Gegenüberstellung von HPV-Status, Zytologie- und Histologiebefunden.

Tab. 11: HPV-Status und Zytologie vs. PE-Histologie des Kolposkopie-basierten Kollektivs (Ø HPV: kein HPV-Befund vorliegend)

		negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt
I/II/IIw	hr neg	2					2
	hr pos	2			1		3
	Ø HPV	4					4
IIID	hr neg	4			1		5
	hr pos	8	1	2			11
	Ø HPV	1	1			1	3
III	hr neg						0
	hr pos	1					1
	Ø HPV	1				1	2
IVa	hr neg			1			1
	hr pos	1	1	1	2		5
	Ø HPV			1			1
Gesamt		24	3	5	4	2	38

3.2.4 Zytologie- versus HPV- und Konisationsbefunde nach Kolposkopie

Von 25 Konisationen ergaben die höchsten Abstrichergebnisse vor dem Eingriff in jeweils 4,0% einen I/II- und einen IIw-Befund, in 60,0% einen IIID- und in 32,0% einen IVa-Befund. Die Histologie ergab in jeweils 12,0% der Fälle einen negativen Befund und eine CIN2, bei 32,0% der Patientinnen eine CIN1 und bei 44,0% eine CIN3. Folglich entsprachen 56,0% einer Histologie \geq CIN2. Die einzelne I/II-Zytologie ergab in der Konisation eine CIN1. Das Ergebnis des IIw-Befundes war eine CIN3. Die Gruppe IIID machte mit 3 von 3 negativen Histologien und 7 von 8 CIN1 einen Anteil von 90,9% der Diagnosen \leq CIN1 aus (Tab. 12). Bei allen 8 Frauen mit IVa-Befund konnte durch die Konisation eine CIN3 gefunden werden. Den 11 CIN3-Befunden war in 72,7% eine IVa-Zytologie, in 18,2% ein IIID- und in 9,1% ein IIw-Befund vorausgegangen.

Tab. 12: Verteilung der Zytologie- und Konisationsbefunde des Kolposkopie-basierten Kollektivs

	I/II	IIw	IIID	IVa	Gesamt
negativ	0	0	3 20,0%	0	3 12,0%
CIN1	1 100%	0	7 46,7%	0	8 32,0%
CIN2	0	0	3 20,0%	0	3 12,0%
CIN3	0	1 100%	2 13,3%	8 100%	11 44,0%
Gesamt	1 100%	1 100%	15 100%	8 100%	25 100%
Anteil/Gesamt	4,0%	4,0%	60,0%	32,0%	100%

Die weite Übereinstimmung von höchster Zytologie und Konisationsergebnis betrug insgesamt 76,0% (Tab. 13). Zehn von 15 IIID-Befunden (66,7%) und 8 von 8 IVa-Befunden hatten die Diagnose richtig vorhergesagt. Die Verdachtsdiagnose wurde durch die höchste Zytologie in insgesamt 12,0% höher eingestuft als die resultierende Histologie. In weiteren 12,0% fiel das Konisationsergebnis schwerwiegender aus als es der Zytologiebefund erwarten ließ. Im Vergleich dazu lag die Übereinstimmung von *aktuellster* Zytologie und Histologie unabhängig von der Übereinstimmungsdefinition insgesamt bei 72,0%. Genauere Daten sind im Anhang aufgeführt (Tab. 43-Tab. 45, S.124).

Tab. 13: Weite Übereinstimmung von höchstem Zytologiebefund und Konisationsergebnis im Kolposkopie-basierten Kollektiv

weite Übereinstimmung	Höchste Zytologie			
	I/II/IIw	IIID	IVa	Gesamt
Zytologie < Histologie	1 50,0%	2 13,3%		3 12,0%
Zytologie = Histologie	1 50,0%	10 66,7%	8 100,0%	19 76,0%
Zytologie > Histologie		3 20,0%	0 0%	3 12,0%
Gesamt	2 100,0%	15 100,0%	8 100,0%	25 100,0%

Ein HPV-Befund lag in 18 der 25 Fälle vor (72,0%). Einer der vorliegenden 18 HPV-Befunde fiel negativ aus. Die Histologie ergab in diesem Fall eine CIN1. Der Anteil an unbekanntem HPV-Befunden vor Konisation war in der Gruppe IIID mit 33,3% am größten (Tab. 14). Vier von diesen 5 IIID-Befunden ohne HPV-Status ergaben eine negative Histologie oder eine CIN1 als Konisationsbefund. Bei einer CIN3-Histologie war der HPV-Status zuvor in 81,8% (9 von 11) dokumentiert worden und fiel jeweils positiv aus.

Tab. 14: HPV-Status und Zytologie vs. Konisationsbefund des Kolposkopie-basierten Kollektivs (Ø HPV: kein HPV-Befund vorliegend)

		negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt
I/II/IIw	hr neg						0
	hr pos		1		1		2
	Ø HPV						0
IIID	hr neg		1				1
	hr pos	1	4	2	2		9
	Ø HPV	2	2	1			5
IVa	hr neg						0
	hr pos				6		6
	Ø HPV				2		2
Gesamt		3	8	3	11	0	25

3.2.5 Biopsieresultate versus Konisationsbefunde

Von 38 Patientinnen, die eine Biopsie erhalten hatten, unterzogen sich 7 daraufhin einer Konisation, welche in 2 Fällen zu dem gleichen Ergebnis wie die PE kam (jeweils CIN3). In zwei weiteren Fällen fiel der Unterschied zwischen den Histologien relativ gering aus (negativ versus CIN1). Bei zwei Patientinnen fand man durch die Konisation nur eine CIN1, nachdem per Biopsie eine CIN2 bzw. CIN3 festgestellt worden war. In einem Fall war die Biopsie negativ, während die folgende Konisation eine CIN3 entdeckte.

Tab. 15: Korrelation von Biopsie- und Konushistologie des Kolposkopie-basierten Kollektivs

Biopsiebefund	Konisationsbefund		
	CIN1	CIN3	Gesamt
negativ	2	1	3
CIN2	1	0	1
CIN3	1	2	3
Gesamt	4	3	7

3.2.6 Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Konisationsbefunden

Von 25 Konisationen fiel der Histologiebefund in 4 Fällen schwerwiegender aus als durch das Zytologieergebnis zu erwarten war. Bei 3 Patientinnen mit einer Zytologie der Gruppe IIID bzw. IIw ergab die Konisation eine CIN3 und bei einer Patientin mit einem I/II-Befund eine CIN1. Letztere wurde nur bei der strengen Übereinstimmungsdefinition als Diskrepanz gewertet. In 3 Fällen konnte durch die Konisation trotz des zytologischen Verdachtes auf eine CIN1/2 keine intraepitheliale Neoplasie gefunden werden.

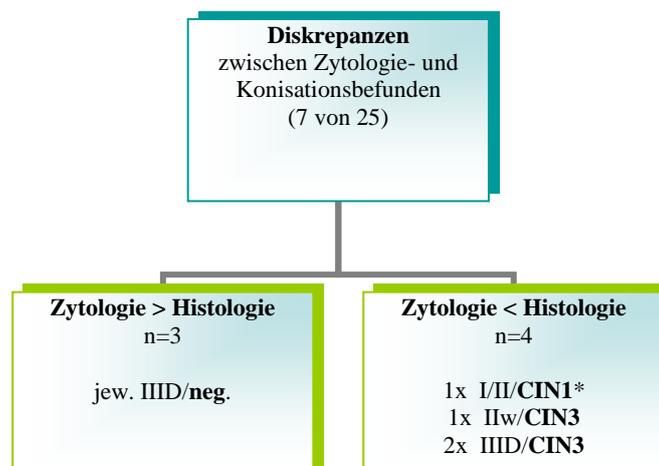


Abb. 14: Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Konisationsbefunden des Kolposkopie-basierten Kollektivs.

*zählt nur nach strenger Übereinstimmungsdefinition als Diskrepanz (fettgedruckt: Histologie)

Von 25 Konisationen ergaben 3 eine negative Histologie und 8 eine CIN1. Demnach entsprachen insgesamt 44,0% der Histologien einem Befund \leq CIN1. In 2 Fällen war zuvor per PE je eine CIN2 und CIN3 gefunden worden. Eine Patientin hatte trotz unauffälliger Zytologie (I/II) eine Konisation (CIN1) erhalten, da klinisch der Verdacht auf Bowenoide Papillose der Portio mit Übergang in eine CIN bestanden hatte (Z.n. metastasiertem Schilddrüsen-Karzinom vor 10 Jahren). Bei den restlichen 8 Patientinnen hatte die Konisationsindikation in einer rezidivierenden IIID-Zytologie bestanden, wovon die Hälfte mit einem positiven HPV-Status einherging, während er bei 4 Patientinnen unbekannt war. Bei mindestens 5 der 8 Frauen mit IIID-Zytologie und einer Histologie \leq CIN1 war ein auffälliger Kolposkopiebefund dokumentiert worden. Tab. 12 zeigt, dass die Befundgruppe IIID 60,0% der 25 Zytologiebefunde vor der Konisation ausmacht. Davon ergaben 13,3% eine CIN3. Bei 66,7% lag eine Histologie \leq CIN1 vor.

3.3 Konisations-basiertes Kollektiv

3.3.1 Altersverteilung und Anzahl der Abstriche pro Patientin

Im Zeitraum 01.01.2003-31.12.2007 wurden in der Frauenklinik der Technischen Universität München laut Operationsbuch 165 Konisationen durchgeführt. Davon entsprachen 15 einer Rekonisation nach R1-Resektion, welche bei der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden. Von den restlichen 150 Patientinnen wurden 148 mit verwertbaren Zytologie- und Histologiebefunden in den Analysen berücksichtigt (Abb. 15).

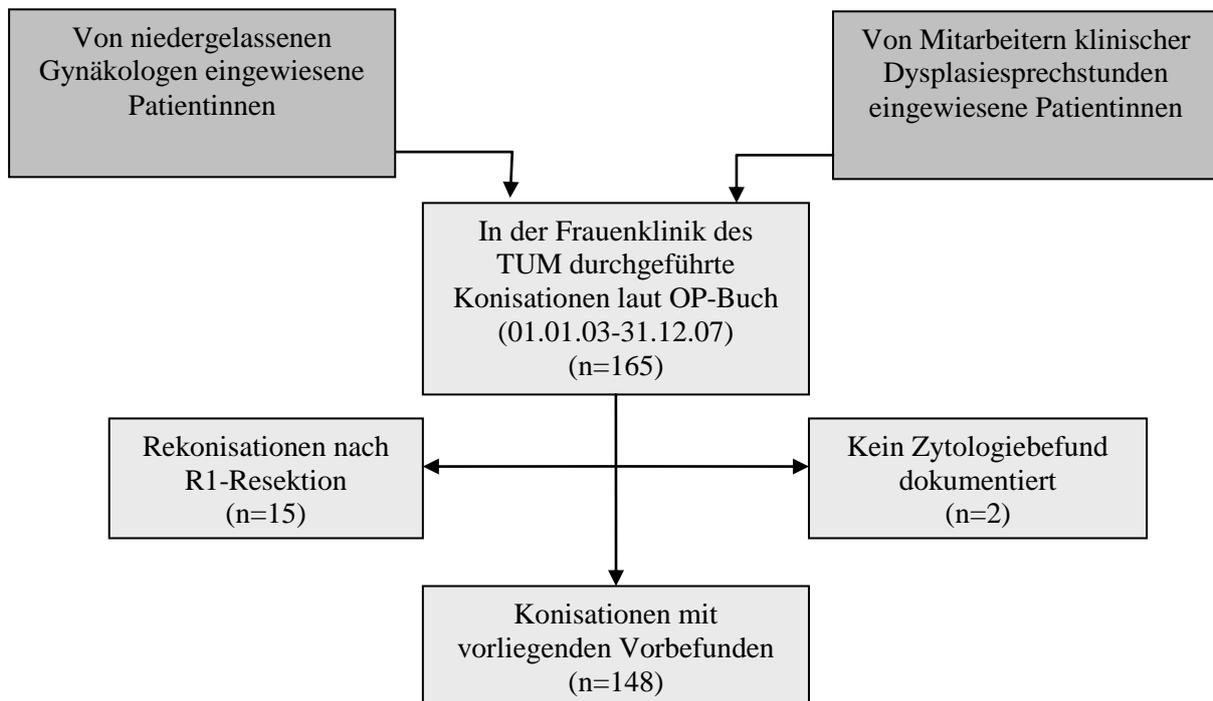


Abb. 15: Rekrutierung des Konisations-basierten Kollektivs

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Konisation reichte von 22 bis 88 Jahre. Der Mittelwert lag bei 38,0 und der Median bei 36,0 Jahren. Drei Viertel der konisierten Frauen waren jünger als 45 Jahre (Abb. 16). Insgesamt lagen pro Patientin im Mittel 3,0 Abstrich-ergebnisse vor. Beschränkte man den Zeitraum auf das Jahr vor der Konisation, fanden sich im Mittel 2,3 Zytologiebefunde pro Patientin.

Von den 148 Frauen waren 3 zum Zeitpunkt der Konisation schwanger (2,0%). Bei weiteren 9 Patientinnen (6,1%) war eine mögliche Immunsuppression in Form einer Cortisontherapie (n=4), bei Z.n. Nierentransplantation (n=1), aufgrund von Chemo- und/oder Strahlentherapie (n=2), HIV (n=1) und B-NHL (n=1) dokumentiert worden. Auf die einzelnen Fälle soll später weiter eingegangen werden.

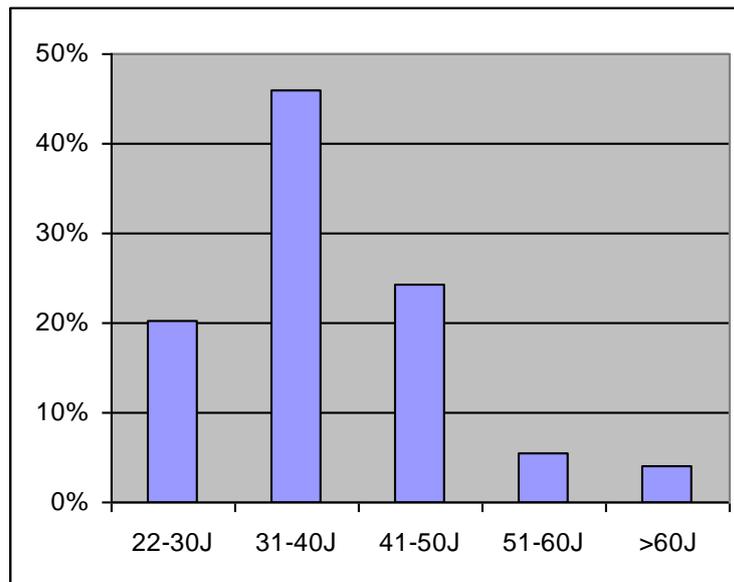


Abb. 16: Altersverteilung des Konisations-basierten Kollektivs (n=148)

3.3.2 Verteilung der Konisationsbefunde im Konisationskollektiv

Von den 148 Konisationen ergaben 14,2% ein negatives Ergebnis, 16,9% eine CIN1, 12,2% eine CIN2, 50,0% eine CIN3 und 6,8% ein invasives Karzinom (Abb. 17). In 68,9% lag ein Ergebnis \geq CIN2, in 56,8% ein Ergebnis \geq CIN3 vor.

Bei 73,0% von 74 Frauen mit einer CIN3 konnte die Läsion durch den ersten Eingriff sicher im Gesunden entfernt werden. Von den restlichen 27% (20 Frauen) ließen 9 eine Rekonisation durchführen, durch welche in allen 9 Fällen kein Residuum der CIN3 gefunden werden konnte. Sechs Patientinnen unterzogen sich nach einer CIN3 R1 einer Hysterektomie, deren Ergebnis in einem Fall nicht dokumentiert wurde und in 4 Fällen negativ ausfiel. Bei einer Patientin wurde durch die Entfernung der Gebärmutter eine residuelle CIN3 gefunden. Der weitere Verlauf der restlichen 5 Patientinnen mit einer CIN3 R1-Diagnose blieb unbekannt.

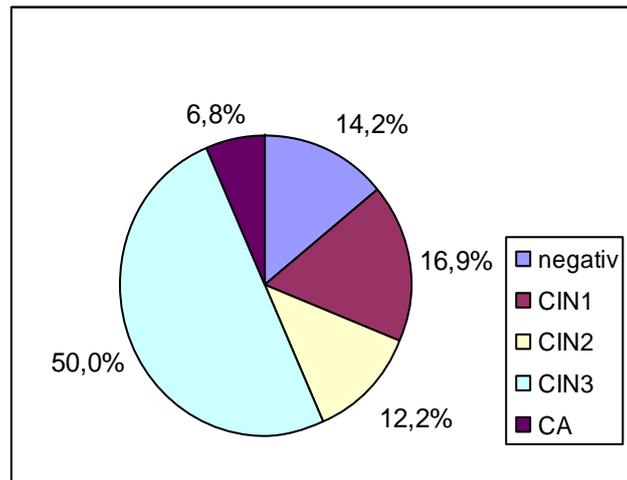


Abb. 17: Konisationsbefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=148)

Eine negative Histologie zeigte sich im Vergleich mit den CIN-Diagnosen häufiger bei älteren Patientinnen (Median 42J). Der Altersmedian der CIN1- und CIN2-Diagnosen lag mit 32 bzw. 33,5 Jahren auf einem vergleichbaren Niveau (Abb. 18). Die Patientinnen mit CIN3 waren im Durchschnitt etwas älter (Median 36,5J), wobei immer noch 85% jünger als 45 Jahre waren. Der Altersmedian der Karzinom-Patientinnen lag bei 43,5 Jahren. Die jüngste Patientin mit Karzinom war 28 Jahre alt. Im Kruskal Wallis Test stellten sich die Unterschiede zwischen den Altersverteilungen der unterschiedlichen histologischen Befunden als signifikant heraus ($p=0,03$).

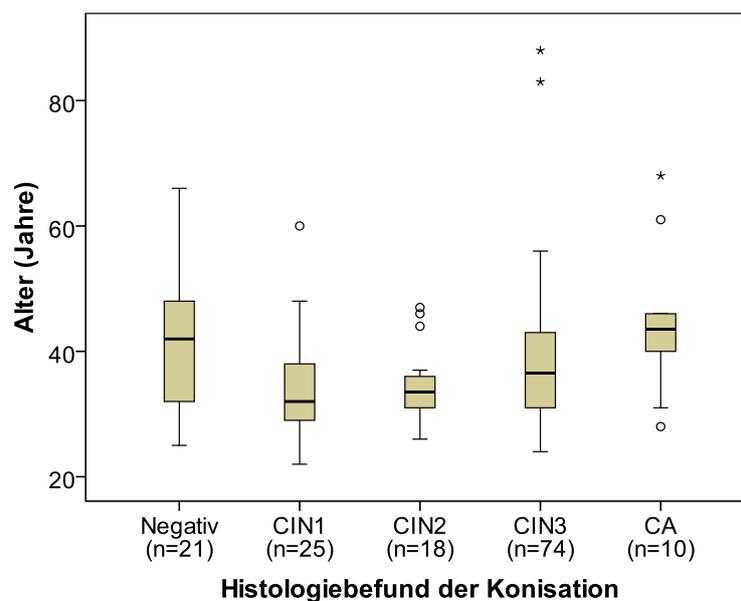


Abb. 18: Altersverteilung des Konisations-basierten Kollektivs in Abhängigkeit vom Konisationsbefund (n=148)

Ein invasives Karzinom wurde jeweils bei einer von 30 Patientinnen <30 Jahre (3,3%) und bei zwei von 68 Patientinnen zwischen 31 und 40 Jahren (2,9%) gefunden. In der Altersgruppe 41-50 Jahre betrug der Anteil mit 13,9% rund das Vierfache. Die >60-Jährigen zeigten den höchsten Anteil an invasiven Befunden mit 33,3%. In der Gruppe der 51-60 Jährigen fand sich dagegen kein einziger Fall (Abb. 19). Der Anteil der CIN3 zeigte in allen Altersgruppen mit 48,5% (31-40J) bis 53,3% (21-30J) einen ähnlichen Wert. Nur bei den >60 Jährigen fiel er mit 33,3% niedriger aus. Eine CIN2 fand sich in 8,3% (41-50J) bis max. 17,6% (31-40J). In den beiden ältesten Gruppen gab es keinen einzigen CIN2-Befund. Befunde \leq CIN1 ergaben sich am häufigsten in der Altersklasse 51-60 Jahre mit 50%, während es in der Gruppe 41-50 Jahre nur 25,0% waren.

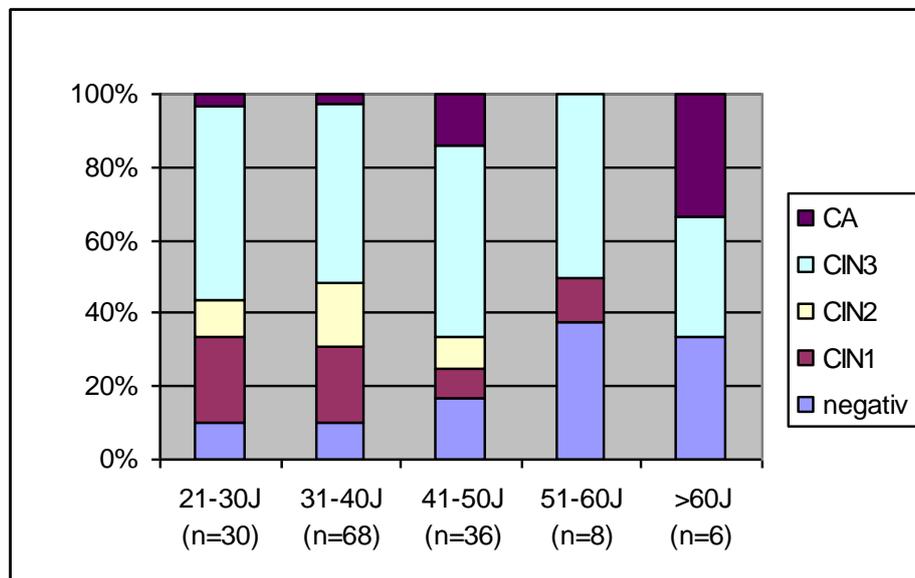


Abb. 19: Verteilung der Histologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Altersklasse (n=148)

3.3.3 Zytologie- versus Konisationsbefunde im Konisationskollektiv

Berücksichtigte man alle Zytologiebefunde in den 6 Monaten (+/- 1 Monat) vor der Konisation und ermittelte das höchste Ergebnis pro Patientin, resultierte die in Abb. 20 dargestellte Befundverteilung. Der Anteil der Befunde \geq IVa lag bei Betrachtung der höchsten Abstrichergebnisse vor der Konisation mit 55,4% höher als bei Berücksichtigung der aktuellsten Zytologieergebnisse mit 46,6%. IIID-Befunde machten dagegen mit 38,5% versus 43,6% einen geringeren Anteil aus. Weitere Ergebnisse zu den aktuellsten Zytologiebefunden sind dem Anhang zu entnehmen (Abb. 40, S.122).

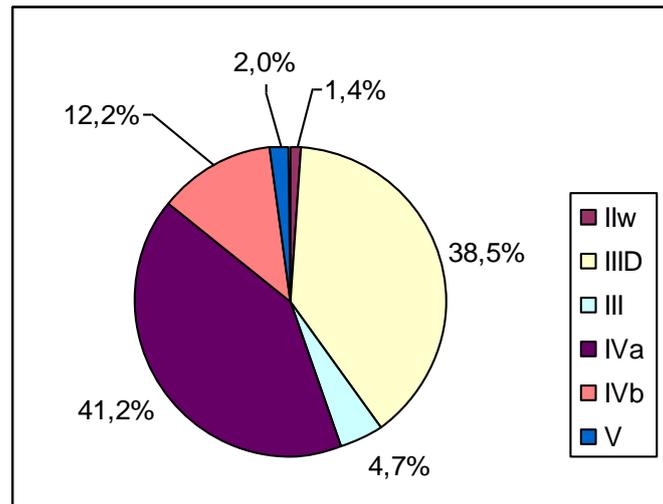


Abb. 20: Verteilung der höchsten Zytologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=148)

Der Altersmedian der Patientinnen mit IIID- oder IVa-Befund lag mit 33 bzw. 35 Jahren auf einem ähnlichen Niveau (Abb. 21). Fünf von sieben Frauen mit einem Zytologieergebnis der Gruppe III waren älter als 40 Jahre (Median 48J). Der Altersmedian der IVb-Befunde betrug 43 Jahre. Die drei Frauen mit V-Befund waren 29, 37 und 46 Jahre alt.

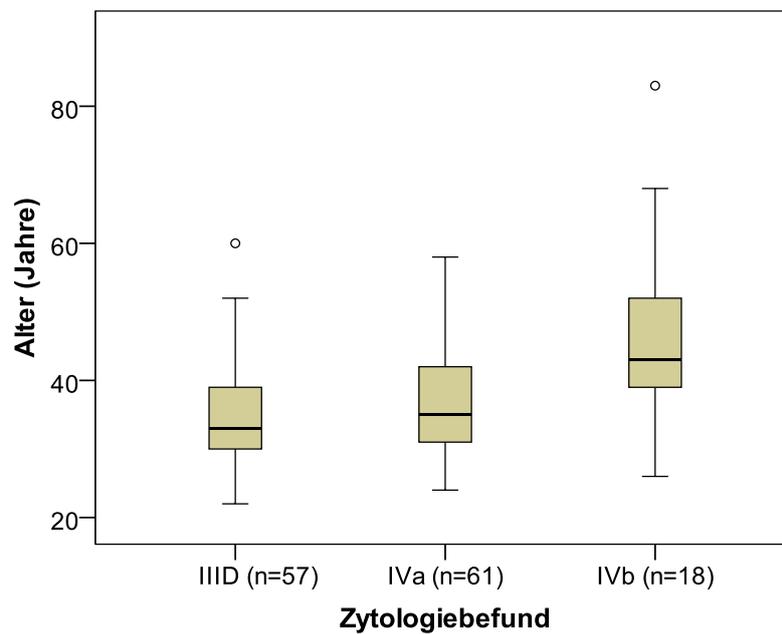


Abb. 21: Altersverteilung des Konisations-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Zytologiebefundgruppe (hier nur die Gruppen IIID, IVa, IVb dargestellt)

Die Befundgruppe IIID zeigte mit 46,7% (21-30J) bzw. 42,6% (31-40J) in den jüngeren Altersgruppen einen höheren Anteil als bei den älteren mit 0% (>60 J) bis 33,3% (41-50 J). Insgesamt ergab sich mit steigendem Alter ein sinkender IIID-Anteil (Abb. 22).

Der Anteil der IVa-Befunde schwankte in den Altersgruppen 21-50 Jahre zwischen 41,7% (41-50J) und 45,6% (31-40J) und sank bei den 51-60-Jährigen auf 37,5%. Keine der 6 Patientinnen >60 Jahre wies einen IVa-Befund vor. Der Anteil an IVb-Zytologien stieg mit dem Alter von 6,7% (21-30 J), über 16,7 % (41-50J) auf 50% (>60 J). Ein Ergebnis der Gruppe III war ebenfalls bei den älteren Patientinnen anteilmäßig häufiger vertreten. Eine V-Zytologie wurde jeweils einmalig in den Altersgruppen 21-30, 31-40 und 41-50 Jahre gefunden.

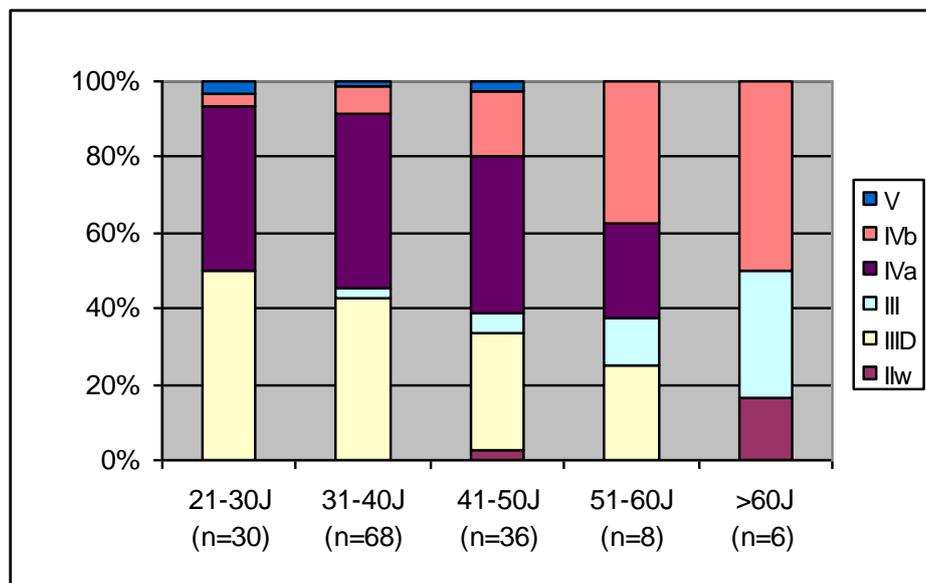


Abb. 22: Verteilung der höchsten Zytologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Altersklasse (n=148)

Den 21 negativen Konisationsbefunden war in 57,1% ein Befund der Gruppe IIID, in 14,3% eine III-Zytologie und in 23,8% ein IVa-Befund als höchstes Zytologieergebnis vorausgegangen (Abb. 23). Von 46 Histologien \leq CIN1 hatten 73,9% vorher eine Zytologie \leq IIID/III als *schwerwiegendsten* Befund (80,4% mit \leq IIID/III als *aktuellsten* Befund). In 68,6% von 102 Fällen \geq CIN2 war zuvor eine Zytologie \geq IVa als höchstes Ergebnis festgestellt worden (58,8% mit \geq IVa als *aktuellstes* Ergebnis). Bei allen Karzinompatientinnen und bei 70,3% der Frauen mit einer CIN3 hatte zuvor mindestens ein IVa-Befund vorgelegen.

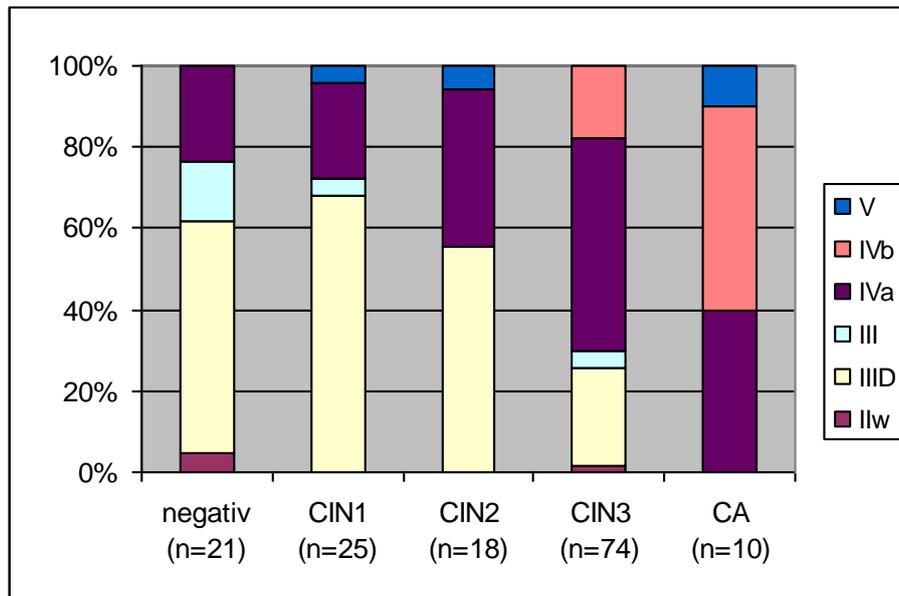


Abb. 23: Verteilung der höchsten Zytologie- und Konisationsbefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=148)

Von 57 Patientinnen mit einer Zytologie der Gruppe IIID fiel bei 21,1% der Konisationsbefund negativ aus. Bei 29,8% wurde eine CIN1, bei 17,5% eine CIN2 und bei 31,6% eine CIN3 diagnostiziert (Tab. 16). Nach IVa-Zytologie lag in 8,2% eine negative Histologie, in 9,8% eine CIN1, in 11,5% eine CIN2, in 63,9% eine CIN3 und in 6,6% ein Karzinom vor. Die weite Übereinstimmung von höchstem Zytologiebefund und Konisationsergebnis nach Ausschluss der 7 III-Befunde lag insgesamt bei 69,5% (Tab. 17), und fiel somit höher aus als die Übereinstimmung von *aktuellster* Zytologie und Histologie mit 65,4% (Tab. 50, S.126).

Tab. 16: Verteilung der höchsten Zytologiebefunde und der Konisationsresultate des Konisations-basierten Kollektivs

	IIw	IIID	III	IVa	IVb	V	Gesamt
negativ	1 50,0%	12 21,1%	3 42,9%	5 8,2%	0	0	21 14,2%
CIN1	0	17 29,8%	1 14,3%	6 9,8%	0	1 33,3%	25 16,9%
CIN2	0	10 17,5%	0	7 11,5%	0	1 33,3%	18 12,2%
CIN3	1 50,0%	18 31,6%	3 42,9%	39 63,9%	13 27,2%	0	74 50,0%
CA	0	0	0	4 6,6%	5 27,8%	1 33,3%	10 6,8%
Gesamt	2 100%	57 100%	7 100%	61 100%	18 100%	3 100%	148 100%

Tab. 17: Weite Übereinstimmung von höchstem Zytologiebefund und Konisationsresultat im Konisations-basierten Kollektiv

weite Übereinstimmung	Höchste Zytologie					Gesamt
	I/II/IIw	IID	IVa	IVb	V	
Zytologie < Histologie	1 50,0%	18 31,6%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	19 13,5%
Zytologie = Histologie	1 50,0%	27 47,4%	50 82,0%	18 100,0%	2 66,7%	98 69,5%
Zytologie > Histologie	0 0,0%	12 21,1%	11 18,0%	0 0,0%	1 33,3%	24 17,0%
Gesamt	2 100,0%	57 100,0%	61 100,0%	18 100,0%	3 100,0%	141 100,0%

Die Zytologie schätzte die Diagnose in 13,5% niedriger ein als die Histologie. Unter den Befundgruppen IID, IVa und IVb nahm die weite Übereinstimmung mit Schweregrad des Zytologieresultates zu. Die IID-Zytologien sagten in 47,4% (95% KI 34,0-61,0%), die IVa- in 82,0% (95% KI 70,0-90,6%) und die IVb-Zytologien in 100% (95% KI 81,5-100%) die Diagnose richtig voraus. Der Unterschied zwischen Gruppe IID und IVa und zwischen IID und IVb war jeweils auf einem Niveau von 0,000 zweiseitig signifikant ($p < 0,001$). Bei Anwendung der strengen Definition betrug die Übereinstimmung der Befundgruppe IVa noch 63,9% (95% KI 50,6-75,8%), während die Werte für die Gruppen IID und IVb konstant blieben (Tab. 48, S.125). Der Unterschied fiel hier nicht statistisch signifikant aus.

