

Diplomarbeit

**Das Management abnormer zervikaler zytologischer
Befunde (PAP) in der Schwangerschaft**

Eine Literaturrecherche zum aktuellen Stand der Forschung

eingereicht von

Luca Staudt

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

unter der Anleitung von

Ass. Dr. Vassiliki Kolovetsiou - Kreiner

Zweitbetreuung:

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Gerda Trutnovsky

Graz, am 05.03.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05.03.2016

Luca Staudt eh.

Danksagung

Mein Dank gebührt in erster Linie Sandra Zlabinger, die mich für diese Arbeit immer wieder motivierte und mir auch mit wissenschaftlichen Ratschlägen zur Seite stand, wenn ich zögerte oder mir Zweifel aufkamen.

Ein weiteres großes Dankeschön gilt meiner Betreuerin Vicky dafür, dass sie mir dieses sehr aktuelle und spannende Thema vorschlug und mich in der Bearbeitung immer wieder unterstützte und mir wertvolle Tipps gab. Für ihre Korrekturen und Hinweise möchte ich mich ebenfalls sehr bei meiner Zweitbetreuerin Frau Dr. Gerda Trutnovsky bedanken.

Da es sich hierbei auch um die Abschlussarbeit meines Studiums handelt, möchte ich mich zudem bei meinen Eltern Ursula Rath-Staudt und Uwe Staudt bedanken, die es mir erst ermöglichten, soweit zu kommen. Auch sei den vielen Weg-, und manchmal auch Leidensgefährten lern-intensiver Nächte, sowie den Hochs und Tiefs der letzten sechs Studienjahre ein großer Dank ausgesprochen. Exemplarisch hierfür sollen vor allem Dave Wall und Reinhard Hofer erwähnt sein. Ohne euch wäre es sicher ein schwererer, auf alle Fälle aber ein weniger ereignisreicher und lebendiger Weg gewesen.

Danke!

Zusammenfassung

Fragestellung: Das Zervixkarzinom wird in etwa 1,5-12 von 100.000 Schwangerschaften diagnostiziert. Es entwickelt sich nach dem heutigen Wissensstand aus einer Reihe von Vorstufen, die in ca. 8% der Schwangerschaften beobachtet werden können. Diese Arbeit beschäftigt sich daher mit der Frage, wie das optimale Management bei schwangeren Frauen mit einem auffälligen Zervix-Abstrich aussieht.

Methode: Mittels internationalen Fachbüchern werden im ersten Part die anatomischen, physiologischen und diagnostischen Grundkenntnisse zum Thema erarbeitet und dargestellt. Die Ergebnisse aus für das Thema relevanten Studien werden diesen Grundkenntnissen gegenübergestellt, um den aktuellen Bezug der einzelnen Schritte und Erkenntnisse zur Schwangerschaft herzustellen. Die erwähnten Studien stammen aus der Literaturrecherche mittels PubMed und Google Scholar in den Sprachen Deutsch, Englisch und Spanisch. Im darauffolgenden Abschnitt werden die dem Thema entsprechenden Abschnitte aus den aktuell gültigen Leitlinien des deutschen, englischen und spanischen Sprachraums zusammengetragen und vergleichend gegenübergestellt, um einen Eindruck über das aktuell empfohlene Management der einzelnen Länder zu erhalten.

Ergebnisse: Die internationalen Leitlinien zum Management und den diagnostischen Verfahren auffälliger Zervix-Befunde in der Schwangerschaft sind nicht einheitlich und weisen im Einzelnen teilweise große Lücken auf. Das optimale Vorgehen in der Schwangerschaft ist momentan eher unklar als genau definiert. Nur in einigen, groben Richtlinien existiert in der Literatur ein Übereinkommen. So soll jegliche Diagnostik als Primärziel den Ausschluss von Malignität einer Läsion verfolgen und dabei zum Schutz der Mutter und des ungeborenen Kindes so konservativ und wenig-invasiv wie möglich ablaufen. Ein Zervix-Abstrich soll nur bei Frauen vorgenommen werden, die nicht im normalen Screening-Intervall liegen, oder in der Vergangenheit Auffälligkeiten aufwiesen. Die kolposkopische Untersuchung sollte ausschließlich von erfahrenen Untersuchern vorgenommen werden, da die schwangerschafts-assoziierten Veränderungen sonst ein falsches Befundbild vortäuschen können. Zudem sollte sie nach Möglichkeit im zweiten Trimester durchgeführt werden. Das Durchführen einer Endozervikalkürettage ist hingegen strengstens kontraindiziert. Der Geburtsmodus ist im Falle einer prämaligen Läsion als vaginal zu empfehlen, da es Vermutungen gibt, dass durch das Geburtstrauma der Zervix eine Regression der Läsion wahrscheinlicher wird. Da die Progressionsrate prämaliger Läsionen der Zervix Uteri als sehr gering und langsam angesehen wird, sollte jegliches

therapeutisches Vorgehen daher, unter Ausschluss von Invasivität, erst post partum durchgeführt werden.

Schlussfolgerungen: Die Informationslage ist für den Kliniker vor allem im deutschsprachigen Bereich bezüglich des Vorgehens bei einer schwangeren Patientin, die mit einem auffälligen Zervix-Abstrich eingewiesen oder auffällig wird, eher gering. Es gibt derzeit keine eindeutige Richtlinien für das genaues Management in solchen Fällen. Die angekündigte, neue, deutsche Leitlinie zur Diagnostik des Zervixkarzinoms und dessen Vorstufen, wird hoffentlich auch Aufschluss über das Patientenkollektiv von betroffenen schwangeren Frauen gibt.

Abstract

Objectives: Cervical cancer is diagnosed in about 1.5-12 of 100,000 pregnancies.

According to present knowledge it develops from a variety of preliminary stages, which can be observed in about 8% of pregnant women. Therefore, this paper deals with the question of the optimal management for pregnant women with an abnormal cervical smear.

Method: Based on international literature, the anatomical, physiological and diagnostic basic knowledge on the topic will be presented in the first part of this paper. The results of studies, which are relevant to the subject, are then compared with this basic knowledge to establish the current view on the individual steps concerning the pregnant patient. These studies, in German, English and Spanish language, have been searched and found with the use of PubMed and Google Scholar. The second part of this paper deals with relevant sections of currently valid guidelines for German-, English- and Spanish-speaking countries. A direct comparison shall give an impression of the recommended management of each country.

Results: The international guidelines on the management and the diagnostic methods on cervical findings in pregnancy are neither uniform nor consistent. The best practice in pregnancy is currently rather unclear than precisely defined. An agreement exists only in some, rough guidelines which hereby are shortly stated: Any diagnostic procedure pursues, as a primary objective, the exclusion of malignancy of a lesion and thereby should proceed as conservative as possible in order, to protect the mother and the unborn child. A cervical smear should be performed only in women who did not participate within the normal screening interval, or who were diagnosed with abnormalities in their recent history. The colposcopic examination should be carried out by experienced examiners, since the pregnancy-associated changes can lead to false findings. Colposcopy should also, if possible, be carried out in the second trimester. Performing an endocervical curettage is strictly contraindicated in pregnancy. The mode of delivery is, even in the case of premalignant findings, recommended as vaginal, since there is evidence, that the birth trauma of the cervix may lead to a quicker regression of the lesion. Since the rate of progression of premalignant lesions of the cervix is considered as very low and slow, any malignant lesion, any therapeutic procedure should be carried out only post partum, provided there is no evidence for invasion.

Conclusion: There is limited available information regarding the correct treatment of pregnant patients with an abnormal cervical smear, especially in the German-speaking countries. There are no clear guidelines about the recommended management in such

cases. The upcoming new German guideline for the diagnosis of cervical cancer and its precursors, will hopefully shed new light on the management of this patient population.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
Einleitung	12
I. Theoretische Grundlagen.....	13
1 Anatomie, Physiologie und maligne Entartung der Cervix Uteri.....	13
1.1 Die Cervix Uteri.....	13
1.1.1 Anatomie und Physiologie der Cervix Uteri	13
1.1.2 Die Transformationszone	14
1.1.3 Veränderungen der Cervix Uteri in der Schwangerschaft.....	15
1.2 Das Zervixkarzinom	16
1.2.1 Klassifikation nach ICD-10	16
1.2.2 Allgemeines	16
1.2.3 Epidemiologie.....	16
1.2.4 Ätiologie und Risikofaktoren	17
1.2.5 Pathophysiologie	17
1.2.6 Stadieneinteilung	18
1.2.7 Zervixkarzinome in der Schwangerschaft	18
1.3 HPV:	20
1.3.1 Allgemeines	20
1.3.2 Übertragung	20
1.3.3 Klinik.....	21
1.3.4 Pathomechanismus und Infektionsverlauf.....	21
1.3.5 Immunität von HPV	22
1.3.6 Prävention.....	22
1.3.7 HPV-Infektionen in der Schwangerschaft.....	24
2 Untersuchungsmethoden	25
2.1 PAP-Abstrich	25
2.1.1 Allgemeines, Geschichte & Durchführung	25
2.1.2 Liquid Based bzw. Thin Layer Cytologie (Dünnschichtzytologie).....	26
2.1.3 Befundung des Abstrichmaterials.....	27
2.1.4 Nomenklaturen der Befunde.....	28
2.1.5 Limitierende Faktoren des PAP-Abstriches in der Schwangerschaft.....	31
2.1.6 Aussagewert des PAP-Abstriches in der Schwangerschaft.....	31
2.1.7 High-Risk-HPV Nachweis	32
2.1.8 Die Biomarker p16 _{ink4a} , Ki 67 und L1	33
2.2 Kolposkopie	34
2.2.1 Allgemeines, Geschichte & Durchführung	34
2.2.2 Ergebnisse/Befunde	36
2.2.3 Limitierende Faktoren der Kolposkopie in der Schwangerschaft	37
2.2.4 Nebenwirkungen/Risiken der Kolposkopie in der Schwangerschaft	38
2.2.5 Kongruenz Ergebnisse Kolposkopie/Biopsie in der Schwangerschaft.....	38
2.3 Biopsie	39
2.3.1 Allgemeines und Geschichte	39
2.3.2 Ergebnisse/Befunde: CIN 1-3, (Verlaufs-)Prognose.....	39

2.3.3	Mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Biopsie in der SS	40
2.3.4	Weitere Methoden zur Gewinnung histologischer Gewebeprobe: Die Cervix-Kürettage und die Konisation.....	41
II.	Der aktuelle Wissensstand entsprechend internationaler Leitlinien im Vergleich	43
3	In den Leitlinien getroffene Aussagen über die Diagnostik in der Schwangerschaft	43
3.1	Zytologie	43
3.2	Kolposkopie	46
3.3	Biopsien	48
3.4	Konisation	50
3.5	Endozervikalkürettage	51
4	In den Leitlinien vorgeschlagenes Vorgehen:	52
4.1	Zytologie	52
4.1.1	Vorgehen nach Abstrich-Befund entsprechend der Leitlinien im Vergleich	55
4.2	Kolposkopie:	57
4.2.1	Vorgehen nach kolposkopischem Befund entsprechend der Leitlinien im Vergleich	59
4.3	Histologie:	60
4.3.1	Vorgehen nach histologischem Befund entsprechend der Leitlinien im Vergleich	62
4.4	Geburtsmodus:	63
4.5	Therapie & Vorgehen post Partum:	63
III.	Diskussion	65
	Literaturverzeichnis	68

Glossar und Abkürzungen

CIN Zervikale intraepitheliale Neoplasie

HPV Humanes Papillomavirus

HSV Herpes Simplex Virus

SSW Schwangerschaftswoche

p.P. post Partum

V.a. Verdacht auf

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Ansicht von dorsal auf Uterus, Vagina und Tuben, die in der Frontalebene aufgeschnitten sind. Zur besseren Übersicht ist der Uterus aufgerichtet. (107)* 13
- Abbildung 2: Altersabhängige Lokalisation der Übergangszone zwischen unverhorntem Plattenepithel und schleimproduzierendem Zylinderepithel (2): in der Pubertät (a), beim Einsetzen der Geschlechtsreife (b) und in der Postmenopause (c)* 14

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Risikofaktoren für Zervixkarzinome, die sich aus dem Sexualverhalten ergeben (2)</i>	17
<i>Tabelle 2: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach TNM- und FIGO-Klassifikation (1)</i>	18
<i>Tabelle 3: Onkogenes Potenzial unterschiedlicher HPV-Typen die anogenitale Infektionen verursachen (2)</i>	20
<i>Tabelle 4: Darstellung der Münchner Nomenklatur III mit Hauptgruppen (in Fettdruck), Untergruppen mit den zugehörigen Definitionen und den korrelierenden Begriffen des Bethesda-Systems 2001. Die den Befundgruppen beigefügten allgemein gehaltenen Empfehlungen (kursiv) sind ebenfalls im Konsens der beteiligten Fachgesellschaften und Berufsverbände vereinbart worden. (28)</i>	30
<i>Tabelle 5: Kolposkopische Nomenklatur der Cervix Uteri nach IFCPC 2011</i>	36
<i>Tabelle 6: Klassifikation der intraepithelialen Neoplasien der Cervix uteri (CIN) und ihr natürlichen Verlauf außerhalb der Schwangerschaft nach Weyerstahl et al. und Kaufmann et al. (1,2), sowie während der Schwangerschaft nach Hunter et al. (64)</i>	40
<i>Tabelle 7: Vorgehen nach Abstrich-Befund entsprechend der Leitlinien im Vergleich</i>	56
<i>Tabelle 8: Vorgehen nach kolposkopischem Befund entsprechend der Leitlinien im Vergleich</i>	59
<i>Tabelle 9: Vorgehen nach histologischem Befund entsprechend der Leitlinien im Vergleich</i>	62

Einleitung

Die weltweit zweithäufigste neoplastische Todesursache der Frau stellt nach wie vor das Zervixkarzinom des Uterus dar. Seit Einführung des regelmäßigen Screenings ist jedoch zumindest in den entwickelten Ländern ein starker Rückgang der Inzidenz zu beobachten.(1,2)

In der Schwangerschaft machen die Genitaltraktkarzinome jedoch nach wie vor die Mehrheit der neu entdeckten malignen Entartungen aus. Das Zervixkarzinom ist dabei mit 70% das häufigst diagnostizierte unter den Genitaltraktneoplasien und kommt in etwa 1,5-12 von 100.000 Schwangerschaften vor. Insgesamt werden etwa 3% der neu-entdeckten Zervixkarzinome bei einer schwangeren Frau diagnostiziert. Abnorme zytologische Befunde kommen dabei in 7-8,1% der Schwangerschaften vor. Abnorme histologische Befunde verschiedenen Grades finden sich bei 1% der Betroffenen. Bei ca. der Hälfte dieser Patientinnen wird allerdings bereits ein fortgeschrittener Befund festgestellt. (1,3)

Es zeigt sich also, dass trotz Einführung eines Screenings nach wie vor viele Auffälligkeiten der Zervix erst in der Schwangerschaft diagnostiziert werden.

Zum einen lässt sich daher festhalten, dass die prämaligen Vorstufen des Zervixkarzinoms eine auch in der Schwangerschaft ernst zu nehmende Thematik sind, die Schwangerschaft aber auch eine ausgezeichnete Gelegenheit bietet, Frauen, die ansonsten nicht am Screening teilnehmen, auf (prä)maligne Läsionen zu überprüfen.

Der auffällige Zervix-Befunde in der Schwangerschaft stellt hierbei für den behandelnden Arzt jedoch eine große Herausforderung dar, da zum einen eine möglichst genaue Diagnostik zum Ausschluss eines invasiven Prozesses sowie eine frühestmögliche Therapie angestrebt werden sollte, die Schwangerschaft und deren Erhaltung hierdurch jedoch nur einem so gering wie möglich ausfallendem Risiko ausgesetzt werden darf.

Dieser Herausforderung gegenübergestellt, lässt sich allerdings beobachten, dass die internationalen Leitlinien zum Management und den diagnostischen Verfahren auffälliger Zervix-Befunde in der Schwangerschaft nicht einheitlich sind und sich über die Jahre gewandelt haben.

Ziel dieser Diplomarbeit ist daher die Zusammenfassung und der Vergleich der aktuellen Literatur zum Management abnormer zytologischer Befunde in der Schwangerschaft.

I. Theoretische Grundlagen

1 Anatomie, Physiologie und maligne Entartung der Cervix Uteri

1.1 Die Cervix Uteri

1.1.1 Anatomie und Physiologie der Cervix Uteri

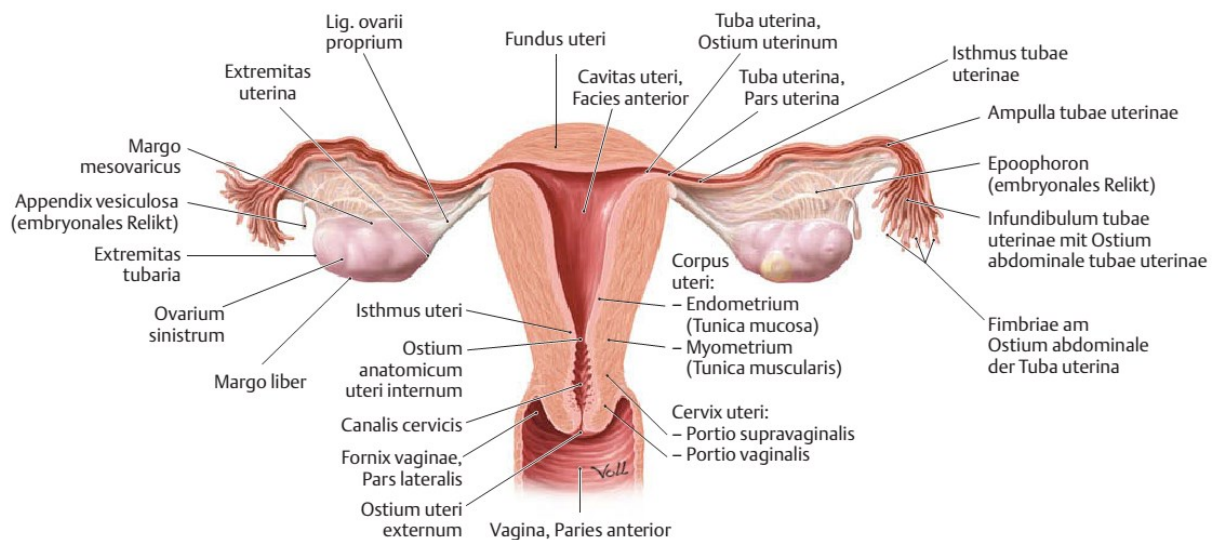


Abbildung 1: Ansicht von dorsal auf Uterus, Vagina und Tuben, die in der Frontalebene aufgeschnitten sind. Zur besseren Übersicht ist der Uterus aufgerichtet. (107)

Der Uterus stellt einen Teil des inneren weiblichen Genitale dar. Bei der nicht graviden Frau ist er birnenförmig, ca. 7cm lang und liegt zwischen Blase und Rektum. In seinem muskelstarken Corpus reift in der Schwangerschaft die Frucht heran, während sich bei der nicht graviden Frau im Verlauf des hormonellen Zyklus die innere Schleimhaut, das Endometrium, umwandelt und bei ausbleibender Befruchtung einer Eizelle als Monatsblutung abgestoßen wird.

Der Gebärmutterhals, die Zervix Uteri, stellt den kaudalen Anteil des Uterus und mit seiner Portio Vaginalis die Verbindung zur Scheidenkuppel dar. Diese Mündung wird als Muttermund bzw. Ostium externum uteri bezeichnet. Die Wand der Zervix besteht hauptsächlich aus Bindegewebe. Der innere Anteil, die Endozervix, ist hingegen von einem schleimbildenden Zylinderepithel ausgekleidet. Das gebildete Sekret ist säuerlich (pH von 7-8) und stellt einen effektiven Schutz vor von der Vagina aufsteigenden Infektionen dar. Die Konsistenz unterliegt ebenfalls zyklischen Veränderungen und bildet einen wichtigen Faktor bei der Spermienpenetration zur Befruchtung einer Eizelle. (1,2)

1.1.2 Die Transformationszone

Zur Vagina hin grenzt das Zylinderepithel der Endozervix an das mehrschichtige, unverhornte Plattenepithel der Portiooberfläche, der Ektozervix. Diese Grenze verschiebt sich unter hormonellen und äußeren Einflüssen im Laufe des Lebens einer Frau. Vor der Geschlechtsreife liegt sie normalerweise äußerlich auf der Portio, was als Ektopie bezeichnet wird. Mit dem Beginn der Pubertät und dem damit verbundenen Östrogenanstieg sowie der Ansäuerung der Scheide wird das chemisch und mechanisch weniger belastbare Zylinderepithel schrittweise durch Plattenepithel ersetzt und die Grenze verschiebt sich in Richtung Endozervix. Diese Umwandlung geschieht zum einen durch Metaplasie, also eine Umdifferenzierung der Zellen, zum Teil aber auch durch ein kontinuierliches Vorwachsen des Plattenepithels in Richtung Zervixkanal. Der Bereich zwischen ursprünglicher und jeweils aktueller Grenze der beiden Epithelarten wird als Transformations- oder Übergangszone beschrieben und ist aufgrund der bereits physiologisch vorliegenden Umwandlungs- und Regenerationsvorgänge, sowie durch chemische und mechanische Mikrotraumata sehr vulnerabel für benigne und maligne Veränderungen, wie zum Beispiel Infektionen durch das humane Papillomavirus oder andere onkogene Agenzien. Dadurch wird diese Zone zur Prädilektionsstelle für die Entstehung von Neoplasien und ist deswegen bei der gynäkologischen Untersuchung unbedingt einzusehen. Während der Geschlechtsreife liegt die Grenze meistens noch außerhalb des Zervixkanals und sollte daher der direkten Untersuchung durch Spiegeleinstellung und Kolposkopie zugänglich sein. In der Postmenopause sorgen die hormonellen Veränderungen für ein weiteres Verschieben der Grenze in Richtung Endozervix, was die Untersuchung durch die erschwerte Einsehbarkeit beeinträchtigen kann. (1,2)

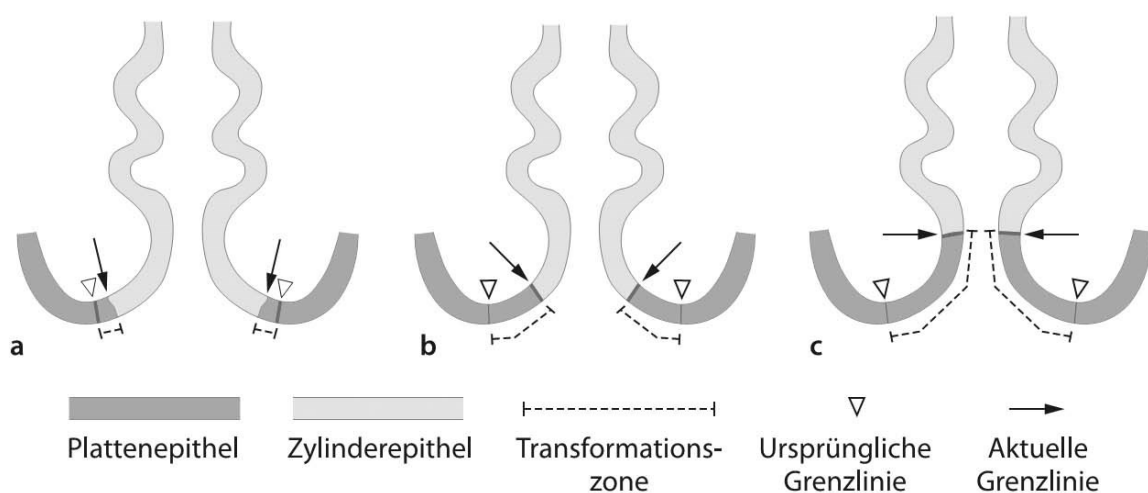


Abbildung 2: Altersabhängige Lokalisation der Übergangszone zwischen unverhorntem Plattenepithel und schleimproduzierendem Zylinderepithel (2): lin der Pubertät (a), beim Einsetzen der Geschlechtsreife (b) und in der Postmenopause (c)

1.1.3 Veränderungen der Cervix Uteri in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft und deren hormonellen Alterationen erfährt die Cervix Uteri einige physiologische Veränderungen, die auch mit dysplastischen Entartungen verwechselt werden können. Unter anderem können eine generelle zervikale Gewebezunahme, die ödematöse Auftreibung des Muttermundes, eine sichtbare Zunahme der Vaskularisierung und die Zunahme von Drüsenzellen, die mit der Produktion eines dickflüssigeren Schleimes einhergehen, der wiederum die Sicht auf die Transformationszone behindert, eine optische Untersuchung der Zervix während der Schwangerschaft erschweren. Es wird daher empfohlen, dass die visuelle Beurteilung der Cervix Uteri durch erfahrene Untersucher vorgenommen wird. (4)

1.2 Das Zervixkarzinom

1.2.1 Klassifikation nach ICD-10

C53 Bösartige Neubildung der Cervix uteri

C53.0 Endozervix

C53.1 Ektozervix

C53.8 Cervix uteri, mehrere Teilbereiche überlappend

C53.9 Cervix uteri, nicht näher bezeichnet

1.2.2 Allgemeines

Das Zervixkarzinom ist die maligne Entartung von Oberflächen- und/oder Drüsenzellen des Gebärmutterhalses. Es entwickelt sich über prämaligen Vorstufen und es bedarf einer Zeitspanne von etwa 10-15 Jahren zur vollständigen Ausprägung eines invasiven Karzinoms (2). Ausgangspunkt für die Entstehung ist in den meisten Fällen eine über Geschlechtsverkehr übertragene Infektion mit einem der High-Risk Typen des Humanen Papillomavirus. (1,2)

1.2.3 Epidemiologie

Mit weltweit jährlich 500.000 Neuerkrankungen ist das Zervixkarzinom nach dem Brustkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung des weiblichen Geschlechts weltweit. Die Inzidenz ist hierbei geographisch sehr unterschiedlich verteilt: So erkrankten in Deutschland 2011 ca. 9,1, in Österreich 6,8 von 100.000 Frauen (5,6) , während es im tropischen Südamerika und in Teilen Asiens zu ca. 30 Neuerkrankungen unter 100.000 Frauen kam (in Kolumbien und Madras sogar bis 50:100.000) (2). Das Risiko, ein Zervixkarzinom und/oder eine Vorstufe davon zu entwickeln, ist in der Altersgruppe von 30 bis 40 Jahren am höchsten (3).