Der Altersmedian lag in der Gruppe der Übereinstimmungen geringfügig höher (36J) als bei den Patientinnen mit unterschiedlicher Zytologie und Histologie (34J bzw. 35J). Die Unterschiede waren jeweils nicht statistisch signifikant (Abb. 24).

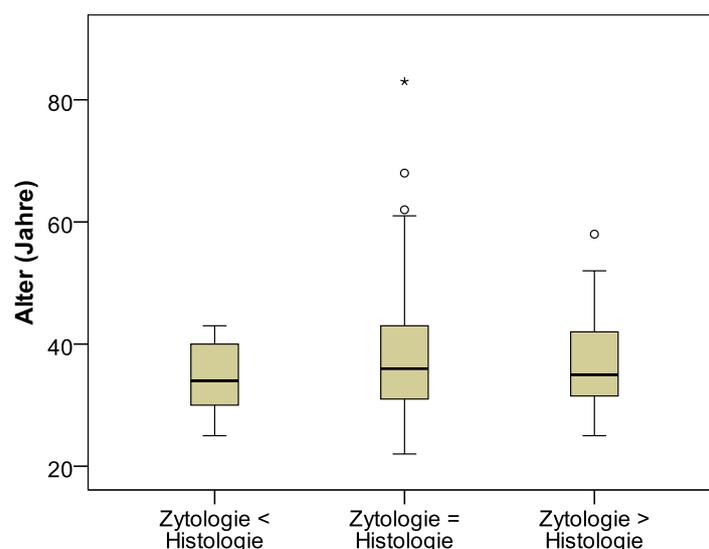


Abb. 24: Übereinstimmung von Zytologie und Histologie im Konisations-basierten Kollektiv in Abhängigkeit vom Alter

3.3.4 Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Konisationsbefunden

Nach weiter Übereinstimmungsdefinition hatte die Zytologie die Diagnose bei 19 von 141 Patientinnen (13,5%) niedriger eingeschätzt als die Konushistologie (7 III-Befunde vom Vergleich ausgeschlossen). In einem Fall ergab sich nach einer IIw-Zytologie, in 18 weiteren Fällen nach einem IIID-Befund eine CIN3. Nach strenger Definition wurden auch die 4 Karzinome nach IVa-Befund als Diskrepanz gewertet (Abb. 25).

In 24 Fällen (17,0%) fiel der Zytologiebefund nach weiter Übereinstimmungsdefinition höher aus als die resultierende Histologie. Nach strenger Definition waren es 32 Fälle (22,7%).

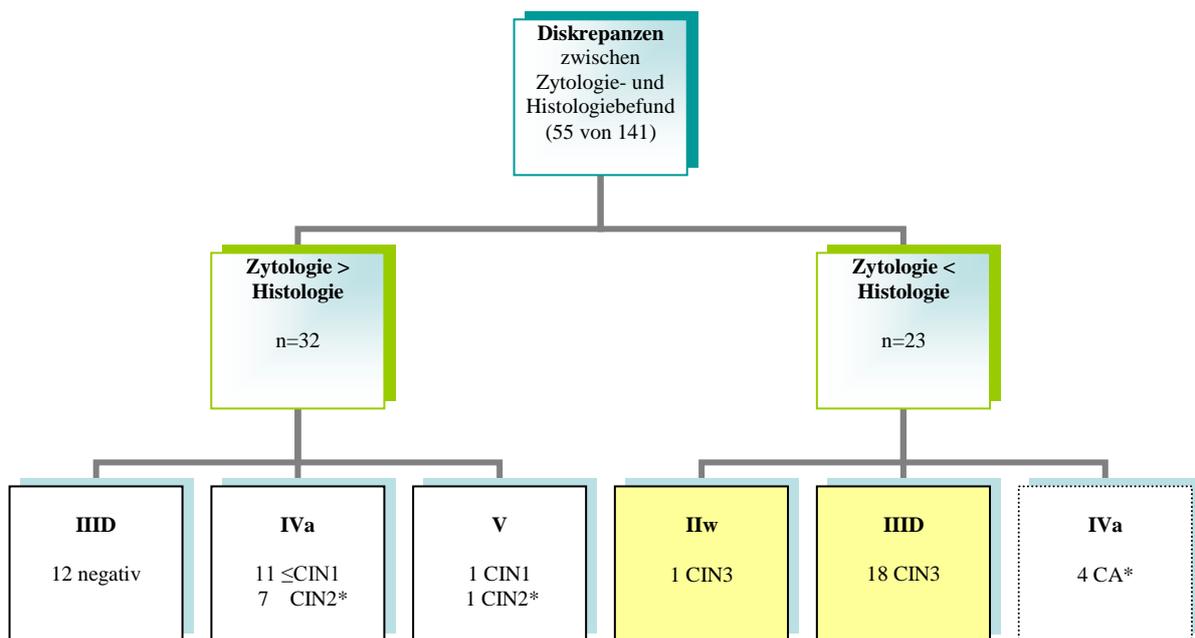


Abb. 25: Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Histologiebefunden des Konisations-basierten Kollektivs

***zählt nur nach strenger Übereinstimmungsdefinition als Diskrepanz**

Insgesamt ergaben 14,2% der 148 Konisationen eine negative Histologie und 16,9% eine CIN1. Bei 5 dieser 46 Patientinnen (10,9%) wurde die Konisationsindikation durch ein positives Biopsieresultat gestützt (jeweils CIN3). Dies traf auch auf die Patientin mit V-Zytologie zu, deren Konisationsbefund eine CIN1 ergab. In weiteren 9 Fällen bestand die Konisationsindikation in einem IVa-Befund, wobei in zwei dieser Fälle ein niedrigerer Zytologiebefund zeitlich zwischen der IVa-Zytologie und der Konisation lag. In 73,9% der 46 \leq CIN1-Diagnosen gingen der Operation maximal IIw-, IIID- oder III-Zytologien voraus (Abb. 26). In diesen Fällen wurde die Konisationsindikation durch die Anamnese bzw. durch die klinischen Befunde gestützt. Die Patientin mit Pap IIw erhielt die Konisation aufgrund einer seit einem Jahr persistierenden Leukoplakie der Zervix. Eine andere hatte postmenopausale Blutungen. Vier Patientinnen waren Z.n. höhergradigen zervikalen Neoplasien, welche in der Vergangen-

heit teilweise nicht sicher im Gesunden entfernt worden waren. In weiteren 2 Fällen war auswärts die Diagnose eines Carcinoma in situ bzw. eines Karzinoms gestellt worden, wobei die Art der Diagnosesicherung nicht dokumentiert worden war. Eine weitere Konisation erfolgte nach einem Zytologieverlauf IIw-II-IIID und negativem HPV-Test auf eindringlichen Patientenwunsch. Eine positive Familienanamnese für Zervixkarzinom war bei zwei weiteren Patientinnen der Grund für eine großzügige Stellung der Konisationsindikation.

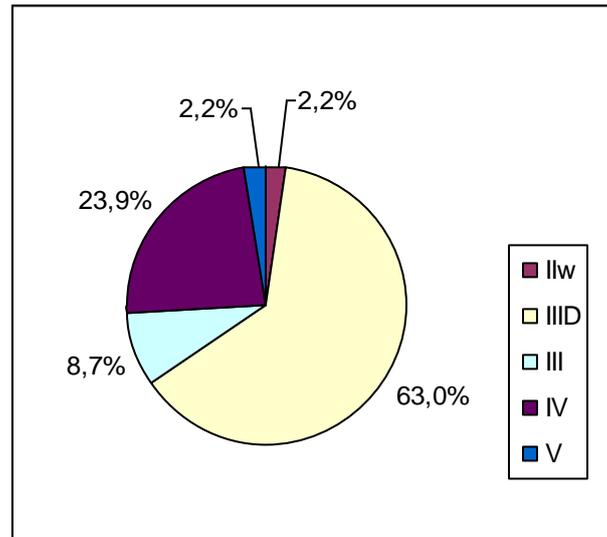


Abb. 26: $\leq\text{CIN1}$ - Diagnosen vorausgehende Zytologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=46)

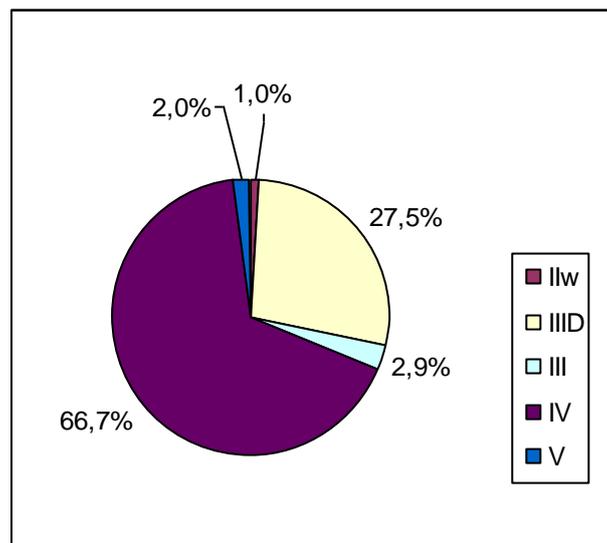


Abb. 27: $\geq\text{CIN2}$ -Diagnosen vorausgehende Zytologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=102)

3.3.5 HPV-Status versus Zytologie- und Konisationsbefunde

Bei 52,7% der 148 Patientinnen lag neben dem Zytologie- auch ein HPV-Befund vor, der in den 6 Monaten (+/- 1 Monat) vor der Konisation abgenommen worden war. Von diesen 78 bekannten Befunden waren 83,3% high risk positiv (hr+), während der Rest keinen HPV-DNA-Nachweis von Hochrisiko-HP-Viren zeigte (low risk positiv oder negativ). Der Altersmedian der hr-positiven und -negativen Patientinnen lag bei 35 und 34 Jahren. Die Patientinnen ohne vorliegenden HPV-Befund waren im Durchschnitt älter (Altersmedian 42J). Mit zunehmendem Alter sank die Rate an hr+-Patientinnen (Abb. 28). Bei keiner der 14 Frauen ≥ 50 Jahre war ein hr+ HPV-Befund dokumentiert. Der Anteil der Patientinnen mit negativem oder unbekanntem HPV-Status nahm mit dem Alter von 3,3% bzw. 43,3% % bei den 21-30 Jährigen bis auf 16,7% bzw. 83,3% bei den >60 Jährigen zu.

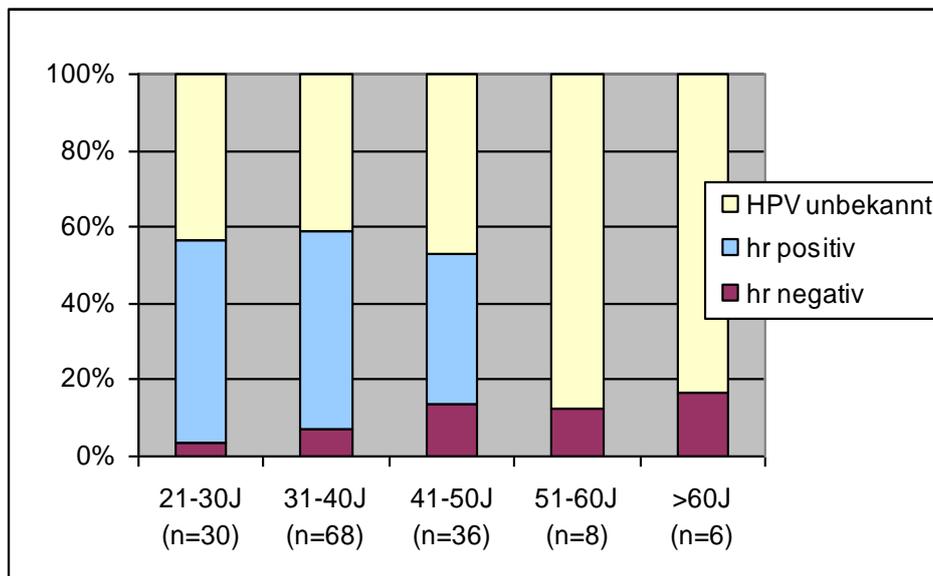


Abb. 28: Verteilung der HPV-Befunde des Konisations-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Altersklasse (n=148)

Der Anteil an Patientinnen mit unbekanntem HPV-Status war bei einer negativen Histologie oder bei CIN1 höher als bei CIN2 oder CIN3. Am höchsten war er bei den Karzinompatientinnen mit 80,0% (Tab. 18, Abb. 29). Von 13 hr-negativen Fällen ergaben 8 einen Befund \leq CIN1. Umgekehrt ging 6 der 11 negativen Histologien mit bekanntem HPV-Status ein negativer HPV-Befund voraus. Bei 3 hr-negativen Patientinnen konnte eine CIN3 und bei jeweils einer Patientin ein invasives Karzinom und eine CIN2 nachgewiesen werden (Tab. 18). Definierte man alle Histologien \geq CIN2 als positiv, so ergab sich für den HPV-Test eine falsch-negativ Rate von 38,5% (5 von 13 hr-neg.). Ein Histologiebefund \geq CIN2 lag außerdem in 76,9% der 65 hr-positiven Fälle und in 67,1% der 70 Fälle ohne HPV-Status vor.

Tab. 18: Verteilung der HPV- und Konisationsbefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=148)

	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt
High risk negativ	6 28,6%	2 8,0%	1 5,6%	3 4,1%	1 10,0%	13 8,8%
High risk positiv	5 23,8%	10 40,0%	11 61,1%	38 51,4%	1 10,0%	65 43,9%
HPV unbekannt	10 47,6%	13 52,0%	6 33,3%	33 44,6%	8 80,0%	70 47,3%
Gesamt	21 100%	25 100%	18 100%	74 100%	10 100%	148 100%

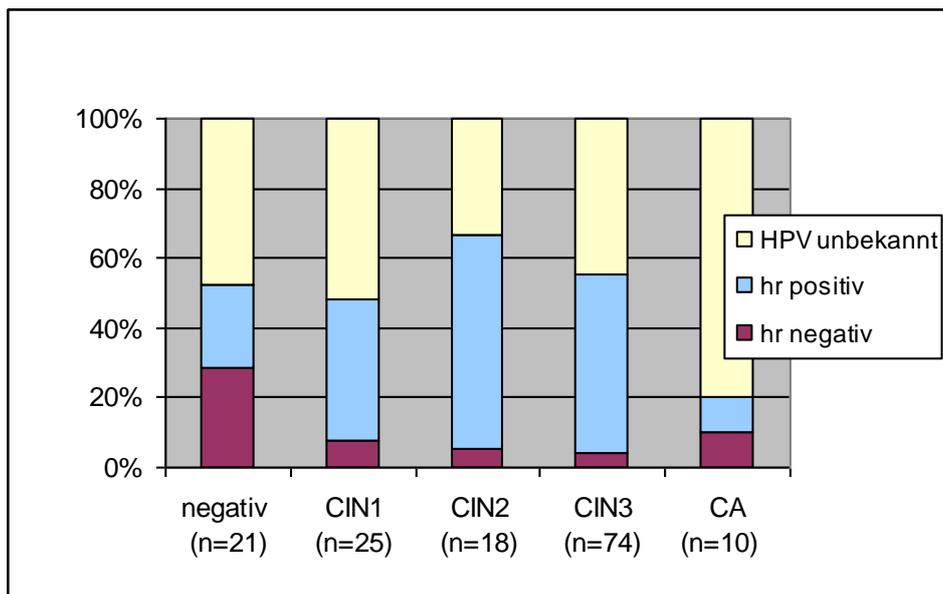


Abb. 29: Verteilung der HPV- und Konisationsbefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=148)

Die Konisationsindikation wurde in 5 von 13 hr-negativen Fällen aufgrund einer Zytologie \geq IVa gestellt (Tab. 19). Bei 2 weiteren hr-negativen Patientinnen stützte sie sich neben wiederholt dokumentierten IIID-Befunden zusätzlich auf positive Biopsieergebnisse. Eine hr-negative IIID-Patientin unterzog sich auf eigenen dringenden Wunsch der Konisation. Von 4 weiteren Frauen mit wiederholten IIID-Zytologien und einer Patientin mit III-Befund lagen keine genaueren Angaben zur Konisationsindikation vor.

Bei 40,2% der Zytologien \geq IVa war der HPV-Status bekannt und in 84,8% positiv. Bei Patientinnen mit einem maximalen Ergebnis der Gruppen III/IIID war in 71,9% ein HPV-Befund dokumentiert, welcher in 82,9% positiv ausfiel (Tab. 19).

Tab. 19: Verteilung der HPV- und der höchsten Zytologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=148)

	IIw	IID	III	IVa	IVb	V	Gesamt
High risk negativ	0	7 12,3%	1 14,3%	4 6,6%	1 5,6%	0	13 8,8%
High risk positiv	1 50,0%	34 59,6%	2 28,6%	20 32,8%	7 38,9%	1 33,3%	65 43,9%
HPV unbekannt	1 50,0%	16 28,1%	4 57,1%	37 60,7%	10 55,6%	2 66,7%	70 47,3%
Gesamt	2 100%	57 100%	7 100%	61 100%	18 100%	3 100%	148 100%

Tab. 20: HPV-Status und Zytologie vs. Konisationsbefund des Konisations-basierten Kollektivs

		negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt
I/II/IIw	hr neg						0
	hr pos				1		1
	Ø HPV	1					1
IID	hr neg	3	2	1	1		7
	hr pos	4	8	7	15		34
	Ø HPV	5	7	2	2		16
III	hr neg	1					1
	hr pos				2		2
	Ø HPV	2	1		1		4
IVa	hr neg	2			2		4
	hr pos	1	2	3	14		20
	Ø HPV	2	4	4	23	4	37
IVb	hr neg					1	1
	hr pos				6	1	7
	Ø HPV				7	3	10
V	hr neg						0
	hr pos			1			1
	Ø HPV		1			1	2
Gesamt		21	25	18	74	10	

In allen 5 Fällen, in denen die Konisation eine positive Histologie ergab, nachdem zuvor keine hr-HPV-DNA nachgewiesen worden war, war der Zytologieabstrich auffällig gewesen (siehe gelbe Markierungen in Tab. 20). Das HPV-negative Karzinom wurde durch die Zytologie mit einem Befund der Gruppe IVb richtig erkannt. Den gleichen Zytologiebefund hatte auch das zweite Karzinom, dessen HPV-Status bekannt und der in diesem Fall positiv war. Die 8 Karzinome ohne HPV-Befund hatten ebenfalls alle mindestens eine IVa-Zytologie. Bei der Patientin mit IIw-Zytologie und unbekanntem HPV-Status wurde eine Konisation durchgeführt, da seit einem Jahr eine Leukoplakie vorgelegen hatte. Histologisch konnte keine intraepithelialen Neoplasie nachweisen werden.

Die Kombination IIID-Zytologie und hr-positiv führte in 15 von 34 Fällen (44,1%) zu einer CIN3 bzw. in 22 Fällen (64,7%) mindestens zu einer CIN2 als Konisationsresultat. Bei den 7 hr-negativen IIID-Zytologien lag in 2 Fällen (28,6%) eine Histologie \geq CIN2 vor (Abb. 30).

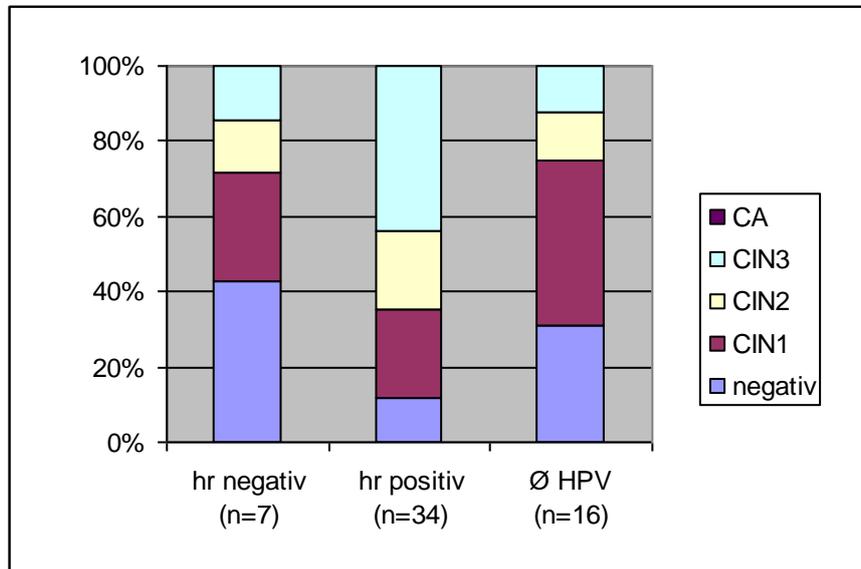


Abb. 30: Histologie- und HPV-Befunde von Patientinnen mit einer Zytologie der Gruppe IIID (n=57)

Die Befundkonstellationen der 74 CIN3-Diagnosen sind in Abb. 31 dargestellt. Am häufigsten lag eine IV-Zytologie (a und b zusammengefasst) ohne HPV-Befund vor (40,5%). In 27,0% ging ein hr-positiver IV-Befund und in 20,3% ein hr-positiver IIID-Befund voraus. Unabhängig vom HPV-Status hatten 70,3% der CIN3 zuvor mindestens einen IVa- und 24,3% einen IIID-Befund als höchste Zytologie.

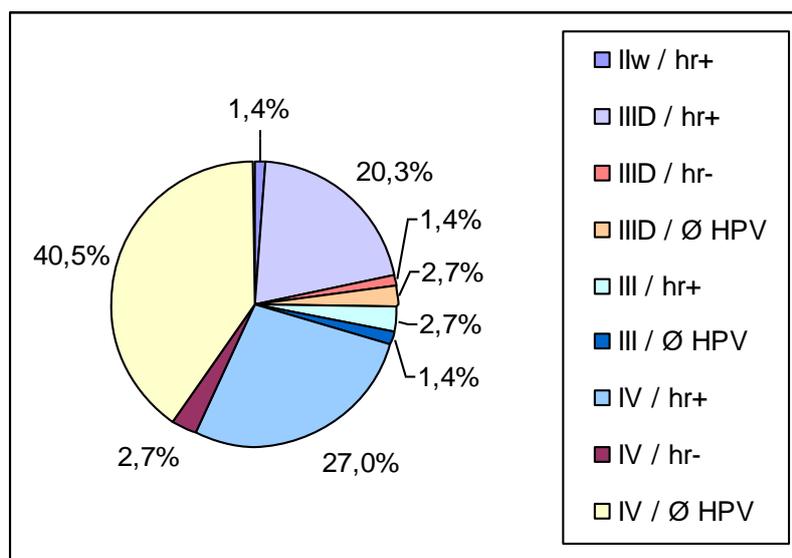


Abb. 31: Vorausgehende Zytologie- und HPV-Befunde von Patientinnen mit CIN3 (n=74)

3.3.6 Biopsieresultate versus Zytologie- und Konisationsbefunde

Bei 34 der 148 Patientinnen (23,0%) lag neben der Konushistologie auch das Ergebnis einer Biopsie vor, die dem Eingriff voraus gegangen war. In 17,6% war das PE-Resultat negativ, in 14,4% ergab sich eine CIN1, in 5,9% eine CIN2 und in 58,8% eine CIN3 (Abb. 32).

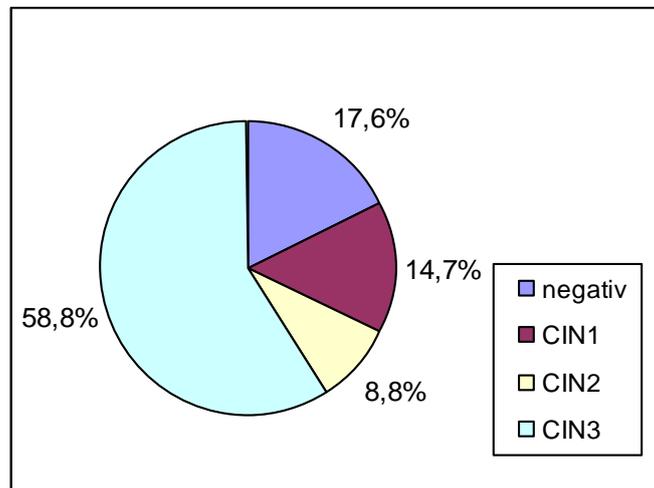


Abb. 32: Verteilung der Biopsiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=34)

Von insgesamt 11 Histologien \leq CIN1 hatten 54,5% vorher maximal einen Befund der Gruppe IIID/III als schwerwiegendsten Zytologiebefund. In den Fällen \geq CIN2 war in 60,9% zuvor mindestens eine IVa-Zytologie als höchstes Ergebnis festgestellt worden (Tab. 21).

Tab. 21: Verteilung der höchsten Zytologiebefunde und der Biopsieresultate des Konisations-basierten Kollektivs

	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	Gesamt
IIID	1	3	2	6	12 35,3%
III	2	0	0	1	3 8,8%
IVa	3	0	1	8	12 35,3%
IVb	0	1	0	3	4 11,8%
V	0	1	0	2	3 8,8%
Gesamt	6 17,6%	5 14,7%	3 8,8%	20 58,8%	34 100%

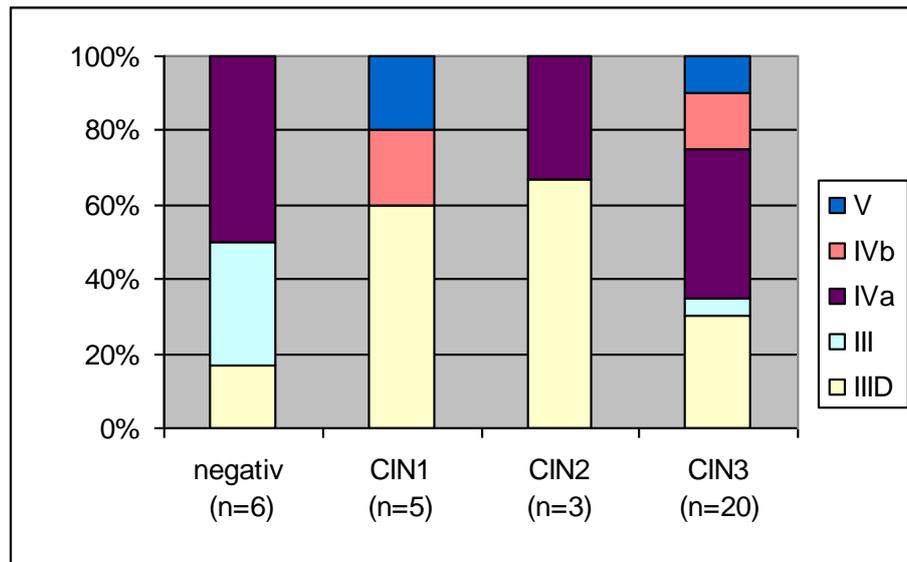


Abb. 33: Verteilung der Zytologie- und Biopsiefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=34)

Unabhängig vom Zytologiebefund waren 32 von 34 Biopsien in den 6 Monaten (+/- 1 Monat) vor der Konisation vorgenommen worden, was einen Vergleich der histologischen Ergebnisse ermöglichte. Die Konushistologie konnte in 18 Fällen (56,3%) das PE-Ergebnis bestätigen (Tab. 22). In 25% aller Probeexzisionen kam die Konisation zu einem höhergradigen Ergebnis als die Biopsie. Drei von 14 CIN3-Fällen wurden in der PE nur als \leq CIN1 eingestuft. Fünf von 21 durch die Biopsie entdeckte CIN3 ergaben in der Konisation ein invasives Karzinom. In 6 Fällen (18,8%) war das PE-Ergebnis schwerwiegender als der Konisationsbefund. Bei 5 Patientinnen wurde per Biopsie eine CIN3 diagnostiziert, welche durch die Konisation jeweils nicht als solche bestätigt werden konnte (negativ oder CIN1). Bei einer Patientin, deren PE eine CIN1 ergeben hatte, war der Konisationsbefund negativ.

Tab. 22: Korrelation von Biopsie- und Konushistologie des Konisations-basierten Kollektivs: 32 von 34 Biopsien waren 6 Monate (+/- 1 Monat) vor der Konisation durchgeführt worden

		Biopsie					Gesamt
		negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	
Konisation	negativ	3	1	0	1	0	5 15,6%
	CIN1	0	1	0	4	0	5 15,6%
	CIN2	0	0	3	0	0	3 9,4%
	CIN3	2	1	0	11	0	14 43,8%
	CA	0	0	0	5	0	5 15,6%
	Gesamt	5 15,6%	3 9,4%	3 9,4%	21 65,6%	0 0%	32 100%

Die weite Übereinstimmung von Zytologie und PE-Befund nach Ausschluss der III-Zytologien (3 von 32) betrug insgesamt 62,0% (18 von 29). Zu einer „Über-,“ bzw. „Unterbewertung“ durch die Zytologie kam es jeweils in 17,2% und 20,7%, wenn die histologische Diagnose als korrekt angenommen wurde. Beim Vergleich der Zytologie- und Konisationsbefunde derselben 32 Patientinnen ergab sich die gleiche Anzahl an Übereinstimmungen (Tab. 23).

**Tab. 23: Weite Übereinstimmung von Zytologie und Histologie;
Biopsie versus Konisation im Konisations-basierten Kollektiv**

Weite Übereinstimmung: PE versus Konisation	Zytologie < PE-Befund	Zytologie = PE-Befund	Zytologie > PE-Befund	Gesamt
Zytologie < Konisationsbefund	4 80,0%	1 20,0%	0	5 100,0%
Zytologie = Konisationsbefund	2 11,1%	13 72,2%	3 16,7%	18 100,0%
Zytologie > Konisationsbefund	0	4 66,7%	2 33,3%	6 100,0%
Gesamt	6 20,7%	18 62,1%	5 17,2%	29 100,0%

Bei 13 von 29 Patientinnen (44,8%) waren die Zytologiebefunde nach weiter Übereinstimmungsdefinition sowohl mit den PE- als auch mit den Konisationsergebnissen vereinbar. Von 18 Fällen, in denen Zytologie- und Konisationsbefund zum selben Ergebnis kamen, lag bei der Biopsie in 3 Fällen ein niedrigerer und in 2 Fällen einen höherer Histologiebefund vor. In 3 von 5 Fällen, in denen die PE ein niedrigeres Ergebnis erbrachte, als die Zytologie vorhergesagt hatte, konnte die Histologie der Konisation den Zytologiebefund im Nachhinein bestätigen. In den restlichen 2 Fällen ergab auch das Konisationsergebnis einen niedrigeren Histologiebefund als durch das Resultat der Zytologie zu erwarten war.

In 4 von 6 Fällen, in denen die Biopsie eine ernstere Läsion fand als durch die Zytologie vorhergesagt, kam die Konisation zum selben histologischen Ergebnis.

3.3.7 Abgleich von Zytologiebefunden unterschiedlicher Institute

Bei 147 der 148 Patientinnen konnte festgestellt werden, in welcher Einrichtung die *aktuellste* Zytologie vor der Konisation abgenommen worden war. Achtundneunzig Frauen (66,7%) hatten den Abstrich in der Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München (TUM) erhalten, welcher im pathologischen Institut der TU-München ausgewertet wurde. Die restlichen 49 Zytologieergebnisse stammten von anderen Kliniken oder niedergelassenen

Gynäkologen (auswärts). Diese Zahlen resultieren aus der Tatsache, dass in der Technischen Universität München seit einigen Jahren bei von außerhalb überwiesenen Patientinnen mit dem aktuellsten Abstrich-Ergebnis vor mehr als 2-4 Wochen ein Kontrollabstrich abgenommen wird, bevor die Konisation im Hause erfolgt.

Das *höchste* Abstrichergebnis der 6 Monate vor der Konisation stammte dagegen nur in 43 Fällen (29,3%) aus der TUM und in 72 Fällen (49,0%) von einem auswärtigen Gynäkologen (Abb. 34). In 32 Fällen (21,8%) waren beide zu demselben maximalen Zytologiebefund gekommen.

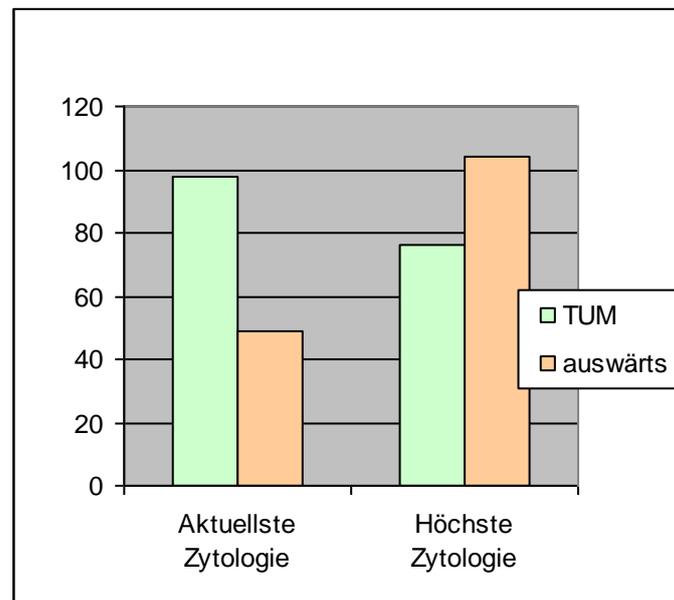


Abb. 34: Institut, in welchem die aktuellsten und höchsten Zytologien des Konisations-basierten Kollektivs jeweils abgenommen wurden

Ein direkter Vergleich der einzelnen Abstrichergebnisse der TUM und von außerhalb, die maximal 6 Monate (+/- 1 Monat) auseinander liegen durften, war bei 44,6% der 148 Patientinnen möglich. Bei 31 Frauen lagen nur Befunde der TUM, bei 48 nur Befunde von auswärts vor. Bei weiteren 3 war der zeitliche Abstand zwischen den Ergebnissen zu groß. Von 66 vergleichbaren Zytologieresultaten stimmten 54,5% überein, nachdem die Abstrichergebnisse in die Gruppen I/II/IIw, IIID, III und \geq IVa zusammengefasst worden waren. In 25,8% wurde der Befund auswärts und in 6,1% in der TUM als schwerwiegender eingestuft (Abb. 35). In 13,6% wurde von einer Seite ein III befundet.