1.2.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Die großen regionalen Unterschiede lassen bereits vermuten, dass die Inzidenz auch vom Zugang und der Wahrnehmung an Vorsorgeuntersuchungen abhängt. Der Hauptrisikofaktor für eine Erkrankung ist aber vor allem das Maß an potentieller Exposition gegenüber dem Humanen Papillomavirus (2):

Neben dem Humanen Papillomavirus (HPV) spielen Co-Infektionen mit anderen Erregern sexuell übertragbarer Krankheiten (z.B. Chlamydien, HSV), Rauchen und Passiv-Rauchen sowie ein schlechter Ernährungszustand eine Rolle als Risikofaktoren für die Entwicklung einer zervikalen Neoplasie. (1,2)

Risikofaktoren für Zervixkarzinome, die sich aus dem Sexualverhalten ergeben

- Früher Beginn der sexuellen Aktivität,
- Zahl der Sexualpartner,
- Zahl der Sexualpartner des männlichen Partners,
- Sexuell übertragene Erkrankungen in der Vorgeschichte,
- Peniskarzinom des Partners sowie
- Zervixkarzinom bei einer früheren Partnerin des männlichen Sexualpartners

Tabelle 1: Risikofaktoren für Zervixkarzinome, die sich aus dem Sexualverhalten ergeben (2)

1.2.5 Pathophysiologie

Das Zervixkarzinom basiert in der großen Mehrheit der Fälle auf einer Infektion mit einem der High-Risk-Typen des Humanen Papillomavirus und entwickelt sich aus einer fakultativen Präkanzerose wie der LSIL (CIN1, s.u.) oder einer obligaten Präkanzerose wie der HSIL (CIN2 und 3). Die Entartung verläuft dabei nicht von einer CIN 1 über CIN 2 und 3 zum Zervixkarzinom. Viel eher kann aus jeder dieser prämaligen Vorstufen eine invasive Neoplasie entstehen, wobei die Entartungstendenz von CIN 1 zu CIN 3 zunimmt (s.u.). (1,2)

1.2.6 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinomes wird präoperativ klinisch nach der FIGO-Klassifikation (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*), sowie nach der operativen Entfernung histologisch nach der pTMN-Klassifikation vorgenommen. Die klinische Stadieneinteilung deckt sich leider nur in 60% der Fälle mit der histologischen Klassifizierung, dennoch gibt es für den praktischen Umgang zurzeit keinen Ersatz für die klinische Einteilung. (1,2)

FIGO-Stadien	TNM-Kategorien	Kriterien
	TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden.
	T0	kein Anhalt für Primärtumor
0	Tis	Carcinoma in situ
I	T1	Zervixkarzinom begrenzt auf die Zervix (die Ausdehnung auf das Corpus uteri bleibt unberücksichtigt)
IA	T1a	▪ präklinisches invasives Karzinom, ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert.
IA1	T1a1	▪ minimale mikroskopische Stromainvasion bis 3 mm und ≤ 7 mm horizontale Ausbreitung
IA2	T1a2	▪ Tumor mit einer invasiven Komponente von ≤ 5 mm in der Tiefe, gemessen von der Basis des Epithels, und ≤ 7 mm horizontaler Ausbreitung
IB	T1b	▪ makroskopisch sichtbares Karzinom oder Tumordurchmesser mikroskopisch größer als in T1a2
IB1	T1b1	makroskopisch sichtbares Karzinom bis 4 cm
IB2	T1b2	makroskopisch sichtbares Karzinom größer als 4 cm
II	T2	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina.
IIA	T2a	▪ mit Infiltration der Vagina (obere zwei Drittel)
IIB	T2b	▪ mit Infiltration des Parametriums (nicht bis zur Beckenwand)
III	T3	Zervixkarzinom breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere.
IIIA	T3a	▪ Tumor befällt unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand.
IIIB	T3b	▪ Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere.
IVA	T4	Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens. <i>Anmerkung:</i> Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren.
IVB	M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach TNM- und FIGO-Klassifikation (1)

1.2.7 Zervixkarzinome in der Schwangerschaft

Das mittlere Alter für eine Erstschwangerschaft liegt aktuell bei 30-32 Jahren (3). Da in derselben Altersspanne (30-40 Jahre, s.o.) ebenso das Risiko für die Entwicklung einer neoplastischen Entartung des Gebärmutterhalses am höchsten ist, steigt die Zahl an Diagnosen zumindest einer der Vorstufen des Zervixkarzinoms mit dem zunehmenden Alter der Schwangeren in den letzten Jahren beträchtlich. (3)

Da die Integrität des Uterus und der Amnionhöhle von vitaler Wichtigkeit für den heranwachsenden Embryo und Fetus sind, stellen die Diagnostik und die im gegebenen Fall notwendige Therapie während der Schwangerschaft eine große Herausforderung an die moderne Medizin dar, da eine Balance zwischen dem Erhalt der Gesundheit der Mutter sowie der des ungeborenen Kindes gehalten werden muss. Eine möglichst präzise Diagnostik sowie

deren wohldosierter Einsatz, die dabei das aktuelle und zukünftige Wohlergehen beider berücksichtigt, ist deswegen unerlässlich in solchen Fällen und aufgrund der oben erwähnten Entwicklungen aktuell gefragter denn je.

1.3 HPV:

1.3.1 Allgemeines

Die Humanen Papillomaviren (HPV) sind unbehüllte, doppelsträngige DNA-Viren, die einen Tropismus für Epithelialzellen der Haut- und Schleimhäute besitzen. Es wurden bisher mehr als 120 verschiedene Typen des Virus entdeckt, die an unterschiedlichen Stellen zur Warzenbildung, aber auch zur Entwicklung prämaligener Neoplasien führen können. Mehr als 40 dieser HPV-Typen sind für den menschlichen Anogenitaltrakt infektiös. Gemäß ihres Entartungsrisikos für die Entstehung einer intraepithelialen Dysplasie werden sie in Low-, Intermediate und High-Risk-Typen eingeteilt. (1,2,7)

Bei den 13 High-Risk-HPV-Typen konnte ein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen einer Infektion und der Entstehung des invasiven Zervixkarzinoms oder einer höhergradigen Vorstufe nachgewiesen werden. Für diese Entdeckung wurde dem Heidelberger Virologen Harald zur Hausen 2009 der Medizin-Nobelpreis verliehen. (1,2)

Onkogenes Risiko	HPV-Typ
Low risk	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81
High risk	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66
Intermediate risk	26, 53, 68, 73, 82

Tabelle 3: Onkogenes Potenzial unterschiedlicher HPV-Typen die anogenitale Infektionen verursachen (2)

1.3.2 Übertragung

Eine Infektion mit den HP-Viren geschieht über direkten Hautkontakt, vorzugsweise über ungeschützten Geschlechtsverkehr. Da die Viren eine Resistenz gegen Austrocknung besitzen, sind auch Schmierinfektionen über kontaminierte Oberflächen (z.B. bei der gynäkologischen Untersuchung unter unzureichenden hygienischen Bedingungen) denkbar. (1,2)

Es wird davon ausgegangen, dass sich mindestens die Hälfte der sexuell aktiven Frauen im Laufe ihres Lebens mit mindestens einem der 40 bisher entdeckten anogenitalen HPV-Typen infiziert. Das Voranschreiten der Infektion bis hin zum invasiven Zervixkarzinom wird dennoch bei einer spontanen Rückbildungsrate von 90% (1) glücklicherweise vergleichsweise selten beobachtet. (1,2)

1.3.3 Klinik

Das morphologische Bild einer Infektion mit einem der unterschiedlichen Typen des HPV-Virus ist äußerst polymorph und reicht von flachen Plantarwarzen über Kondylome bis hin zu zervikalen Neoplasien. Letztere weisen gelegentlich erst im fortgeschrittenen Stadium des Zervixkarzinoms eine für die Patientin spürbare Klinik (azyklische und Kohabitationsblutungen, übelriechender Fluor) auf und sind vorher nur durch morphologische/zytologische Auffälligkeiten der Portio bei der Gynäkologischen Untersuchung feststellbar. (1,2)

1.3.4 Pathomechanismus und Infektionsverlauf

Nach heutigem Wissensstand hat die Entwicklung der neoplastischen Veränderung durch die Infektion mit einem HPV-Virus folgenden Ablauf (nach Kaufman et al. (2)):

1. Das Virus muss auf eine teilungsfähige basale Stammzelle der Cervix Uteri treffen, was in der Regel im Bereich der vulnerablen Transformationszone stattfindet.
2. Nach der Infektion der Wirtszelle gibt es folgende Möglichkeiten des weiteren Verlaufs:
 - a. **Latente Infektion:** Die Virus-DNA gelangt in episomaler Form in den Zellkern und wird dort während des normalen Zellzyklus synchron repliziert, es werden aber keine kompletten Viruspartikel produziert. Die befallenen Zellen sind morphologisch unauffällig, nicht infektiös und das Virus kann nur durch amplifizierende molekulare Techniken wie der PCR nachgewiesen werden. Man geht davon aus, dass die meisten latenten Infektionen nach einem gewissen Zeitraum spontan, wahrscheinlich aufgrund immunologischer Reaktionen, und ohne die Ausbildung weiterer Epithelveränderungen ausheilen.
 - b. **Produktive Virusinfektion:** In manchen Fällen kann eine latente in eine produktive Infektion übergehen, bei der die Virusvermehrung parallel zur Ausreifung der Epithelzellen stattfindet. Es kommt zu zyto- und histologisch feststellbaren Veränderungen, wie z.B. Kernatypien. Klinisch zeigen sich produktive Virusinfektionen als Kondylome oder leichtgradige Dysplasien (CIN 1/LSIL). Da komplette Viren freigesetzt werden, gilt dieses Stadium als infektiös und es wird für die Übertragung des Virus auf andere Individuen verantwortlich gemacht. In den meisten Fällen heilt aber auch dieses Stadium im Laufe der Zeit spontan ab.

- c. **Prä-maligne und maligne Veränderung:** Liegt eine Infektion mit einem Virustyp mittleren oder höheren onkogenen Risikos vor, besteht die Möglichkeit der malignen Entartung der jeweiligen Zelle. Ein wichtiger, wenn auch offensichtlich nicht obligater Bestandteil dieses Prozesses ist die Integration der Virus-DNA in die DNA der Wirtszelle, was zu einer Überexpression der viralen Onkoproteinen E6/E7 führt. E6 spielt eine Rolle bei der Verhinderung der Apoptose der betroffenen infizierten Zelle, E7 bei der Induktion der viralen DNA-Replikation. Dass die Integration der Virus-DNA in das Wirtsgenom nicht obligat ist, zeigt sich dadurch, dass bei höhergradigen Läsionen und invasiven Karzinomen durch den HPV-Typ 18 stets eine Integration ins Wirtsgenom nachgewiesen werden kann, die Integration bei HPV-16-assoziierten Karzinomen aber nur in 25% der Fälle nachweisbar ist.

1.3.5 Immunität von HPV

75-90% der HPV-Infektionen werden binnen eines Jahres beseitigt, teilweise durch eine induzierte Immunreaktion, teilweise aber auch durch die Abschilferung der betroffenen Epithelzellen. Dass das Virus dennoch in einigen Fällen in der Lage ist, eine persistierende Infektion zu erzeugen, liegt an einer lokal reduzierten Interferonexpression, dem generell geringen Freisetzen von inflammatorischen Zytokinen durch die Basalzellen der Cervix sowie an der dadurch bedingten, fehlenden Identifikation der virusinfizierten Zellen. Wichtig ist bei diesem Prozess auch, dass die Viren nur das Epithel infizieren, es also zu keiner Virämie kommt. Kommt es dennoch zu einer Immunantwort mit einer Antikörper-Bildung, sind diese streng typenspezifisch und die Antikörper-Titer meist nach 3 Jahren wieder negativ. Eine Dauerhafte Immunität kann daher durch eine durchgemachte Infektion **nicht** erreicht werden. (1,2)

1.3.6 Prävention

1.3.6.1 Primäre Prävention: Impfung gegen HPV

Die Entdeckung, dass die Mehrheit der Zervixkarzinome durch eine virale Infektion verursacht werden, legte den Grundstein zur Entwicklung einer primären Prävention. Als Impfstoff wird dabei das L1-Protein der Virushülle des jeweiligen HPV-Typs verwendet, welches sich selbst zu virusähnlichen Partikeln formt und bereits ohne Adjuvans ein starkes Antigen darstellt. Da diese Partikel keine Virus-DNA enthalten sind sie nicht infektiös, es

kommt also zur Antikörperausbildung, ein Virusbefall der Cervix Uteri bleibt aber aus. 2002 und 2006 wurde die Wirksamkeit des Impfstoffes durch zwei Studien belegt, in denen es nach der Impfung zu keiner Infektion mehr mit dem Virus des jeweiligen Impfstoffes kam (8,9). Aktuell werden in Österreich zwei Impfstoffe angeboten, der bivalente HPV-16/18-Impfstoff Cervarix, sowie der quadrivalente HPV-6/11/16/18 –Impfstoff Gardasil. Ersterer stellt eine Prävention gegen die beiden am häufigsten vertretenen High-Risk-HPV-Typen dar, da ca. 70% der Zervixkarzinome von einer Infektion mit einem der beiden Typen einhergeht. Der quadrivalente Impfstoff schützt zusätzlich vor Genitalwarzen, die in 90% der Fälle durch die HPV-Typen 6 und 11 ausgelöst werden. Ein 100% Impfschutz besteht aber in beiden Fällen bis heute nicht. (1,2)

1.3.6.2 Neuer 9-valenter Impfstoff

Eine im Februar 2015 im New England Journal of Medicine erschienene Studie untersuchte und bestätigte die Wirksamkeit eines neuen 9-fach Impfstoffes gegen die, bereits im quadrivalenten Impfstoff Gardasil enthaltenen, HPV-Typen 6/11/16/18, zusätzlich aber auch gegen die onkogenen Typen 31/33/45/52/58 (10). Der neue Impfstoff soll daher in der Lage sein, die Prävention vor Zervixkarzinomen durch eine Impfung von 70%, wie durch den quadrivalenten Impfstoff erreicht, auf 90% anzuheben (11).

Im Juni 2015 wurde der Impfstoff zugelassen, ist aber in Österreich aktuell noch nicht verfügbar. Ob und wann er in das Impfprogramm in Österreich aufgenommen wird, wird aktuell noch diskutiert.

1.3.6.3 Impfempfehlung Österreich

Seit 2007 wird die Impfung von 9- bis 17-jährigen Mädchen gegen onkogene HPV-Typen, möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr, durch den obersten Sanitätsrat in Österreich empfohlen. Auch die Impfung von jungen Männern wird als prinzipiell sinnvoll erachtet, um einen Herdenschutz zu erreichen. Durch den Schutz vor Kondylomen und durch HPV ausgelöste Larynxkarzinome werde aber auch ein Eigennutzen für die Buben erzielt. (7)

2014 wurde die HPV-Impfung geschlechtsneutral und kostenlos in das Schulimpfprogramm der 4. Schulklasse (ab dem vollendeten 9. Lebensjahr) aufgenommen. Auch hier wurde der hohe epidemiologische Nutzen durch einen Herdenschutz hervorgehoben, wenn ebenfalls der männliche Teil der Bevölkerung einen Impfschutz aufweise. Auch an den öffentlichen Impfstellen der Bundesländer wird die Impfung für Kinder ab dem vollendeten 9. bis 12. Lebensjahr kostenlos, bis zum vollendeten 15. Lebensjahr als Catch-Up Impfung zum vergünstigten Selbstkostenpreis angeboten. (7)

1.3.6.4 Sekundäre Prävention: Screening

In Österreich wird die jährliche zytologische Untersuchung des Gebärmutterhalses mittels PAP-Abstrich (näheres siehe *Kapitel I.2 Untersuchungsmethoden, 1. PAP-Abstrich*) ab dem vollendeten 18. Lebensjahr bei Frauen empfohlen und im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung von den Krankenversicherungen auch 1x/Jahr bezahlt.

Die größte Schwachstelle des Tests besteht darin, dass 24% der Bevölkerung gar nicht und 6% nur unregelmäßig an der Vorsorgeuntersuchung teilnehmen. Als weitere Schwachstelle wird oft die niedrige Sensitivität von 60-80% kritisiert (Spezifität: 90%). Es wird angeregt, den PAP-Abstrich mit einem high-risk HPV-Nachweis zu kombinieren, um die Sensitivität auf bis zu 92% zu erhöhen (1,2,12-14)

Das Screening wird auch für geimpfte Frauen empfohlen, da, wie oben erwähnt, die Impfung aktuell nur einen 70%igen Schutz vor dem Entwickeln einer zervikalen Dysplasie bietet.

1.3.7 HPV-Infektionen in der Schwangerschaft

Die Ergebnisse von Studien, die die Rolle von HPV-Infektionen auf die Schwangerschaft bzw. umgekehrt untersuchten, sind kontrovers und geben aktuell keinen genauen Aufschluss über etwaige Zusammenhänge.

Liu P. et al. veröffentlichten 2014 eine Metaanalyse, in die sie 28 Studien über den Zusammenhang von Schwangerschaft und HPV-Infektionen inkludierten, die insgesamt 13.640 schwangere Frauen untersuchten. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Schwangeren, speziell in der Altersgruppe <25 Jahre, anfälliger für HPV-Infektionen sind und es zu einer höheren Prävalenz von Infektionen kommt, als bei gleichaltrigen nichtschwangeren Frauen (15). He et al. vermuteten 2013, dass eine high-risk HPV-Infektion die Struktur der Amnionhülle verändern könne, sodass es zu einer größeren Absorption des Amnion-Wassers käme (16). Nair et al. stellten 2005 fest, dass die erhöhten Östrogenspiegel in der Schwangerschaft zu einer Erhöhung der Proliferationsrate von HPV infizierten Zellen führe, da es unter anderem zu einer Überexpression der Onkogene E6 und E7 käme (17). Serati et al. mutmaßten 2008 aber auch, dass die hormonellen Verhältnisse während und nach der Schwangerschaft zu einer schnelleren Regression prämaligener Läsion führen könnten (18).

Die Ergebnisse sind allerdings alle eher vage formuliert, sodass für konkretere Resultate weitere Untersuchungen zu erhoffen wären.

2 Untersuchungsmethoden

2.1 PAP-Abstrich

2.1.1 Allgemeines, Geschichte & Durchführung

Seitdem der griechische Mediziner Papanicolaou 1941 die Färbung von zytologischen Abstrichen einführte, gehört der Zellabstrich des Gebärmutterhalses und der anschließenden Einfärbung nach Papanicolaou zur Routine-, sowie (mittlerweile) Vorsorge-Untersuchung in der Gynäkologie. Sie ist dabei die wirksamste und gleichzeitig kostengünstigste Screening-Methode die wir aktuell haben, um neoplastische Veränderungen aufzudecken. Die Effektivität der Untersuchung auf die epidemiologische Entwicklung des Zervixkarzinoms zeigte sich eindrucksvoll durch das kanadische Screening Programm in British Columbia. Dort wurde nach der Einführung des Screenings ein Inzidenz-Rückgang invasiver Zervixkarzinome von 28 Fällen/100.000 im Jahre 1955, auf 8 Fälle/100.000 im Jahre 1977 beobachtet. Auch der Vergleich mit Frauen die nicht am Screening teilnahmen, zeigt die Sinnhaftigkeit des Verfahrens: Im Jahre 1973 lag die Rate klinisch manifester invasiver Karzinome der Cervix Uteri bei den jährlich untersuchten Frauen bei 3,5/100.000, bei dem nicht untersuchten Teil der weiblichen Bevölkerung hingegen bei 44,9/100.000 (2)

Kritik an der Technik kommt dennoch auf, da die Sensitivität des einmaligen Abstriches bei nur ca. 50% liegt (2). Abhängig von der Qualität des Untersuchenden und des zytologischen Labors kann sie sogar noch niedriger sein (zwischen 20% und 50% (19,20)). Zwei Drittel der falschnegativen Befunde werden durch eine fehlerhafte Entnahmetechnik oder eine schlechte Fixierung/Färbung des Präparates und ca. 30% durch den befundenden Zytologen verursacht (1). Dagegen ist jedoch die Trefferquote bei der regelmäßigen Teilnahme am jährlichen Screening derart hoch, wie sie von sonst keiner medizinischen Vorsorgemaßnahme auch nur annähernd erreicht werden kann. Bedingt ist dies vor allem durch das lange Zeitintervall, welches es benötigt, damit sich eine prä-maligne und in der Zytologie auffällige Vorstufe bis hin zu einem invasiven Karzinom entwickelt (10-15 Jahre). (2)

Insgesamt werden im Rahmen der Untersuchung einer bzw. zwei zytologische Abstriche entnommen:

- Der erste Abstrich wird unter Sicht mit einem Watteträger oder einem Bürstchen von der Oberfläche der Portio Vaginalis, genauer von der Transformationszone, entnommen, um einen Eindruck vom Plattenepithel der Ektozervix gewinnen zu können.
- Der zweite Abstrich wird ebenfalls mit einem Watteträger oder einem Bürstchen (Cytobrush – erhöht die Ausbeute an Zellzahlen) und von der Endozervix entnommen. Dadurch soll der Zustand des intrazervikalen Drüsenepithels beurteilbar werden.

Häufig werden beide Teile gemeinsam mit einem Abstrich entnommen.

Weitere Abstriche können ebenfalls noch von makroskopisch auffälligen Stellen entnommen werden.

Im Anschluss wird das Material auf einem Objektträger ausgestrichen und direkt mit einer Alkohol-Lösung fixiert.

2.1.2 Liquid Based bzw. Thin Layer Cytologie (Dünnschichtzytologie)

Eine Methode, mit der die Auswertung des Abstriches weiter optimiert wird, ist die Dünnschichtzytologie. Sie wurde 1996 in Deutschland ursprünglich im Rahmen des Versuches die Zytologie zu automatisieren eingeführt, fand damals aber nur wenig Anklang. In den USA wurde schließlich die flüssigkeitsbasierte („liquid-based“) Zytologie angeboten. Die Methode besteht darin, die Watteträger oder Bürstchen nicht auf einem Objektträger auszustreichen, sondern in eine alkoholische Lösung einzubringen und danach aufzuarbeiten. Vorteile der Methode sind, dass störende Abstrichbestandteile wie Blut, Schleim und Leukozyten durch die hämo- und mukolytische Konservierungsflüssigkeit rausgefiltert werden können und die übrigen Zell-Bestandteile randomisiert und in einer dünnen Schicht ohne Zellüberlagerungen auf den Objektträger fixiert werden können. Beim üblichen Abstrich bleiben demgegenüber ca. 90% der Zellen im Watteträger hängen, was dazu führen kann, dass pathologische Zellen unter Umständen gar nicht erst auf dem Objektträger landen (2). Zudem steht im Anschluss der Fixierung bei der Dünnschichtzytologie weiteres Probenmaterial zur Verfügung, welches bei Unklarheiten noch für das Durchführen von z.B. immunzytologischen Testverfahren verwendet werden kann, ohne dass die Patientin für einen erneuten Abstrich einbestellt werden muss (1).

Im Gegensatz zu anderen Ländern (z.B. in den USA Anteil der Dünnschichtabstriche >70% (2)) konnte sich die Dünnschichtzytologie jedoch weder in Deutschland (2), noch in Österreich als Standard für die Vorsorgeuntersuchung durchsetzen und wird daher auch nicht von den Sozialversicherungsträgern erstattet (21,22). Begründungen hierfür sind der noch nicht geklärte Benefit durch die Methode (22), der hohe Mehrkostenaufwand der aktuell jährlich in Österreich durchgeführten ca. 1,9 Millionen Abstriche (23) sowie die Zuverlässigkeit der klassischen Abstrich-Methode, wenn sie in regelmäßigem Abstand durchgeführt wird.

Zwei Studien bestätigten zuletzt zudem, dass die Dünnschichtzytologie nicht sensitiver ist als der normale Zytologische Abstrich (24,25). Erst durch die Computerassistierte Auswertung der Präparate konnte eine wesentliche Steigerung der Sensitivität erzielt werden (2).

2.1.3 Befundung des Abstrichmaterials

Unabhängig von der Fixierungs- und Färbetechnik werden bei der Befundung des Abstrichmaterials Veränderungen am Zellkern und dem Zytoplasma der dargestellten Zellen auf Atypien untersucht.

Folgende Veränderungen sind wesentlich für die Beurteilung:

- Veränderungen des Kerns: Vergrößerung, entrundete sehr unterschiedliche Formen (Polymorphie), dichtere und vergrößerte Kernstruktur, Mehrkernigkeit, vermehrt Mitosen, Vergrößerung der Nukleoli
- Veränderungen am Zytoplasma: Verkleinerung der Zelle, Vakuolisierung, Phagozytose, sehr unterschiedliche Formen (Anisozytose)
- Verschiebung der Kern-Zytoplasma-Relation zugunsten der Kerngröße. (1)

Auch für eine HPV-Infektion existieren morphologische Korrelate, die in einem Abstrich auffindbar sein können. Charakteristisch sind allen voran die Koilozyten. Hierbei handelt es sich um Zellen mit einem hyperchromatischen und nicht selten degenerativ veränderten Zellkern, sowie einem Hohlraum im Zytoplasma, der auf den die Zelle schädigenden Stoffwechsel des Virus zurückzuführen ist. Weitere charakteristische Merkmale im Zuge einer HPV-Infektion können Mehrkernigkeit, Farbveränderungen des Zytoplasmas (Amphophilie) und Strukturveränderungen, die als so genannte „Masern- oder Fensterzellen“ imponieren können, sein. Dyskeratozyten und Hornzellen können in einem solchen Abstrich ebenfalls vorkommen. (26).