Der aktuellere Abstrich stammte in der Regel aus der TUM. 53,3% der 30 Patientinnen, deren Abstrich auswärts eine IIID-Zytologie ergeben hatte, hatten auch nach einem Abstrich in der TUM ein Ergebnis der Gruppe IIID (Tab. 24). 56,7% der auswärtigen Befunde \geq IVa wurden durch das Zytologieresultat aus der TUM bestätigt.

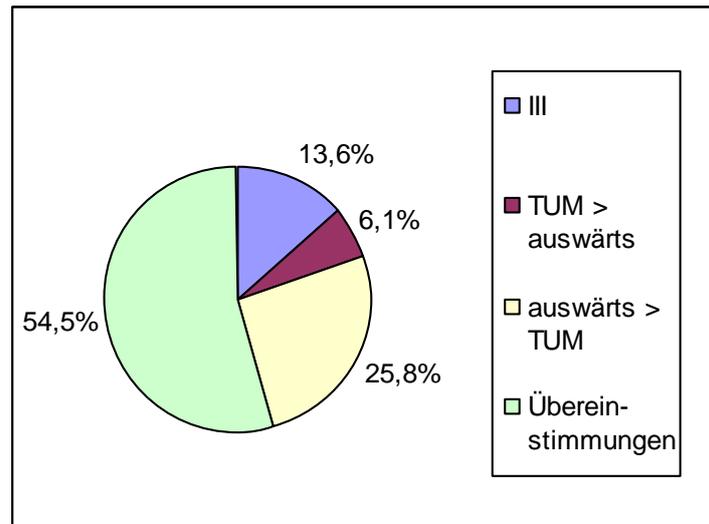


Abb. 35: Vergleich des Befundschweregrades von Zytologien unterschiedlicher Institute: TUM (Technische Universität München) vs. andere Institute (auswärts) (n=66)

Tab. 24: Vergleich von Zytologien unterschiedlicher Institute (Konisations-basiertes Kollektiv)

		Auswärts entnommene Zytologien				
		I/II/IIw	IID	III	≥IVa	Gesamt
Zytologien der TUM	I/II/IIw	1	8	1	6	16
	IID	0	16	1	3	20
	III	1	2	2	4	9
	≥IVa	0	4	0	17	21
	Gesamt	2	30	4	30	66

Bei 5 von 10 Karzinomen konnten die vorausgehenden Zytologien verglichen werden und stimmten bei Zusammenfassung der Gruppen IVa und b in 4 Fällen überein. Der fünfte Fall war auswärts mit einem IIw und in der TUM mit einem III befundet worden. War eine CIN3 das Ergebnis der Konisation, gingen dieser in 45,5% der 33 vergleichbaren Fälle zwei übereinstimmende Zytologien voraus. In 30,3% wurde die Zytologie auswärts höher eingestuft als in der TUM und in 15,2% war von einer Seite ein III das Ergebnis (Abb. 36). Bei einer CIN2, einer CIN1 und einer negativen Histologie lag die Übereinstimmung bei 42,9% (3 von 7), 41,7% (5 von 12) bzw. 100% (9 von 9).

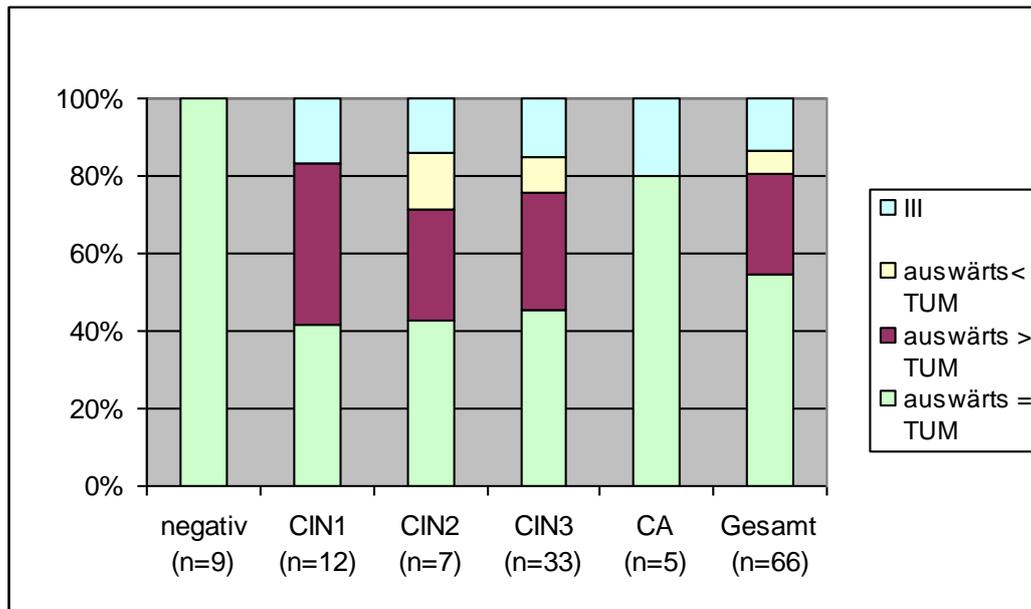


Abb. 36: Übereinstimmung von Zytologien unterschiedlicher Institute in Abhängigkeit von der Histologie (n=66) (TUM: Technische Universität München vs. auswärts)

Bei 6 Patientinnen war auswärts ein Befund der Gruppe IVa erteilt worden, während in der Technischen Universität München in jeweils 3 Fällen eine IIw- und eine I/II-Zytologie das Ergebnis war. Die Histologie ergab in 4 Fällen eine CIN3 und in jeweils einem Fall eine CIN1 und CIN2. Bei genauerer Betrachtung folgten die Abstriche in der TUM bei fast allen betroffenen Patientinnen in kurzen Abständen (2-5 Wochen bzw. 1-2 Monate) auf die auswärtige Zytologie. Nur bei einer Patientin war das empfohlene Intervall von 3 Monaten eingehalten worden. Um den Einfluss des Abstrichintervalls auf die Vergleichbarkeit zu untersuchen, wurde der Versuch unternommen, dieses genauer zu differenzieren. Der genaue Tag der Abstrichentnahme war nur bei einem Teil der Patientinnen angegeben. Oft war nur das Datum des Befundausganges oder der Monat der Entnahme dokumentiert, sodass die weiteren Berechnungen diesbezüglich im Sinne von Näherungswerten zu sehen sind. Von den 66 vergleichbaren Abstrichpaaren waren 9 innerhalb von ca. 1-4 Wochen, 31 innerhalb von ca. 4-9 Wochen und 21 innerhalb von ca. 2-7 Monaten abgenommen worden. Bei 5 Zytologiebefundpaaren war das genauere Intervall unbekannt. Der Anteil an Übereinstimmungen der Zytologiepaare lag in der Intervallgruppe 2-7 Monate mit 61,9% etwas höher als in den beiden anderen Gruppen mit 55,6% (1-4 Wochen) und 54,8% (4-9 Wochen). Lagen nur 1-4 Wochen zwischen den Zervixabstrichen, entsprach der auswärtig abgenommene Abstrich in 33,3% einer höheren Befundgruppe als die nach kurzer Zeit folgende Zytologie in der Technischen Universität München. Bei längeren Abstrichintervallen war dies in 22,6% bzw. 23,8% der Fall.

Die Übereinstimmung von *Zytologie und Histologie* nach Abzug der III-Zytologien betrug bei den auswärts abgenommenen Abstrichen 61,3% (38 von 62). Bei den in der TUM erfolgten Zytologien kam es in 54,4% (31 von 57) zu einer Übereinstimmung. Die TUM-Zytologie-Befunde stuften die Diagnose verglichen mit der resultierenden Histologie häufiger niedriger ein (31,6% bzw. 18 von 57) als die auswärtigen Befunde (21,0% bzw. 13 von 62) und hatten auch öfter die Gruppe III als Resultat (15,8% versus 6,5%).

3.3.8 Konisationen in der Schwangerschaft oder unter Immunsuppression

Vier Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Konisation schwanger (Tab. 25). In 3 Fällen ergab die Konisation mindestens eine CIN3 (2x CIN3; 1x CA). Zwei Patientinnen hatten trotz des Eingriffes eine zeitgerechte Entbindung (≥ 37 . SSW). Bei einer Patientin wurde zeitgleich mit einer sekundären Sectio in der 33+5 SSW nach vorzeitigem Blasensprung eine pelvine Lymphadnektomie durchgeführt, nachdem die Histologie der Konisation ein mikro-invasives Karzinom ergeben hatte, das lokal im Gesunden entfernt und damit lokal ausreichend therapiert worden war, jedoch eine Lymphangiosis aufwies. Für die vierte Patientin, deren Konisationsergebnis einer CIN1 entsprach, waren keine Daten zur Entbindung eruierbar, diese Patientin hatte vor der Konisation keine Biopsie zur histologischen Sicherung erhalten.

Tab. 25: Zum Zeitpunkt der Konisation schwangere Patientinnen des Konisations-basierten Kollektivs; Histologieergebnisse und Schwangerschaftsoutcome

Patientin	Alter bei Konisation	Konisations-indikation	Zeitpunkt der Konisation	Konisations-befund	Anmerkung
118000	28 Jahre	IID/hr pos + CIN2-3 (PE)	14.SSW + Cerclage	CIN3	Zeitgerechte Entbindung
081000	35 Jahre	Cis (PE); kein Zytologiebefund vorliegend	15.SSW	CIN3	Zeitgerechte Entbindung (von übrigen Analysen ausgeschlossen, da kein Zytologiebefund vorliegend)
126000	28 Jahre	IVa + CAis (PE)	22.SSW	Mikro-invasives CA, Lymphangiosis	Sekundäre Sectio + pelvine Lymphadnektomie in 33+5 SSW bei vorzeitigem Blasensprung
119000	31 Jahre	IVa (auswärts). bzw. IIw (TUM); hr pos.	29.SSW + Cerclage	CIN1	Keine Daten zur Entbindung

Neun konisierte Patientinnen standen unter Immunsuppression. Drei von 4 Patientinnen unter Cortisontherapie hatten nach einer Zytologie der Gruppe IVa bzw. IVb als Konisationsbefund eine CIN2 oder CIN3, ebenso eine Patientin mit HIV und eine weitere unter Chemotherapie (Tab. 26). Die Histologie der vierten Cortisonpatientin war negativ, allerdings hatte sie bereits in der Vergangenheit zwei Konisationen erhalten (CIN2-3 bzw. negativ). Der dritte Eingriff bei dieser Patientin wurde bei erneut wiederholt nachgewiesener IIID-Zytologie durchgeführt. Bei einer Frau mit einem B-Non-Hodgkin-Lymphom und einer weiteren mit Mamma-Ca unter Strahlentherapie ergab die Histologie jeweils einen negativen Befund bzw. eine CIN1. In beiden Fällen war die letzte Zytologie ein Befund der Gruppe IIID gewesen und es lagen weder HPV-, noch PE-Befunde vor. Bei einer Patientin nach Nierentransplantation mit ebenfalls rezidivierenden IIID-Zytologien und zusätzlicher HPV high-risk Positivität sowie einer CIN3 als Biopsieergebnis ergab die Konisation ebenfalls eine CIN3.

Tab. 26: Zytologie- und Histologiebefunde von Patientinnen des Konisations-basierten Kollektivs mit eventueller Immunschwäche

Patientin	Alter bei Konisation	Immunsuppression bzw. Grunderkrankung	Konisationsindikation	HPV	PE	Konisationsbefund
000010000	51 Jahre	Cortison bei rheumat. Arthritis	IVa			CIN3
000025000	46 Jahre	Cortison bei rheumat. Arthritis	IIID-IVa			CIN2
000130000	30 Jahre	Cortison bei MS	IVa	positiv	CIN3	CIN3
000029035	47 Jahre	Cortison bei Hypophysenadenom	Rez. IIID bei Z.n. Konisation (CIN2-3) + Rekonisation (negativ)			negativ
000071000	39 Jahre	HIV-Infektion	IVa			CIN3
000014000	51 Jahre	Chemotherapie bei Mamma-Ca	IVb			CIN3
000013000	52 Jahre	B-NHL	Rez. IIID			negativ
000007000	60 Jahre	Strahlentherapie bei Mamma-Ca	Rez. IIID			CIN1
000137000	26 Jahre	Z.n. Nierentransplantation unter immunsuppressiver Therapie	Rez. IIID	positiv	CIN3	CIN3

4. Diskussion

4.1. Diskussion von Material und Methodik

4.1.1 Patientinnenkollektive

Die Zytologie, die HPV-Diagnostik und die Kolposkopie sind wichtige Bestandteile der Früherkennung und Nachsorge des Zervixkarzinoms und von dessen Vorstufen. Insbesondere die Zytologie hat seit Einführung des Vorsorgeprogrammes in den teilnehmenden Ländern zu einer Reduktion der Mortalität durch Zervixkarzinom um bis zu ca. zwei Drittel geführt. Das Robert-Koch Institut berichtet von einer Abnahme der altersstandardisierten Mortalität um ca. 60% zwischen 1980 und 2004. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate habe im selben Zeitraum um ca. 40% abgenommen (Robert Koch Institut 2011). Dies widerspricht anderen Quellen, welche von einer konstanten Inzidenz seit 1980 ausgehen (Mittendorf et al. 2007), was zu Kritik an den vorhandenen Methoden der Früherkennung führte. Die Folge waren zahlreiche Studien über die Effektivität der Zytologie und mögliche alternative Untersuchungsstrategien. Im Rahmen eines Health Technology Assessment wurden unter anderem mehrere Studien zum Vergleich von Zytologie und HPV-Diagnostik in der Vorsorge analysiert, die teilweise prospektiv und longitudinal gestaltet waren (Mittendorf et al. 2007). Ausgangssituation war in der Regel eine Screeningpopulation mit niedrigem Erkrankungsrisiko. Diese Studien liefen oft nach strengen Richtlinien ab, wobei ergebnisverfälschende Einflussfaktoren teilweise durch Randomisierung, Verblindung, Qualitätskontrollen und statistische Korrekturen so klein wie möglich gehalten wurden. Ergebnisse waren allgemein anerkannte statistische Werte wie Sensitivität und Spezifität. Prädiktive Werte wurden dagegen teilweise nicht berücksichtigt. Die Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag ist durch verschiedenste Faktoren nur bedingt gewährleistet - wie z.B. durch Unterschiede bezüglich Erkrankungsrisiko der jeweiligen Populationen, Ausbildung der Fachkräfte, Vorhandensein qualitätssichernder Maßnahmen und vieles mehr. Eine Beurteilung der eingeführten Methoden der gynäkologischen Krebsfrüherkennung, wie sie im klinischen Alltag hierzulande tatsächlich praktiziert wird, ist aufgrund der unvollständigen Daten durch die föderale Struktur und den ausgeprägten Datenschutz in Deutschland erheblich erschwert (Marquardt et al. 2004, S.812-815). Vereinzelt erfolgten Untersuchungen zur Wertigkeit des deutschen Vorsorgeprogrammes in der Vergangenheit. Doch deren Daten sind zum Teil unvollständig oder veraltet (Soost et al. 1987, Soost et al. 1979, Robra et al. 1988, S.78, Robra et al. 1983)

Mit vorliegender Studie wurden retrospektiv die Daten dreier unterschiedlicher Patientenkollektive untersucht, um die klinischen Aspekte der verschiedenen Methoden der Früherkennung des Zervixkarzinoms zu beleuchten. Die Vorteile dieser drei Kollektive lagen in der Verfügbarkeit ihrer Daten, in der Möglichkeit, die Methoden der Früherkennung aus verschiedenen Perspektiven zu betrachten und in der Repräsentation der tatsächlichen klinischen Abläufe mit ihren so erhaltenen Ergebnissen. Gleichzeitig dienten die Ergebnisse unserer Studie einer labor- bzw. klinikinternen Qualitätssicherung.

Die Daten des Zytologie-basierten Kollektivs stammten von einem der Technischen Universität angegliederten zytologischen Labor, deren Einsender klinische Sprechstunden und v.a. auch niedergelassene Frauenärzte waren. Dadurch und durch die Tatsache, dass sich die Untersuchung auf die Patientinnen mit Zytologiebefunden \geq IVa beschränkte, ergab sich für das Kollektiv ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko für eine zervikale intraepitheliale Neoplasie oder ein Zervixkarzinom. Diese Patientengruppe wurde so gewählt, da der Strukturvertrag Zytologie von 2003-2007 jährlich einen Qualitätsbericht mit dem laborinternen Anteil der Befunde \geq IVa einschließlich der jeweiligen Ergebnisse der histologischen Klärung forderte (die entsprechenden Regeln gelten seit 01.10.2007 bundesweit), was eine gute Dokumentation der histologischen Diagnosen für die betroffenen Fälle erwarten ließ. Tatsächlich lag bis Abschluss der Datenaufnahme für diese Arbeit bei knapp 90% der Patientinnen ein Histologiebefund vor. Die 16 Patientinnen (von 145) ohne histologische Klärung wurden von weiteren Analysen ausgeschlossen. Die Heterogenität der Gründe für das Fehlen einer Histologie (klinische Diagnose eines Karzinoms, Schwangerschaft bzw. Stillperiode, Alter bzw. schlechter Allgemeinzustand, Patientin nicht mehr erschienen) lassen keine Einschätzung der resultierenden Beeinflussung der Ergebnisse zu.

Die übersichtliche digitale Archivierung des An-Institutes für Zytologie mithilfe des Datenverwaltungsprogrammes PEGASUS einschließlich patientenbezogener Daten (HPV-Status, Alter, genaue Zytologiebefunde, histologische Diagnose, weitere anamnestische Daten) und der hohe Anteil an vorliegenden Histologien waren Vorteile dieser Arbeit.

In der Literatur waren nur wenige Untersuchungen mit ähnlicher Datenbasis zu finden. Die im Rahmen der externen Qualitätssicherung vorgeschriebenen Jahressammelstatistiken der zytologischen Laboratorien von Mecklenburg-Vorpommern ergaben vergleichbare Zahlen bezüglich der Verteilung verschiedener Zytologiebefunde (Marquardt et al. 2004, S.812-815). Zur Beurteilung der Erfolge der Zytologie im deutschen Früherkennungsprogramm veröffentlichten Büttner und Marquardt jedoch nur die Ergebnisse bezüglich erkannter CIN3- bzw.

CA-Fälle und die vorausgehende Teilnahme der betroffenen Patientinnen am Früherkennungsprogramm. Freundlicherweise stellte uns Frau Dr. K. Marquardt die detaillierte Darstellung der Jahressammelstatistik mit der genauen Gegenüberstellung der jeweiligen Zytologie- und Histologiebefunde sowie weitere Daten ihrer zytologischen Praxis in Schwerin zur Verfügung, sodass ein Vergleich mit unseren Ergebnissen bezüglich der Übereinstimmung von Zytologie und Histologie möglich war (siehe Kapitel 4.2.1.3, S.74).

Mangold et al. untersuchten alle Zytologien der Gruppen IVa und IVb der Jahre 2005-2007 von 2 süddeutschen Laboratorien und verglichen sie mit den vorliegenden histologischen Ergebnissen (Mangold et al. 2008, S.522-527). Sie differenzierten ihre Resultate nach Art der Gewebeprobe, woraus sich ein Vergleich der Biopsie- und der Konisationsergebnisse – ähnlich wie in unserer Arbeit - ergab. Aus den angegebenen Zahlen konnte analog zu unseren Untersuchungen die Übereinstimmung von Zytologie und Histologie in Abhängigkeit von der Art der histologischen Klärung berechnet und direkt mit unseren Ergebnissen verglichen werden. Soost et al. analysierten die 10-Jahres-Resultate einer personenbezogenen Erfassung sämtlicher zytologischer Untersuchungen durch das Zytologische Institut der Bayerischen Krebsgesellschaft von 1971-1980 und setzten die zytologischen Befunde mit den nachfolgenden histologischen Ergebnissen bzw. zytologischen Verlaufskontrollen in Korrelation. Soosts Prozentzahlen beziehen sich jedoch auf alle Histologien einschließlich der unverwertbaren Proben (Soost et al. 1987). Um seine Daten besser mit den unseren vergleichen zu können, wurden die Übereinstimmungen von Zytologie und Histologie nach Ausschluss der ungültigen Histologien berechnet (siehe Kapitel 4.2.1.3, S.74). Ein Vergleich ist jedoch durch die mittlerweile ausgereifteren Methoden und durch die seit Einführung des Früherkennungsprogrammes gesunkenen Zervixkarzinominzidenzen nur eingeschränkt möglich.

Das Kolposkopie-basierte Kollektiv bestand aus 126 Patientinnen, die im Rahmen der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München eine Computer-assistierte Kolposkopie erhalten hatten, nachdem bei ihnen ein auffälliger Zytologieabstrich festgestellt worden war. Demnach handelte es sich auch hier um eine Population mit deutlich erhöhtem Risiko für eine CIN oder ein Zervixkarzinom. Da die ausgehenden Abstrichbefunde und das Patientenalter heterogen waren, bot sich hier ein interessantes Kollektiv zur Untersuchung der unterschiedlichen Verläufe und der jeweils angewandten Behandlungsstrategien. Die Stammdaten der betroffenen Patientinnen waren den Videokolposkopen zu entnehmen. Da ein Großteil der durchgeführten Biopsien und Konisationen im Haus erfolgt war, war die Erfassung zahlreicher Untersuchungsbefunde problemlos möglich.

Mithilfe von anamnestischen Ergänzungen aus den Patientenakten erhielten wir einen detaillierten Einblick in die Vielschichtigkeit des Vorgehens bei einem solch selektierten Patientenkollektiv. In der Literatur waren kaum ähnliche Arbeiten zu finden. Ein Vergleich von Ergebnissen war daher nur bedingt möglich und beschränkte sich weitgehend auf die Resultate der Übereinstimmung von Zytologie und Histologie der Arbeiten von Mangold et al., Soost et al. und Osmanovic et al. (Mangold et al. 2008, S.522-527; Soost et al. 1987; Osmanovic et al. 2009).

Das Konisation-basierte Kollektiv mit den histologischen Ergebnissen sämtlicher Konisationen, die in den Jahren 2003-2007 in der Frauenklinik der Technischen Universität München erfolgt waren, ermöglichte die nähere Betrachtung des letzten Abschnitts der Vorsorge des Zervixkarzinoms. Die Konisation als gleichzeitige Diagnose- und Therapiemethode bot durch die Untersuchung ihrer Ergebnisse und v.a. auch der vorausgehenden Zytologie-, HPV- und Histologiebefunde einen Einblick in die Vielfalt der verschiedenen Konisationsindikationen. Dabei wurden diverse anamnestische Angaben wie z.B. Schwangerschaft, Immunsuppression und positive Familienanamnese berücksichtigt, soweit diese dokumentiert worden waren. Auch hier fand sich in der Literatur wenig Vergleichsmaterial. Osmanovic et al. werteten die Ergebnisse von 395 Konisationen aus, die in den Jahren 2001-2007 im Landeskrankenhaus Thermenregion Baden in Österreich durchgeführt worden waren und verglichen sie mit zytologischen und histologischen Vorbefunden (Osmanovic et al. 2009). Weigert et al. analysierten die Ergebnisse von mehr als 500 in den Jahren 2001-2008 im Krankenhaus Hietzing konisierten Patientinnen (Weigert et al. 2009). Marquardt et al. veröffentlichten im Rahmen ihrer Analyse der Jahressammelstatistiken die Ergebnisse aller histologischen Diagnosen \geq CIN1, ohne auf den genauen Anteil der Konisationen einzugehen (Marquardt et al. 2004, S.812-815).

4.1.2 Methoden der Befunderhebung zur Früherkennung des Zervixkarzinoms

Bei der retrospektiven Datenerfassung wurden insbesondere Zytologie-, HPV- und Histologiebefunde analysiert. Sämtliche Untersuchungen und Eingriffe waren routinemäßig abgelaufen und teilweise von diversen Untersuchern vorgenommen worden, sodass jeweils von keinem streng einheitlichen Vorgehen und einer gewissen Interobserver-Variabilität auszugehen ist. Außerdem fand keinerlei Verblindung gegenüber Befunden und Diagnosen statt. Gerade das unterschiedliche Prozedere je nach Vorbefunden, Risikofaktoren, Alter der

Patientinnen usw., wie es im klinischen Alltag stattfindet, spiegelt die Vielschichtigkeit der Früherkennung des Zervixkarzinoms wider und stand im Mittelpunkt unserer Betrachtung. Der unterschiedliche Grad an Standardisierung der diversen diagnostischen Methoden und der daraus resultierende Einfluss auf die Ergebnisse waren dabei ebenso von Interesse.

Bezüglich der HPV-Diagnostik gelten die PCR und der Hybrid Capture II Assay als weltweit etablierte Untersuchungsmethoden mit einem hohen Standardisierungsgrad und gut reproduzierbaren Ergebnissen.

Die Zytologie ist nach wie vor die Standardmethode im Screening für das Zervixkarzinom und seine Vorstufen. Zytologieresultate zeigen eine höhere Interobserver-Variabilität und sind dementsprechend schlechter reproduzierbar als HPV-Befunde (Stoler et al. 2001, S.1500-1505). International kommen verschiedene Methoden der Zytologie zur Anwendung. Während in Deutschland wie auch in der Poliklinik und Frauenklinik der TU München nach wie vor überwiegend der konventionelle Zytologieabstrich praktiziert wird, werden in anderen Länder zunehmend alternative Verfahren wie die Dünnschichtzytologie (flüssigkeitsbasierte Zytologie) propagiert, obwohl keine Evidenz für ihre wissenschaftliche Überlegenheit belegt ist bei deutlich höheren Kosten (Siebert et al. 2003, Myers et al. 2000, S.645-652). Der Vorteil der Dünnschichtpräparation besteht vor allem in der besseren Qualität der Präparate (Siebert 2003, Hartmann et al. 2001, S.765-774) und darin, dass die gleiche Zellprobe gleichzeitig auch für die HPV-Diagnostik verwendet werden kann, was der Patientin eine kurzfristige Wiedervorstellung erspart, falls der HPV-Test als Triage nach auffälligem Abstrichergebnis eingesetzt werden soll.

Die Probeexzision ist eine Möglichkeit, wenig invasiv eine histologische Diagnose zu stellen und unter Umständen die intraepithelialen Veränderungen zu lokalisieren. Die Stichprobenartigkeit der Biopsien führt jedoch zu einer verminderten Repräsentativität der Proben verglichen mit der deutlich invasiveren Konisation, welche eine endgültige histologische Diagnose ermöglicht. Insbesondere im Cervikalkanal gelegene Läsionen entgehen der Probeentnahme. Außerdem gibt es bezüglich des genauen Vorgehens keine verbindliche Standardisierung. In der Regel werden eine oder mehrere Biopsien von kolposkopisch auffälligen Arealen der Portio entnommen. Die Entscheidung über Anzahl, genaue Lokalisation und Tiefe der Probeentnahmen bleibt jeweils dem Untersucher überlassen und hängt auch vom zur Verfügung stehenden Instrumentarium ab, sodass es hier zu einer hohen Interobserver-Variabilität kommt. Auch die histologische Auswertung von Probeexzisionen ist mit einer hohen Interobserver-Variabilität behaftet (Stoler et al. 2001, S.1500-1505). Trotzdem wurde die Entnahme einer Gewebeprobe zeitweise als der Goldstandard in der Abklärung auffälliger

Zytologie-Abstriche bezeichnet, insbesondere bei wiederholten IIID-Befunden, vor der Indikationsstellung für eine Konisation. Die Beurteilung der Vorhersagewerte dieser Methode war daher in der vorliegenden Arbeit von besonderem Interesse.

Die Konisation ist eine Möglichkeit zur Stellung einer endgültigen histologischen Diagnose und zugleich zur Therapie der zervikalen Dysplasie. Für die technische Durchführung der Konisation gibt es keine eindeutige Standardmethode. Jede Technik hat ihre Vor- und Nachteile. Die Kaltmesserkonisation wird aufgrund von möglichen Schwangerschaftskomplikationen teilweise kontrovers diskutiert. Metaanalysen belegen ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht und perinatale Mortalität der Neugeborenen (Kyriagou et al. 2006, Arbyn et al. 2007, S.133-139). Allerdings müssen Patientinnen mit einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie oder einem Zervixkarzinom laut einer Analyse des norwegischen Krebsregisters auch ohne Therapie häufiger mit Schwangerschaftskomplikationen rechnen (Albrechtsen et al. 2008, S.1343). Diese werden zum Teil durch die Läsion selbst mitverursacht, aber auch durch Zervixdysplasien ebenso wie durch Frühgeburtlichkeit begünstigende Risikofaktoren wie z.B. Rauchen, häufige Immunschwäche und niedrigen sozioökonomischen Status. Alternative Methoden sind Konisationen mit Laser oder einer elektrischen Schlinge (z.B. LLETZ), was nach Studien zu einer niedrigeren Komplikationsrate führt (Arbyn et al. 2007, S.133-139). Außerdem gibt es verschiedene destruierende Verfahren wie die Laservaporisation oder die Kryotherapie, welche jedoch Einschränkungen bezüglich der Beurteilbarkeit der Histologie, insbesondere des Resektionsstatus, mit sich bringen.

4.1.3 Datenerfassung und –verarbeitung

Durch die retrospektive Datenerfassung waren weder Verblindung, noch qualitätssichernde Maßnahmen zur Einschränkung der Intra- und Interobserver-Variabilität möglich, wodurch Verificationsbias nicht auszuschließen sind. Durch die starke Vorselektierung und das unterschiedlich hohe Erkrankungsrisiko der drei Kollektive war die Bestimmung von statistischen Vergleichswerten wie z.B. der Sensitivität nicht möglich.

Es gibt mehrere Studien, die sich mit der Effektivität der verschiedenen Methoden der Früherkennung des Zervixkarzinoms befassen. Ergebnisse werden meist in Form von Testgütekriterien wie Sensitivität und Spezifität veröffentlicht. Nicht nur aufgrund der selektierten Patientenkollektive und des Studiendesigns unserer Arbeit war eine Bestimmung dieser gängigen statistischen Werte wenig sinnvoll. Auch wurde die dazu nötige Definition der Testpositivität von Zytologie und Histologie als problematisch erachtet. Neben internationalen Unterschieden bezüglich der zytologischen Nomenklatur (siehe Tab. 2, S.13), was zu einer

eingeschränkter Vergleichbarkeit mit Daten internationaler Studien führt, sind auch die z.T. widersprüchlichen Schwellenwerte kritisch zu beurteilen. So ist ein Zytologiebefund der Gruppe „IIw“ (Münchener Nomenklatur II) weder als positiv noch als eindeutig negativ zu werten. Er verweist vielmehr auf eine mangelhafte Beurteilbarkeit und fordert eine Wiederholung des Abstriches. Die Abstriche, deren Zellbild unverdächtig ist, die aber z.B. aufgrund der Abstrichqualität als „IIw“ eingeordnet werden, erhöhen die Falschpositivrate also fälschlicherweise, wenn ein Befund \geq IIw als positiv gewertet wird, wie es z.B. in der Studie von Petry et al. 2003 (Petry et al. 2003, S.1570-1577) der Fall war. Bezüglich der Histologie galt in den meisten Studien ein Befund dann als positiv, wenn er einer CIN2 oder einer schwerwiegenderen Läsion entsprach. Ein Zytologiebefund der Gruppe IIID wird ebenfalls als positiv gewertet, wobei er dem Verdacht auf eine CIN1 oder CIN2 entspricht. Eine CIN1 wird jedoch z.T. nicht als positive Histologie gewertet, was bei der Berechnung der Falschpositivrate der Zytologie von Bedeutung ist, da nach den Ergebnissen unserer Untersuchung 68% der Patientinnen des Konisations-basierten Kollektivs mit CIN1 zuvor einen IIID-Befund gehabt hatten. Einerseits wäre es aufgrund der hohen Inzidenz- und Regressionsrate ein Fehler, eine CIN1 als therapiebedürftige Histologie zu werten, da ein solcher Befund die Risiken einer Konisation nicht aufwiegt. Selbst bei einem CIN2-Befund kommt es noch in bis zu 40% zu einer Spontanremission (Hillemans et al. 1997, Castle et al. 2009, S.19-25.). Andererseits sollte insbesondere eine wiederholt nachgewiesene IIID-Zytologie abgeklärt werden. Dies zeigt der IIID-Anteil von beinahe 25% an allen Patientinnen mit CIN3 im Konisations-basierten Kollektiv. Die Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Positiv-Schwelle von Zytologie- und Histologiebefunden machen deutlich, dass die Berechnung der Testgütekriterien bei der Zytologie – und auch für die anderen an der Früherkennung beteiligten Verfahren - problematisch ist. Außerdem ist das weitere Prozedere im klinischen Alltag abhängig von den diversen Begleitbefunden und anamnestischen Angaben. Um dennoch einen Eindruck von der Qualität der verschiedenen Untersuchungsmethoden zu bekommen, befassten wir uns mit der Berechnung der Übereinstimmung von zytologischen und histologischen Befunden. Durch die strenge Übereinstimmungsdefinition kam die differenziertere Befundeinteilung, durch die weite Definition die Bedeutung für das darauf folgende klinische Prozedere besser zur Geltung (siehe Tab. 4, S.21).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Zytologie-basiertes Kollektiv

4.2.1.1 Verteilung der Zytologieergebnisse

Von 138.255 Zytologien, welche im zytologischen Labor Prof. Dr. Ulrich Schenck am Institut für Pathologie der TU München ausgewertet wurden, waren insgesamt 98,73% negativ, wovon 2,43% als wiederholungsbedürftig eingestuft wurden (Befundgruppe „IIw“). Es entsprachen 0,92% der Gruppe IIID, 0,22% der Gruppe III und 0,12% der Gruppen \geq IVa. Dies entspricht annähernd den Schätzungen von Petry et al. bezüglich der Zytologiebefundverteilung im deutschen Routinescreening (Petry et al. 2008). Die Jahresstatistik für Bayern von 2008 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung lieferte eine ähnliche Verteilung der Zytologiebefunde (Tab. 27).