2.1.4 Nomenklaturen der Befunde

Zur Beschreibung und einer besseren Vergleichbarkeit der Abstrich-Befunde wurden im Laufe der Zeit unterschiedliche Nomenklaturen entworfen, die in Expertenkreisen diskutiert und weiterentwickelt worden sind. Die aktuell im deutschsprachigen Raum geltende Münchener Nomenklatur (dzt. dritte Version) wurde dabei im nicht deutsch-sprachigen Raum durch die Bethesda-Nomenklatur ergänzt bzw. ersetzt.

2.1.4.1 Münchener III-Nomenklatur

Die Münchener Nomenklatur wurde erstmalig 1975 in Deutschland mit dem Ziel veröffentlicht, von den zytologischen Befunden auf eine etwaige Histologie schließen und therapierelevante Entscheidungen daraus fällen zu können. Auch die Kommunikation zwischen Zytologen, Gynäkologen und Pathologen sollte hierdurch verbessert werden. Die 1990 veröffentlichte Münchener Nomenklatur II nahm Rücksicht auf neue internationale Entwicklungen und lehnte sich dabei auch an die 1988 vom National Cancer Institute entwickelte Bethesda Klassifikation der zytologischen Abstriche an (27). Verschiedene Risiko-Grade, aufgrund eines bestimmten Befundbildes an einem Zervixkarzinom zu erkranken, werden hierbei mit römischen Ziffern versehen und davon auf die weitere Vorgehensweise (Kontrolle/Biopsie/Therapie) geschlossen. Seit dem 1. Juli 2014 ist die Münchener Nomenklatur III von den entsprechenden Berufsverbänden beschlossen und als gültig erklärt worden. Diese geht vor allem auf die Bedürfnisse ein, zum einen „auch unklare Veränderungen, die weder sicher als reaktiv eingestuft werden können noch der Definition einer Dysplasie entsprechen, innerhalb einer eigenen Kategorie als Risikogruppe“ beschreiben zu können, sowie zum anderen, eine internationale Vergleichbarkeit mit der, im nicht-deutschsprachigen Raum geltenden und mittlerweile ebenfalls überarbeiteten Bethesda Klassifikation von 2001 erreichen zu können (28). Kleine Abweichungen zur München III Nomenklatur zeigt die aktuelle Zytologische Nomenklatur der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie (ÖGZ), in der es zusätzlich zu PAP III und Pap IID auch den Befund PAP IIIG (auffällige glanduläre Zellen der Endozervix oder des Endometriums) gibt. Dafür wird der PAP IID nicht wie in der Münchener Nomenklatur weiter in IIID 1 und IIID2 unterteilt.

2.1.4.2 Bethesda-Nomenklatur

Das Bethesda-System zur Dokumentation zytologischer Zervix-Abstrichbefunde wurde 1988 eingeführt und 1991 sowie 2001 zu seiner aktuellen Version überarbeitet. Der Name leitet sich von dem Ort Bethesda in Maryland ab, an dem die Nomenklatur in einer Konferenz beschlossen wurde. Letztere Aktualisierungen wurden auch dahingehend unternommen, um

die in den USA ansteigende Anzahl an Dünnschichtzytologien adäquat befunden zu können. Die Bethesda Nomenklatur differenziert als erstes das präparate Zellmaterial als „satisfactory“, wenn quantitativ wie qualitativ genügend Zellen aus der Transformationszone gewonnen wurden, bzw. als „unsatisfactory“, wenn dem nicht so ist (29).

Eine Problematik in der Übersetzung zwischen den Nomenklaturen ist der österreichische PAP IIID Befund , der sowohl dem low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) als auch dem high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) entsprechen kann.

2.1.4.3 Die Münchener Nomenklatur III und die Bethesda Nomenklatur von 2001 in der Gegenüberstellung

Münchener Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix		
Gruppe	Definition	Korrelat im Bethesda-System
0	Unzureichendes Material → <i>Abstrich-Wiederholung</i>	Unsatisfactory for evaluation
I	Unauffällige und unverdächtige Befunde → <i>Abstrich im Vorsorgeintervall</i>	NILM
II-a	Unauffällige Befunde bei auffälliger Anamnese → <i>ggf. zytologische Kontrolle wegen auffälliger Anamnese (zytologischer/histologischer/kolposkopischer/klinischer Befund)</i>	NILM
II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert	
II-p	Platteneithelzellen mit geringergradigen Kernveränderungen als bei CIN 1, auch mit koilozytärem Zytoplasma/Parakeratose → <i>ggf. zytologische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)</i>	ASC-US
II-g	Zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, die über das Spektrum reaktiver Veränderungen hinausreichen → <i>ggf. zytologische Kontrolle in Abhängigkeit von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)</i>	AGC endocervical NOS
II-e	Endometriumzellen bei Frauen >40. Lebensjahr in der zweiten Zyklushälfte → <i>Klinische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund</i>	Endometrial cells
III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde	
III-p	CIN 2/3/Platteneithelkarzinom nicht auszuschließen → <i>Differenzialkolposkopie, ggf. additive Methoden, evtl. kurzfristige zytologische Kontrolle nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung</i>	ASC-H
III-g	Ausgeprägte Atypien des Drüsenepithels, Adenocarcinoma in situ/invasives Adenokarzinom nicht auszuschließen → <i>Differenzialkolposkopie, ggf. additive Methoden</i>	AGC endocervical favor neoplastic
III-e	Abnorme endometriale Zellen (insbesondere postmenopausal) → <i>Weiterführende klinische Diagnostik, ggf. mit histologischer Klärung</i>	AGC endometrial
III-x	Zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs → <i>Weiterführende Diagnostik (z. B. fraktionierte Abrasio; ggf. additive Methoden/Differenzialkolposkopie)</i>	AGC favor neoplastic
IIID	Dysplasie-Befunde mit größerer Regressionsneigung	
IIID1	Zellbild einer leichten Dysplasie analog CIN 1 → <i>Zytologische Kontrolle in 6 Monaten, bei Persistenz > 1 Jahr: ggf. additive Methoden/Differenzialkolposkopie</i>	LSIL
IIID2	Zellbild einer mäßigen Dysplasie analog CIN 2 → <i>Zytologische Kontrolle in 3 Monaten, bei Persistenz > 6 Monate: Differenzialkolposkopie, ggf. additive Methoden</i>	HSIL
IV	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms → <i>Differenzialkolposkopie und Therapie</i>	
IVa-p	Zellbild einer schweren Dysplasie/eines Carcinoma in situ analog CIN 3	HSIL
IVa-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ	AIS
IVb-p	Zellbild einer CIN 3, Invasion nicht auszuschließen	HSIL with features suspicious for invasion
IVb-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ, Invasion nicht auszuschließen	AIS with features suspicious for invasion
V	Malignome → <i>Weiterführende Diagnostik mit Histologie und Therapie</i>	
V-p	Platteneithelkarzinom	Squamous cell carcinoma
V-g	Endozervikales Adenokarzinom	Endocervical adenocarcinoma
V-e	Endometriales Adenokarzinom	Endometrial adenocarcinoma
V-x	Andere Malignome, auch unklaren Ursprungs	Other malignant neoplasms
<p>NILM = negative for intraepithelial lesion or malignancy CIN 1/2/3 = Cervikale Intraepitheliale Neoplasie Grad 1/2/3 ASC-US = atypical squamous cells of undetermined significance AGC endocervical NOS = atypical glandular endocervical cells not otherwise specified ASC-H = atypical squamous cells of undetermined significance cannot exclude HSIL AGC endocervical, favor neoplastic = atypical glandular endocervical cells favor neoplastic AGC endometrial: Atypical glandular endometrial cells AGC favor neoplastic = atypical glandular cells favor neoplastic LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion AIS = Adenocarcinoma in situ</p>		

Tabelle 4: Darstellung der Münchener Nomenklatur III mit Hauptgruppen (in Fettdruck), Untergruppen mit den zugehörigen Definitionen und den korrelierenden Begriffen des Bethesda-Systems 2001. Die den Befundgruppen beigefügten allgemein gehaltenen Empfehlungen (kursiv) sind ebenfalls im Konsens der beteiligten Fachgesellschaften und Berufsverbände vereinbart worden. (28)

2.1.5 Limitierende Faktoren des PAP-Abstriches in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft kommt es zu einer physiologischen Eversion, also einer Nachaußenwendung der Transformationszone, was das Gewinnen einer zytologischen Probe aus diesem Gebiet erleichtert. Jedoch können weitere schwangerschaftsassozierte Veränderungen der Zervix, wie z.B. Hyperplasien und das Auftreten zellulärer Atypien das Befunden durch den Zytologen erschweren (3). Häufig auffindbar sind auch Entzündungsreaktionen und hyperplastische endozervikale Drüsenzellen (30). Zudem können plazentäre Cyto- und Syncytiotrophoblasten sowie unreife Metaplasiezellen ebenfalls im Abstrichmaterial auftauchen und eine schwere Dysplasie vortäuschen (31). Trotzdem wird dem PAP-Test einer schwangeren Frau eine gleichwertige diagnostische Genauigkeit wie bei der Nicht-Schwangeren zugesprochen (32-34).

Die Verwendung des Cytobrushs oder vergleichbarer Bürstchen zur endozervikalen Abstrichentnahme wird während der Schwangerschaft als sicher angesehen (3,35).

2.1.6 Aussagewert des PAP-Abstriches in der Schwangerschaft

Der Aussagewert von PAP-Abstrichen in der Schwangerschaft wurde in einigen Studien thematisiert und auch in genauere Zahlen gefasst. Wie bei nicht-schwangeren Frauen fällt auf, dass der Abstrich seine Limitationen aufweist, die bei der gesunden Frau durch eine regelmäßige Teilnahme am Screening aber ausgeglichen werden. Morimura et al. beschreiben, dass die Genauigkeit der Zytologie in der Schwangerschaft in einigen Studien bei 82-100% (36-43), an anderer Stelle allerdings nur bei 63% lag (34,44). Verglichen mit nicht-schwangeren Frauen, die regelmäßig am Screening teilnehmen, gäbe es bei der Genauigkeit des PAP-Abstriches aber keine Abweichungen (45-48). Mögliche Fehlerquellen bei der Abnahme und Befundung der Proben seien dabei:

- 1) Das Gewinnen einer zu geringen Zellzahl, aus Angst vor Blutungen der in der Schwangerschaft stärker vaskularisierten Zervix
- 2) Die stärkere Produktion des Endozervikal-Mucus und der, durch die Schwangerschaft bedingte, höhere Grad an zytologischer Degeneration
- 3) Histologische Überdiagnostik, bedingt durch die schwangerschaftsassozierten Veränderungen (34)

Baldauf et al. stellten fest, dass die zytologischen Befunde in nur 55,6%, bzw. inklusive einem Schweregrad Abweichung in 77,8%, mit der endgültigen histologischen Diagnose übereinstimmten. Dabei werden die Befunde in ihrem Schweregrad in 20,5% unter-, in 24%

überschätzt. Die Untersuchung habe allerdings die selbe Verlässlichkeit wie bei der nicht-schwangeren Frau (49).

2.1.7 High-Risk-HPV Nachweis

Wie an vorhergehender Stelle erläutert, ist die Infektion mit einem HPV-Typ der High-Risk-Kategorie der größte Risikofaktor, an einem Zervixkarzinom zu erkranken. Dieser Zusammenhang, sowie der teilweise eingeschränkte diagnostische Wert des (einmaligen) PAP-Abstriches haben die Entwicklung weiterer diagnostischer Untersuchungen zum Nachweis einer bestehenden Infektion mit einem der HPV-Typen vorangetrieben. Die zwei gängigen Verfahren hierzu sind:

a) Die PCR (Polimerase-Chain-Reaction)

Sie stellt die sensitivere, aber auch (kosten-)aufwendigere der beiden Methode dar, da hier selbst bei sehr geringer Virus-Last durch die Amplifizierung eine HPV-Infektion nachgewiesen werden kann. Zudem kann eine genaue HPV-Typisierung stattfinden, also eine Aussage darüber getroffen werden, ob eine Infektion mit dem Typ 16 oder 18 oder anderen high-risk Typen vorliegt. (1,50)

b) Der Hybrid-Capture-II-Assay

Diese Methode ist weniger sensitiv, da sie auf einer DNA-in-situ-Hybridisierung basiert und eine Vermehrung der Virus-DNA wie bei der PCR ausbleibt. Sie ermöglicht die Erfassung von 13 High-Risk- und 5 Low-Risk-HPV-Typen. Eine genaue Differenzierung des jeweiligen Virus-Typs ist jedoch nicht möglich. (1,50)

Der High-Risk-HPV Nachweis ist potentiell in drei klinischen Anwendungen denkbar (2,51):

- a) Als alleinige oder mit dem PAP-Test kombinierte Screeningmethode
- b) Als Entscheidungshilfe zum weiteren Verfahren bei verdächtigen Befunden, z.B. PAP IIID Abstrichen, sowie als Progressionsmarker
- c) Zur Rezidiv-Kontrolle nach einer therapeutischen Konisation

In der Durchführung läuft der High-Risk-HPV-Nachweis genauso ab wie ein Abstrich bei der Dünnschichtzytologie (das Bürstchen wird nach der Abstrich-Abnahme in einem Transportröhrchen in ein Medium getaucht dem Zytologen übergeben) (1).