Tab. 27: Zytologiebefundverteilung verschiedener Quellen

	I/II/IIw	IIID	III	\geq IV	Nicht verwertbar	Gesamt
Zytologiebefunde 2003-2007 Labor Prof. Schenck/TUM (Laurent et al.)	98,73%	0,92%	0,22%	0,12%	0,05%	100% n=138.255
Schätzungen zur Zytologiebefundverteilung (Petry et al. 2008)	98,61%	1,05%	0,20%	0,14%		100% n=16.470.478
Bayrische Jahresstatistik 2008 der KBV	98,37%	1,04%	0,40%	0,19%	0,08%	100% n=2.426.349

Insgesamt hatten 78,3% der 129 eingeschlossenen Patientinnen des Zytologie-basierten Kollektivs einen Befund der Gruppe IVa, 16,3% einen IVb- und 5,4% einen V-Befund. Der Altersmedian lag bei 38 Jahren. Mehr als 70% der Patientinnen waren jünger als 45 Jahre alt und somit im reproduktiven Alter. Der Altersmedian stieg mit zunehmendem Schweregrad der Befundgruppe von 36 (IVa) über 43 (IVb) auf 69 Jahre (V). Der Altersmedian der zytologischen Befundgruppe IVa (36J) – welche der Verdachtsdiagnose einer CIN3 entspricht – lag auf einem ähnlichen Niveau wie der Altersmedian der CIN3-Patientinnen im selben Kollektiv (37J), was ein Hinweis auf die diagnostische Vorhersagekraft eines IVa-Befundes sein könnte. Der Altersmedian der Karzinompatientinnen lag mit 50 Jahren zwischen den Medianen der IVb- und V-Zytologien.

4.2.1.2 Verteilung der Eingriffsart und der Histologieergebnisse

Die vorliegenden histologischen Befunde stammten in knapp 80% der Fälle von Konisationen und in gut 10% von Biopsien. Der Rest waren Hysterektomien, Ausschabungen oder Laser-vaporisationen. Der Anteil an Probeentnahmen war bei den >35 Jährigen mit 19% mehr als doppelt so groß wie bei den jüngeren Patientinnen mit 8%. Dies könnte an dem höheren Anteil an IVb/V-Befunden bei den älteren Frauen liegen, nach welchen mit dem Vorliegen eines Karzinoms gerechnet werden musste. Die Sicherung der Diagnose erfolgt in diesem Fall aufgrund der eventuellen Notwendigkeit einer größeren Operation öfter primär durch Probeexzision. Dies ist vermutlich auch der Grund für den deutlich höheren Anteil an invasiven Karzinomen bei den Biopsieergebnissen im Vergleich zu den Ergebnissen der sanierenden Eingriffe (31,6% versus 13,2%). Auch die Befunde \leq CIN1 machten bei den PE-Befunden einen höheren Anteil aus (10,5% versus 2,7%). Dies ist nachvollziehbar, wenn man davon ausgeht, dass bei den Patientinnen mit einem PE-Ergebnis \leq CIN1 trotz Zytologie \geq IVa aus klinischer Sicht keine Indikation zur Bestätigung der Diagnose bzw. Therapie durch Konisation gesehen wurde. Hier ist jedoch auch die Möglichkeit der Unterschätzung der Diagnose durch die Biopsie in Betracht zu ziehen. Byrom et al. ließen bei 170 Patientinnen mit zytologischem Verdacht auf eine höhergradige Dysplasie eine Probeexzision direkt vor der geplanten Konisation entnehmen. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Biopsie aufgrund ihrer eingeschränkten Sensitivität nicht in der Lage ist, einen HSIL-Zytologiefund zu widerlegen. Ihren Daten zufolge ist bei Patientinnen mit einem solchen Zytologieresultat eine direkte Konisation ohne vorausgehende Probeexzision zu empfehlen.

Bei Betrachtung aller Histologieergebnisse unabhängig von der Art der Gewebeprobe ergab sich in 90% ein Befund \geq CIN3 und in 96% ein Befund \geq CIN2. Negative Histologien oder CIN1-Befunde machten insgesamt einen Anteil von zusammengerechnet 4% aus und waren bei den 31-40 Jährigen mit 7% von 45 Frauen am häufigsten. Der CIN3-Anteil fiel bei den Altersklassen 21-30 und 41-50 Jahre mit jeweils 86% am höchsten aus und sank bei den >50-Jährigen. Der Altersmedian der CIN3-Diagnosen lag bei 37 Jahren. Der Altersgipfel der CIN3-Prävalenz wird laut einer mathematischen Modellierung von Siebert et al. bei ca. 45 Jahren erwartet (siehe Abb. 38, Siebert et al. 2006, S.185-192). Schätzungen des Krebsregisters von Niedersachsen gehen von einem niedrigeren Gipfel bei ca. 25-34 Jahren aus (siehe Abb. 37), welcher der Realität näher zu kommen scheint, denn Pöschel et al. kamen bei der Analyse von 6615 histologisch geklärten CIN3 Fällen aus den Jahren 2005-2010 auf einen Altersgipfel bei 25-29 Jahren (Pöschel et al. 2011, S.4-5). Wie AbbildungAbb. 39 zeigt ergaben internationale Studien ähnliche Ergebnisse (Peto et al. 2004, S.942-953).

Die Häufigkeit der Karzinome nahm in unserer Arbeit mit dem Alter stetig zu. Der Altersmedian lag bei 50 Jahren. Von insgesamt 19 Karzinomen fielen 17 auf die >35-Jährigen. Bei den Patientinnen, die jünger als 30 Jahre alt waren, fand sich kein invasives Karzinom. Dies deckt sich mit den Schätzungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Robert-Koch Instituts 2008), welche eine sehr geringe Karzinom-Inzidenz für das Alter 15-34 Jahre und einen Gipfel für das Alter 50-54 Jahre annehmen. Allerdings folgt darauf ein Abfall der Inzidenz bis zum 64. Lebensjahr und ein langsamer Wiederanstieg, was von dem stetig wachsenden Karzinom-Anteil unserer Untersuchungen abweicht. Abweichungen zwischen den Schätzungen der jeweiligen Krebsregister und unseren Daten sind z.T. durch die in unserer Arbeit weiter gefassten Altersklassen und die geringen Fallzahlen zu erklären. Außerdem handelte es sich bei den Schätzungen der Krebsregister um Prävalenzen bzw. Inzidenzen der gesamten deutschen Bevölkerung – also um Zahlen bezüglich einer Low-risk-Population, während unsere Ergebnisse die Befundverteilung eines deutlich vorselektierten Kollektivs wiedergaben.

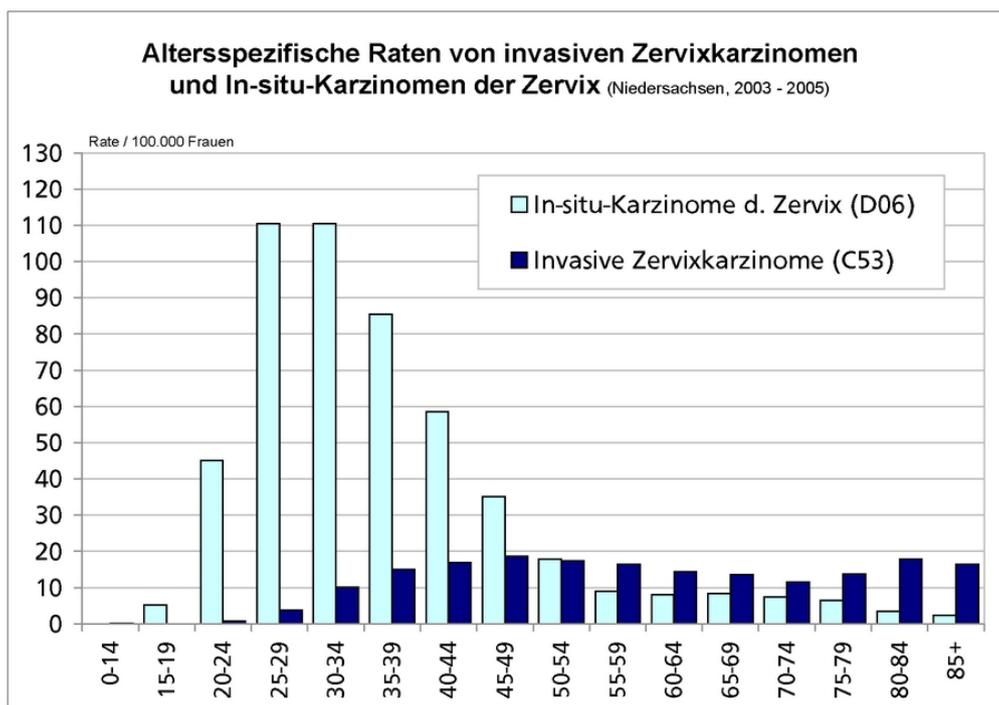


Abb. 37: Altersspezifische Häufigkeit von Zervixkarzinomen und In-situ-Karzinomen (Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, 2003-2005)

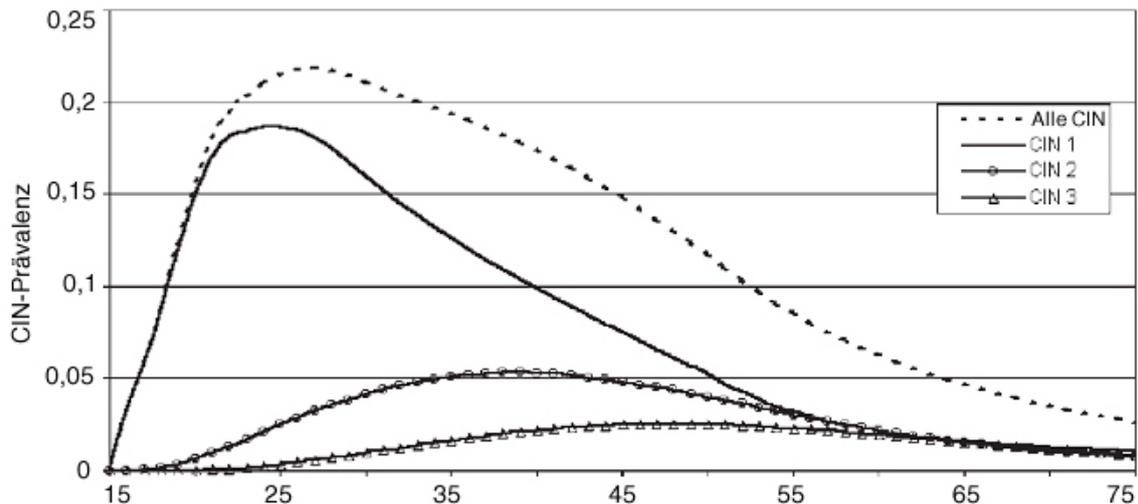


Abb. 38: Mathematische Modellierung der altersspezifischen Prävalenz von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (Siebert et al. 2006, S.185-192)

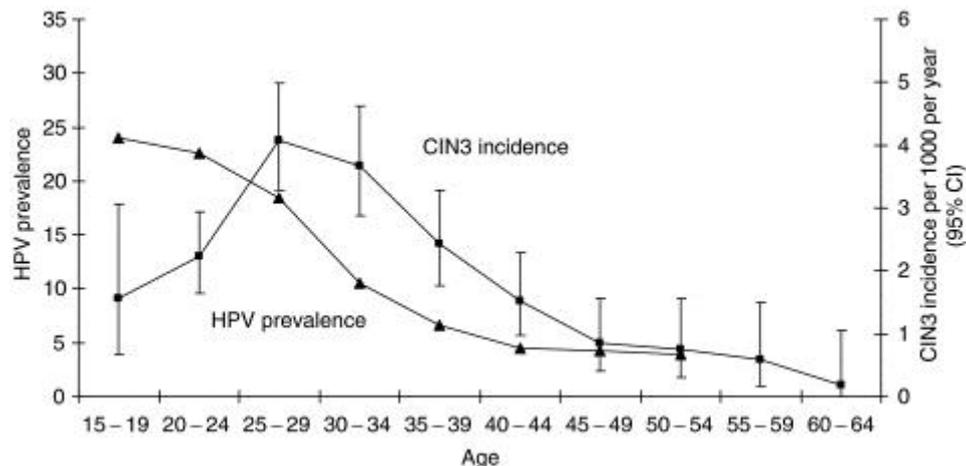


Abb. 39: Altersspezifische Prävalenz der high-risk HPV-Viren und CIN3-Inzidenz (Peto et al. 2004, S.942-953)

4.2.1.3 Zytologie- versus Histologiebefunde

Im Zytologie-basierten Kollektiv betrug die Übereinstimmung von Zytologie und Histologie nach weiter Definition in der vorliegenden Arbeit insgesamt 96%. Bei einer Zytologie der Gruppen $\geq IVa$ lag also in 96% eine Histologie $\geq CIN2$ vor. In 90% entsprach die Histologie bereits einem Befund $\geq CIN3$. In 3,9% der 129 Fälle ergab die Zytologie ein höheres Ergebnis als die Histologie. Definitionsgemäß konnte es im Rahmen der weiten Übereinstimmung bei den Befundgruppen $\geq IVa$ zu keiner „Unterbewertung“ der Zytologie kommen, da jede Histologie $\geq CIN2$ als Treffer gewertet wurde.

Bei Verwendung der gleichen Übereinstimmungsdefinition ergaben die Qualitätssicherung von Mecklenburg-Vorpommern von 2008 und eine Statistik der Jahre 1997-2008 des zytolo-

gischen Labors von Dr. K. Marquardt ähnliche Ergebnisse. Hier lag bei einer Zytologie der Gruppen \geq IVa in jew. 97% eine \geq CIN2 und in ca. 90% bereits eine \geq CIN3 vor (Marquardt et al. 2008; Marquardt et al. 2009, S.82-83). Schneider et al. fanden in 79% eine Histologie \geq CIN3 (Schneider et al. 2007, S.859-865). Bei Gieren waren es 85% (Gieren 2009, S.20-24). Vergleiche mit den Ergebnissen internationaler Studien sind aufgrund der unterschiedlichen Nomenklatur nur begrenzt möglich (siehe Tab. 30, S.79). In einer britischen Screeningstudie ergab die Histologie in 85% einen Befund \geq CIN2 und in 81% \geq CIN3, wenn die Zytologie das Bild einer schweren Dyskaryose zeigte (Cuzick et al. 1999, S.554-558). Im Rahmen der HART-Studie zeigten allerdings nur 73% einen histologischen Befund \geq CIN3 (Cuzick et al. 2003, S.1871-1876, siehe Tab. 30, S.79). Bei Bigras et al. lag im Falle einer HSIL-Zytologie in ca. 78% eine Histologie \geq CIN2 und in 57% \geq CIN3 vor (Bigras et al. 2005, S.575-581). Ronco et al. fanden nur 50% \geq CIN2 bei zytologisch V.a. HSIL (Ronco et al. 2008, S.492-501). Dabei gilt zu berücksichtigen, dass ein HSIL-Befund den Verdacht auf eine moderate bis schwerwiegende Dysplasie repräsentiert und somit leichtere Zellveränderungen einschließt als ein IVa-Befund. Eine CIN1 ist im Falle einer HSIL-Zytologie daher bereits aus Definitionsgründen häufiger anzutreffen als bei einem IVa-Befund.

Die unterschiedlich hohen Anteile an Histologien \geq CIN2 bei hochgradigen zytologischen Veränderungen in den verschiedenen Arbeiten sind aus mehreren Gründen erklärbar. Zum einen spielt das Erkrankungsrisiko des Studienkollektivs eine entscheidende Rolle. In einigen Studien ist die CIN-Inzidenz in der untersuchten Population insgesamt gering, wie z.B. bei Cuzick et al., deren untersuchte Kollektive z.T. bereits seit Jahren gescreent und in denen Frauen mit CIN-Diagnosen oder auffälligen Abstrichen in den letzten 3 Jahren ausgeschlossen worden waren (Cuzick et al. 2003, S.1871-1876). Verständlicherweise werden hier weniger schwerwiegende Diagnosen gefunden. Außerdem gibt es nicht nur internationale Unterschiede bezüglich der Befundung mittel- und hochgradiger Dysplasien. Auch unter deutschen Zytologen unterscheidet sich die Bereitschaft, einen Befund \geq IVa zu vergeben unter Umständen enorm.

Auch der Anteil an durch die Zytologie anscheinend unterschätzten Diagnosen ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Neben der Ausbildung und der Erfahrung des Personals, welches für die Abnahme, Verarbeitung und Auswertung des zytologischen Abstriches verantwortlich ist, stehen auch der Schweregrad und die Größe der Läsion, die Art der Gewebeprobe und das Patientenalter als Einflussfaktoren zur Diskussion. Cuzick et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Zytologie ab einem Alter von 50 Jahren eine bessere Sensitivität erzielt als bei jüngeren Patientinnen (Cuzick et al. 2006, S.1095-1101). Unsere Analysen ergaben dagegen bei den >50-Jährigen mit 95,7% einen minimal niedrigeren Wert für die weite Übereinstimmung

als bei den jüngeren Patientinnen mit 96,2%. Allerdings betrug die Anzahl der Patientinnen >50 Jahre in unserer Studie nur 23 von insgesamt 129 Frauen. Setzte man die Altersgrenze bei 40 Jahren, so schnitten die älteren Frauen (n=56) mit 98,2% besser ab als die jüngeren (n=73) mit 94,5%. Dieser Unterschied zeigte sich auch bei Anwendung der strengen Übereinstimmungsdefinition. Bei genauerer Differenzierung nach Altersklassen erzielten die 40-50-Jährigen Frauen unabhängig von der Übereinstimmungsdefinition jeweils den höchsten Wert (100% bzw. 90,9%; siehe Tab. 34, S.120). Dies und die geringe Zahl an älteren Patientinnen sind Erklärungen für die unterschiedlichen Ergebnisse in Abhängigkeit von der festgelegten Altersgrenze. Auch aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Daten durch die unterschiedliche Definition von Sensitivität und Übereinstimmung konnten unsere Berechnungen die Resultate von Cuzick et al. weder widerlegen noch bestätigen. Um den tatsächlichen Einfluss des Patientenalters auf die Qualität der Zytologie genauer zu untersuchen, wären größer angelegte, randomisierte Studien notwendig.

Auch die Art der Gewebeprobe steht in dem Verdacht, einen Einfluss auf die Sensitivität des vorausgehenden zytologischen Abstriches zu haben. Nach unseren Untersuchungen ergab sich für die Biopsie mit 90% eine niedrigere Übereinstimmungsrate als für die restlichen Histologien mit 97%. Mangold et al. kamen zu deutlicheren Abweichungen zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Methoden der Histologiegewinnung. Sie verglichen das Resultat von 413 Konisationen und 55 Probeexzisionen. Von insgesamt 468 Zytologiebefunden der Gruppen IVa und IVb stimmten die Konisationsergebnisse nach unserer weiten Übereinstimmungsdefinition in 93% mit der erwarteten Histologie überein. Die Biopsien ergaben laut Mangold et al. dagegen in nur 62% eine Histologie \geq CIN2 (Mangold et al. 2008, S.522-527). Dies liegt daran, dass die Repräsentativität der kleinen Biopsie gegenüber der gesamten Konusfläche unterlegen ist.

Tab. 28: Daten dieser Arbeit zur Übereinstimmung von Zytologie und Histologie im Vergleich mit Daten aus deutscher Literatur

	Zytologie-basiertes Kollektiv (Laurent et al.)							Mangold et al. 2008 (S.522-527)						Soost et al. 1987				
Daten	Zytologien \geq IVa mit jeweiliger histologischer Klärung							IVa- und IVb-Zytologien mit jeweiliger histologischer Klärung						sämtliche Zytologiebefunde mit jeweiliger histologischer Klärung				
Datenherkunft	Zytologisches Labor Prof. Dr. Schenck							2 süddeutsche zytologische Laboratorien						Zytologisches Institut der Bayrischen Krebsgesellschaft (München)				
Beobachtungszeitraum	2003-2007							2005-2007						1971-1980				
Population	Selektiertes Hochrisikokollektiv (Zytologien \geq IVa)							Selektiertes Hochrisikokollektiv (Zytologie nur IVa/b, nicht V)						Einsendestatistik (alle Gruppen der Münchner Nomenklatur)				
Konisationen	Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt	negativ	CIN1/2	CIN3	CA	
I/II/IIw	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	79	46%	39%	11%	4%	
III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	322	49%	25%	20%	5%	
IIID	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	458	28%	51%	20%	1%	
IVa	92	1%	2%	8%	82%	8%	413	4%	3%	12%	79%	2%	733	11%	19%	64%	6%	
IVb	18	0%	0%	0%	78%	22%	-	-	-	-	-	-	327	13%	13%	63%	11%	
V	4	0%	0%	0%	0%	100%	-	-	-	-	-	-	95	14%	4%	48%	33%	
Gesamt	114	1%	2%	6%	78%	13%	-	-	-	-	-	-	2014	19%	18%	53%	9%	
Biopsien	Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt	negativ	CIN1/2	CIN3	CA	
I/II/IIw	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	25%	50%	0%	25%	
III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	47%	20%	0%	33%	
IIID	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	46%	23%	15%	15%	
IVa	12	8%	0%	8%	67%	17%	55	22%	16%	33%	27%	2%	20	20%	20%	55%	5%	
IVb	4	0%	25%	0%	25%	50%	-	-	-	-	-	-	20	15%	10%	50%	25%	
V	3	0%	0%	0%	33%	67%	-	-	-	-	-	-	19	5%	0%	0%	95%	
Gesamt	19	5%	5%	5%	53%	32%	-	-	-	-	-	-	91	24%	15%	25%	35%	
Gelb: Übereinstimmung von Zytologie und Histologie nach weiter Definition; Orange: Anteil an Übertherapie (sanierender Eingriff: \leqCIN1)																		
Bemerkungen	\geq IVa : 96% \geq CIN2; 90% \geq CIN3; Konisationen: 97% \geq CIN2; Biopsien: 90% \geq CIN2							Konisationen: ca. 93% \geqCIN2; Biopsien: 62% \geqCIN2						Prozentzahlen jeweils nach Ausschluss der ungünstigen Histologien errechnet; \geq IVa: 77% \geq CIN3, insgesamt (einschließlich anderer Histologien wie HE usw.) Konisationen: \geq IVa: 72% \geq CIN3 ; Biopsien: \geq IVa 76% \geq CIN3				

Tab. 29: Weitere Daten aus deutscher Literatur zur Übereinstimmung von Zytologie und Histologie

	Schneider A et al. 2007 (S.859-865)							Marquardt et al. 2008						Marquardt 2009 (S.82-83)						Gieren 2009 (S.20-24)					
Daten	Auswertung der Standarddokumentation und Abrechnungsdaten einer Zufallsstichprobe von Patientinnen mit einer Zytologie \geq IIw							Qualitätssicherung Mecklenburg-Vorpommern						Zytologiebefunde einer Schweriner Praxis						Ergebnisstatistik für Histologie- und Zytologiebefunde von ganz Baden-Württemberg von 2006					
Datenherkunft	6 deutsche gynäkologische Kliniken und Praxen																								
Beobachtungszeitraum	2002-2004							2008						1997-2008						2006					
Population	Selektiertes Kollektiv mit erhöhtem Erkrankungsrisiko (Zytologie \geqIIw)							Selektiertes Kollektiv mit erhöhtem Erkrankungsrisiko (Zytologie \geqIII)						Selektiertes Kollektiv mit erhöhtem Erkrankungsrisiko (Zytologie \geqIII)						Ergebnisstatistik für Histologie- und Zytologiebefunde					
Histologie	Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	
IIw	153	72%	k.A.		k.A.		-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
III	44	23%	k.A.		k.A.		ca. 196	18%	18%	14%	34%	16%	ca. 445	11%	11%	24%	47%	7%	-	-	-	-	-	-	
IIID	250	30%	43%		27%		ca. 396	1%	20%	36%	42%	1%	ca. 1099	2%	15%	45%	37%	<1%	2767	12%	72%		16%	<1%	
IVa	141	4%	18%		72%		ca. 472	1%	2%	10%	84%	3%	ca. 1769	1%	2%	8%	83%	6%	2210	4%	13%		79%	4%	
IVb	9	0%	0%		100%		ca. 31	0%	3%	0%	73%	24%	ca. 3477	1%	2%	8%	83%	6%	95	3%	3%		63%	31%	
V	2	100%				0%	ca. 47	0%	0%	0%	17%	83%	91	0%	0%	0%	10%	90%	332	4%	<1%		14%	82%	
Gesamt	599	ca. 33%	ca. 30%		ca.33%		ca. 1142	4%	11%	19%	58%	8%	ca. 3477	2%	7%	22%	62%	7%	5404	8%	42%		43%	8%	
Gelb: Übereinstimmung von Zytologie und Histologie nach weiter Definition																									
Bemerkungen	\geq IVa: 79% \geq CIN3; weite Gesamtübereinstimmung 62%;							\geq IVa: 97% \geq CIN2; 89% \geq CIN3						\geq IVa: 97% \geq CIN2; 90% \geq CIN3						\geq IVa: 85% \geq CIN3					

Tab. 30: Daten aus internationaler Literatur zur Übereinstimmung von Zytologie und Histologie

	Cuzick et al. 1999 (S.554-558)							Cuzick et al. 2003 (S.1871-1876)							Ronco et al. 2008 (S.492-501)							Bigras et al. 2005 (S.575-581)								
Daten	Routinescreening in 40 britischen Arztpraxen							Routinescreening in 161 britischen Arztpraxen							Screeningstudie in Italien							Routinescreening von 113 großteils niedergelassenen Gynäkologen in der Schweiz								
Datenherkunft								HART-Studie (United Kingdom)							NTCC-Studie (Italien)															
Beobachtungszeitraum	keine Angaben							1998-2001							2003-2004							2002-2003								
Population	low-risk Screeningpopulation (Ausschluss von Pat. mit Z.n. CIN oder auffälligem Abstrich ≤3Jahre) n=2988							low-risk Screeningpopulation (Ausschluss von Pat. mit Z.n. CIN oder auffälligem Abstrich ≤3Jahre) n=10358							low-risk Screeningpopulation (Ausschluss von Pat. mit Z.n. CIN usw.) n=49196							low-risk Screeningpopulation (z.T. seit Jahren gescreent) n=13842								
Histologie	Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	AIS		Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	AIS		CA		Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA		Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	AIS	
Normal	2670	99%	1%	0%	0,2%	0%		590	93%	4%	0,5%	2%	0%		0%	normal	-	-	-	-	-	-		1169	76%	21%	1%	2%	0%	
Borderline	92	64%	33%	1%	2%	0%		207	89%	8%	0,5%	2%	0%		0%	ASCUS	324	79%	15%	2%	3%		167	52%	41%	2%	4%	1%		
Mild dyskaryosis	29	34%	41%	14%	10%	0%		108	67%	22%	6%	6%	0%		0%	ASC-H	-	-	-	-	-	-		6	17%	33%	33%	17%	0%	
Moderate dyskaryosis	11	18%	64%	0%	18%	0%		42	43%	2%	24%	31%	0%		0%	LSIL	248	75%	19%	4%	2%		159	37%	57%	2%	4%	0%		
Severe dyskaryosis	26	4%	12%	4%	81%	0%		41	12%	15%	0%	66%	5%	2%		HSIL	42	19%	31%	24%	26%		28	11%	11%	21%	57%	0%		
Glandular Atypia	4	0%	50%	25%	0%	25%		6	17%	0%	17%	17%	33%	17%		AGC	-	-	-	-	-	-		4	50%	0%	0%	0%	50%	
Gesamt	2832	98%	1%	0,2%	1%	0,03%		994	84%	7%	2%	6%	0,3%	0,3%		Gesamt	614							1533	68%	27%	2%	4%	0,2%	
Gelb: Übereinstimmung von Zytologie und Histologie nach weiter Definition; AGC: atypical glandular cells																														
Bemerkungen	nur Frauen >35.LJ; Durchschnittsalter 46 Jahre; Frauen ohne Histologie wurden automatisch als negativ eingestuft!							Durchschnittsalter 42 Jahre																						

4.2.5 Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Histologiebefunden

Im gesamten Zytologie-basierten Kollektiv mit 129 Fällen ergaben sich nach weiter Übereinstimmungsdefinition nur 5 Fälle, in denen die Zytologie die Diagnose im Vergleich mit der vorliegenden Histologie als zu hoch einstufte. In 2 Fällen erfolgte die histologische Klärung durch eine Probeexzision. Angesichts der eingeschränkten Sensitivität der Biopsie (Byrom et al. 2006, S.253-256, Denny et al. 1995, S.545-548, Mangold et al. 2008, S.522-527, Zuchna et al. 2010 321e1-e6) sollte hier die Möglichkeit falsch negativer Histologien in Betracht gezogen werden. Zwei weitere Fälle ergaben jeweils eine CIN1, wobei die Probe in einem Fall im Rahmen einer Laservaporisation gewonnen wurde, was zu einer beeinträchtigten Beurteilbarkeit geführt haben könnte. Im verbleibenden Fall ergab die Konisation eine negative Histologie, welche jedoch aufgrund stark thermisch geschädigten Gewebematerials nur sehr eingeschränkt beurteilbar war. Wegen weiterhin verdächtiger Zervixabstriche (Gruppe III) erhielt diese Patientin im folgenden Jahr eine Hysterektomie, die ebenfalls keine Dysplasie ergab. Ein weiteres Jahr später wurde durch eine Biopsie der Vagina nach einer erneuten Zytologie der Gruppe IVa ein Plattenepithel-Karzinom der Vagina festgestellt. Dies zeigt, wie schwierig es sein kann, eine Läsion im Bereich des weiblichen Genitaltraktes genau zu lokalisieren. Insbesondere die Kolposkopie einschließlich Biopsie stößt dabei immer wieder an ihre Grenzen. Einige Autoren vermuten, dass die schwerwiegendste Läsion häufig nicht am kolposkopisch auffälligsten Ort zu finden ist (Gage 2006, S.264-272). Beim vorliegenden speziellen Fallbeispiel waren insbesondere die Zytologie und die nicht nachlassende Aufmerksamkeit des niedergelassenen Gynäkologen der Patientin maßgeblich dafür, dass das Vaginalkarzinom letztendlich diagnostiziert und behandelt werden konnte.

Zusammenfassend waren insgesamt maximal 3 von 114 (2,6%) Konisationen bzw. Laservaporisationen nach einem Zytologiebefund \geq IVa als Übertherapie zu werten, wenn man einen Befund \geq CIN2 als therapiebedürftig ansieht. Bei Mangold et al. galt dies für 7%, bei Osmanovic et al. für 8% der Konisationen nach \geq IVa-Zytologie (Mangold et al. 2008, S.522-527, Osmanovic et al. 2009). In unserem Konisations-basierten Kollektiv hatten ca. 15% der Patientinnen nach \geq IVa-Zytologie einen histologischen Befund \leq CIN1. Bei Soost et al. waren es sogar 23% (siehe Tab. 28). Soosts relativ hohe Zahl resultiert vermutlich aus der Tatsache, dass 1971-1980 kurz nach Einführung des Screeningprogrammes in Deutschland noch vergleichsweise wenig Routine bei Befundung von Zytologie- und Histologiebefunden, sowie bei der sorgfältigen histologischen Aufarbeitung vorhanden war. Die Unterschiede der Anteile an möglicher Übertherapie im Vergleich zu den anderen Quellen könnten ein Hinweis darauf sein, dass das der Universität angegliederte zytologische Labor von Prof. Dr. Schenck

nach besonders strengen Kriterien einen Zytologiebefund \geq IVa vergibt. Der positive Vorhersagewert eines \geq IVa-Befundes fiel dementsprechend hoch aus, woraus ein niedrigeres Risiko einer Übertherapie resultierte. Es war zu erwarten, dass es dadurch jedoch auch häufiger zu Unterschätzungen der Diagnose kam. Dies bestätigte sich durch unsere Untersuchungen des Konisations-basierten Kollektivs im Rahmen eines Vergleiches der Zytologie- und Histologieergebnisse von 66 Patientinnen mit zwei aufeinander folgenden, jeweils in verschiedenen Instituten entnommenen und befundeten Abstrichen. Die Zytologien der TU München, welche überwiegend im Labor Prof. Dr. Schenck ausgewertet wurden, fielen häufiger niedriger als die resultierende Histologie aus (31,6% bzw. 18 von 57) als dies bei den auswärtigen Abstrichen der Fall war (21,0% bzw. 13 von 62). Allerdings könnte diese Abweichung auch auf Unterschiede bei der Probeentnahme und auf zu kurze zeitliche Abstände zur auswärtigen Abstrichentnahme zurückzuführen sein.

In 8 Fällen lag nach einem IVa-Befund bereits ein Karzinom vor – 8% aller IVa-Zytologien entsprechend. Nach strenger Übereinstimmungsdefinition kam es demzufolge in diesen Fällen zu einer Unterschätzung der Diagnose durch die Zytologie. Schneider et al. und Soost et al. berichten über ca. 5-6%, Marquardt et al. über ca. 3% (siehe Tab. 29) und auch die bayerische KBV-Statistik von 2008 ergab mit ca. 4% einen niedrigeren Anteil an Karzinomen nach IVa-Befund (siehe Abb. 44, S.129). Möglicherweise resultiert diese Abweichung aus einem unterschiedlichen individuellen Befundungsverhalten. Andererseits spielt evtl. auch der betrachtete Zeitraum eine Rolle. Verglichen mit der bayernweiten Verteilung von 2008 verzeichnete das zytologische Labor Prof. Dr. U. Schenck für die Jahre 2008-2010 mit 1% einen niedrigeren Anteil an Karzinomen nach IVa-Zytologie (siehe Tab. 54, S.131).