Ein Kritikpunkt am High-Risk-HPV-Nachweis ist, dass die Durchseuchungsrate mit den High-Risk-HPV-Typen bei 30% liegt (2), aber ein Großteil der Infektionen durch das

Immunsystem bewältigt wird, wodurch der positive prädiktive Wert des Tests relativ niedrig ist (52). Auf der anderen Seite, gehen 90% der Präkanzerosen, sowie 98% der Zervixkarzinome von einer Infektion mit einem High-Risk-HPV-Typen aus. Ein negativer Befund gibt daher eine ziemlich hohe Sicherheit dafür, dass sich keine Dysplasie oder gar ein Karzinom entwickelt.

Dem gegenübergestellt sei ebenfalls, dass sich die beklagte niedrige Sensitivität des PAP-Abstriches durch eine regelmäßige Teilnahme am Screening ausgleicht und dadurch auch bei dieser Methode eine hohe Trefferquote erzielt werden kann.

2.1.8 Die Biomarker p16_{ink4a}, Ki 67 und L1

Neben dem Nachweis zum Vorliegen von HPV-DNA gelingt es mittlerweile ebenfalls, aus dem zytologischen Abstrich die Produkte einer aktiven Infektion und der damit verbundenen, bereits statthabenden Zellentartung festzustellen. Durch den Einbau der viralen Onkoproteine E6 und E7 (siehe oben im Kapitel HPV) in die Zellen der Zervix kommt es im weiteren Verlauf zur Überexpression des Kinaseinhibitors p16_{ink4a}, was, wie in Studien bereits belegt werden konnte, zum Nachweis des bereits ablaufenden pathogenetischen Mechanismus zur Krebsentstehung dienen kann. Dem Test wurde eine hohe Sensitivität wie Spezifität sowohl bei plattenepithelialen als auch glandulären dysplastischen Läsionen nachgewiesen. Durch die Kombination mit dem auch bereits bei anderen Krebsarten verwendeten Proliferationsmarker Ki67 soll der p16_{ink4a}-Nachweis weitere Vorteile erhalten. (2,52-54)

Die Verfahren zum p16- bzw. Kombinationsnachweis von p16 und Ki67 werden aktuell von der Firma Roche unter dem Namen CinTec sowie CinTec plus vertrieben (55,56).

Auch der Nachweis des Verlusts des HPV-Kapsids L1 gibt Aufschluss über eine bereits fortgeschrittene HPV-Infektion. Die Datenlage hierzu ist aber bisher recht spärlich. Jedoch konnten Studien bereits zeigen, dass Frauen mit einem PAP IIID-Befund und L1-Positivität signifikant häufiger eine Remission zeigen, wohingegen es bei PAP IIID-Befunden und einer L1-Negativität zu einer Progression der Erkrankung kommt. (2,57,58)

2.2 Kolposkopie

2.2.1 Allgemeines, Geschichte & Durchführung

Die Kolposkopie wurde in den 1920er Jahren von Hans Hinselmann entwickelt. Es handelt sich dabei um eine binokulare Lupe, mit der in 10- bis 40-facher Vergrößerung die Vulva, Vagina und Oberfläche der Zervix begutachtet werden können. Die Ektozervix ist dabei im Regelfall auch ohne Hilfsmittel gut beurteilbar, während erst durch Spreizung des Zervixkanals der untere Anteil der Endozervix sichtbar wird. Hohe Priorität hat bei der Untersuchung vor allem die volle Einsehbarkeit der Transformationszone.

Es wird zuerst eine native Betrachtung durchgeführt, bei der bereits Leukoplakien und Ulzera auffallen, sowie die Blutgefäße mit einem Grünfilter beurteilt werden können. Im Anschluss wird die Portio mit einer 3-5%igen Essigsäurelösung betupft. Nach ca. 30-60 Sekunden Einwirkzeit kann dann eine zweite, differenziertere Begutachtung stattfinden, da es einerseits zur Fällung des Zervikalschleims kommt, wodurch die Portio besser von diesem gereinigt werden kann, und sich andererseits die verschiedenen Zelltypen durch eine unterschiedliche Weißfärbung voneinander abgrenzen lassen. Bei metaplastischen, In-Situ- und Karzinomzellen kommt es durch die Essigsäure aufgrund ihrer höheren Kerndichte und damit ihres höheren Proteinanteils zu einer Dehydrierung der Zellen, sowie zu einer Koagulierung der Proteine, was zu einem Übereinanderschieben der Kerne führt. Das Epithel wird dadurch, im Gegensatz zum normalen Plattenepithel, undurchsichtig und weiß. Suspekte Befunde fallen durch ihren Grad an Weißfärbung (leicht oder dicht „essigweiß“; die Färbung gibt auch bereits einen Hinweis auf den Schweregrad der Läsion), fein oder grob strukturierte Mosaik- und Punktierungen mit Niveaudifferenzen auf.

Eine weitere, schon ältere Färbemethode zum Darstellen von Auffälligkeiten ist die Schiller-Jodprobe. Hierbei werden die Portio und das Scheidengewölbe (evtl. auch die gesamte Scheide) mit einer 4%igen Lugol-Jodlösung betupft. Die oberen Reihen des normal aufgebauten, gesunden Plattenepithels enthalten Glykogen, an das sich das Jod bindet und wodurch eine braun-rötliche Färbung dieses Gewebes zustande kommt. Dysplastische, aber auch stark atrophische Areale bleiben dahingegen ungefärbt, da hier die Fähigkeit zur Glykogenbildung verloren wurde und dadurch keine Glykogen-Jodid-Verbindung mit entsprechender Färbung zustande kommt.

Der große Vorteil der Kolposkopie liegt darin, dass unter Sicht gezielt Zellabstriche oder Gewebeproben von auffälligen Arealen erhoben werden können, was die diagnostische Sicherheit bei der Durchführung durch einen erfahrenen Untersucher zusätzlich erhöht.

Zudem ist eine Fotographische Dokumentation und damit auch Verlaufskontrolle der Befunde möglich. Zum Screening eignet sich die Kolposkopie mit ihren Färbemethoden jedoch nicht. Auch müssen Auffälligkeiten in Zytologie oder Kolposkopie erst histologisch durch eine Probenentnahme gesichert werden, bevor sich für ein weiteres therapeutisches Vorgehen entschieden werden kann. (1,2)

2.2.2 Ergebnisse/Befunde

Zur Befundung des kolposkopischen Bildes wird aktuell die IFCPC (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy) Nomenklatur von 2011 (59) verwendet:

Kolposkopische Nomenklatur der Cervix uteri (IFCPC 2011)		
Grundsätzliches		<ul style="list-style-type: none"> - adäquat/inadäquat: Begründung: z. B.: Entzündung, Blutung, Narben - Zylinder-Plattenepithel-Grenze (ZPG): vollständig/teilweise/nicht einsehbar - Transformationszone (Typ 1, 2, 3)
Normale Befunde		<ul style="list-style-type: none"> Originäres Plattenepithel - reif - atroph Zylinderepithel - Ektopie Metaplastisches Plattenepithel - Ovula Nabothii - Drüsenausführungsgänge Deziduose in der Schwangerschaft
Abnorme Befunde	Grundsätzliches	<ul style="list-style-type: none"> Lokalisation der Läsion: - innerhalb oder außerhalb der TZ Größe der Läsion: - Anzahl der betroffenen Quadranten - Prozent der Zervix
	Grad 1 „minor changes“	<ul style="list-style-type: none"> - zartes essigweißes Epithel - zartes Mosaik, zarte Punktierung
	Grad 2 „major changes“	<ul style="list-style-type: none"> - intensiv essigweißes Epithel - grobes Mosaik, grobe Punktierung - prominente Drüsenausführungsgänge - scharfe Grenzen - „inner border sign“, „ridge sign“ - rasche Essigsäurewirkung
	nicht spezifisch	<ul style="list-style-type: none"> - Leukoplakie (Keratose, Hyperkeratose) - Erosion - Lugol'sche Probe (Schiller-Test)
Verdacht auf Invasion		<ul style="list-style-type: none"> - Atypische Gefäße - Zusätzliche Befunde: auf Berührung blutende Gefäße, unregelmäßige Oberfläche, exophytische Läsion, Nekrose, Ulkus, Tumor
Verschiedene Befunde		<ul style="list-style-type: none"> - kongenitale Transformationszone (KTZ), kongenitale Anomalie - Kondylome (Papillome) - Endometriose - Polypen (ektozervikal, endozervikal) - Entzündung - Stenose - postoperative Veränderung (vernarbte Portio, Scheidenblindsack)

Tabelle 5: Kolposkopische Nomenklatur der Cervix Uteri nach IFCPC 2011

Auch hier werden, ähnlich wie bei der Bethesda Nomenklatur für den zytologischen Abstrich, die Befundumstände zuerst mit „adäquat“ bei guter Einsehbarkeit der Transformationszone bewertet bzw. mit „inadäquat“ und einer dazu gehörigen Begründung, wenn dem nicht so ist.

2.2.3 Limitierende Faktoren der Kolposkopie in der Schwangerschaft

Wie bereits an früherer Stelle erwähnt, erfährt die Zervix während der Schwangerschaft einige physiologische Veränderungen, die die Untersuchung auf das etwaige Bestehen von Dysplasien erschweren können. Nicht anders verhält es sich auch bei der kolposkopischen Betrachtung der Zervix. Zum einen wird die Untersuchung zwar insofern erleichtert, dass sich die Transformationszone spätestens ab dem zweiten Trimester gut sichtbar außerhalb des Zervixkanals befindet (48), zum anderen können aber Ödeme, Zyanosen, eine erhöhte Vulnerabilität des Gewebes, eine vermehrte Blutstauung im Bereich der Zervix, sowie die Protrusion der Vaginalwände die subjektive Interpretation der Zervix beeinträchtigen und zu einer Überbewertung der Befunde führen (47,48). Auch kommt es zu einer vermehrten sowie verdickten endozervikalen Schleimproduktion, die die Beurteilung der Zone im Bereich des äußeren Muttermundes limitieren kann. Nach dem Auftragen der Essiglösung können essigweiße Plaques imponieren und eine Dysplasie vortäuschen, obwohl sie einen physiologischen Ursprung besitzen. Sie können zum einen Produkt einer vorangeschrittenen Dezidualisierung des Stromas sein, welches neben dem essigweißen Befund durch spinnwebartige, oberflächlich liegende Blutgefäße auffällig werden kann. Eine weitere Ursache können aber auch unreife Metaplasiezellen sein, die ebenfalls durch eine essigweiße Anfärbbarkeit, sowie durch mosaikartige oder punktierte Gefäßzeichnungen auffallen können und dadurch einem unerfahrenen Untersuchenden eine Low-Grade-Läsion vortäuschen können (3).

Origoni et al. empfehlen zudem, bei der Durchführung der Kolposkopie bei der schwangeren Frau das größte von der Patientin tolerierte Spekulum (in Umfang und Länge), sowie einen Vaginalretraktor zum Zurückhalten der Vaginalwände, oder ein, an der Spitze aufgeschnittenes Kondom das über das Spekulum gestülpt wird, zu verwenden, um eine klare Sicht auf die Zervix erhalten zu können (3).

Es herrscht großer Konsens darüber, dass die Kolposkopie bei einer schwangeren Frau durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt werden sollte, um eine falsche Interpretation der physiologischen Umstände in der Schwangerschaft zu verhindern (3,16,18,60-66).

2.2.4 Nebenwirkungen/Risiken der Kolposkopie in der Schwangerschaft

Als nicht-invasives Verfahren wurde die Durchführung der Kolposkopie in der Schwangerschaft durch mehreren Studien als bedenkenlos eingestuft. Risiken für den weiteren Schwangerschaftsverlauf sind hierdurch nicht zu erwarten. Aufgrund der schwangerschaftsbedingten Veränderungen der Cervix wird aber empfohlen, dass die Diagnostik von erfahrenen Untersuchern durchgeführt wird. (3,60,66,67)

2.2.5 Kongruenz Ergebnisse Kolposkopie/Biopsie in der Schwangerschaft

Baldauf et al. stellten eine Übereinstimmung der durch die Kolposkopie bei schwangeren Frauen erhobenen Befunde mit der endgültigen Diagnose von 72,6% fest. In 17,6% kam es zu einer Über-, in 9,8% zu einer Unterbewertung (49).

2.3 Biopsie

2.3.1 Allgemeines und Geschichte

Die Differentialkoloskopie mit Biopsie ist das minimal invasive Goldstandardverfahren zur Diagnostik des Zervixkarzinoms. Jedes therapeutische Vorgehen richtet sich nach der hierdurch gesicherten Histologie der Zervix. Es bestehen mehrere Möglichkeiten zur Gewinnung einer histologischen Probe, wobei hier vorerst das Augenmerk auf die Stanz- und Knipsbiopsien gelegt werden soll und erst im nächsten Teil erläutert wird, weshalb größere Exzisionsmethoden in der Schwangerschaft nicht in Frage kommen.