Bei genauerer Betrachtung der Histologiebefunde der 8 Fälle dieser Arbeit handelte es sich in 5 Fällen um ein mikroinvasives Karzinom mit einer Invasionstiefe \leq 3mm und einer horizontalen Ausdehnung $<$ 7mm. In mindestens 4 Fällen lag ein umgebendes CIS bzw. eine CIN3 vor. Bei den betroffenen Patientinnen wurde durch den Abstrich dieses großflächigere CIS also richtig erkannt, jedoch der therapeutisch und prognostisch führende mikroinvasive Anteil nicht diagnostiziert. Das vorliegende Karzinom konnte durch eine Konisation geheilt werden, soweit es im Gesunden entfernt wurde. Es bleiben die 3 Patientinnen, deren durch einen IVa-Befund unterschätzten Karzinome die Invasionstiefe einer mikroinvasiven Läsion überschritten hatten. Dies entspricht 3,1% aller IVa-Zytologien. Bei Soost et al. waren insgesamt die Hälfte der histologisch bestätigten Karzinome als mikroinvasiv einzustufen, wodurch auch bei ihm in der Befundgruppe IVa 3,8% invasive Karzinome enthalten waren (Soost et al. 1987).

Da bei einer Zytologie der Gruppe IVa in jedem Fall eine histologische Klärung empfohlen wird, können Probleme insbesondere durch eine evtl. zeitliche Verzögerung der Therapie bzw. durch die evtl. Notwendigkeit eines zweiten Eingriffs nach erfolgter Konisation entstehen.

Zusammenfassend zeigten Zytologien \geq IVa einen hohen Übereinstimmungsgrad mit der Histologie, wobei dieser von der Art der histologischen Klärung abzuhängen scheint. Die Biopsie ergab eine niedrigere Übereinstimmungsrate, was unter anderem mit der niedrigen Sensitivität und hohen Interobserver-Variabilität dieses Verfahrens zusammenhängen dürfte. In den wenigen Fällen, in denen es zu Diskrepanzen zwischen Zytologie und Histologie kam, waren die Abweichungen meist relativ geringfügig (IVa/CIN2 oder IVa/Mikroinvasives Ca) oder es fanden sich z.T. plausible Erklärungen bei Berücksichtigung der ganzen Krankengeschichte der jeweiligen Patientin (siehe S.80). Insgesamt waren bei einer Zytologie \geq IVa maximal 2,6% der 114 sanierenden Eingriffe als eindeutige Übertherapie zu werten. Die KBV-Statistik von 2008 dokumentierte bei 5,8% der histologisch geklärten Zytologien \geq IVa einen Befund \leq CIN1, wobei hier die bioptisch gewonnenen Histologien mitgezählt wurden (siehe Abb. 44, S.129). Die Daten des Konisations-basierten Kollektivs, von Mangold et al. und Osmanovic et al. ergaben in 15% bzw. 7% und 8% eine vermutliche Übertherapie im Falle einer Konisation nach einer Zytologie der Befundgruppen \geq IVa, wenn man davon ausgeht, dass der Konisationsbefund bei den untersuchten Patientinnen der tatsächlichen Diagnose entsprach (siehe Tab. 28, S.77 und Tab. 32, S.91). Es ist zu berücksichtigen, dass weder die zytologischen noch histologischen Präparate nachuntersucht wurden.

4.2.2 Kolposkopie-basiertes Kollektiv

4.2.2.1 Zytologie- versus Histologiebefunde

In dem Zeitraum 01.05.2007-30.06.2008 erhielten 126 Patientinnen im Rahmen der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München eine computergestützte Videokolposkopie. Bei 38 dieser Frauen erfolgte eine Biopsie und bei 25 eine Konisation.

Die Übereinstimmung von Zytologie- und Histologieergebnissen nach Ausschluss der 3 III-Befunde (2x negativ, 1 CA) betrug bei den Biopsien insgesamt 49%, während die Konushistologien in 76% die Zytologiebefunde bestätigen konnten. Insbesondere die IIID-Befunde, die in beiden Populationen den größten Anteil ausmachten (19 von 35 bzw. 15 von 25), entsprachen bei den konisierten Patientinnen öfter dem Histologiebefund (67%) als bei den biopsierten Patientinnen (21%). Auch Soost et al. erhielten für die IIID-Gruppe im Rahmen der Konisationsergebnisse eine deutlich bessere Übereinstimmung von 51% als bei den Probeexzisionen mit 23% (siehe Tab. 28, S.77). Dies passt zu den Daten des Zytologiebasierten Kollektivs. Allerdings ist eine Interpretation dieser Ergebnisse nur eingeschränkt möglich, da von Selectionsbias auszugehen ist. Für einen gültigen Vergleich hätten - wie bereits erwähnt - sowohl Biopsie- als auch Konisationsresultate von jeder Patientin vorliegen müssen. Unabhängig von der Art der Histologie zeigten die IIID-Zytologien eine niedrigere Übereinstimmungsrate als die IVa-Befunde. Letztere konnten in bis zu 100% die Histologie richtig voraussagen. In der deutschen Literatur schwankt die Übereinstimmung der Befundgruppe IIID zwischen 43% und 60% (siehe Tab. 28, Tab. 29, S.78). In der Ergebnisstatistik von 2006 von ganz Baden-Württemberg waren es sogar 72% IIID-Befunde, deren Histologie eine CIN1 oder CIN2 ergab, wobei keine Angaben zur Art der Gewebeproben gemacht wurden (siehe Tab. 29, S.78, Gieren 2009). Im Rahmen einer großangelegten randomisierten Studie an einer britischen und drei amerikanischen Universitätskliniken wurden bei über 1500 Patientinnen mit LSIL knapp 670 Biopsien entnommen, welche in 45% eine CIN1 und in 11% eine CIN2 als Resultat hatten (ALTS-Group 2003, S.1383-1400). Allerdings entspricht eine CIN2 eher dem Zytologiebefund einer HSIL, sodass streng genommen nur eine Übereinstimmung von 45% vorlag. In allen aufgeführten Literaturquellen, in denen sowohl histologische Befunde von Zytologien der Gruppe IIID als auch der Gruppen \geq IVa untersucht wurden, zeigten die Befunde \geq IVa eine deutlich bessere Übereinstimmung, selbst bei Berücksichtigung der strengen Definition, welche nach einer Zytologie \geq IVa nur Histologien \geq CIN3 als Überein-

stimmung wertet. Der Unterschied zwischen den Befundgruppen variierte zwischen 13% (Gieren 2009, S.20-24) und 40% (Marquardt et al. 2008) (siehe Tab. 29 und Tab. 30, S.79).

Bei den biopsierten Patientinnen waren in 43% die Zytologiebefunde höherstufig als die Histologie, während dies auf 12,0% der Zytologien der konisierten Patientinnen zutraf. Den Großteil der Abweichungen machte erneut die Befundgruppe IID aus, die in 68,4% der folgenden Biopsien und 20,0% der folgenden Konisationen eine negative Histologie ergab. Die Daten von Soost bestätigen, dass eine negative Histologie häufiger bei Biopsien als bei Konisationen vorkommt. Mögliche Erklärungen sind die niedrigere Repräsentativität und damit Sensitivität der PE und die stärkere Vorselektierung der Patientinnen mit Konisation. Um eine Konisation zu indizieren, muss in der Regel der Verdacht auf eine höhergradige Läsion bestehen. Die Art der Gewebeprobe und die damit im Zusammenhang stehende Vorselektierung sind wahrscheinlich auch die Hauptgründe für die starken Schwankungen bezüglich des Anteils an negativen Histologien nach IID-Zytologie beim Vergleich verschiedener Quellen. Während es bei Marquardt et al. mit nur 1% bzw. 2% extrem selten vorkam (Marquardt et al. 2008, Marquardt et al. 2009, S.82-83), fanden andere deutsche Autoren in 12-46% nach IID-Befund kein histologisches Korrelat. Die tatsächlich vorliegenden Diagnosen bei Frauen mit IID-Befund sind schlecht abschätzbar, da in der Regel nur ca. 15-20% eine histologische Klärung erhalten (Marquardt et al. 2008, Marquardt et al. 2009, S.82-83). In der bereits erwähnten ALTS-Studie, in der der Anteil an Probeexzisionen bei Frauen mit LSIL deutlich höher war, ergaben sich 26% negative Histologien (ALTS-Group 2003, S.1383-1400). Cuzick et al. führten bei 150 von 165 Frauen mit milder oder moderater Dyskaryose eine Biopsie durch und sogar bei moderater Dyskaryose fanden sie in knapp 50% der Fälle keine CIN (Cuzick et al. 2003, S.1871-1876). Allerdings könnte wie bereits erwähnt die eingeschränkte Sensitivität der Kolposkopie die Resultate verfälscht haben. Problematisch ist in dieser Hinsicht das Übersehen von Läsionen \geq CIN3. Lässt man die Art der Gewebeprobe unberücksichtigt, ergaben je nach Literaturangabe 17-42% der IID-Befunde eine Histologie \geq CIN3.

Entscheidend für diese Häufigkeiten ist die Vorselektierung der untersuchten Frauen, die auch durch die unterschiedliche Bereitschaft zur Probeexzision oder zur Konisation variieren kann. Manche Gynäkologen haben in der Vergangenheit bereits bei der ersten IID-Zytologie eine Indikation zur Biopsie bzw. auch zur Konisation gestellt. Mittlerweile neigt man zu einem abwartenden Verhalten und nimmt erst bei begründetem Verdacht auf eine höhergradige Läsion Gewebeproben, was dann zu einem höheren \geq CIN3-Anteil führt, wie er z.B. bei Marquardt et al. mit 42% der IID-Befunde vorliegt (Marquardt et al. 2008).

4.2.2.2 HPV-Status versus Zytologie- und Histologiebefunde

Bei 28 der 38 Patientinnen, die eine Biopsie erhalten hatten, war der HPV-Status bekannt und in 71% positiv. Von 14 positiven HPV-Tests mit nachfolgendem Biopsieergebnis \leq CIN1 gingen 2 Fällen ein IVa-, 10 Fällen ein IIID/III- und 2 Fällen ein IIw-Befund als höchste Zytologie voraus.

Eine negative Histologie bei hr-positiven Patientinnen mit IIID- oder IVa-Zytologie könnte ein Hinweis auf ein falsch negatives Ergebnis sein, da bei einer HPV-Infektion mit sichtbaren Zellveränderungen zumindest eine CIN1 zu erwarten wäre. Ein fehlender CIN-Nachweis kam bei den biopsierten hr-positiven Patientinnen mit IIID-Zytologie deutlich häufiger vor (8 von 11) als bei den konisierten Frauen mit der gleichen HPV/Zytologie-Befundkonstellation (1 von 9) - ein weiterer Hinweis für die eingeschränkte Sensitivität der Probeexzision.

Von 8 high-risk-negativen Patientinnen hatten 6 einen negativen Biopsiebefund. In 2 Fällen fanden sich jedoch jeweils eine CIN2 und eine CIN3. Beide falsch negativen HPV-Befunde gingen mit einer positiven Zytologie einher (IVa/CIN2; IIID/CIN3).

Bei 18 von 25 konisierten Patientinnen war ein HPV-Befund dokumentiert worden, welcher in einem Fall negativ ausfiel (Histologie: CIN1). Der Anteil an unbekanntem HPV-Befunden vor Konisation war in der Gruppe IIID mit 33% (5 von 15) am größten. Von diesen 5 IIID-Befunden ohne HPV-Status hatten jeweils 2 eine negative Histologie und 2 eine CIN1 als Konisationsbefund.

4.2.2.3 Diskrepanzen zwischen Zytologie und Histologie

Von 25 Konisationen fiel der Histologiebefund nach weiter Übereinstimmungsdefinition in 3 Fällen schwerwiegender aus als durch das Zytologieergebnis zu erwarten war. Bei 2 Patientinnen mit einer Zytologie der Gruppe IIID und bei einer Frau mit einem IIw-Befund ergab die Konisation eine CIN3, was zumindest teilweise auf die Vorselektierung des Patientenkollektivs zurückzuführen sein könnte. In 3 Fällen konnte durch die Konisation trotz des zytologischen Verdachtes auf eine CIN1/2 keine intraepitheliale Neoplasie gefunden werden.

Von den 25 Konisationen ergaben insgesamt 3 eine negative Histologie und 8 eine CIN1, sodass man bei richtig negativen Konisationsbefunden 44% der Eingriffe als Übertherapie werten könnte. Geht man von richtig positiven Biopsieergebnissen aus, reduziert sich die Zahl um die 2 Fälle, in denen zuvor per PE je eine CIN2 bzw. eine CIN3 diagnostiziert worden war. Möglicherweise wurde die Läsion in diesen Fällen durch die Biopsie vollständig entfernt oder bildete sich bis zur Konisation zurück. Eine Patientin hatte trotz unauffälliger Zytologie

(I/II) eine Konisation (CIN1) erhalten, da klinisch ein Verdacht auf Bowenoide Papillose der Portio bestand (Patientin mit Z.n. SD-CA vor 10 Jahren mit Resektion von Lungen- und Lymphknoten-Filiae, Radiojodtherapie). Bei den restlichen 8 Patientinnen mit \leq CIN1 hatte die Konisationsindikation in einer rezidivierenden IIID-Zytologie bestanden.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse des Kolposkopie-basierten-Kollektivs die des Zytologie-basierten-Kollektivs bezüglich einer höheren Übereinstimmungsrate von Zytologie- und Konisationsbefund im Vergleich mit Zytologie- und Biopsieresultat – bei eingeschränkter Vergleichbarkeit.

Besondere Bedeutung kommt den Ergebnissen der IIID-Zytologien zu. Diese sowohl bei den Biopsien als auch bei den Konisationen zahlenmäßig am häufigsten vertretene Befundgruppe zeigte verglichen mit den anderen Zytologien eine relativ geringe Übereinstimmung mit der Histologie.

4.2.3 Konisationsbasiertes Kollektiv

4.2.3.1 Verteilung der Konisationsbefunde

Von 148 in der Frauenklinik der TU München durchgeführten Konisationen mit vorliegenden Zytologievorbefunden ergaben 14% ein negatives Ergebnis, 17% eine CIN1, 12% eine CIN2, 50% eine CIN3 und 7% ein invasives Karzinom. Osmanovic et al. analysierten die Ergebnisse von 395 Konisationen, die in den Jahren 2001-2007 im Landeskrankenhaus Thermenregion Baden durchgeführt worden waren. Ihren Untersuchungen zu Folge fand sich seltener ein negatives Konisationsergebnis als bei uns (9% vs. 14%). Der Anteil an Fällen mit vermutlicher Übertherapie (Histologie \leq CIN1) war mit 36% jedoch größer als in unserem Konisations-basierten Kollektiv mit 31% (Tab. 32, S.91). Unser deutlich höherer \geq CIN3-Anteil (57% versus 41%) könnte auf eine stärkere Vorselektierung bzw. strengere Indikationsstellung zur Konisation zurückzuführen sein. Bei Osmanovic et al. bestand die Konisationsindikation in gut 20% in einer bioptisch gesicherten CIN1. In ca. 75% dieser Fälle ergab die Konisation ein Ergebnis \leq CIN1 (Osmanovic et al. 2009). Zuchna et al. untersuchten ausschließlich die Konushistologien von Patientinnen mit LSIL- und HSIL-Zytologien und fanden bei 244 Konisationen 62% CIN3 und nur 16% Befunde \leq CIN1 (Zuchna et al. 2010 321e1-e6).

Nach unseren Daten konnten bei 73% von 74 Frauen mit CIN3 die Läsionen im Gesunden entfernt werden, dies entspricht ungefähr den Zahlen von Hillemanns, nach denen 20-25% der Konisationspräparate einen positiven Absetzungsrand vorweisen (Hillemanns et al. 2004). Nach seinen Angaben seien in 80% der Reoperationen keine Dysplasien mehr nachweisbar. Nach unseren Analysen waren sogar 94% der 16 dokumentierten Re-Konisationen ohne Nachweis einer Dysplasie.

Die negativen Konushistologien betrafen in unserem Kollektiv Frauen mit einem medianen Alter von 42 Jahren. Das mediane Alter der CIN1-, CIN2- und CIN3-Patientinnen war jeweils auf einem sehr ähnlichen Niveau wie bei den Patientinnen des Zytologie-basierten Kollektivs mit gleicher Diagnose. Bei Osmanovic et al. waren die Patientinnen tendenziell jünger (siehe Tab. 31). Bei allen drei Kollektiven fällt auf, dass der Altersmedian der CIN3 Läsionen jeweils sehr nahe an dem der gesamten untersuchten Population liegt, was den z.T. hohen Anteil an CIN3-Diagnosen in den Populationen widerspiegelt.

Unsere Untersuchungen ergaben einen relativ konstanten CIN3-Anteil für die Altersgruppen 21-30 Jahre (53%) bis 51-60 Jahre (50%), der sich jeweils um weniger als 5% unterschied.

Ab einem Alter von 60 Jahren sank der Anteil auf 33%, wofür jedoch die niedrige Fallzahl der >60 Jährigen verantwortlich sein könnte (n=6). Nach Schätzungen des Krebsregisters von Niedersachsen zeigen die CIN3-Diagnosen einen Altersgipfel bei 25-34 Jahren bei relativ niedriger Erkrankungsrate ab dem 50. Lebensjahr (siehe Abb. 37, S.73), was sich mit dem abnehmenden CIN3-Anteil bei den älteren Patientinnen unserer Untersuchung deckt. Pöschel et al. und Peto et al. kamen auf einen Altersgipfel bei ca. 25-29 Jahren (Pöschel et al. 2011, S.4-5, Peto et al. 2004, S.942-953)

Tab. 31: Altersmedian in Abhängigkeit von der Histologie in verschiedenen Kollektiven

	Zytologie-basiertes Kollektiv (Laurent et al.) (n=129)		Konisations-basiertes Kollektiv (Laurent et al.) (n=148)		Osmanovic et al. 2009 (n=342)	
	%	Altersmedian	%	Altersmedian	%	Altersmedian
negativ	2%	54,5	14%	42	11%	Keine Angaben
CIN1	2%	33	17%	32	25%	30
CIN2	6%	34	12%	33,5	23%	32
CIN3	75%	37	50%	36,5	35%	33,5
CA	15%	50	7%	43,5	6%	38
Gesamt	100%	38	100%	36	100%	34

Der Anteil der Karzinome pro Altersgruppe nahm mit steigender Altersklasse stetig zu. Eine Ausnahme bildete die Altersgruppe 51-60 Jahre, in der unter 8 Frauen kein einziger invasiver Befund gefunden wurde. Bei den 69 Patientinnen <35 Jahre wurden 2 von insgesamt 10 Karzinomen gefunden. Eine Patientin war jünger als 30 Jahre (28J). Dies entspricht einem relativ hohen Anteil an jungen Krebspatientinnen, wenn man die Schätzungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Robert-Koch Institut 2006) berücksichtigt, die eine sehr geringe Krebsinzidenz für das Alter 15-34 veranschlagt. Hoyer et al. fanden insgesamt 9 Karzinome im Rahmen einer Untersuchung über das Routinescreening von 7 gynäkologischen Praxen in Thüringen mit Berechnung der kumulativen 5-Jahres Diagnosen \geq CIN2 in einer Low-Risk-Population. Darunter wurde – ähnlich wie in unserer Arbeit – eines bei einer Patientin <30 Jahre entdeckt (Hoyer et al. 2005, S.136-143). Dies könnte an einer möglichen Überrepräsentation junger Patientinnen liegen, deren Teilnahmerate am Routinescreening höher ist als die von älteren, postmenopausalen Frauen (Grimes et al. 2002, S.881-884, Raffle et al. 2003, S.326:1-5, Busecke et al. 2006, Kerek-Bodden et al. 2008, S.1-105).

4.2.3.2 Zytologie- versus Konisationsbefunde

Von 148 in der Frauenklinik der TU München konisierten Patientinnen mit vorliegender Zytologie hatten 43% zuvor einen Zytologiebefund der Gruppen IID oder III als höchstes

Abstrichergebnis, wovon bei zwei Drittel ein hr-positiver HPV-Test dokumentiert worden war. Bei 55% bestand die Konisationsindikation in einem Zytologiebefund \geq IVa. Eine Patientin unterzog sich dem Eingriff aufgrund einer seit einem Jahr bestehenden Leukoplakie bei IIw-Zytologie. 16% der Patientinnen hatten neben auffälligen Zytologiebefunden auch einen Biopsiebefund \geq CIN2 in der Vorgeschichte.

Bei Osmanovic et al. wurde in 85% die Indikation zur Konisation aufgrund eines Biopsiebefundes \geq CIN1 gestellt (25% CIN1; 31% CIN2; 27% CIN3; 2% CA). In 2% lag ein Porti-condylom vor und in 12% führte eine positive Zytologie (1% III; 7% IIID; 5% IV) zur Konisation. Von allen Patientinnen mit vorliegender Zytologie hatten 72% einen Befund \leq IIID/III (Tab. 32, S. 91, Osmanovic et al. 2009). Demnach war der Anteil an \geq IVa-Befunden in dieser Studie nur halb so groß wie im von uns untersuchten Kollektiv. Dies und der relativ hohe Anteil an Konisationen nach bioptisch gesicherter CIN1 bieten eine mögliche Erklärung für den geringeren \geq CIN3-Anteil im Vergleich zu unserem Kollektiv (41% versus 57%).

Weigert et al. analysierten die Ergebnisse von mehr als 500 in den Jahren 2001-2008 im Krankenhaus Hietzing durchgeführten Konisationen, welche in ca. 66% eine Histologie \geq CIN3 und in 12% \leq CIN1 ergaben (Tab. 32, S. 91, Weigert et al. 2009). Der Anteil an Patientinnen mit einem vorausgehenden Zytologieergebnis \geq IVa fiel mit 54% ähnlich aus wie in unserem Konisation-basierten Kollektiv mit 55%. In Weigerts Population traten dagegen häufiger Zytologien der Gruppe III (9% versus 5%) und seltener Befunde der Gruppe IIID (36% versus 39%) auf, was die Unterschiede der Verteilung der histologischen Ergebnisse teilweise erklären könnte.

Der Altersmedian unserer Patientinnen mit IVa-Zytologie war mit 35,5 Jahren etwas höher als der der Patientinnen mit IIID-Befunden mit 33,5 Jahren. Der Anteil der IIID-Befunde nahm mit dem Alter stetig ab. Die IVa-Befunde zeigten in den Altersgruppen 21-50 eine relativ gleich bleibende Häufigkeit von 42-46%. Bei den 51-60 Jährigen hatten immer noch 38% eine IVa-Zytologie als höchsten Befund. Keine der 6 Patientinnen >60 Jahre wies einen IIID- oder IVa-Befund auf. Der Verdacht auf eine invasive Erkrankung (IVb-V) kam in unserer Arbeit mit steigendem Alter häufiger vor, während Befunde \geq IVa insgesamt in den mittleren Altersklassen am häufigsten vertreten waren (41-60. LJ). Ein Ergebnis der Gruppe III war ebenfalls bei den älteren Patientinnen häufiger vertreten, was sich mit den Untersuchungen von Soost et al. deckt, der diese Tendenz schlüssig mit einem erhöhten Anteil an atrophischen Zellbildern und verdächtigen Drüsenzellgruppen bei Frauen in der Postmenopause begründet (Soost et al. 1987).

Die Übereinstimmung von Zytologie- und Konisationsbefunden nach weiter Definition lag insgesamt bei 70% (Tab. 32). Patientinnen mit einem Befund \geq IVa hatten in 85% eine Histologie \geq CIN2 und in 76% eine CIN3, was den guten positiven prädiktiven Wert dieser Befundgruppen verdeutlicht. Osmanovic et al. fanden nach einem Zytologiebefund \geq IV sogar in 92% eine Histologie \geq CIN2 und in 79% eine CIN3. Weigert et al. kamen mit 93% \geq CIN2 und 82% CIN3 zu ähnlichen Ergebnissen. Bei einer Zytologie der Gruppe IIID lag bei Osmanovic et al. in 63% und bei Weigert et al. in 43% eine übereinstimmende Histologie, also eine CIN1 oder CIN2 vor (Osmanovic et al. 2009, Weigert et al. 2009). In unseren Untersuchungen war dies in 48% der IIID-Zytologien der Fall (Tab. 32). Die Befundgruppen IVa und IVb zeigten bei Anwendung der weiten Definition jeweils eine signifikant bessere Übereinstimmungsrate als die Gruppe IIID ($p < 0,001$). Nach Anwendung der *strengen* Übereinstimmungsdefinition fiel der Unterschied nicht mehr signifikant aus. Dies hat jedoch geringe klinische Relevanz, da eine CIN2 ebenso wie eine CIN3 und ein Karzinom nach IVa-Befund in der Regel zur histologischen Klärung und Therapie durch Konisation führt.

Zusammenfassend bestätigen diese Ergebnisse mithilfe größerer Fallzahlen die Ergebnisse des Kolposkopie-basierten Kollektivs und decken sich mit den Daten anderer Autoren (siehe Kapitel 4.2.2.1, S.83).

Bei Differenzierung nach Altersklassen ergab sich für die >50 -Jährigen mit 82% insgesamt eine bessere Übereinstimmung als für die jüngeren Frauen mit 68% (siehe Tab. 46, S. 125). Der Unterschied vergrößerte sich bei Anwendung der strengen Übereinstimmungsdefinition. Dies kam daher, dass sich bei den älteren Patientinnen keine CIN2-Diagnose nach IVa-Befund ergab. Bei Vergleich der Altersmediane der Frauen mit (36J) und ohne Übereinstimmung von Zytologie und Histologie (34 bzw. 35J) ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied (siehe Abb. 24, S. 49). Zusammenfassend war keine eindeutige Altersabhängigkeit der Übereinstimmungsrate und somit der Vorhersagekraft der Zytologie nachweisbar – bei eingeschränkter Aussagekraft aufgrund der geringen Fallzahl insbesondere bezüglich der älteren Patientinnen. Die Ergebnisse des Konisations-basierten Kollektivs konnten also ähnlich wie die Zahlen des Zytologie-basierten Kollektivs die Daten von Cuzick et al. (Cuzick et al. 2006, S.1095-1101), welche Hinweise auf eine bessere Sensitivität der Zytologie bei älteren Patientinnen ergab, weder bestätigen noch widerlegen.

Tab. 32: Konisations- und Biopsiebefunde dieser Arbeit im Vergleich mit Daten aus der Literatur

	Konisations-basiertes Kollektiv (Laurent et al.)							Osmanovic et al. 2009							Weigert et al. 2009							Kolposkopie-basiertes Kollektiv (Laurent et al.)						
Daten	Konisationsbefunde mit zytologischen und histologischen (PE) Vorbefunden							Konisationsbefunde mit zytologischen und kolposkopischen Vorbefunden							Konisationsbefunde mit zytologischen und kolposkopischen Vorbefunden							Histologische und Zytologische Befunde von Patientinnen nach Videokolposkopie						
Datenherkunft	Frauenklinik und Poliklinik TU München München							Landeskrankenhaus Thermenregion Baden (Österreich)							Krankenhaus Hietzing in Wien (Österreich)							Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik und Poliklinik TU München München						
Beobachtungszeitraum	2003-2007							2001-2007							2001-2008							05/07-06/08						
Population	Selektiertes Hochrisikokollektiv (Konisation bei V.a. höhergradige Dysplasie)							Selektiertes Hochrisikokollektiv (Konisation bei V.a. höhergradige Dysplasie)							Selektiertes Hochrisikokollektiv (Konisation bei V.a. höhergradige Dysplasie)							Selektiertes Risikokollektiv (abklärungsbedürftige Befunde)						
Konisationen	Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt	negativ	Kondylom	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA			
I/II/IIw	2	50%	0%	0%	50%	0%	21	24%	10%	38%	24%	5%	0%	8	13%	13%	50%	25%	0%	2	0%	50%	0%	50%	0%			
III	7	43%	14%	0%	43%	0%	27	22%	0%	22%	11%	41%	4%	49	29%	2%	29%	39%	2%	1	0%	0%	0%	100%	0%			
IIID	57	21%	30%	18%	32%	0%	199	9%	2%	34%	29%	24%	3%	192	8%	9%	34%	45%	4%	14	20%	47%	20%	13%	0%			
IVa	61	8%	10%	11%	64%	7%	90	2%	1%	6%	13%	66%	12%	286	5%	2%	11%	76%	7%	8	0%	0%	0%	100%	0%			
IVb	18	0%	0%	0%	72%	28%	5	0%	0%	0%	0%	40%	60%	5	0%	0%	0%	80%	20%	0	-	-	-	-	-			
V	3	0%	33%	33%	0%	33%	342	9%	2%	25%	23%	35%	6%	540	8%	4%	21%	61%	5%	0	0	-	-	-	-	-		
Gesamt	148	14%	17%	12%	50%	7%	Gesamt	negativ	Kondylom	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	25	12%	32%	12%	44%	0%			
I/II/IIw	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	89%	0%	0%	11%	0%			
III	3	67%	0%	0%	33%	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	67%	0%	0%	0%	33%			
IIID	12	8%	25%	17%	50%	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19	68%	11%	11%	5%	5%			
IVa	12	25%	0%	8%	67%	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	14%	14%	43%	29%	0%			
IVb	4	0%	25%	0%	75%	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-			
V	3	0%	33%	0%	67%	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-			
Gesamt	34	18%	15%	9%	59%	0%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38	63%	8%	13%	11%	5%			
Gelb: weite Übereinstimmung von Zytologie und Histologie; Fettgedruckt: strenge Übereinstimmung; Orange: Anteil an Übertherapie (sanierender Eingriff: \leqCIN1)																												
Bemerkungen	\geqIVa: 85% \geqCIN2; 76% \geqCIN3; Gesamtübereinstimmung 69,5% (Konisationen) bzw. 61,3% (Biopsien)							nach der zytologischen Einteilung in Österreich gibt es keine Aufteilung der Befundgruppe IV in a und b; IV entspricht einer CIN3; \geqIV: 92% \geqCIN2; 79% \geqCIN3							nach der zytologischen Einteilung in Österreich gibt es keine Aufteilung der Befundgruppe IV in a und b; IV entspricht einer CIN3; \geqIV: 93% \geqCIN2; 83% \geqCIN3							Gesamtübereinstimmung 76% (Konisationen) bzw. 49% (Biopsien)						

4.2.3.3 Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Histologiebefunden

In 14% der Konisationen hatte die Zytologie die Diagnose im Vergleich mit der resultierenden Histologie als zu niedrig eingestuft. In 32% der Zytologien der Gruppe IIID lag eine CIN3 vor. Umgekehrt wurden 26% der diagnostizierten CIN3 durch eine IIw- bzw. IIID-Zytologie „unterschätzt“. Nach strenger Übereinstimmungsdefinition wurden auch die 4 Karzinome nach IVa-Befund als Diskrepanz gewertet.

Bei Soost et al. entsprach das Konisationsergebnis in ca. 21% der IIID-Zytologien einem Befund \geq CIN3, während in ca. 6% der IVa-Befunde ein invasives Karzinom gefunden wurde (Soost et al. 1987, siehe Tab. 28, S.77). Sein niedrigerer CIN3-Anteil nach IIID-Befunden könnte darauf zurückzuführen sein, dass seine Daten aus den Anfangsjahren der gesetzlichen Früherkennung stammen und zu diesem Zeitpunkt die Indikation zur Konisation unter Umständen großzügiger gestellt wurde, da die Risiken und Folgen des Eingriffes und die hohen Regressionsraten von niedrig- und mäßiggradigen Dysplasien noch nicht im Detail bekannt waren.. Osmanovic et al. fanden bei 27% der IIID-Befunde eine Histologie \geq CIN3, was unseren Zahlen näher kommt (Osmanovic et al. 2009). Dass nach ihren Analysen 12% der IV-Befunde ein Karzinom ergaben, hängt möglicherweise mit der zytologischen Nomenklatur in Österreich zusammen, welche nicht zwischen IVa und IVb differenziert und dementsprechend keinen Spielraum bei Interpretationsunsicherheiten bezüglich der Invasivität der Läsion lässt wie die Münchner Nomenklatur. Weigert et al., deren Daten ebenfalls aus Österreich stammen, fanden jedoch nur in 7% der IV-Befunde ein Karzinom (Weigert et al. 2009).

Die Tatsache, dass in unserem Kollektiv bei rund einem Drittel der Patientinnen mit einer Zytologie der Gruppe IIID eine CIN3 gefunden wurde, erscheint auf den ersten Blick besorgniserregend. Allerdings ist erneut die starke Vorselektierung zu berücksichtigen. Ein einzelner IIID-Befund rechtfertigt nach den Leitlinien in der Regel keine Konisation, da er nur für eine leichte bis mittelgradige Dysplasie steht (CIN1-2). Zur Indikationstellung sind weitere Risikofaktoren wie positive Eigen- oder Familienanamnese, suspekter Kolposkopiebefund, Blutungsanomalien oder langfristig auffällige Zytologieabstriche nötig, das bedeutet, es besteht der konkrete Verdacht auf eine höhergradige Dysplasie bzw. die Konisation soll auch dem Ausschluss einer CIN3 oder eines Karzinoms dienen.

Den Einfluss durch die Selektierung verdeutlichen auch die Angaben von Soost et al. und Marquardt et al. nach denen nur bei 15-25% aller IIID-Befunde eine histologische Klärung vorgenommen wurde – die restlichen Fälle wurden zum Großteil zytologisch weiterbeobachtet (Soost et al. 1987, Marquardt et al. 2008). Die Histologie nach einer Zytologie der Gruppe IIID

ergab laut Soosts Zahlen in ca. 15-30% eine CIN3 - je nach Art der Gewebeprobe. Soost sah in dieser Unterschätzung der Diagnose jedoch kein wesentliches Risiko, da IIID-Fälle ohnehin weiter kontrolliert werden müssten und nach längerem Fortbestehen einer histologischen Klärung zugeführt würden. Anders schätzte er das Risiko bei einem durch einen IIID-Befund unterschätzten Karzinom ein, wo es unter Umständen zu einer folgenreichen Verzögerung der Diagnose kommen könne. In seinen Untersuchungen fand sich in insgesamt knapp 2% der histologisch geklärten IIID-Befunde ein Karzinom. Bei Osmanovic et al. waren es 3% (Osmanovic et al. 2009). In unserem Konisations-basierten Kollektiv gab es keinen, in unserem Kolposkopie-basierten Kollektiv einen solchen Fall (5% von 19).

Hinweise darauf, dass in einer weitgehend unselektierten Screeningpopulation der Anteil an \geq CIN3 nach IIID-Befund deutlich geringer sein dürfte, geben die Ergebnisse einer britischen Studie von Cuzick et al. (2003), die zu Beginn bei allen Patientinnen mit initial milder oder moderater Dyskaryose als Zytologieergebnis - was in unserer Nomenklatur ungefähr einem Befund der Gruppe IIID entspricht - eine Kolposkopie durchführen ließen. Von 165 Frauen erhielten 150 eine Biopsie, die in 13% eine CIN3 und in 0% ein Karzinom ergab (Cuzick et al. 2003, S.1871-1876). Allerdings ist hier die eingeschränkte Sensitivität der Probeexzision zu berücksichtigen.

Soost et al. untersuchte den weiteren Verlauf von Patientinnen einer Screeningpopulation mit IIID-Befund. Bei rund 40% war von einer Regression auszugehen, da ≥ 2 nachfolgende Abstriche negativ ausfielen, bei weiteren 20% war eine Regression wahrscheinlich (1 nachfolgender Abstrich negativ), 20% zeigten eine Persistenz und bei weniger als 15% ergab sich eine Progression (IV/V-Zytologie oder CIN3/CA-Histologie) (Soost et al. 1987). Dies zeigt erneut die Notwendigkeit eines differenzierten Vorgehens in Abhängigkeit vom individuellen Erkrankungsrisiko der einzelnen Patientinnen.

In 24 Fällen (17%) hatte die Zytologie die Diagnose höher eingestuft als die resultierende Histologie. Nach strenger Übereinstimmungsdefinition waren es 32 Fälle (23%). Allein 21% der IIID-Befunde ergaben in der Konisation ein negatives Ergebnis. Bei Osmanovic et al. traf dies auf nur 9%, bei Weigert et al. auf 8%, bei Soost et al. dagegen auf 28% der IIID-Zytologien zu (Osmanovic et al. 2009, Weigert et al. 2009, Soost et al. 1987). Bei einer Screeningpopulation mit niedrigem Erkrankungsrisiko ist von einem noch höheren Anteil an negativen Histologien nach IIID-Zytologie auszugehen. Nach Ergebnissen der ALTS-Studie waren 26% der LSIL-Zytologien mit einem negativen PE-Befund assoziiert (ALTS-Group 2003, S.1383-1400). Laut Cuzick et al. trifft dies auf ca. 60% der Zytologiebefunde mit milden oder moderaten Dyskaryosen zu

(Cuzick et al. 2003, S.1871-1876). Die Interpretation eines IIID-Befundes ist offensichtlich nicht ganz unproblematisch. Entzündliche, re- bzw. degenerative Veränderungen, sowie Folsäuremangel, Trophoblastenzellen, Z.n. Chemo- oder Strahlentherapie können laut K. Marquardt ein ähnliches Bild ergeben wie eine leichte bis mittelgradige Dysplasie, was daher ohne klinischen Bezug leicht zur Fehldiagnose führen kann.

Neben Interpretationsfehlern des Zytologen durch oben genannte differenzialdiagnostische Schwierigkeiten ist jedoch gerade bei der histologischen Klärung durch Knipsbiopsie auch die Möglichkeit falsch negativer Histologieergebnisse zu berücksichtigen. Einerseits kann die Läsion durch die Probeexzision verfehlt werden, andererseits ist die Befundung insbesondere von kleinen Gewebeproben mit Fehlern behaftet. Clary et al. untersuchten in einer Studie sämtliche zytologische und histologische Präparate, die in ihrer Diagnose jeweils um mindestens 2 Stufen abwichen und kam zu dem Ergebnis, dass 73% der Interpretationsfehler auf Seiten der Histologie registriert wurden. Darunter war die Histologie in 88% durch den ursprünglichen Untersucher unterschätzt worden und wurde demnach von den überprüfenden Pathologen hochgestuft (86% von negativ auf LSIL und 13% von negativ/LSIL auf HSIL) (Clary et al. 2002, S.567-573). Beim Vergleich von 339 PE- und Konushistologien ergaben laut Weigert et al. mehr als 72% der Konisationen ein höhergradigeres Ergebnis, nachdem die Biopsie lediglich eine CIN1 oder gar keine Dysplasie gefunden hatte (Weigert et al. 2009).

Unabhängig davon, ob der Fehler nun bei der Gewinnung und Befundung der Zytologie oder der Histologie liegt, macht die relativ niedrige Übereinstimmungsrate der Zytologiebefunde der Gruppe IIID die Bedeutung der genauen Abwägung aller Befunde bzw. Risikofaktoren vor einer eventuellen Konisation deutlich, um eine Übertherapie zu vermeiden. Von 46 retrospektiv anscheinend nicht indizierten Konisationen unseres Konisations-basierten Kollektivs (Histologie \leq CIN1) folgten 63% Zytologiebefunden der Gruppe IIID und 8,7% Befunden der Gruppe III. In einem Teil dieser Fälle wurde die Konisationsindikation durch die Anamnese bzw. klinischen Befunde gestützt.

Sowohl unsere als auch die Analysen von Soost et al. ergaben in knapp einem Drittel der Konisationen nach IIID-Befund eine CIN3, wobei die starke Vorselektierung der Patientinnen zu beachten ist (Soost et al. 1987). Dieser hohe Anteil ist für viele Kliniker Anlass, bei länger bestehendem IIID-Befund und eventuell zusätzlichen Risikofaktoren aus Sicherheitsgründen eine Konisation zu veranlassen. Wie bereits erwähnt, ist bei weniger selektierten Populationen von niedrigeren CIN3-Raten nach IIID-Befund auszugehen.

Circa 25% der Eingriffe mit einem Ergebnis \leq CIN1 folgten auf einen Zytologiebefund \geq IVa. Nach den Beurteilungskriterien der Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie der

KBV darf der Anteil an negativen Histologien und an CIN1-Diagnosen nach IVa-Zytologie nicht mehr als jeweils 10% betragen (siehe Abb. 45, S.130), ansonsten ist eine Stellungnahme erforderlich. Die relativ hohen Anteile an unauffälligen Histologien von 8,2% und an CIN1 von 9,8% nach IVa-Zytologie, wie sie im Konisations-basierten Kollektiv vorlagen, liegen über dem bayernweiten Durchschnitt von jeweils ca. 3% (siehe Abb. 44, S.129). Diese deutlichen Abweichungen sind vermutlich teilweise auf eine Vorselektierung der untersuchten Population zurückzuführen, die aus einer tendenziellen Überrepräsentation von schwierigen Fällen bei den Patientinnen eines Universitätsklinikums resultiert. Außerdem lag z.T. ein niedrigerer Zytologiebefund oder eine Biopsie mit einer Histologie \geq CIN2 zeitlich zwischen dem IVa-Befund und der Konisation. Nicht zuletzt muss auch die Möglichkeit einer „Unterschätzung“ der Diagnose im Rahmen der histologischen Aufarbeitung in Betracht gezogen werden. Um hierzu genauere Aussagen treffen zu können, wäre eine Nachuntersuchung sowohl der zytologischen als auch der histologischen Präparate erforderlich.

4.2.3.4 HPV-Status versus Zytologie- und Histologiebefunde

Von 78 vorliegenden HPV-Befunden unter den 148 Konisationen ergaben 65 (83%) das Ergebnis „high risk positiv“ (hr+), während der Rest keinen HPV-DNA-Nachweis von Hochrisiko-Viren erbrachte (low risk positiv oder negativ). Mit zunehmendem Alter sank der Anteil der hr+-Befunden an allen bekannten Testergebnissen von 94% (21-30 J) über 74% (41-50J) auf 0% bei den >50-Jährigen, wobei bei letzteren nur in 2 Fällen der HPV-Befund bekannt war (jeweils hr-negativ). Cuzick et al. verglichen mehrere Studien hinsichtlich der altersspezifischen HPV-Prävalenz. Die meisten Arbeiten ergaben einen Altersgipfel zwischen dem 20.-30. Lebensjahr, auf den ein Abfall bis zum 40. Lebensjahr und schließlich ein Plateau folgte, wobei das Niveau je nach Studienland z.T. stark variierte. Die niedrigere HPV-Prävalenz bei Älteren gilt mittlerweile als erwiesen und ist der Grund für eine mit dem Alter steigende Spezifität der HPV-Diagnostik (Cuzick et al. 2006, S.1095-1101).

Der Anteil der Patientinnen ohne HPV-Test in unserer Studie war bei den 21-50 Jährigen relativ konstant bei 41-47%, während er bei den >50 Jährigen 86% ausmachte, obwohl die Zytologiebefunde in beiden Altersgruppen einen ähnlich hohen Anteil an Ergebnissen \leq IID/III zeigten. Unabhängig von der Altersklasse hatten 76% der Frauen mit einer Zytologie \leq IID/III und unbekanntem HPV-Befund ein Konisationsergebnis \leq CIN1. Circa 83% der Patientinnen mit IID-Zytologie und vorliegendem HPV-Befund waren hr-positiv.

Bei 50 der 65 hr-positiven Patientinnen (77%) wurde eine Konushistologie \geq CIN2 gefunden. In 38 Fällen entsprach das Ergebnis mindestens einer CIN3. Von 13 hr-negativen Frauen

hatten 8 einen Befund \leq CIN1. Allerdings konnte bei 3 hr-negativen Patientinnen eine CIN3 und bei jeweils einer Patientin ein invasives Karzinom und eine CIN2 nachgewiesen werden. Eltoun et al. untersuchten die HPV-Befunde (Thin Prep) von 2309 Patientinnen mit ASCUS-Zytologie, wovon 1520 negativ ausfielen. Bei 6 von 82 HPV-negativen Patientinnen (7%), welche eine Biopsie erhalten hatten, ergab die Histologie eine Läsion \geq CIN2. Von allen 42 vorliegenden Histologien \geq CIN2 waren demnach 14% HPV-negativ. Allerdings konnte bei Anwendung der PCR in 3 der 6 Fälle HPV-DNA nachgewiesen werden. Eltoun et al. fanden, dass bei den falsch-negativen Fällen weniger abnormale Zellen vorlagen als bei den richtig-positiven (Eltoun et al. 2007, S.154-159).

Bei einer Screeningpopulation zeichnet sich die HPV-Diagnostik durch eine relativ hohe Sensitivität aus. Alle Studien eines Health Technology Assessments, deren Grundlage Screeningpopulationen in entwickelten Ländern mit niedrigem Erkrankungsrisiko waren, kamen auf eine Sensitivität von mindestens 75% (Mittendorf et al. 2007). Der Großteil der Arbeiten aus westlichen Industrieländern kam auf über 90% (siehe Tab. 53, S.128). Clavel et al. erzielte sogar eine Sensitivität von 100% (Clavel et al. 2001, S.1616-1623). Sanjose et al. untersuchten mehr als 10.000 Präparate von Zervixkarzinomen aus 38 Ländern und fanden jedoch nur in 85% HPV-DNA, bei Adenokarzinomen sogar nur in 62% (Sanjose et al. 2010, S.1-9).

In den 5 Fällen, in denen die Histologie unseres Konisations-basierten Kollektivs ein positives Resultat ergab, obwohl der HPV-hr-Test negativ ausfiel, war u.a. der Zytologieabstrich ausschlaggebend für die Konisationsindikation (2x IIID, 2x IVa und 1xIVb). Insbesondere das hr-negative Karzinom wurde durch die Zytologie mit einem Befund der Gruppe IVb richtig erkannt. Die restlichen 9 Karzinome - 8 davon ohne HPV-Befund - hatten ebenfalls alle mindestens eine IVa-Zytologie.

Petry et al. werteten die Ergebnisse einer Screeningpopulation aus und fanden unter den IIID/hr-pos. Patientinnen in 29% eine Histologie \geq CIN2, während es bei den IIID/hr-neg. Patientinnen nur 3% waren (Petry et al. 2003, S.1570-1577). Das Risiko, bei einer IIID-Zytologie eine \geq CIN2-Läsion zu haben liegt bei gleichzeitig positivem HPV-Befund demnach knapp 10mal höher als bei einem negativen HPV-Befund. In unserem Konisations-basierten Kollektiv hatten 65% der Patientinnen mit IIID/hr-pos.-Konstellation und 29% der IIID/hr-neg. Frauen eine Histologie \geq CIN2, und 44% bzw. 14% hatten mindestens eine CIN3, wobei wiederum die starke Vorselektierung zu berücksichtigen ist. Bei der Risikobewertung ist die relativ hohe HPV- und niedrige CA-Prävalenz bei jungen Frauen zu bedenken. Der HPV-Test kann bei bestimmten zytologischen Befunden eine wertvolle Methode zur Beurteilung des Erkrankungsrisikos darstellen unter der Voraussetzung, dass altersspezifische HPV- und CA-Präva-

lenzen sowie anamnestische und klinische Risikofaktoren dabei ausreichende Beachtung finden und somit die Gefahr der Über- sowie Untertherapie eingeschränkt wird.

4.2.3.5 Biopsieresultate versus Zytologie- und Konisationsbefunde

Bei 23% der 148 konisierten Patientinnen lag neben der Konushistologie auch das Ergebnis einer Biopsie vor, die dem Eingriff voraus gegangen war. Die Übereinstimmung von Zytologie und PE-Histologie betrug insgesamt 61%. Wurden lediglich die Befunde der Patientinnen berücksichtigt, die sowohl Biopsie als auch Konisation erhalten hatten, so ergab sich für die Übereinstimmung zwischen Zytologie- und Konisationsbefund exakt der gleiche Wert. Dies widerspricht der Tatsache, dass die Konisation häufiger repräsentative Gewebeproben ergibt (Byrom 2006, S.253-256, Mangold et al. 2008, S.522-527, Zuchna 2010321e1-e6) als die Biopsie und sich dementsprechend besser eignet, um die wahre Übereinstimmung von Zytologie und Histologie zu errechnen. Allerdings war die Fallzahl unseres Kollektivs zu gering, um diesbezüglich ein aussagekräftiges Resultat zu erbringen. Die Übereinstimmung von Zytologie und Konushistologie aller 148 konisierter Patientinnen fiel mit 70% höher aus als die Übereinstimmung von Zytologie und Biopsie bei den biopsierten Patientinnen allein. Doch wie bereits erwähnt ist der direkte Vergleich auf diese Weise nur eingeschränkt möglich. Führte man den Vergleich dennoch fort, so variierte der Anteil an negativen Histologien zwischen den Biopsien und den Konisationen weniger als im Kolposkopie-basierten Kollektiv, was durch die jeweils geringen Fallzahlen und die homogenere Vorselektierung des Konisations-basierten Kollektivs zu erklären sein könnte. Während sich beim Kolposkopie-basierten Kollektiv das Erkrankungsrisiko der biopsierten Patientinnen deutlich von dem der Frauen mit Konisation unterschied, unterlag es innerhalb des Konisations-basierten Kollektivs geringeren Schwankungen. Das insgesamt deutlich erhöhte Erkrankungsrisiko im Konisations-basierten Kollektiv macht sich auch durch den auffallend hohen \geq CIN3-Anteil nach IIID-Zytologie von 50% der Biopsien bemerkbar, der den der Konisationen sogar überstieg.

In 56% von 32 Fällen konnte das PE-Ergebnis durch den Konisationsbefund bestätigt werden. In 25% fiel die Histologie der Operation schwerwiegender aus als das Resultat der Biopsie. Bei 5 Patientinnen entdeckte die Konisation ein invasives Karzinom, nachdem die PE nur eine CIN3 ergeben hatte und bei 3 Frauen fand sie eine CIN3, nachdem das Biopsieergebnis einer Histologie \leq CIN1 entsprochen hatte. Umgekehrt konnte der Konisationsbefund 5 biopsisch gesicherte CIN3-Fälle nicht bestätigen (jeweils \leq CIN1). Dafür kommen mehrere Gründe in Frage. Kleine Läsionen können theoretisch durch die Biopsie vollständig entfernt werden oder bis zur Konisation einer Regression unterlaufen. Des Weiteren kommen falsch positive

Biopsiebefunde in Betracht. Allerdings ist genauso eine falsch negative Konushistologie möglich. Durch Manipulation im Rahmen der Konisation kann es zur Entfernung oberflächlicher Epithelien kommen. Außerdem können kleine Läsionen durch eine zu grobe Durchstufung des histologischen Präparates übersehen werden, wobei im Falle eines Befundes \leq CIN1 häufig auf Anfrage des betreuenden Gynäkologen eine feinere Durchstufung erfolgt, um das Risiko, etwas zu übersehen, zu minimieren. Bei einer Probeexzision spielt dagegen neben viel Erfahrung auch eine gewisse statistische Wahrscheinlichkeit eine Rolle, wenn es darum geht, dieselben kleinen Läsionen mittels Knipsbiopsie zu erfassen. Vor allem endozervikale Läsionen, die dem Zytologieabstrich und der Konisation in der Regel zugänglich sind, können der Biopsie leichtsam entgehen. In den meisten Studien und in den Leitlinien gibt es keine Angaben zu einem standardisierten Vorgehen bezüglich Anzahl und Lokalisation der Probeentnahmen. Oft werden Knipsbiopsien lediglich von kolposkopisch auffälligen Arealen und nicht systematisch aus jedem Quadranten der Portio gemacht. Das Risiko, eine kleine Läsion zu verfehlen, ist nicht zu verleugnen, zumal durch einige Studien der Verdacht geäußert wurde, dass die CIN3 nicht unbedingt am kolposkopisch auffälligsten Punkt liegen muss (Gage et al. 2006, S.264-272). Laut Hopman et al. findet die Kolposkopie die Hälfte der Karzinome nicht (Hopman et al. 1998, S.97-107). In unserem Kolposkopie-basierten Kollektiv ergab sich für die Biopsien ein deutlich höherer Anteil an Befunden \leq CIN1 als bei den Konisationsbefunden (71% versus 44%). Dies mag teilweise auf das höhere Erkrankungsrisiko der konisierten Patientinnen zurückzuführen sein, doch mehrere Autoren bestätigen, dass die Biopsie um ein vielfaches häufiger falsch negativ ausfällt als die Konisation (Hearp et al. 2007, S.275-279, Kjellberg et al. 2007, S.1140-1141, Pretorius et al. 2007, S.2218-2224). Außerdem ist die technische Bearbeitung und diagnostische Beurteilung von derart kleinen histologischen Proben schwierig und das Resultat entsprechend schlecht reproduzierbar (Mangold et al. 2006, S.522-527). Die Übereinstimmung von PE- und Konisationsbefund ist laut Gage et al. abhängig vom Schweregrad der Zytologie, dem Patientinnenalter (Menopause!), der Einsehbarkeit der Übergangszone (ebenfalls abhängig vom Menopausenstatus), der Läsionsgröße und der endozervikalen Ausbreitung. Die Sensitivität der Biopsie ist außerdem abhängig von der Kenntnis über andere Testergebnisse. So fällt sie höher aus, wenn Zytologie- und HPV-Ergebnisse vorliegen, da im Falle positiver Resultate tendenziell eine größere Anzahl von Proben entnommen wird. Gage et al. kamen in ihren Untersuchungen auf eine Sensitivität von 68%, wenn eine Probe entnommen wurde und 83% bei der Entnahme von mehr als 2 Proben (Gage et al. 2006, S.264-272). Im Vergleich dazu liefert die Zytologie je nach Studie eine Sensitivität von 53 bis 76% (siehe Tab. 53, S.128). Unsere Untersuchungen zeigten eine hohe

Übereinstimmung von Zytologiebefunden \geq IVa und einer Konushistologie \geq CIN2 von 85-96%, was Mangold et al., Osmanovic et al. und Weigert et al. mit jeweils ca. 92% bestätigen (Mangold et al. 2006, S.522-527, Osmanovic et al. 2009, Weigert et al. 2009). Zuchna et al. ließ 244 Frauen kolposkopieren und mehrere Probeexzisionen entnehmen, bevor sie sich am selben Tage noch einer Exzision der Transformationszone unterzogen. Er errechnete eine exakte Korrelation von PE- und Konisationsbefund von nur 51,6%. Knapp die Hälfte (46,7%) der Biopsiebefunde unterschätzte den endgültigen Histologiebefund. Rund 20% der Befunde unterschieden sich sogar um mehr als einen Befundgrad. Die exakte Übereinstimmung zwischen PE- und Konisationsbefund beträgt nach Angaben in der Literatur nicht mehr als 43-51% (Zuchna et al. 2010 321e1-e6). Weigert et al. verglichen 339 Biopsie- und Konushistologien und kamen zu einer Übereinstimmung von immerhin 57,5%. Allerdings hatten mehr als 72% der Patientinnen mit einer PE-Histologie \leq CIN1 mindestens eine CIN2 als Konisationsresultat (Weigert et al. 2009).

Die Biopsie kann laut Zuchna et al. eine HSIL-Zytologie oft bestätigen – 70% der Patientinnen hatten auch eine high grade lesion in der PE. Ein diagnostischer Nutzen zeigte sich bei HSIL-Patientinnen durch die PE jedoch nicht, da 77% der HSIL-Patientinnen trotz eines Biopsieergebnisses \leq CIN1 letztendlich doch eine höhergradige Läsion hatten und somit aufgrund der Probeexzision keine angemessene Therapie erhalten hätten. Insgesamt hätte die Biopsie in einem Viertel aller CIN3-Fälle zu einer Untertherapie geführt. Mehrere Studien haben belegt, dass ein Zytologiebefund der Gruppe IV einen ausreichend hohen positiven prädiktiven Wert vorweist, um eine sofortige Konisation zu rechtfertigen. Eine vorausgehende Biopsie führt bei den betroffenen Patientinnen zu keiner Reduktion von negativen Konisationsbefunden. Dafür birgt sie durch ihre vergleichsweise niedrige Sensitivität das Risiko, eine höhergradige Dysplasie oder sogar ein Karzinom zu übersehen (Byrom et al. 2006, S.253-256, Denny et al. 1995, S.545-548). Eine Ausnahme bilden unter Umständen Schwangere, bei welchen eine Biopsie zur Diagnosesicherung auch bei einem IVa-Befund aufgrund der höheren Regressionstendenz, sowie des Risikos von Komplikationen durch eine Konisation gerechtfertigt ist.

Bei jungen, gebärfähigen Patientinnen ist im Allgemeinen eine tendenziell strenge Indikationsstellung für invasive Verfahren sinnvoll, was einen vermehrten Einsatz der PE in jüngeren Altersgruppen teilweise rechtfertigen mag. Immerhin waren ca. 75% der konisierten Patientinnen in unserer Studie jünger als 45 Jahre. Allerdings zeigt die CIN3-Prävalenz einen Altersgipfel bei 25-29 Jahren (Pöschel et al. 2011, S.4-5, Peto et al. 2004, S.942-953.), d.h. auch bei jungen Frauen müssen auffällige Zytologiebefunde, insbesondere der Gruppen \geq IVa, durchaus ernst genommen werden. Unabhängig vom Alter kann die Probeexzision bei Zytologieergebnissen

<IVa bei gezieltem Einsatz eine adäquate Methode zur Risikobewertung darstellen, welche zur frühen Detektion von höhergradigen Neoplasien bei gleichzeitiger Vermeidung voreiliger Konisationen beitragen kann (Byrom et al. 2006, S.253-256). Im Allgemeinen sollte die Sensitivität der PE durch eine Standardisierung der Vorgehensweise gesteigert werden, indem z.B. nicht nur aus kolposkopisch auffälligen Arealen, sondern zusätzlich aus allen vier Quadranten der Portio eine Biopsie entnommen wird. Dies würde auch im Rahmen von Studien zu repräsentativeren histologischen Ergebnissen und dementsprechend zu einer besseren Beurteilbarkeit der verschiedenen diagnostischen Methoden der Früherkennung des Zervixkarzinoms führen.

4.2.3.6 Abgleich von Zytologiebefunden unterschiedlicher Institute

Der Vergleich der Ergebnisse von jeweils einem in der TUM und einem auswärts entnommenen Abstrich ergab eine Übereinstimmung von 55%. In 26% wurde der Befund auswärts und in 6% in der TUM als schwerwiegender eingestuft. In den restlichen Fällen wurde von einer Seite eine Zytologie der Gruppe III befundet und entzog sich somit einem direkten Vergleich. Am höchsten war die Übereinstimmung der Zytologiepaare bei den Konisationen, deren Histologie negativ war (8 von 9) oder ein Karzinom ergab (4 von 5), was jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl kaum Aussagekraft besitzt. Insgesamt entsprachen sich bei den Histologieergebnissen \geq CIN2 weniger Abstrichpaare als bei den Befunden \leq CIN1 (49% versus 67%). Die an der Technischen Universität München abgenommenen Abstriche wurden im zytologischen Labor der TUM ausgewertet und in 26% der Fälle niedriger und in nur 6% höher eingestuft als die Vergleichszytologien der Kollegen, was eine großzügigere IV-V-Befundvergabe der anderen Labore diskutieren lässt. Der aktuellere Abstrich stammte in der Regel aus der TUM. 53% der Patientinnen, die auswärts einen IIID-Befund hatten, hatten auch nach einem Abstrich in der TUM ein Ergebnis der Gruppe IIID. 57% der auswärtigen IV-Befunde wurden durch eine Zytologie aus der TUM bestätigt. Quellen belegen, dass die Interobserver-Variabilität von dem Schweregrad des Zytologieergebnisses abhängt. Stoler et al. ließen die Abstriche der ALTS-Studie ein zweites Mal befunden und kamen bei den HSIL-Zytologien mit 47% auf eine bessere Übereinstimmung mit der ursprünglichen Diagnose als bei den ASCUS mit 43% (Stoler et al. 2010, S.1-9). Petry et al. fand eine Übereinstimmung von insgesamt 78%, wobei 42% der Diskrepanzen Abweichungen um mindestens zwei Stufen entsprachen (Petry et al. 2003, S.1570-1577). Die Interobserver-Variabilität betrifft jedoch auch andere wichtige subjektive Methoden in der Medizin, wie z.B. das Patientengespräch und die Histologiegewinnung und -auswertung - sei es Konisation, Biopsie o.a. Stoler et al. zeigten, dass es auch bei den histologischen Befunden zu erheblichen Schwankungen in der

Interpretation kam (Stoler et al. 2001, S.1500-1505). Die CIN1-Histologien waren sogar schlechter reproduzierbar als die analogen LSIL-Zytologien. V.a. die Befundung von Probeexzisionen zeigte eine große Interobserver-Variabilität. Nur bei den HSIL-Histologien war die Übereinstimmung besser als bei den analogen HSIL-Zytologien. Die Variabilität der Befundergebnisse zwischen den Pathologen ist also sowohl für die Zytologie als auch für die Histologie relativ groß. Kliniker sollten daher realistische Erwartungen an die Qualität der Befunde stellen und dementsprechend damit umgehen, denn trotz ihrer Fehlbarkeit sind und bleiben subjektive Methoden ein wichtiger Bestandteil in der medizinischen Diagnostik.

Da in unserer Arbeit jeweils zwei verschiedene Abstriche mit einem zeitlichen Intervall von bis zu 7 Monaten verglichen wurden, kommen neben der Interobserver-Variabilität auch Fehler bei der Abstrichentnahme oder der Verarbeitung sowie eine Progression bzw. Regression als Gründe für mangelnde Übereinstimmung zwischen den Zytologieergebnissen in Betracht. Bigras et al. fanden, dass die meisten zytonegativen HSIL nicht durch Fehlinterpretation, sondern durch wenige abnormale Zellen und niedrige Viruslast zu erklären sind (Bigras et al. 2005, S.575-581). Sankaranarayanan et al. belegten durch ihre Studie die Abhängigkeit der Aussagekraft der Zytologie von der Ausbildung und Sorgfalt des Personals, welches für Entnahme, Verarbeitung und Auswertung der Abstriche zuständig ist (Sankaranarayanan et al. 2004.S.341-347). Soost et al. führte einen großen Teil der offensichtlich falsch negativen oder unterbewerteten Zytologien auf Entnahmefehler zurück (Soost et al. 1987). Die Vermutung liegt nahe, dass sowohl bei der Entnahme als auch bei der Auswertung eine effiziente Qualitätssicherung zur Verbesserung der Aussagekraft der Zytologie beitragen könnte. Bezüglich der Auswertung gibt es bereits eine Qualitätssicherung, welche eine Mikroskopierprüfung und regelmäßige Fortbildungen des auswertenden Personals, sowie jährliche Berichte über die laborinterne Verteilung der Abstrichergebnisse und den Anteil an unbrauchbaren Präparaten vorsieht. Dies verdeutlicht die Bedeutung des sorgfältigen Vorgehens bei der Abstrichentnahme.

Der Einfluss des zeitlichen Abstandes zweier Abstriche auf die Qualität der jeweils zweiten Zytologie wurde anhand der vergleichbaren 66 Zytologie-Paare untersucht. Der Anteil an Übereinstimmungen der Zytologiepaare lag in der Intervallgruppe 2-7 Monate mit 62% etwas höher als in den beiden anderen Gruppen mit 56% (<1 Monat) und 55% (1-2 Monate). Lag maximal 1 Monat zwischen den Zervixabstrichen, entsprach der auswärtig abgenommene Abstrich in 33% einer höheren Befundgruppe als die nach kurzer Zeit folgende Zytologie in der TUM. Bei längeren Abstrichintervallen war dies in 23% bzw. 24% der Fall. Dies und die

Tatsache, dass im gesamten Konisations-basierten Kollektiv die höchsten Zytologieresultate eine bessere Übereinstimmung mit der Histologie zeigten als die aktuellsten Zytologiebefunde sind Hinweise darauf, dass zu kurzfristige Abstrichkontrollen nicht sinnvoll sind.

In insgesamt 4 Fällen fiel der Abstrichbefund der TUM falsch negativ aus (II bei CIN2 bzw. CIN3), nachdem auswärts eine verdächtige Zytologie festgestellt worden war (IIID bzw. IVa). Jedoch nur in einem der 4 Fälle betrug der Abstand zwischen den Abstrichen weniger als 1 Monat. In zwei Fällen lagen 2-7 Monate dazwischen. Im letzten Fall war der Abstand zum vorausgehenden Abstrich unbekannt. Trotzdem ist davon auszugehen, dass unterschiedlich lange Zeitintervalle zwischen zwei Abstrichen die Beurteilbarkeit letzterer deutlich beeinflussen können. Eine zu kurzfristige Kontrolle führt unter Umständen zu einer Unterdiagnose, da veränderte Zellen evtl. durch den kurz vorher entnommenen Abstrich in größerer Anzahl entfernt wurden. Bei einem zu großen Abstand kommen Progression bzw. Regression als Ursache für unterschiedliche Zytologiebefunde in Betracht (Heinrich et al. 1998, S.200-202).

Eine höhere Regressionstendenz tritt (auch bei CIN3) insbesondere während und kurz nach einer Schwangerschaft auf (AGII 2008), sodass hier – insbesondere auch unter Berücksichtigung der möglichen Schwangerschaftskomplikationen durch eine Konisation – ein abwartendes Verhalten angebracht ist. Eine vermehrte Progressionsneigung bzw. ein erhöhtes Risiko, eine HPV-assoziierte Dysplasie zu entwickeln, besteht dagegen unter Immunsuppression z.B. bei transplantierten Patienten (Schneider et al. 1983, S.220-224, AGII 2008), wodurch engmaschige Kontrollen erforderlich sind. Dies verdeutlicht nochmals, wie wichtig die Berücksichtigung von Anamnese, Begleiterkrankungen und Alter jeder einzelnen Patientin ist, damit eine individuelle Risikoabschätzung vor Festlegung des weiteren Prozederes erfolgen kann. Letzteres hängt nicht zuletzt auch von den Wünschen der einzelnen Patientinnen ab – z.B. bezüglich Familienplanung, Sicherheitsbedürfnis – und sollte daher dem Einzelfall angepasst werden.

4.7 Limitationen

Dadurch, dass diese Untersuchungen nicht im Rahmen einer kontrollierten Studie, sondern in Form einer retrospektiven Auswertung an vorselektierten Daten erfolgten, sind die Ergebnisse nicht auf die Gesamtbevölkerung zu beziehen. Die Vergleichbarkeit mit Daten aus der Literatur ist bedingt möglich. Es wurden drei selektierte Patientenkollektive untersucht, bei denen z.T. der Verdacht auf eine höhergradige zervikale Neoplasie bestanden hatte. Dabei liefen Untersuchungen und Eingriffe entsprechend der alltagsüblichen Klinikroutine ab, sodass es keine strenge Standardisierung der Verfahren nach bestimmten Protokollen gab. Es gab keine Verblindung, weder bei der Entnahme, noch bei der Auswertung von zytologischem oder histologischem Material. Außerdem war eine Kontrolle von Verificationsbias oder von qualitätssichernden Maßnahmen zur Einschränkung der Intra- und Interobserver-Variabilität im Nachhinein nicht möglich. Schließlich waren die vorgelegten Fallzahlen mit 129 (Zytologie-), 126 (Kolposkopie-) und 148 (Konisations-Kollektiv) Fällen im Vergleich zu großangelegten Studien relativ klein.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten dreier unterschiedlicher Patientenkollektive untersucht, um die klinischen Aspekte und Interaktionen der drei derzeit verwendeten Methoden bei der Früherkennung des Zervixkarzinoms zu beleuchten.

Von 138.255 Zytologien eines Einsender-Labors aus den Jahren 2003-2007 wurden 129 Zytologien der Gruppen \geq IVa mit den histologischen Befunden verglichen, welche in ca. 80% von Konisationen, in 10% von Biopsien stammten und in den restlichen Fällen im Rahmen von Hysterektomien, Ausschabungen oder Laservaporisationen gewonnen worden waren. Bei einer Zytologie der Gruppen \geq IVa lag in 96% eine Histologie \geq CIN2 vor. In 90% entsprach die Histologie bereits einem Befund \geq CIN3. Für die Biopsie ergab sich mit 90% eine niedrigere Übereinstimmungsrate als für die restlichen Histologien mit 97%.

Insgesamt 2,6% der 114 Konisationen bzw. Laservaporisationen nach einem Zytologiebefund \geq IVa waren als Übertherapie zu werten. In 8% lag nach einem IVa-Befund bereits ein Karzinom vor.