Das Ziel der Biopsie ist einerseits die Differentialdiagnostik, aber auch die Lokalisation präinvasiver Veränderungen sowie die Diagnosesicherung bei klinischem Verdacht auf ein invasives Karzinom. Zur Beurteilung eventueller Invasivität sollten neben dem Epithelgewebe auch Anteile des Bindegewebes in der histologischen Probe enthalten sein. (1,2)

2.3.2 Ergebnisse/Befunde: CIN 1-3, (Verlaufs-)Prognose

Grad	Beschreibung	Natürlicher Verlauf außerhalb der Schwangerschaft	Natürlicher Verlauf in der Schwangerschaft (Vergleich Ante- & post Partum Histologie)
CIN I LSIL	leichte zervikale intraepitheliale Neoplasie Atypien lediglich in basalen Zellschichten	Bildet sich in 57% spontan zurück, persistiert in 32% und schreitet in 11% zum Carcinoma in situ fort. In etwa 1% entwickelt sich im weiteren Verlauf ein invasives Karzinom.	Regression ad integrum: 34% Persistent: 44% Progression zu CIN 2/3: 22%
CIN II HSIL	mäßige zervikale intraepitheliale Neoplasie Atypische Zellen reichen bis in höhere Schichten. Es treten vermehrt Zell- und	Bildet sich in 43% der Fälle zurück, persistiert in 35% und schreitet in 22% zum Carcinoma in situ und in 5% zum	Regression ad integrum oder zu CIN 1: 62% Persistent: 23% Progression zu CIN 3: 15%

	Kernatypien sowie atypische Mukosaschichten auf.	invasiven Karzinom fort.	
CIN III HSIL	schwere zervikale intraepitheliale Neoplasie/Carcinoma in situ (heute keine Unterscheidung mehr) Atypische Veränderungen des gesamten Epithels. Seine Schichtung ist in der obersten Schicht jedoch noch angedeutet erkennbar. Beim Carcinoma in situ ist die Schichtung aufgehoben; die Basalmembran wurde noch nicht durchbrochen (obligate Präkanzerose).	In 32% kommt es zur spontanen Regression, in weniger als 56% der Fälle zur Persistenz und in mehr als 12% zum invasiven Karzinom.	Regression ad integrum oder zu CIN 1/2: 40,7% Persistent: 59% Progression: 0,3% (zum invasiven Karzinom)
AIS	Adenocarcinoma in situ pseudomehrreihiges Epithel mit elongierten hyperchromatischen und pleomorphen Kernen		

Tabelle 6: Klassifikation der intraepithelialen Neoplasien der Cervix uteri (CIN) und ihr natürlichen Verlauf außerhalb der Schwangerschaft nach Weyerstahl et al. und Kaufmann et al. (1,2), sowie während der Schwangerschaft nach Hunter et al. (64)

2.3.3 Mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Biopsie in der SS

Die Durchführung von unter kolposkopischer Sicht durchgeführten Biopsien in der Schwangerschaft wurde mehrfach als nicht risikoreicher als bei nicht-schwangeren Patientinnen, und damit als „sicher“ eingestuft (16,68,69). He et al. beschrieben in ihrer Studie eine Inzidenz von Blutungen, die durch eine Naht behandelt werden mussten, aber keine weiteren Konsequenzen für die Schwangerschaft nach sich zogen, von 1,8% (2/108) (16). Wei et al. empfehlen allerdings, Biopsien nur während der Zeit zwischen 13. und 28. Schwangerschaftswoche durchzuführen. (60)

2.3.4 Weitere Methoden zur Gewinnung histologischer Gewebeproben: Die Cervix-Kürettage und die Konisation

Während der Gebärmutterhals außerhalb der Schwangerschaft, vor allem um die Zeit des Eisprunges herum bzw. danach, beim Abstoßen der Gebärmutter Schleimhaut relativ durchlässig ist, stellt er während der Schwangerschaft eine Barriere zwischen dem schützenden Milieu des Uterus gegenüber dem Milieu der Scheide und im Weiteren auch mit der Außenwelt dar. Er erfüllt sowohl eine Funktion als Halteapparat, aber auch als Barriere gegenüber aufsteigenden Infektionen, die zu einer Entzündung der Eihäute und damit einer ernsthaften Gefährdung des Kindes führen können. Diagnostische Schritte, die die Funktion dieser Barriere gefährden können, sind daher, solange ein invasives Karzinom ausgeschlossen werden kann, strengstens kontraindiziert (70), da das Risiko, dem Ungeborenen oder der Mutter zu schaden, zu hoch ist (39,60,71-75).

Zu diesen invasiven und kontraindizierten Methoden gehören:

Die Endozervikale Curettage

Sie wird bei nicht schwangeren Patientinnen zur Gewinnung einer histologischen Gewebeprobe der Endozervix verwendet, birgt aber bei der schwangeren Frau ein zu großes Risiko die Eihäute zu beschädigen, Blutungen auszulösen und die Gefahr für eine aufsteigende Infektion zu erhöhen (60,66,70,76).

Die Konisation

Hierbei wird sowohl als diagnostisches wie auch therapeutisches Mittel ein Konus aus der Zervix ausgeschnitten, in dem die Transformationszone mit Sicherheitsabstand enthalten ist. Zu den Komplikationen gehören starke zervikale Blutungen (in 5-15%) sowie spontane Aborte (insgesamt in bis zu 25%, im ersten und zweiten Trimester sogar 7%-50% der Fälle) (48,77-81). Auch die Exzision mit einer elektrischen Schlinge (Loop-Exzision) stellt ein zu hohes Risiko in der Schwangerschaft dar. Robinson et al. berichten in ihrer Studie über eine Komplikationsrate von 25% (82). Hunter et al. merken allerdings zu eben dieser Studie an, dass nur bei Patientinnen, die eine Schlingenexzision von der 27. bis zur 34. SSW erhielten, Komplikationen beschrieben wurden (64). Andere Autoren beschreiben auch, dass es nach Schlingen-Konisationen mit anschließender Cerklage-Anlage (83), sowie der Durchführung von Laser Vaporisationen und „Mini-Konisationen“ (84,85) keine Komplikationen bzw. „exzellente Ergebnisse“ gegeben habe. Paraskevaidis et al. sind sogar der Meinung, dass die Schlingenbiopsie mit kleinst-möglicher Schlinge, die dennoch genug Einschnitttiefe zulässt,

einen rationaleren Ansatz zur Beurteilung einer möglichen mikroinvasiven Läsion darstellt als die gewöhnliche Punch-Biopsie (86).

Am therapeutischen Sinn der Konisation in der Schwangerschaft wird jedenfalls in einigen Studien gezweifelt, da in 50% der Fälle eine Persistenz bzw. ein Wiederkehren der Läsion festgestellt wurde (39,46,82).

II. Der aktuelle Wissenstand entsprechend internationaler Leitlinien im Vergleich

Im folgenden Abschnitt soll das empfohlene Management gemäß aktueller Leitlinien erläutert werden. Die hier zitierten Leitlinien richten sich fast ausschließlich an (hoch-)entwickelte Länder wie die USA, Deutschland, Österreich und die Schweiz. Lediglich die Leitlinie der International Agency for Research on Cancer (IARC) von 2003 bezieht sich auf das Management prämaligener und maligner Neoplasien der Zervix in Entwicklungsländern wie dem subsaharischen Afrika, Süd- und Südostasien, sowie Zentral- und Südamerika. Daher mögen die Differenzen zwischen dieser Leitlinie und den anderen Leitlinien besonders auffällig sein.

3 In den Leitlinien getroffene Aussagen über die Diagnostik in der Schwangerschaft

3.1 Zytologie

Deutschland 2014:

„Die Zytologie hat in der Schwangerschaft eine vergleichbare Aussagekraft, wie außerhalb der Schwangerschaft. Der Zytologe muss aber über die Schwangerschaft informiert sein, um die physiologischen Veränderungen des Epithels nicht fehlzuinterpretieren.“ (87)

WHO 2014:

Die Schwangerschaft ist kein optimaler Zeitpunkt für einen zytologischen Abstrich, da die Ergebnisse irreführend sein können. Sollte die Frau sich aber in der Alterszielgruppe befinden und die Wahrscheinlichkeit hoch sein, dass sie nach der Geburt nicht am normalen Screening teilnimmt, sollte ein Abstrich entnommen werden. (88)

UK 2010:

- Wenn auf den Zeitraum der Schwangerschaft ein zytologischer Abstrich im Rahmen des normalen Screenings fällt, sollte der Abstrich verschoben werden. (89)
- Wenn der letzte Abstrich auffällig war und die Patientin zum Kontrollzeitpunkt schwanger ist, sollte der Test nicht verschoben, aber im mittleren (2.) Trimester durchgeführt werden, wenn keine Kontraindikation hierzu besteht. (89)
- Wenn eine schwangere Frau eine Kontrollzytologie oder –Kolposkopie nach Therapie (oder als Kontrolle bei unbehandeltem CIN 1-Befund) benötigt, kann diese auf einen Zeitpunkt nach der Schwangerschaft verschoben werden. Nicht verschoben werden

sollten, solange keine geburtshilflichen Kontraindikationen bestehen, Kontrollen (Zytologie/Kolposkopie) nach Therapie einer cGIN (zervikale glanduläre intraepitheliale Neoplasie), sowie CIN 2/3-Behandlung mit positivem oder unsicherem Exzisionsrandstatus. (89)

- Der Untersucher kann bei einem Kontrolltermin in der Schwangerschaft auch nur die Kolposkopie durchführen. (89)
- Hat die Patientin ihren Kontrolltermin vor der Schwangerschaft nicht wahrgenommen, sollte sie über die Möglichkeit einer Kontrolle (zytologisch/kolposkopisch) während der Schwangerschaft beraten werden. (89)

EU 2008:

Die routinemäßige Abstrichentnahme sollte bei schwangeren Frauen mit negativer Historie auf nach der Schwangerschaft verschoben werden, außer wenn der letzte Abstrich vor mehr als 5 Jahren entnommen worden ist. Wäre im Rahmen des Screenings ein Abstrich vorgesehen und die Frau ist zu diesem Zeitpunkt schwanger, sollte der Abstrich ebenfalls erst nach der Geburt entnommen werden. Wenn der letzte Abstrich auffällig war und die Patientin in der Zwischenzeit schwanger wurde, sollte der Abstrich nicht aufgeschoben werden. (90)

Deutschland 2008:

„Aufgrund der physiologischen Veränderung des Platten- und Drüsenepithels in der Schwangerschaft kann die Beurteilung der Cervix Uteri hinsichtlich des Vorliegens einer CIN oder eines mikroinvasiven Karzinoms deutlich erschwert sein. Eine HPV-Testung kann hierbei gegebenenfalls hilfreich sein. Die weitere Diagnostik und Therapieempfehlung sollte an einem ausgewiesenen Zentrum durchgeführt werden.“ (91)

Neuseeland 2008:

Es ist nicht nötig Frauen zu screenen, die regelmäßig am normalen Screening-Programm teilnehmen. Der PAP Abstrich ist jedoch auch nicht kontraindiziert, insbesondere, wenn der letzte Abstrich nicht im Screening-Intervall lag. (92)

Spanien 2006:

Beim ersten gynäkologischen Besuch in der Schwangerschaft muss bei jeder Schwangeren, die nicht dem standardmäßigen Screening-Protokoll gefolgt ist, ein zytologischer Abstrich entnommen werden. (93)

IARC 2003:

Für die wiederholte Abnahme eines Abstriches sollte, um Blutungen zu vermeiden, ein Spekulum verwendet, und nur geringer Druck auf das Gewebe ausgeübt werden. Die Entnahme des Abstriches nach Durchführung der kolposkopischen Untersuchung

vorzunehmen, um zu verhindern dass Blutungen die Sicht auf die Zervix behindern, kann zu einer geringen Zell-Ausbeute führen, da die Färbemethoden für die Kolposkopie die entsprechenden Zellen ausgewaschen haben kann. (94)

3.2 Kolposkopie

Deutschland 2014:

„In der Schwangerschaft verändert sich die Portio durch physiologische hormonelle Einflüsse. Die Zervix hat gegen Ende der Schwangerschaft die doppelte bis dreifache Größe und die Transformationszone wird durch die Eversion des Endometriums besser einsehbar. Dies ermöglicht eine bessere visuelle Beurteilung, kann aber mit neoplastischen Veränderungen verwechselt werden.“ (87)

Kanada 2012:

Das Ziel der Kolposkopie in der Schwangerschaft ist der Ausschluss eines invasiven oder mikroinvasiven Karzinoms.

Bei inadäquatem Kolposkopie-Befund (Transformationszone nicht einsehbar) im ersten Trimester sollte die Untersuchung nach der 20. SSW. wiederholt werden, da sich die Transformationzone zu diesem Zeitpunkt aufgrund der physiologischen Veränderungen der Zervix im Bereich der Ektozervix befindet und besser sichtbar wird.