Das Kolposkopie-basierte Kollektiv bestand aus 126 Patientinnen, die im Rahmen der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik und Poliklinik der TU München eine Computer-assistierte Kolposkopie erhalten hatten. Bei 38 dieser Frauen erfolgte eine Biopsie und bei 25 eine Konisation. Die Übereinstimmung von Zytologie- und Histologieergebnissen betrug bei den Biopsien insgesamt 49%, während die Konisationsresultate in 76% die Zytologiebefunde bestätigen konnten. Die IIID-Zytologien zeigten mit 67% (10 von 15 Konisationen) bzw. 21% (4 von 19 Biopsien) eine niedrigere Übereinstimmungsrate als die IVa-Befunde mit 100% (8 von 8 Konisationen) bzw. 71% (5 von 7 Biopsien).

In einem Konisations-basierten Kollektiv mit den histologischen Ergebnissen sämtlicher Konisationen, die in den Jahren 2003-2007 in der Frauenklinik der TU München erfolgt waren, lag die Übereinstimmung von Zytologie- und Konisationsbefunden nach weiter Definition insgesamt bei 70%. Patientinnen mit einem Befund \geq IVa hatten in 85% eine Histologie \geq CIN2 (der weiten Übereinstimmungsdefinition entsprechend) und in 76% \geq CIN3. Bei einer Zytologie der Gruppe IIID kam es dagegen nur in 48% zu einer Übereinstimmung (CIN1/2). Der Unterschied zwischen den Zytologiebefundgruppen fiel bei Anwendung der weiten

Übereinstimmungsdefinition (\geq IVa = CIN2+) statistisch signifikant aus ($p < 0,001$), nicht jedoch nach Anwendung der strengen Definition (IVa = CIN3).

In 14% der Konisationen hatte die Zytologie die Diagnose niedriger eingestuft als die resultierende Histologie. In 32% der Zytologien der Gruppe IIID lag bereits eine CIN3 vor. Bei 6,6% der Patientinnen mit IVa-Zytologie wurde ein invasives oder mikro-invasives Karzinom diagnostiziert.

Umgekehrt stufte die Zytologie die Diagnose in bis zu 32 Fällen (23%) höher als die Konushistologie ein.

Bei 23% der 148 konisierten Patientinnen lag neben dem Konisationsbefund auch das Ergebnis einer Biopsie vor, die dem Eingriff vorausgegangen war. Die Übereinstimmung von Zytologie und PE-Histologie betrug insgesamt 61%. Die Übereinstimmung von Zytologie und Konushistologie ergab exakt den gleichen Wert, wenn lediglich die Patientinnen berücksichtigt wurden, die sowohl Biopsie als auch Konisation erhalten hatten. Die Übereinstimmung von Zytologie und Konisationsbefund aller 148 konisierter Patientinnen fiel mit 70% höher aus. In 56% von 32 Fällen konnte das PE-Ergebnis durch den Konisationsbefund bestätigt werden. In 25% fiel die Konushistologie schwerwiegender aus als das Resultat der Biopsie.

Von 78 vorliegenden HPV-Befunden unter den 148 Konisationen ergaben 65 (83%) das Ergebnis „high risk positiv“ (hr+). Bei 50 der 65 hr-positiven Patientinnen (77%) wurde eine Histologie \geq CIN2 nachgewiesen. Ebenso bei 5 von 13 hr-negativen Patientinnen (1CIN2, 3CIN3, 1CA). Der Zytologiebefund war in diesen 5 Fällen jeweils positiv (2x IIID, 2x IVa und 1xIVb).

Der Vergleich von in der TU München mit auswärts entnommenen Abstrichen ergab eine Übereinstimmung von 55%. In 26% wurde der Befund auswärts und in 6% in der TUM als schwerwiegender eingestuft.

Aus den gewonnenen Daten lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

- 1) Konushistologien zeigen eine höhere Übereinstimmung mit vorausgehenden Zytologieergebnissen als Biopsiebefunde, erfordern jedoch eine Narkose-pflichtige Operation und führen zu einem erhöhten Risiko an Folge-Komplikationen, z.B. in nachfolgenden Schwangerschaften.
- 2) Die zytologischen Befundgruppen \geq IVa sagen in einem hohen Prozentsatz eine Diagnose \geq CIN2 richtig voraus.

- 3) Die vorliegenden histologischen Ergebnisse der zytologischen Befundgruppe IIID stimmen zu einem signifikant niedrigeren Prozentsatz mit der zu erwartenden Histologie überein als dies bei höheren Befundgruppen der Fall ist. Sowohl Über- als auch Unterdiagnosen kommen bei diesem Zytologieresultat in Abhängigkeit vom Erkrankungsrisiko vergleichsweise häufig vor.
- 4) Bei der Anwendung und Beurteilung der verschiedenen Methoden zur Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms und deren Vorstufen ist eine individuelle Risikoabschätzung mit Berücksichtigung der Anamnese, des Alters und sämtlicher Nebenbefunde jeder einzelnen Patientin essenziell.

Welche Screeningstrategie die verfügbaren nicht-invasiven Screeningverfahren - Zytologie und HPV-Diagnostik – am besten kombiniert, bleibt umstritten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) konnte nach Auswertung internationaler Studien aktuell keine Empfehlung für eine Änderung der bisherigen Zytologie-basierten Screeningstrategie in Deutschland abgeben (IQWiG 2011).

Literaturverzeichnis

1. **AG II:** Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimmunologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG): Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale 2008
2. **Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, de SS, Kornegay JR, Bonti H:** Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience. *Gynecologic Oncology* 2005; 96(3): S.714-720
3. **Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, Irgens LM, Iversen OE:** Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337: a1343
4. **ALTS Group:** A randomized trial on the management of low-grade intraepithelial lesion cytology interpretations, *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: S.1393-1400
5. **ALTS Group:** Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: S.1383-1392
6. **Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J:** Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(1): S.167-177
7. **Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J:** Virologic versus cytologic triage of women with equivocal pap smears; a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; Vol.96 No.4: S.280-293
8. **Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, Jordan J, Mcgoogan E, Patnick J, Bergeron C, Baldauf JJ, Klinkhamer P, Bulten J, Martin-Hirsch P:** European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening; recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology* 2007; 18: S.133-139
9. **Bigras G, de Marval F:** The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV virus load: results from a swiss study comparing HPV-testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13842 women. *British Journal of Cancer* 2005; 93(5): S.575-581
10. **Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV:** The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002; 55(4): S.244-265
11. **Bouvard V, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Talla L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V:** A review of human carcinogens – part B : biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10: S.321-322
12. **Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM:** Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38:S. 99-166

13. **Bulkmans** NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PF, Meijer CJ: Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *British Journal of Cancer* 2005; 92(9): S.1800-1802
14. **Busecke** A: Das invasive Zervixkarzinom: eine longitudinale Studie zur Früherkennung 1973-2002, Dissertation der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Medizinische Fakultät; 2006 urn:nbn:de:hbz: 6-73619674348, S.1-132
15. **Byrom** J, Douce G, Jones PW, Tucker J: Should punch biopsies be used when high-grade disease is suspected at initial colposcopic assessment? A prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: S.253-256
16. **Castle** PE, Cox JT, Jeronimo J, Solomon D, Wheeler CM, Gravitt PE, Schiffman M: An analysis of high-risk human papillomavirus DNA-negative cervical precancers in the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Obstet Gynecol* 2008; 111(4): S.847-856
17. **Castle** PE, Schiffmann M, Cosette MW, Solomon D: Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-Grade 2. *Am college of Obstetricians and Gynecologists* 2009; Vol.113 No.1: S.19-25
18. **Clary** KM, Silverman JF, Liu Y, Sturgis CD, Gzybicki D., Mahood LK, Raab SS: Cytologic Discrepancies: A means to improve pathology practice and patient outcomes. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: S.567-573
19. **Clavel** C, Masure M, Bory J-P, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M: Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *British Journal of Cancer* 2001; 84 (12): S.1616-1623
20. **Coleman** D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J: European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *European Journal of Cancer* 1993; 29A(Suppl4): S.1-38
21. **Coste** J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Galés C, Cartier I, Molinié V: Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing of cervical cancer screening. *BMJ (Clinical research ed)* 2003; 326(7392): S.733
22. **Cuzick** J, Beverley E, Ho I, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, Lorincz A, Chan W-K, Krausz P, Soutter T: HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999; 81(3): S.554-558
23. **Cuzick** J, Clavel C, Petry C-H, Meijer C., Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T: Overview of the European and north American studies on HPV testing in primary cervical screening. *Int J Cancer* 2006; 119 (5): S.1095-1101
24. **Cuzick** J, Szarewski A, Cubie H, Human G, Kitchener H, Luesley D: Management of women who test positive for high-risk types of human papilloma virus; the HART study. *Lancet* 2003; 362 (9399): S.1871-1876
25. **De Villiers** EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H: Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1): S.17-27

26. **Denny LA**, Soeters R, Dehaick K, Block B: Does colposcopically directed punch biopsy reduce the incidence of negative LLETZ? *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; 102 (7): S.545-548
27. **Eltoum IA**, Chieng DC, Crowe DR, Roberson J, Jin G, Broker TR: Significance and possible causes of false-negative results of reflex human papillomavirus infection testing. *Cancer Cytopathology* 2007; Vol 111 No. 3: S.154-159
28. **Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen**, 2003-2005; <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/dateien/projekte/zervixkarzinom/Abbildung2.html>, (abgerufen am 16.06.2010)
29. **Ferlay J**, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D: GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase number 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2010. <http://globocan.iarc.fr>
30. **Freudenberg N.**: Offener Brief der Deutschen Gesellschaft für Zytologie an die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. *Pathologe* 2009; 30: S.74.
31. **Gage JC**, Hanson VW, Abbey K, Dippery S: Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Am college of Obstetricians and Gynecologists* 2006; Vol 108 No 2: 264-272
32. **Gieren, E.**, Häufigkeit auffälliger zytologischer Befunde, in U Schenck and UB Schenck eds., *Klinische Zytologie - 20. Fortbildungstagung 2009*: W. Zuckschwerdt Verlag, S.20-24
33. **Grimes DA**, Schulz KF: Uses and abuses of screening tests *Lancet* 2002; 359: S 881-884
34. **Gustafsson L**, Ponten J, Bergström R, Adami HO: International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 1997; 71: S.159-165
35. **Hartmann KE**, Nanda K, Hall S, Myers E: Technologic advances for evaluation of cervical cytology: Is newer better? *Obstet Gynecol Surv* 2001;56: S.765-774
36. **Hearp MI**, Locante AM, Ben-Rubin M, Dietrich R, David O: Validity of sampling error as a cause of noncorrelation. *Cancer* 111 2007; S.275-279
37. **Heinrich J**: Leitlinien der AG Zervixpathologie und Kolposkopie, Sektion der DGGG: Intraepitheliale Neoplasien und frühinvasive Karzinome des unteren Genitaltraktes der Frau (Cervix uteri, Vulva, Vagina). *Zentralbl Gynäkol* 1998; 120: S.200-202
38. **Hildesheim A**, Hadjimichael O, Schwartz PE, Wheeler CM, Barnes W, Lowell DM, Willett J, Schiffmann M: Risk factors for rapid-onset cervical cancer. *Amer. J Obstet Gynecol* 1999; 180: S.571-577
39. **Hillemanns P**, Höß C, Kürzl R., Zervixkarzinom – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München 2004
40. **Hopman EH**, Kenemans P, Helmerhorst TJ: Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. *Obstet. Gynecol. Surv* 53 1998; S.97-107

41. **Hoyer H**, Scheungraber C, Kuehne-Heid R, Teller K, Greinke C, Leistritz S, Ludwig B, Dürst M, Schneider A: Cumulative 5-year diagnoses of CIN2, CIN3 or cervical cancer after concurrent high-risk HPV and cytology testing in a primary screening setting. *Int J Cancer* 2005; 116: S.136-143
42. **IQWiQ** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 14.06.2011 <https://www.iqwig.de/index.1305.html> (abgerufen am 22.09.2011)
43. **Jahn I**, Eberle A, Niehues C, Birn A Horch K: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gebärmutterhalskrankungen. Heft 37, Robert Koch-Institut 2007; S.10-12
44. **Kassenärztliche Bundesvereinigung**: Grunddaten zur vertragsärztlichen Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Fachbereich Bedarfsplanung und Bundesarztregister: Beteiligung an den Früherkennungsuntersuchungen in der GKV seit 1972 (01.2000) 1999 Berlin
45. **Kassenärztliche Bundesvereinigung**; Zervix-Zytologievereinbarung 2007; <http://www.kbv.de/rechtsquellen/2489.html> (abgerufen am 14.06.2011)
46. **Kerek-Bodden H**, Altenhofen L, Brenner G: Vorläufiger Abschlussbericht: Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Berlin April 2008; S.1-105
47. **Kjellberg L**, Travelin B: "See and Treat" regime by LEEP conisation is a safe and time saving procedure among women with cytological high-grade squamous intraepithelial lesion. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 86 2007; S.1140-1141
48. **Kotaniemi-Talonen L**, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila D, Hakama M, Nieminen P: Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008; 44: S.565-571
49. **Kulasingam SL**, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM: Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities; Comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2006; 288 (14): S.1749-1757
50. **Kyrgiou M**, Koliopoulos G, Martin-Hisch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevidis E: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions; systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367(9509): S.489-498
51. **Levi F**, Luccini F, Negri E, La Vecchia C: Cancer mortality in the European Union, 1988-1997: the fall may approach 80.000 deaths a year; *Int J Cancer* 2002; 98: S.636-637
52. **Mangold B R**, Nauth HF: Konisation oder kolposkopisch gesteuerte Portiobiopsie? Vergleich der Wertigkeit der beiden Verfahren bei zytologischem Verdacht auf CIN III. *Frauenarzt* 2008; 49 (6): S.522-527

53. **Marquardt** K: Treffsicherheit positiver zytologischer Befunde, in U Schenck and UB Schenck eds., Klinische Zytologie - 20. Fortbildungstagung 2009: W. Zuckschwerdt Verlag, 2009; S.82-83
54. **Marquardt** K, Broschewitz U, Büttner HH, Barten M: Zervixkarzinom trotz Früherkennungsprogramm; Analyse von Teilnehmerraten und Tumorstadium. Frauenarzt 2007; 48: S.1086-1088
55. **Marquardt** K, Broschewitz U, Büttner HH: Korrelation Zytologie/Histologie (persönlich überlassene Daten zur Qualitätssicherung Mecklenburg-Vorpommern 2008, E-Mail vom 12.03.2010, (siehe Anhang S.131)
56. **Marquardt** K, Büttner H-H, Broschewitz U, Barten M: Die Restinzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland; Häufigkeit und Ursachen am Beispiel Mecklenburg-Vorpommern. Frauenarzt 2004 45: S.812-815
57. **McCredie** MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC: Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2008 9(5): S.425-434
58. **Mittendorf** T, Nocon M, Roll S, Mühlberger N, Scroczyński G, Siebert U, Willich S, Graf von der Schulenburg J-M: HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung; Health Technology Assessment in der BRD. DMDI 58 2007 S.1-132
59. **Myers** ER, McCrory DC, Subramanian S, McCall N, Nanda K, Datta S, Matchar DB: Setting the target for a better cervical screening test: characteristics of a cost-effective test for cervical neoplasia screening Obstet Gynecol 2000; 95: S.645-652
60. **Naucler** P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Radberg T, Strander B, Johansson B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J: Human papillomavirus and Papanicolaou test to screen for cervical cancer. N Engl J Med 2007; 357: S.1589-1597
61. **Naucler** P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J: Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. J Natl Cancer Inst 2009; 101: S.88-99
62. **Nieminen** P, Vuorma S, Viikki M, Hakama M, Anttila A: Comparison of HPV test versus conventional and automation-assisted Pap screening as potential screening tools for preventing cervical cancer. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology 2004; 11(8): 842-848
63. **Nocon** M, Mittendorf T, Roll S, Greiner W, Willich SN, Graf von der Schulenburg JM: Welchen medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen hat die Kolposkopie als primäres Screening auf das Zervixkarzinom? Deutsche Agentur für HTA des Deutschen Institutes für Medizinische Dokumentation und Information (DMDI) 2007; S.1-33
64. **Nygaard** JF, Skare GB, Thoresen SO: The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000 – changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. JMed Screen; 2002; 9: S.86-91

65. **Osmanovic F**, Girardi F: Diagnose und Therapie der CIN in einem Standardkrankenhaus; Geburtsh Frauenheilk 2009; 69 und persönlich überlassene Daten (Email vom 09.03.2010, siehe Tab. 55 und Tab. 56, S.132)
66. **Peters Klaus**: Konisationen und ihre Folgen; Frauenarzt 2010 51, Nr.2 S.136-13
67. **Peto J**, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, Haywood M, Elanko N, Coleman D, Yule R, Desai M: Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. Br J Cancer 2004; 91:942-953
68. **Petry KU**, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho GH, Holz B Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany; British Journal of Cancer 2003; 88(10): 1570-1577
69. **Petry K.U**, Breugelmanns JG, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ, Hillemans P: Cost of screening and treatment of cervical dyscaryosis in Germany. Eur J Gynaecol Oncol 2008; 29 (4): S.345-349
70. **Pöschel B**, Scheler R: Altersverteilung der CIN 3 Befunde - Ergebnisse aus 14 Praxen für Zytodiagnostik von 2005 – 2010, Patho.3.2011: S.4-5
71. **Pretorius RG**, Bao YP, Belinson J, Burchette R, Smith J, Qiao Y-L: Inappropriate gold standard bias in cervical cancer screening studies. Int J Cancer 2007; 121: S.2218-2224
72. **Quaas J**, Heinrich J: Screening auf Zervixkarzinom – ein rückblickender Vergleich zwischen den neuen und alten Bundesländern Zentralbl Gynäkol 1998; 120: S.437-443
73. **Raffle AE**, Alden B, Quinn M, Babb PJ, Brett MT: Outcomes of screening to prevent cancer: Analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and deaths prevented. Brit Med J 2003; 326: S.1-5
74. **Ratnam S**, Franco EL, Ferenczy A: Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 2000; 9(9): 945-951
75. **Robert Koch Institut** und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v.: Krebs in Deutschland 2003/2004; Häufigkeiten und Trends, 2008 Berlin, S.58-61.
<http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/kid2008.pdf> (abgerufen am 16.03.11)
76. **Robert Koch Institut** und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v.: Krebs in Deutschland 2005/2006; Häufigkeiten und Trends, 2010 Berlin S.60-63
<http://www.krebsgesellschaft.de/krebshaeufigkeit,11267.html/> (abgerufen am 16.03.11)
77. **Robert Koch Institut** (Hrsg.) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklungen der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes RKI, Berlin 2011, S.83-87
78. **Robra BP**, Berghof B: Experiences with a nationwide cancer screening programme for cervical cancer in the Federal Republic of Germany. Goertler K, Feichter GE, Witte S (eds): New Frontiers in Cytology 1988; Springer, Berlin Heidelberg New York

79. **Robra** BP: Evaluation des deutschen Krebsfrüherkennungsprogramms. Struktur, Prozeß, Resultate und Entwicklungsperspektiven; Schriftenreihe Gesundheit-Arbeit-Medizin, Band 12 1993; Wirtschaftsverlag, Bremerhaven
80. **Ronco** G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Palma PD: Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing Human Papillomavirus Testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 492-501
81. **Sander** H, Kattner W, Soost H-J: Die zytologische Diagnose einer Dyplasie leichten und mittleren Grades. Untersuchungen über Validität und Praktikabilität der Gruppe IIID. *Geburthilfe und Frauenheilkunde* 1978, 38, 726-734
82. **Sanjose** de Silvia, Quint GVW, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE: Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet* 2010; doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8: S.1-9
83. **Sankaranarayanan** R, Chatterji R, Shastri SS, Wesley RS, Basu P, Mahe C: Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia; results from a multicenter study in India. *Int J Cancer* 2004; 112: S.341-347
84. **Sasieni** PD, Cuzick J, Lynch-Framery E: Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. *Br J Cancer* 1996; 73:S.1001-1005
85. **Schneider** A, Dürst M, Klug SJ, Kaufmann A, Jochmus I, Gissmann L: Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Onkologie* 2001 7: S.814-826
86. **Schneider** A, Hoyer H, Lotz B: Screening for high-grade cervical-intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89(6): S.529-534
87. **Schneider** A, Schwarz T F, Hammerschmidt T, Rash RM, Siebert U: Vorgehen und Kosten bei der Abklärung und Behandlung unklarer und abnormaler zytologischer Befunde des Pap-Abstrichs im Rahmen der Krebsfrüherkennungsuntersuchungen; Treatment Patterns and Costs of Unclear and Abnormal Cervical Conditions in Germany; *Geburtsh Frauenheilk* 2007;68: S.859-865
88. **Schneider** V, Kay S, Lee HM: Immunosuppression as a high risk-factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol* 1983; 27: S.220-224
89. **Siebert** U, Muth C, Sroczyński G, Velasco-Garrido M, Gerhardus A, Gibis B: Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen – Medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse. Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd 35 2003 Asgard-Verlag, St. Augustin
90. **Siebert** U, Sroczyński G, Hillemanns P, Engel J, Stabenow R, Stegmaier C, Voigt K, Gibis B, Hölzel D, Goldie SJ: The german cervical cancer screening model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany; *Eur. J. Publ. Health* 2006; 16: S.185-192

91. **Soergel P**, Hillemanns P: Die Versorgung von Zervixdysplasien mittels Konisationen in Deutschland. *Frauenarzt* 2011; 52, Nr.3: S.210-215
92. **Soost H-J**, Lange H-J, Lehmacher W, Ruffing-Kullman B: Ergebnisse zytologischer Krebsfrüherkennungs- und Vorsorgeuntersuchungen bei der Frau. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland; Deutscher Ärzte-Verlag Köln 1987; Publikationsreihe „Wissenschaftliche Reihe“ Band 37
93. **Soost HJ**: Effektivität zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie. Zentralinstitut der KV, Wissenschaftliche Reihe, Band 13 1979 Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
94. **Stoler MH**, Schiffman M (ALTS Group): Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations; realistic estimates from the ASCUS-LSIL triage study. *JAMA* 2001 285: S.1500-1505
95. **Stoler MH**, Vichnin M, Ferenczy A, Ferris DG, Perez G, Paavonen J, Joura EA, Djursing H, Sigurdsson K, Jefferson L, Alvarez F, Singh HL, Lu S, James MK, Saah A, Haupt RM, **FUTURE I, II and III Investigators**: The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer*: 2010: S.1-9
96. **TOMBOLA Group**; Biopsy and selective recall compared with immediate large loop excision in management of women with low grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2009 Jul 28;339:b2548.
97. **TOMBOLA Group**; Cytological surveillance compared with immediate referral for colposcopy in management of women with low grade cervical abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2009 Jul 28;339:b2546
98. **Vesco KK**, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA, Holmes RS, Fu R, Zuber S: Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality 2011, Evidence Report Nr. 86, Publikationsnummer 11-05156-EF-1
99. **Weigert M**, Sevelde P, Pokieser W, Weigl G, Schuller B: Histologische Korrelation von Portio-Biopsie und Konus in der klinischen Praxis: 2001–2008; *Geburtsh Frauenheilk* 2009; 69: A20 und persönlich überlassene Daten; E-Mail vom 08.11.2011 (siehe Tab. 57 bis Tab. 59 S.133)
100. **Yost NP**, Santoso JT, McIntire DD, Klira FA: Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia 1 and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999; 93: S.359
101. **Zuchna C**, Hager M, Tringler B, Georgouloupoulos A, Ciresa-Koenig A, Volgger B, Widschwendter A, Staudach A; Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010, doi: 10.1016/j.ajog.2010.05.033: 321.e1-e6

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Rekrutierung des Zytologie-basierten Kollektivs	24
Abb. 2: Altersverteilung des Zytologie-basierten Kollektivs (n=129).....	25
Abb. 3: Verteilung der Zytologiebefunde des Zytologie-basierten Kollektivs (n=129)	26
Abb. 4: Altersverteilung des Zytologie-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Zytologiebefundgruppe (n=129)	26
Abb. 5: Verteilung der Zytologiebefunde des Zytologie-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Altersklasse (n=129).....	27
Abb. 6: Verteilung der Eingriffsart des Zytologie-basierten Kollektivs (n=129).....	28
Abb. 7: Verteilung der Histologiebefunde des Zytologie-basierten Kollektivs (n=129).....	29
Abb. 8: Altersverteilung des Zytologie-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Histologie (hier nur die Histologien \geq CIN2 dargestellt, n=124).....	29
Abb. 9: Verteilung der Histologiebefunde des Zytologie-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Altersklasse (n=129).....	30
Abb. 10: Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Histologiebefunden des Zytologie-basierten Kollektivs bei strenger Übereinstimmungsdefinition.....	33
Abb. 11: Altersverteilung des Kolposkopie-basierten Kollektivs (n=126).....	34
Abb. 12: Übersicht über histologisch-diagnostische Eingriffe des Kolposkopie-basierten Kollektivs (n=126).....	35
Abb. 13: Verteilung der höchsten Zytologiebefunde und der Biopsieresultate des Kolposkopie-basierten Kollektivs (n=38)	36
Abb. 14: Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Konisationsbefunden des Kolposkopie-basierten Kollektivs.	40
Abb. 15: Rekrutierung des Konisations-basierten Kollektivs	42
Abb. 16: Altersverteilung des Konisations-basierten Kollektivs (n=148)	43
Abb. 17: Konisationsbefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=148)	44
Abb. 18: Altersverteilung des Konisations-basierten Kollektivs in Abhängigkeit vom Konisationsbefund (n=148)	44
Abb. 19: Verteilung der Histologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Altersklasse (n=148).....	45
Abb. 20: Verteilung der höchsten Zytologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=148)	46
Abb. 21: Altersverteilung des Konisations-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Zytologiebefundgruppe (hier nur die Gruppen IIID, IVa, IVb dargestellt)	46
Abb. 22: Verteilung der höchsten Zytologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Altersklasse (n=148).....	47
Abb. 23: Verteilung der höchsten Zytologie- und Konisationsbefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=148)	48
Abb. 24: Übereinstimmung von Zytologie und Histologie im Konisations-basierten Kollektiv in Abhängigkeit vom Alter	49
Abb. 25: Diskrepanzen zwischen Zytologie- und Histologiebefunden des Konisations-basierten Kollektivs	50
Abb. 26: \leq CIN1- Diagnosen vorausgehende Zytologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=46).....	51
Abb. 27: \geq CIN2-Diagnosen vorausgehende Zytologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=102).....	51
Abb. 28: Verteilung der HPV-Befunde des Konisations-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Altersklasse (n=148).....	52
Abb. 29: Verteilung der HPV- und Konisationsbefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=148)	53

Abb. 30: Histologie- und HPV-Befunde von Patientinnen mit einer Zytologie der Gruppe IIID (n=57)	55
Abb. 31: Vorausgehende Zytologie- und HPV-Befunde von Patientinnen mit CIN3 (n=74) .	55
Abb. 32: Verteilung der Biopsiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=34).....	56
Abb. 33: Verteilung der Zytologie- und Biopsiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=34)	57
Abb. 34: Institut, in welchem die aktuellsten und höchsten Zytologien des Konisations-basierten Kollektivs jeweils abgenommen wurden	59
Abb. 35: Vergleich des Befundschweregrades von Zytologien unterschiedlicher Institute: TUM (Technische Universität München) vs. andere Institute (auswärts).....	60
Abb. 36: Übereinstimmung von Zytologien unterschiedlicher Institute in Abhängigkeit von der Histologie (n=66) (TUM: Technische Universität München vs. auswärts)	61
Abb. 37: Altersspezifische Häufigkeit von Zervixkarzinomen und In-situ-Karzinomen (Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, 2003-2005).....	73
Abb. 38: Mathematische Modellierung der altersspezifischen Prävalenz von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (Siebert et al. 2006, S.185-192).....	74
Abb. 39: Altersspezifische Prävalenz der high-risk HPV-Viren und CIN3-Inzidenz (Peto et al. 2004, S.942-953)	74
Abb. 40: Verteilung der aktuellsten Zytologiebefunde der biopsierten Patientinnen des Kolposkopie-basierten Kollektivs (n=38)	122
Abb. 41: Verteilung der aktuellsten Zytologiebefunde und der konisierten Patientinnen des Kolposkopie-basierten Kollektivs (n=25)	123
Abb. 42: Verteilung der aktuellsten Zytologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs	125
Abb. 43: Verteilung der aktuellsten Zytologiebefunde und der Konisationsresultate des Konisations-basierten Kollektivs (n=148).....	126
Abb. 44: Bayerische Jahresstatistik der Zytologiebefunde 2008 der KBV.....	129
Abb. 45: Beurteilungskriterien der KBV zur bayerischen Jahresstatistik 2008.....	130
Abb. 46: Korrelation von Zytologie und Histologie (Marquardt et al. 2008).....	131

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Münchner Nomenklatur II (Mittendorf et al. 2007).....	12
Tab. 2: Vergleich zytologischer (Münchner, Bethesda) und histologischer (WHO) Nomenklaturen	13
Tab. 3: Management von histologisch gesicherten zervikalen intraepithelialen Neoplasien (AG II 2008).....	13
Tab. 4: Definitionen der Übereinstimmung von Zytologie- und Histologiebefund.....	21
Tab. 5: Abstrichergebnisse 2003-2007 zytologisches Labor Prof. Dr. U. Schenck.....	23
Tab. 6: Zytologiebefunde des Zytologie-basierten Kollektivs gesamt und Anteil mit vorliegender Histologie	28
Tab. 7: Verteilung der Zytologie- und höchsten Histologiebefunde des Zytologie-basierten Kollektivs	30
Tab. 8: Weite Übereinstimmung von Zytologie- und Histologiebefunden im Zytologie- basierten Kollektiv.....	31
Tab. 9: Verteilung der höchsten Zytologiebefunde und der Biopsieresultate des Kolposkopie- basierten Kollektivs	36
Tab. 10: Weite Übereinstimmung von höchstem Zytologiebefund und Biopsieresultat im Kolposkopie-basierten Kollektiv	37
Tab. 11: HPV-Status und Zytologie vs. PE-Histologie des Kolposkopie-basierten Kollektivs (Ø HPV: kein HPV-Befund vorliegend)	38
Tab. 12: Verteilung der Zytologie- und Konisationsbefunde des Kolposkopie-basierten Kollektivs	38
Tab. 13: Weite Übereinstimmung von höchstem Zytologiebefund und Konisationsergebnis im Kolposkopie-basierten Kollektiv.....	39
Tab. 14: HPV-Status und Zytologie vs. Konisationsbefund des Kolposkopie-basierten Kollektivs (Ø HPV: kein HPV-Befund vorliegend).....	39
Tab. 15: Korrelation von Biopsie- und Konushistologie des Kolposkopie-basierten Kollektivs	40
Tab. 16: Verteilung der höchsten Zytologiebefunde und der Konisationsresultate des Konisations-basierten Kollektivs.....	48
Tab. 17: Weite Übereinstimmung von höchstem Zytologiebefund und Konisationsresultat im Konisations-basierten Kollektiv	49
Tab. 18: Verteilung der HPV- und Konisationsbefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=148)	53
Tab. 19: Verteilung der HPV- und der höchsten Zytologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs (n=148).....	54
Tab. 20: HPV-Status und Zytologie vs. Konisationsbefund des Konisations-basierten Kollektivs	54
Tab. 21: Verteilung der höchsten Zytologiebefunde und der Biopsieresultate des Konisations- basierten Kollektivs	56
Tab. 22: Korrelation von Biopsie- und Konushistologie des Konisations-basierten Kollektivs: 32 von 34 Biopsien waren 6 Monate (+/- 1 Monat) vor der Konisation durchgeführt worden	57
Tab. 23: Weite Übereinstimmung von Zytologie und Histologie; Biopsie versus Konisation im Konisations-basierten Kollektiv	58
Tab. 24: Vergleich von Zytologien unterschiedlicher Institute (Konisations-basiertes Kollektiv).....	60
Tab. 25: Zum Zeitpunkt der Konisation schwangere Patientinnen des Konisations-basierten Kollektivs; Histologieergebnisse und Schwangerschaftsoutcome	62

Tab. 26: Zytologie- und Histologiebefunde von Patientinnen des Konisations-basierten Kollektivs mit eventueller Immunschwäche	63
Tab. 27: Zytologiebefundverteilung verschiedener Quellen.....	71
Tab. 28: Daten dieser Arbeit zur Übereinstimmung von Zytologie und Histologie im Vergleich mit Daten aus deutscher Literatur.....	77
Tab. 29: Weitere Daten aus deutscher Literatur zur Übereinstimmung von Zytologie und Histologie	78
Tab. 30: Daten aus internationaler Literatur zur Übereinstimmung von Zytologie und Histologie	79
Tab. 31: Altersmedian in Abhängigkeit von der Histologie in verschiedenen Kollektiven.....	88
Tab. 32: Konisations- und Biopsiebefunde dieser Arbeit im Vergleich mit Daten aus der Literatur	91
Tab. 33: Strenge Übereinstimmung (IVa=CIN3; IVb=CIN3/CA; V=CA) von Zytologie- und Histologiebefunden im Zytologie-basierten Kollektiv unabhängig von Art der Gewebeprobe	120
Tab. 34: Weite und strenge Übereinstimmung des Zytologie-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Alterklasse	120
Tab. 35: Histologiebefunde der sanierenden Eingriffe des Zytologie-basierten Kollektivs ..	120
Tab. 36: Weite und strenge Übereinstimmung von Zytologie- und Histologiebefunden der sanierenden Eingriffe im Zytologie-basierten Kollektiv (nach Ausschluss der Biopsien).....	121
Tab. 37: Verteilung der Zytologie- und Biopsiebefunde des Zytologie-basierten Kollektivs	121
Tab. 38: Strenge Übereinstimmung (I/II=negativ; IIID=CIN1/2; IVa=CIN3) von höchstem Zytologiebefund und Biopsieresultat im Kolposkopie-basierten Kollektiv	121
Tab. 39: Verteilung der aktuellsten Zytologiebefunde und der Biopsieresultate des Kolposkopie-basierten Kollektivs	122
Tab. 40: Weite Übereinstimmung von aktuellstem Zytologiebefund und Biopsieresultat im Kolposkopie-basierten Kollektiv	122
Tab. 41: Strenge Übereinstimmung von aktuellstem Zytologiebefund und Biopsieresultat im Kolposkopie-basierten Kollektiv.....	123
Tab. 42: Verteilung der HPV- und Biopsiebefunde des Kolposkopie-basierten Kollektivs..	123
Tab. 43: Verteilung der aktuellsten Zytologiebefunde und der Konisationsresultate des Kolposkopie-basierten Kollektivs	124
Tab. 44: Weite Übereinstimmung von aktuellstem Zytologiebefund und Konisationsresultat im Kolposkopie-basierten Kollektiv.....	124
Tab. 45: Strenge Übereinstimmung von aktuellstem Zytologiebefund und Konisationsresultat im Kolposkopie-basierten Kollektiv.....	124
Tab. 46: Weite und strenge Übereinstimmung des Konisations-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Altersklasse.....	125
Tab. 47: Verteilung der HPV- und Konisationsbefunde des Konisations-basierten Kollektivs	125
Tab. 48: Strenge Übereinstimmung (IVa=CIN3; IVb=CIN3/CA; V=CA) von höchstem Zytologiebefund und Histologieresultat im Konisations-basierten Kollektiv.....	125
Tab. 49: Verteilung der aktuellsten Zytologiebefunde und der Konisationsresultate des Konisations-basierten Kollektivs.....	126
Tab. 50: Weite Übereinstimmung von aktuellstem Zytologiebefund und Konisationsresultat im Konisations-basierten Kollektiv	126
Tab. 51: Strenge Übereinstimmung von aktuellstem Zytologiebefund und Konisationsresultat im Konisations-basierten Kollektiv	127
Tab. 52: Verteilung der aktuellsten Zytologie- und der höchsten Histologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs.....	127

Tab. 53: Studien aus entwickelten Ländern, die in das Health Technology Assessment der BRD 2006 eingeschlossen wurden und eine aktuellere Studie (Naucler et al.)	128
Tab. 54: Patientinnen mit IVa-Befunden und bekannter Histologie 2008-2010 (Labor Prof. Dr. U. Schenck)	131
Tab. 55: Verteilung der Zytologie- und Konisationsbefunde (Osmanovic et al. 2009).....	132
Tab. 56: Korrelation von Biopsie- und Konushistologie (Osmanovic et al. 2009).....	132
Tab. 57: Konushistologie bei Patientinnen mit negativer PE-Histologie (n=59) (Weigert et al. 2009).....	133
Tab. 58: Konushistologie bei Patientinnen mit PE-Histologie CIN1 (n=22) (Weigert et al 2009).....	133
Tab. 59: Übereinstimmung von Zytologie- und Konisationsbefund (Weigert et al. 2009) ...	133

Anhang

Weitere Ergebnis-Tabellen und -Diagramme

Zu 3.1: Zytologie-basiertes Kollektiv

Tab. 33: Strenge Übereinstimmung (IVa=CIN3; IVb=CIN3/CA; V=CA) von Zytologie- und Histologiebefunden im Zytologie-basierten Kollektiv unabhängig von Art der Gewebeprobe

Strenge Übereinstimmung	Zytologie			
	IVa	IVb	V	Gesamt
Zytologie < Histologie	8 7,9%			8 6,2%
Zytologie = Histologie	81 80,2%	20 95,20%	6 85,7%	107 82,9%
Zytologie > Histologie	12 11,9%	1 4,8%	1 14,3%	14 10,9%
Gesamt	101 100,0%	21 100,0%	7 100,0%	129 100,0%

Tab. 34: Weite und strenge Übereinstimmung des Zytologie-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Alterklasse

	20-30J	30-40J	40-50J	50-60J	>60	Gesamt
Weite Übereinstimmung (n)	27	42	33	7	15	124
%	96,4%	93,3%	100,0%	100,0%	93,8%	96,1%
Strenge Übereinstimmung(n)	24	35	30	4	14	107
%	85,7%	77,8%	90,9%	57,1%	87,5%	82,9%

Tab. 35: Histologiebefunde der sanierenden Eingriffe des Zytologie-basierten Kollektivs

	IVa	IVb	V	Gesamt
negativ	1 1,1%	0	0	1 0,9%
CIN1	2 2,2%	0	0	2 1,8%
CIN2	7 7,7%	0	0	7 6,1%
CIN3	75 81,5%	14 77,8%	0	89 78,1%
CA	7 7,7%	4 22,2%	4 100%	15 13,2%
Gesamt	92 100%	18 100%	4 100%	114 100%

Tab. 36: Weite und strenge Übereinstimmung von Zytologie- und Histologiebefunden der sanierenden Eingriffe im Zytologie-basierten Kollektiv (nach Ausschluss der Biopsien)

Weite Übereinstimmung	Zytologie			Gesamt
	IVa	IVb	V	
Zytologie = Histologie	89 96,7%	18 100%	4 100%	111 97,4%
Zytologie > Histologie	3 3,3%	0 0%	0 0%	3 2,6%
Gesamt	92 100,0%	18 100,0%	4 100,0%	114 100,0%

Strenge Übereinstimmung	Zytologie			Gesamt
	IVa	IVb	V	
Zytologie < Histologie	7 7,6%			7 6,1%
Zytologie = Histologie	75 81,5%	18 100%	4 100%	97 85,1%
Zytologie > Histologie	10 10,9%	0 0%	0 0%	10 8,8%
Gesamt	92 100,0%	18 100,0%	4 100,0%	114 100,0%

Tab. 37: Verteilung der Zytologie- und Biopsiebefunde des Zytologie-basierten Kollektivs

	IVa	IVb	V	Gesamt
negativ	1	0	0	1
CIN1	0	1	0	1
CIN2	1	0	0	1
CIN3	8	1	1	10
CA	2	2	2	6
Gesamt	12	4	3	19

Zu 3.2.: Kolposkopie-basiertes Kollektiv

Tab. 38: Strenge Übereinstimmung (I/II=negativ; IIID=CIN1/2; IVa=CIN3) von höchstem Zytologiebefund und Biopsieresultat im Kolposkopie-basierten Kollektiv

Strenge Übereinstimmung	Höchste Zytologie			Gesamt
	I/II/IIw	IIID	IVa	
Zytologie < Histologie	1 11,1%	2 10,5%	0 0%	3 8,6%
Zytologie = Histologie	8 88,9%	4 21,1%	2 28,6%	14 40,0%
Zytologie > Histologie		13 68,4%	5 71,4%	18 51,4%
Gesamt	9 100,0%	19 100,0%	7 100,0%	35 100,0%

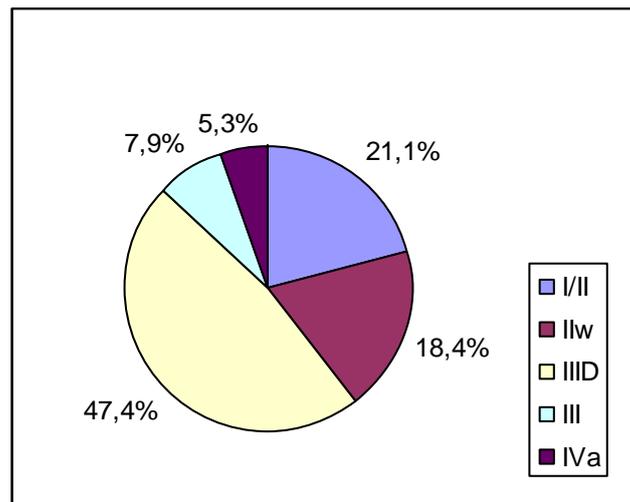


Abb. 40: Verteilung der aktuellsten Zytologiebefunde der biopsierten Patientinnen des Kolposkopie-basierten Kollektivs (n=38)

Tab. 39: Verteilung der aktuellsten Zytologiebefunde und der Biopsieresultate des Kolposkopie-basierten Kollektivs

	I/II	IIw	IIID	III	IVa	Gesamt
negativ	8 100%	5 71,4%	9 50,0%	2 66,7%	0	24 63,2%
CIN1	0	0	3 16,7%	0	0	3 7,9%
CIN2	0	1 14,3%	3 16,7%	0	1 50,0%	5 13,2%
CIN3	0	1 14,3%	2 11,1%	0	1 50,0%	4 10,5%
CA	0	0	1 5,6%	1 33,3%	0	2 5,3%
Gesamt	8 100%	7 100%	18 100%	3 100%	2 100%	38 100%

Tab. 40: Weite Übereinstimmung von aktuellstem Zytologiebefund und Biopsieresultat im Kolposkopie-basierten Kollektiv

weite Übereinstimmung	Aktuellste Zytologie			
	I/II/IIw	IIID	IVa	Gesamt
Zytologie < Histologie	2 13,3%	3 16,7%		5 14,3%
Zytologie = Histologie	13 86,7%	6 33,3%	2 100,0%	21 60,0%
Zytologie > Histologie		9 50,0%	0 0%	9 28,6%
Gesamt	15 100,0%	18 100,0%	2 100,0%	35 100,0%

Tab. 41: Strenge Übereinstimmung von aktuellstem Zytologiebefund und Biopsieresultat im Kolposkopie-basierten Kollektiv

Strenge Übereinstimmung	Aktuellste Zytologie			
	I/II/IIw	IIID	IVa	Gesamt
Zytologie < Histologie	2 13,3%	3 16,7%	0 0%	5 14,3%
Zytologie = Histologie	13 86,7%	6 33,3%	1 50,0%	20 57,1%
Zytologie > Histologie		9 50,0%	1 50,0%	10 28,6%
Gesamt	15 100,0%	18 100,0%	2 100,0%	35 100,0%

Tab. 42: Verteilung der HPV- und Biopsiebefunde des Kolposkopie-basierten Kollektivs

	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt
hr negativ	6 33,3%	0	1 25,0%	1 25,0%	0	8 28,6%
hr positiv	12 66,7%	2 100%	3 75,0%	3 75,0%	0	20 71,4%
HPV bekannt	18 100%	2 100%	4 100%	4 100%	0	28 100%
HPV unbekannt	6	1	1	0	2	10
Gesamt	24	3	5	4	2	38

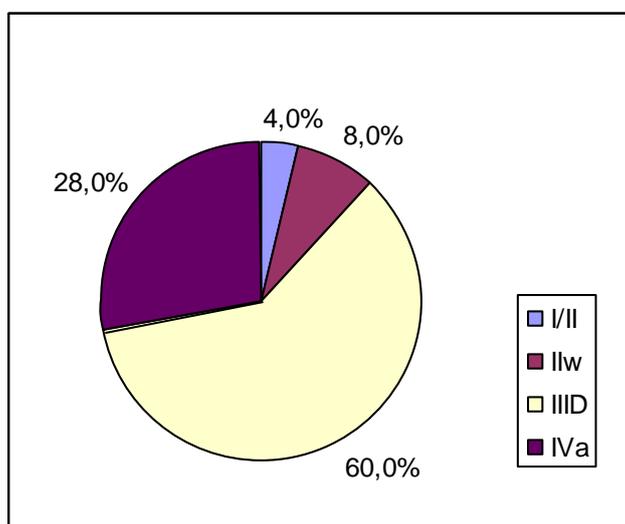


Abb. 41: Verteilung der aktuellsten Zytologiebefunde und der konisierten Patientinnen des Kolposkopie-basierten Kollektivs (n=25)

Tab. 43: Verteilung der aktuellsten Zytologiebefunde und der Konisationsresultate des Kolposkopie-basierten Kollektivs

	I/II	IIw	IID	IVa	Gesamt
negativ	0	0	3 20,0%	0	3 12,0%
CIN1	1 100%	1 50,0%	6 40,0%	0	8 32,0%
CIN2	0	0	3 20,0%	0	3 12,0%
CIN3	0	1 50,0%	3 20,0%	7 100%	11 44,0%
Gesamt	1 100%	2 100%	15 100%	7 100%	25 100%

Tab. 44: Weite Übereinstimmung von aktuellstem Zytologiebefund und Konisationsresultat im Kolposkopie-basierten Kollektiv

weite Übereinstimmung	Aktuellste Zytologie			
	I/II/IIw	IID	IVa	Gesamt
Zytologie < Histologie	1 33,3%	3 20,0%		4 16,0%
Zytologie = Histologie	2 66,7%	9 60,0%	7 100,0%	18 72,0%
Zytologie > Histologie		3 20,0%	0 0%	3 12,0%
Gesamt	3 100,0%	15 100,0%	7 100,0%	25 100,0%

Tab. 45: Strenge Übereinstimmung von aktuellstem Zytologiebefund und Konisationsresultat im Kolposkopie-basierten Kollektiv

strenge Übereinstimmung	Aktuellste Zytologie			
	I/II/IIw	IID	IVa	Gesamt
Zytologie < Histologie	3 100%	3 20,0%		6 24,0%
Zytologie = Histologie	0 0%	9 60,0%	7 100,0%	16 64,0%
Zytologie > Histologie		3 20,0%	0 0%	3 12,0%
Gesamt	3 100,0%	15 100,0%	7 100,0%	25 100,0%

Zu 3.3: Konisations-basiertes Kollektiv

Tab. 46: Weite und strenge Übereinstimmung des Konisations-basierten Kollektivs in Abhängigkeit von der Altersklasse

Übereinstimmung je nach Definition	21-30J (n=30)	31-40J (n=66)	41-50J (n=34)	51-60J (n=7)	>61 (n=4)	Gesamt (n=141)
Weite (n)	19	47	23	5	4	98
%	63%	71%	68%	71%	100%	70%
Strenge (n)	17	40	20	5	4	86
%	57%	61%	59%	71%	100%	61%

Tab. 47: Verteilung der HPV- und Konisationsbefunde des Konisations-basierten Kollektivs

	negativ	CIN1	CIN2	CIN3	CA	Gesamt
hr negativ	0	1	0	0	0	1
hr positiv	1	5	2	9	0	17
HPV bekannt	1	6	2	9	0	18
HPV unbekannt	2	2	1	2	0	7
Gesamt	3	8	3	11	0	25

Tab. 48: Strenge Übereinstimmung (IVa=CIN3; IVb=CIN3/CA; V=CA) von höchstem Zytologiebefund und Histologieresultat im Konisations-basierten Kollektiv

Strenge Übereinstimmung	Höchste Zytologie					Gesamt
	I/II/IIw	IIID	IVa	IVb	V	
Zytologie < Histologie	1 50,0%	18 31,6%	4 6,6%			23 16,3%
Zytologie = Histologie	1 50,0%	27 47,4%	39 63,9%	18 100,0%	2 66,7%	86 61,0%
Zytologie > Histologie		12 21,1%	18 29,5%	0 0,0%	1 33,3%	32 22,7%
Gesamt	2 100,0%	57 100,0%	61 100,0%	18 100,0%	3 100,0%	141 100,0%

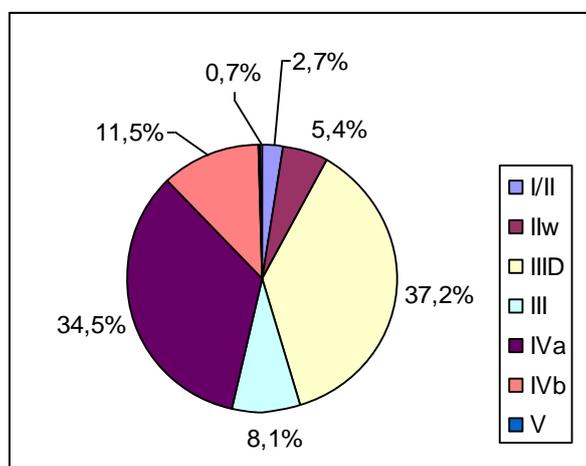


Abb. 42: Verteilung der aktuellsten Zytologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs

Tab. 49: Verteilung der aktuellsten Zytologiebefunde und der Konisationsresultate des Konisations-basierten Kollektivs

	I/II	IIw	IIID	III	IVa	IVb	V	Gesamt
negativ	1 25,0%	0	12 21,8%	3 25,0%	5 9,8%	0	0	21 14,2%
CIN1	1 25,0%	3 37,5%	14 25,5%	3 25,0%	4 7,8%	0	0	25 16,9%
CIN2	0	2 25,0%	10 18,2%	1 8,3%	5 9,8%	0	0	18 12,2%
CIN3	2 50,0%	3 37,5%	19 34,6%	5 41,7%	33 64,7%	12 70,6%	0	74 50,0%
CA	0	0	0	0	4% 7,8%	5 29,4%	1 100%	10 6,8%
Gesamt	4 100%	8 100%	55 100%	12 100%	51 100%	17 100%	1 100%	148 100%

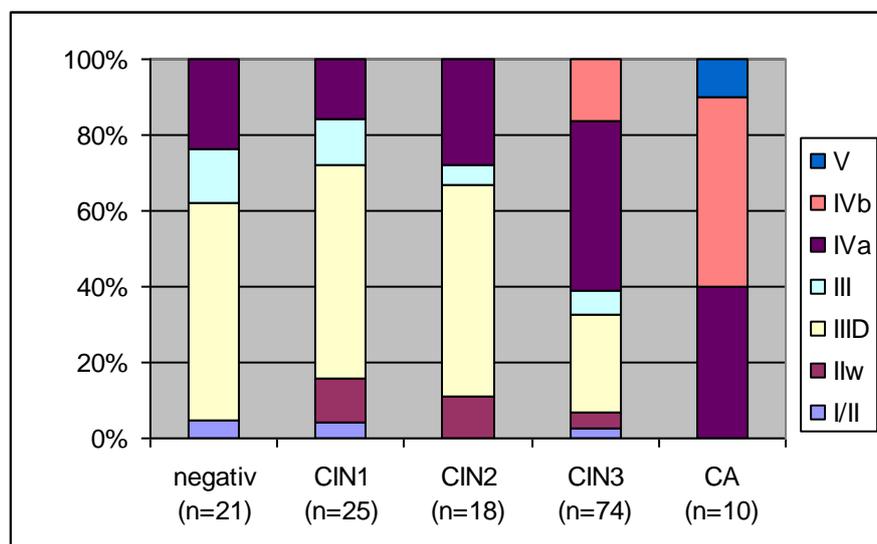


Abb. 43: Verteilung der aktuellsten Zytologiebefunde und der Konisationsresultate des Konisations-basierten Kollektivs (n=148)

Tab. 50: Weite Übereinstimmung von aktuellstem Zytologiebefund und Konisationsresultat im Konisations-basierten Kollektiv

Weite Übereinstimmung	Aktuellste Zytologie					Gesamt
	I/II/IIw	IIID	IVa	IVb	V	
Zytologie < Histologie	7 58,3%	19 34,5%				26 19,1%
Zytologie = Histologie	5 41,7%	24 43,6%	42 82,4%	17 100,0%	1 100%	89 65,4%
Zytologie > Histologie		12 21,8%	9 17,6%	0 0,0%	0 0%	21 15,4%
Gesamt	12 100,0%	55 100,0%	51 100,0%	17 100,0%	1 100,0%	136 100,0%

Tab. 51: Strenge Übereinstimmung von aktuellstem Zytologiebefund und Konisationsresultat im Konisations-basierten Kollektiv

Strenge Übereinstimmung	Aktuellste Zytologie					Gesamt
	I/II/IIw	IID	IVa	IVb	V	
Zytologie < Histologie	11 91,7%	19 34,5%	4 7,8%			34 25,0%
Zytologie = Histologie	1 8,3%	24 43,6%	33 64,7%	17 100,0%	1 100%	76 55,9%
Zytologie > Histologie		12 21,8%	14 27,5%	0 0,0%	0 0%	26 19,1%
Gesamt	12 100,0%	55 100,0%	51 100,0%	17 100,0%	1 100,0%	136 100,0%

Höchste Zytologie- versus höchste Histologiebefunde

Die maximalen Histologiebefunde (einschließlich Probeexzisionen) unterschieden sich von den Konisationsbefunden v.a. durch 5 CIN3-positive Biopsien, die durch die Konisation nicht bestätigt werden konnten. Dadurch war der Anteil an Befunden \leq CIN1 in der Gruppe der maximalen Histologiebefunde mit 27,7% (41 von 148) geringer als in der Gruppe der Konisationsbefunde mit 31,1% (46 von 148).

Tab. 52: Verteilung der aktuellsten Zytologie- und der höchsten Histologiebefunde des Konisations-basierten Kollektivs

	IIw	IID	III	IVa	IVb	V	Gesamt
negativ	1 50,0%	11 19,3%	3 42,8%	4 6,6%	0	0	19 12,8%
CIN1	0	16 28,1%	1 14,3%	5 8,2%	0	0	22 14,9%
CIN2	0	10 17,5%	0	7 11,5%	0	1 33,3%	18 12,2%
CIN3	1 50,0%	20 35,1%	3 42,8%	41 67,2%	13 72,2%	1 33,3%	79 53,4%
CA	0	0	0	4 6,6%	5 27,8%	1 33,3%	10 6,8%
Gesamt	2 100%	57 100%	7 100%	61 100%	18 100%	3 100%	148 100%

Die Übereinstimmung von Zytologie-gestützter Verdachtsdiagnose und maximaler Histologie einschließlich der Biopsieergebnisse (nach weiter Übereinstimmungsdefinition) lag bei 70,9% (100 von 141) und fiel etwas größer aus als beim Vergleich mit den Konisationsergebnissen allein (69,5%).

Tab. 53: Studien aus entwickelten Ländern, die in das Health Technology Assessment der BRD 2006 eingeschlossen wurden und eine aktuellere Studie (Naucler et al.)

Verfasser	Studienart	Ort	N= (netto)	Alter	Altersmittel	Zielparameter	PE bei	HPV	Sens %	Spez %	PPW %	NP W %	Zytologie	Sens %	Spez %	PPW %	NP W %	Anmerkungen
Agorastos et al. 2005	querschnitt	GR	1296	17-67	43	CIN2+	pos. Kolp	PCR	75,0	97,4	8,1	99,9	Konv	50,0	98,4	9,0	99,8	Verificationsbias möglich
Bigras et al. 2005	prospektiv	CH	13842	>17	44	CIN2+	allen Kolp	HC II	97	92,4		99,75	Liqu	58,7	96,9		99,98	stat. Korrektur von Verificationsbias
Bulkmans et al. 2005	prospektiv	NL	2810	29-61	45	CIN3+		PCR	92,9	96,7	14,6	99,96	Konv	64,3	95,1	7,3	99,8	Follow up Median 4,6 Jahre
Clavel et al. 2001	longitudinal	FR	7932	15-76	median 34	CIN2+	pos. Kolp	HC II	100,0	87,3	14,2	100,0	Konv	68,1	95,3	23,5	99,3	Verificationsbias möglich; Follow up Median 30 Monate
Coste et al. 2003	querschnitt	FR	1757		33	CIN2+		HC II	96	82			Konv	60	99			alle bekamen Kolp.
Cuzick et al. 2003	querschnitt	UK	10358	30-60	42	CIN2+	pos. Kolp	HC II	97,1	93,3	12,8		Konv	76,6	95,8	15,8		Frauen ohne Histol. als neg. eingestuft; nur ca 3% der Testneg bekamen Kolp., Verificationsbias mögl.
Kulasin-gam et al. 2002	querschnitt	USA	4075	18-50	25	CIN3+	allen Kolp	PCR	88,2	78,8	23,4	99,5	Liqu	61,3	82,4	19	98,5	Selectionsbias, junge, gutgebildete Altersklasse, stat. Korrektur von Verificationsbias
Naucler et al. 2009	longitudinal	SE	12527	32-38	35,1	CIN2+	allen Kolp	PCR	95,4	94,2	19,2		Konv	71,3	98,6	42,5		Frauen ohne Histol. als neg. eingestuft; Verificationsbias möglich; mittlere Follow up Zeit 4,2 Jahre; nicht im HTA eingeschlossen, da zu aktuell
Nieminen et al. 2004	querschnitt	FI	1999	15-86	38	CIN2+	pos. Kolp	HC II	98	78			Konv	93	77			Patientinnen aus gynäkolog. Kliniken, keine Screeningkliniken; Verificationsbias möglich
Petry et al. 2003	querschnitt	DE (Ost)	8083	>30	42	CIN2+	pos. Kolp	HC II	97,8	95,3	10,9	100	Konv	43,5	98	11,4	99,7	trotz Review einiger Zytos zählte das ursprüngl. Ergebnis; Verificationsbias mögl.;
Ratnam et al. 2000	querschnitt	CA	2098	18-69	30	CIN2+	pos. Kolp	HC I / II	90	51	36	94,3	Konv	53,3	51	25	78,1	stat. Korrektur von Verifikationsbias; geringe Teilnehmerrate (65%)
Schneider et al. 2000	querschnitt	DE	4761	18-70	median 35	CIN2+	allen Kolp	PCR	89,4	93,9	35,8	99,6	Konv	20	99,2	70,6	97,5	stat. Korrektur von Verificationsbias; Zyto positiv ab III!

Quellentabellen aus dem Internet und persönlich überlassene Daten

Ergebnis Vergleichsgruppe für das Berichtsjahr 2008

Zeitraum 01.01. - 31.12. des Jahre	2008					
1 Gesamtzahl untersuchter Präparate	2.426.349	davon nicht verwertbar				1.825
2 - dabei untersuchte Frauen	2.199.290					
3 Ausgangsbefunde (01.01. - 31.12)	Gruppe I/II	Gruppe III	Gruppe IIID	Gruppe IVa	Gruppe IVb	Gruppe V
Anzahl Frauen	2.163.413	8.882	22.899	3.500	241	355
4 davon bis 30.06. des Folgejahres histologisch geklärt						
Kein Hinweis auf CA-Vorstuf	11.530	454	366	82	4	10
CIN I	40	126	549	81	4	4
CIN II	23	110	495	222	8	0
CIN III, Ca in situ	59	193	407	2.209	114	39
invasives CxCa	7	48	16	90	49	146
Corpus Ca, andere Malignome	23	144	7	18	13	84

prozentuale Verteilungen

1 Gesamtzahl untersuchter Präparate	100%	davon nicht verwertbar				0,08%
2 - dabei untersuchte Frauen	100,00%					
3 Ausgangsbef (01.01. - 31.12)	Gruppe I/II	Gruppe III	Gruppe IIID	Gruppe IVa	Gruppe IVb	Gruppe V
Anzahl Frauen	98,37%	0,40%	1,04%	0,16%	0,01%	0,02%
4 davon bis 30.06. des Folgejahres histologisch geklärt						
Kein Hinweis auf CA-Vorst	98,70%	42,23%	19,89%	3,03%	2,08%	3,53%
CIN I	0,34%	11,72%	29,84%	3,00%	2,08%	1,41%
CIN II	0,20%	10,23%	26,90%	8,22%	4,17%	
CIN III, Ca in situ	0,51%	17,95%	22,12%	81,75%	59,38%	13,78%
invasives CxCa	0,06%	4,47%	0,87%	3,33%	25,52%	51,59%
Corpus Ca, andere Maligno	0,20%	13,40%	0,38%	0,67%	6,77%	29,68%

Abb. 44: Bayerische Jahresstatistik der Zytologiebefunde 2008 der KBV

http://zytotraining.schenck.de/kursmaterialien/Zytologie_Online_2006/f041c504af6939849cdf0529aa7f07f1/2008-Benchmark-Bayern-01.04.2011.pdf (abgerufen am 02.09.2011)



Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie

Beurteilungskriterien für die Jahresstatistik 2008

Zur Feststellung von Auffälligkeiten wurden als Beurteilungskriterien festgehalten:

1. Verhältnis der nicht beurteilbaren Präparate zur Gesamtzahl der befundeten Präparate

2. Befundverteilung

Die Vorstandskommission Zytologie der KVB legt folgende Werte fest:

Gruppe I / II	95 – 99 %
Gruppe III	0 – 2 %
Gruppe III D	0,4 – 3 %
Gruppe IVa und IVb	0,05 – 0,25 %
Gruppe V	0 – 3 Fälle auf 10.000 Untersuchungen

3. Histologische Klärung

Ein histologischer Befund sollte bei:

Gruppe IVa und IVb und V	insgesamt in mehr als 80 % der Fälle vorliegen
--------------------------	---

Bei der histologischen Abklärung von:

Gruppe IVa	sollte in mindestens 70 % der Fälle ein CIN III vorliegen
------------	---

Der Anteil negativer Histologiebefunde und von CIN I sollte bei:

Gruppe IVa	jeweils 10 % nicht überschreiten
------------	----------------------------------

Vorstandskommission Zytologie
Kassenärztliche Vereinigung Bayerns

Abb. 45: Beurteilungskriterien der KBV zur bayerischen Jahresstatistik 2008

http://zytotraining.schenck.de/kursmaterialien/Zytologie_Online_2006/6605eeef34520a6dea050b642e0e1ed3/2008-Benchmark-Bayern-Kriterien.pdf (abgerufen am 27.10.2011)

<h1 style="text-align: center;">Korrelation Zytologie/Histologie</h1> <h2 style="text-align: center;">(Mecklenburg-Vorpommern 2008)</h2>					
PAP-Gruppe	III	IIID	IVa,b	V	Summe
Summe	1.092	2.638	548	50	4.328
Histologische Klärung	18 %	15 %	92 %	94 %	27 %
Ohne CIN/Karzinom	18 %	1 %	1 %	0	4 %
CIN 1	18 %	20 %	2 %	0	11 %
CIN 2	14 %	36 %	10 %	0	19 %
CIN 3	34 %	42 %	83 %	17 %	58 %
Zervixkarzinom	8 %	1 %	3 %	68 %	6 %
Andere Karzinome	8 %	0	1 %	15 %	2 %

Abb. 46: Korrelation von Zytologie und Histologie (Marquardt et al. 2008)

Tab. 54: Patientinnen mit IVa-Befunden und bekannter Histologie 2008-2010
(Labor Prof. Dr. U. Schenck)

neg.	2	3%
CIN I	1	1%
CIN II	2	3%
CIN III	67	92%
CA	1	1%
Summe mit Histologie	73	100,0%

Tab. 55: Verteilung der Zytologie- und Konisationsbefunde (Osmanovic et al. 2009)

Zytologie		Konushistologie					
	Gesamtzahl	Unverdächtige Befunde	Portio-kondylom	CIN I	CIN II	CIN III	Invasives Karzinom
PAP II	21	5 (23,8%)	2 (9,5%)	8 (38,1%)	5 (23,8)	1 (4,8%)	0
PAP III	27	6 (22,2%)	0	6 (22,2%)	3 (11,1%)	11 (40,8%)	1 (3,7%)
PAP IIID	199	18 (9,1%)	3 (1,5%)	68 (34,2%)	57 (28,6%)	48 (24,1%)	5 (2,5%)
PAP IV	90	2 (2,2%)	1 (1,1%)	5 (5,6%)	12 (13,3%)	59 (65,6%)	11 (12,2%)
PAP V	5	0	0	0	0	2 (40%)	3 (60%)
Gesamtzahl	342	31	6	87	77	121	20

Tab. 56: Korrelation von Biopsie- und Konushistologie (Osmanovic et al. 2009)

Biopsie		Konushistologie					
	Gesamtzahl	Unverd. Befunde	Portio-kondylom	CIN I	CIN II	CIN III	Invasives Karzinom
Unverd. Befunde	26	7 (26,9%)	0	8 (30,8%)	2 (7,7%)	7 (26,9%)	2 (7,7%)
Portio-kondylom	6		6 (100%)				
CIN I	93	13 (13,9%)	0	57 (61,3%)	14 (15,1%)	9 (9,7%)	0
CIN II	119	10 (8,4%)	0	23 (19,3%)	54 (45,4%)	29 (24,4%)	3 (2,5%)
CIN III	107	3 (2,8%)	0	6 (5,6%)	11 (10,3%)	76 (71,0%)	11 (10,3%)
Invasives Karzinom	7	0	0			Ü	6 (100%)
Gesamtzahl	358	34	6	94	81	121	22

Tab. 57: Konushistologie bei Patientinnen mit negativer PE-Histologie (n=59) (Weigert et al. 2009)

Konushistologie	Anzahl	%
benign	14	23,7
CIN I	4	6,8
CIN II	9	15,3
CIN III	30	50,9
PlattenepithelCA	0	0
Adeno CA	2	3,4

Tab. 58: Konushistologie bei Patientinnen mit PE-Histologie CIN1 (n=22) (Weigert et al 2009)

Konushistologie	Anzahl	%
benign	2	9,1
CIN I	4	18,2
CIN II	4	18,2
CIN III	11	50
PlattenepithelCA	0	0
Adeno CA	1	4,5

Tab. 59: Übereinstimmung von Zytologie- und Konisationsbefund (Weigert et al. 2009)

Konus- histologie	PAP II	PAP III	rez. PAP III	PAP IIIG	PAP IIID	rez. PAP IIID	PAP IV	PAP V
n=548	7	10	39	6	60	132	289	5
benign	1	2	12	1	5	11	14	
CIN I	1		1		6	11	5	
CIN II	4	3	11	1	17	49	31	
CIN III	2	4	15	4	27	59	216	4
Platten Epithel Ca		1			3	1	9	1
AdenoCA					2	1	11	

Danksagung

Für die Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit danke ich

Frau Prof. Dr. M. Kiechle für die Möglichkeit, diese Arbeit in ihrer Abteilung durchzuführen.

Besonders danke ich

Frau PD Dr. V. Seifert-Klauss, Herrn Prof. Dr. U. Schenck und Frau Dr. M. Schmidmayer für das fesselnde Thema und die herausragende Betreuung, welche sich durch fachliche Kompetenz aber v.a. auch durch menschliche Unterstützung u.a. in Form von Vertrauen und Motivation auszeichnete.

Frau Dr. K. Marquardt, Frau Dr. F. Osmanovic und Frau Dr. M. Stroh-Weigert für die persönliche Überlassung ihrer Daten zum Thema.

Den zytologischen Assistentinnen, insbesondere Frau S. Schmidl, welche mich bei der Datenerfassung tatkräftig unterstützt haben und mir bei Fragen hilfsbereit zur Seite standen.

Herrn Dr. T. Schuster für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Meinem Bruder Dominik für die zuverlässige und ausdauernde Hilfsbereitschaft bei Fragen zur Formatierung.

Allen Babysittern, die sich hingebungsvoll um meinen Sohn gekümmert haben und mir so überhaupt die Gelegenheit zur Promotion verschafft haben; allen voran

meinem Mann Eric, der mir mit endloser Geduld den Rücken frei gehalten hat und mir mit liebevoller emotionaler Unterstützung immer zur Seite stand.