Die Kolposkopie von Patientinnen mit high-grade Dysplasien sollte von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt werden. (95)

UK 2010:

Bei einer Patientin mit Indikation zur Kolposkopie sollte diese in einer entsprechenden Klinik durchgeführt werden, auch im Falle der Schwangerschaft. Das primäre Ziel hierbei ist der Ausschluss von Invasivität, sowie das Verschieben der Therapie, bis das Kind geboren wurde. Frauen die in der Frühschwangerschaft gesehen wurden, können, je nach Ermessen des Untersuchers, zum Ende des zweiten Trimesters erneut kontrolliert werden.

Wenn eine Kolposkopie während der Schwangerschaft stattgefunden hat, hat, im Falle eines abnormen Abstrichbefundes oder einer, durch Biopsie bestätigten CIN, zu 100% eine postpartale Kontrolle zu erfolgen.

Die Durchführung der Kolposkopie in der Schwangerschaft erfordert ein hohes Maß an Erfahrung. (89)

EU 2008:

Nach entsprechender Beratung erfolgt die kolposkopische Untersuchung bei der schwangeren Frau genauso wie bei der nicht-schwangeren.

Die kolposkopische Beurteilung bei der schwangeren Patientin ist allerdings schwieriger als bei der nicht-schwangeren, da sich der Muttermund hier größer, ödematös und gefäßreicher darstellt. Bei Verwendung eines normallangen Spekulum kann der Zugang zum Gebärmutterhals erschwert sein, daher ist in diesem Fall die Verwendung eines größeren

Spekulums zu empfehlen. Der Gebärmutterhals ist in der Schwangerschaft gewöhnlich von nur schwer entfernbarem Schleim bedeckt. Insbesondere bei der Primipara können unreife Metaplasien zu Verwirrungen führen und die Dezidualisierung des zervikalen Epithels ein Karzinom vortäuschen. Zusätzlich zu all diesen Faktoren, können die mit Anomalien verbundenen Gefäßveränderungen ausgeprägter sein, was einen unerfahrenen Untersuchenden den Befund gravierender einschätzen lassen kann, als er tatsächlich ist. Die Befundung erfordert daher ein hohes Maß an Erfahrung. (90)

IARC 2003:

Die kolposkopische Beurteilung in der Schwangerschaft erfordert ein hohes Maß an Erfahrung. Das Vorgehen ist ähnlich wie bei der nichtschwangeren Frau, allerdings muss ein erhöhtes Maß an Vorsicht vor dem Verletzen des Gewebes gelten. Die während der Schwangerschaft festgestellten Läsionen können, bedingt durch das Schrumpfen der Zervix, post partum als geringer/kleiner in Erscheinung treten. Auch verschieben sich die Läsionen aufgrund der Inversion/Nach-innen-Kehrung der Zervix tendenziell in Richtung Endozervix. (94)

3.3 Biopsien

Deutschland 2014:

„Die Sensitivität und Spezifität gezielter Biopsien in der Schwangerschaft beträgt 83,7 % bzw. 95,9 %. Komplikationen wie Nachblutungen (1-3 %) Frühgeburtlichkeit und Blasensprung sind sehr selten.“ (87)

WHO 2014:

Biopsien können zu schweren Blutungen führen. Wenn es keinen kolposkopischen Hinweis auf ein invasives Karzinom gibt sollte daher die weitere Diagnostik auf 6-12 Wochen post partum verschoben werden. Bei einem Verdacht auf Malignität, sollte die Patientin umgehend an einen Spezialisten in einem tertiären Krankenhaus überwiesen werden. (88)

Kanada 2012:

Es wurde belegt, dass die Biopsie in der Schwangerschaft ungefährlich ist. (95,96)

Schweiz 2012:

„Eine gezielte Biopsie soll nur bei Verdacht auf ein invasives Geschehen vorgenommen werden.“ (97)

UK 2010:

Exzisionsbiopsien in der Schwangerschaft können nicht als therapeutisch erachtet werden, eine kolposkopische Kontrolle hat deshalb in jedem Fall postpartal stattzufinden. Konisationen, Wedge- und Schlingen-Biopsien bergen das Risiko von Blutungen. Sie sollten daher nur entnommen werden, wenn entsprechende Vorkehrungen zur Stillung der Blutung getroffen werden können. Eine Punch Biopsie, die den Verdacht einer CIN aufwirft, kann ein invasives Karzinom nicht verlässlich ausschließen. (89) (gleich wie bei EU 2008)

EU 2008:

Wenn zytologisch oder kolposkopisch kein Verdacht auf Malignität besteht, sollte die Biopsie auf nach der Schwangerschaft verschoben werden. Besteht allerdings klinischer oder kolposkopischer Verdacht auf Invasivität, ist eine Biopsie zur adäquaten Diagnosestellung obligat.

Biopsien in der Schwangerschaft sind oft mit Blutungen verbunden. Zudem sind die entnommenen Proben oft für eine gute histologische Bewertung ungeeignet

Exzisionsbiopsien in der Schwangerschaft können nicht als therapeutisch erachtet werden, eine kolposkopische Kontrolle hat deshalb in jedem Fall postpartal stattzufinden.

Konisationen, Wedge- und Schlingen-Biopsien bergen das Risiko von Blutungen. Sie sollten daher nur entnommen werden, wenn entsprechende Vorkehrungen zur Stillung der Blutung

getroffen werden können. Eine Punch Biopsie, die den Verdacht einer CIN aufwirft, kann ein invasives Karzinom nicht verlässlich ausschließen. (90)

Spanien 2006:

Eine kleine, unter kolposkopischer Sicht durchgeführte Biopsie ist in allen Fällen, in denen eine Invasivität ausgeschlossen werden muss, indiziert. Sie kann zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft durchgeführt werden, wenn für eine korrekte Blutstillung gesorgt wird. (93)

IARC 2003:

Mit fortschreitendem Stadium der Schwangerschaft steigen auch das Risiko und der Schweregrad von Blutungen, die oftmals schwierig zu kontrollieren sind. Das Risiko einer Biopsie sollte immer dem Risiko, ein frühes Stadium eines invasiven Karzinoms zu übersehen, gegenübergestellt werden. Nicht invasive Läsionen können post partum weiter untersucht werden. Alle Läsionen mit dem Verdacht auf ein invasives Karzinom müssen jedoch biopsiert werden. Hierbei sollten scharfe Biopsie-Instrumente verwendet werden, da die Verletzung des Gewebes geringer ausfällt. Im Anschluss sollte eine Blutstillung z.B. mit Silbernitrat vorgenommen, und der Patientin Bettruhe für 15-30 Minuten verordnet werden. Auch das Ausüben von Druck auf die Biopsiestelle, z.B. mittels Tamponade, kann der Blutstillung dienlich sein. Manche Frauen werden auch eine Vasopression-Injektion in die Zervix, oder die Naht derselben benötigen.

Alternativ kann statt der Biopsie auch eine Hochfrequenz-Schlingen-Exzision durchgeführt werden. (94)

3.4 Konisation

Deutschland 2014:

Konisationen sind nur bei kolposkopischem oder makroskopischem Verdacht auf eine Invasion indiziert. Hier treten häufige Komplikationen auf (Blutung 5 % in den ersten beiden Trimestern und 10 % im dritten Trimester; Abort 25 %; Frühgeburtlichkeit 12 % und Infektionen 2 %). Das geringste Risiko für Blutungen und Aborte besteht im 2. Trimester vornehmlich zwischend der 14. und 20. SSW. Die Laserkonisation scheint im Nebenwirkungsspektrum den anderen operativen Methoden überlegen zu sein. (87,98-101)

WHO 2014:

Konisationen erhöhen in der Schwangerschaft das Risiko für eine Frühgeburt oder einen Abort. (88)

USA 2012:

Diagnostische Exzisionen sind kontraindiziert, außer ein invasives Karzinom ist aufgrund der Zytologie, Kolposkopie oder Histologie zu verdächtigen. (102)

UK 2010:

Fall-Studien haben gezeigt, dass das Risiko von Blutungen bei Schlingen-Konisationen bei etwa 25% liegt. (82,89)

EU 2008:

Exzisionsbiopsien in der Schwangerschaft können nicht als therapeutisch erachtet werden, eine kolposkopische Kontrolle hat deshalb in jedem Fall postpartal stattzufinden. (90)

Spanien 2006:

Das Verwenden einer Konisation ist aufgrund des damit verbundenen hohen Risikos einer Blutung, besonders im zweiten und dritten Trimester, streng limitiert. (93)

IARC 2003:

Bei inadäquater Kolposkopie und zytologischem Verdacht auf ein invasives Karzinom muss eine Konisation durchgeführt werden, idealerweise im zweiten Trimester. (94)

3.5 Endozervikalkürettage

Deutschland 2014:

„Laserevaporisationen und Endozervixkürettagen sind in der Schwangerschaft nicht indiziert.“ (87)

USA 2012:

Die Endozervikalkürettage ist in der Schwangerschaft nicht akzeptiert. (102)

Kanada 2012:

Eine Endozervikale Kürettage sollte in der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden. (95)

Schweiz 2012:

„Ein Abstrich oder eine Kürettage der Endocervix sollten während der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden.“ (97)

EU 2008:

Die Endozervikalkürettage sollte während der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden. (90,103)

IARC 2003:

Die Endozervikale Kürettage ist aufgrund ihres hohen Risikos für Nebenwirkungen in der Schwangerschaft strengstens kontraindiziert. (94)

4 In den Leitlinien vorgeschlagenes Vorgehen:

4.1 Zytologie

Deutschland 2014:

Verdacht auf höhergradie Dysplasie oder Karzinom: „In der Schwangerschaft soll jeder zytologische Verdacht auf eine höhergradige Dysplasie oder auf ein Karzinom kolposkopisch und bioptisch abgeklärt werden.“ (87)

USA 2012:

ASC-US-Befunde werden bei der Schwangeren genauso behandelt wie bei der nicht-schwangeren Frau, mit der Ausnahme, dass die Kolposkopie auf 6 Wochen nach der Geburt verschoben werden darf.

ASC-US (Patientientenalter 21-24 Jahre): Kontrollabstrich in 12 Monaten. Die HPV-Co-Testung ist ebenfalls in Ordnung.

- ➔ **HPV-Test positiv:** Kontrolle in 12 Monaten (Kolposkopie oder Wiederholung des HPV-Tests wird nicht empfohlen)
- ➔ **HPV-Test negativ:** Normales Screening (nächste Kontrolle in 3 Jahren)

ASC-US (Patientientenalter >24 Jahre): Durchführung eines HPV-Test (bevorzugt) oder Abstrich-Kontrolle in einem Jahr

- ➔ **HPV-Test positiv:** Kolposkopische Kontrolle sofort oder 6 Wochen post Partum
- ➔ **HPV-Test negativ:** PAP-Abstrich und HPV-Kontrolle in 3 Jahren

LSIL (Patientientenalter 21-24 Jahre): Kontrolluntersuchungen im 12-Monats-Intervall sind empfohlen, eine kolposkopische Kontrolle hingegen nicht.

LSIL (Patientientenalter >24 Jahre): Eine kolposkopische Kontrolle wird bevorzugt, ist aber auch auf 6 Wochen post partum verschiebbar. Zusätzliche (wiederholte) zytologische oder kolposkopische Untersuchungen sind kontraindiziert.

HSIL: Kolposkopische Kontrolle durch einen erfahrenen Untersucher.

ASC-H: Kolposkopische Kontrolle durch einen erfahrenen Untersucher.

AGC oder AIS: Kolposkopische Kontrolle durch einen erfahrenen Untersucher. HPV-Tests werden nicht empfohlen, eine Wiederholung des Abstriches ist kontraindiziert. (102)

Kanada 2012:

ASC-US oder LSIL: Eine Kontroll-Zytologie sollte 3 Monate post partum stattfinden.

HSIL, ASC-H, oder AGC: Eine kolposkopische Kontrolle sollte binnen 4 Wochen durchgeführt werden. Die Kolposkopie von Patientinnen mit high-grade Dysplasien sollte von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt werden. (95)

Schweiz 2012:

ASCUS HR-HPV+ /LSIL: Kolposkopie.

HSIL/AGC: Kolposkopische Untersuchung alle 3 Monate und Abklärung 6 Wochen nach der Geburt. (97)

UK 2010:

Bei einer Patientin mit Indikation zur Kolposkopie* sollte diese in einer entsprechenden Klinik durchgeführt werden, auch im Falle der Schwangerschaft.

*= Zytologische Befunde mit Verdacht auf ein Karzinom oder eine glanduläre Neoplasie; borderline oder milde Dyskaryose und positivem HPV-Test; moderate oder schwere Dyskaryose; jede endozervikale Zellveränderung; drei aufeinanderfolgende inadäquate Befunde; drei auffällige Befunde binnen der letzten 10 Jahre. (89)

EU 2008:

Abnormer Abstrich-Befund: Indikation zur Durchführung einer Kolposkopie durch einen erfahrenen Untersucher.

Verdacht auf Malignität: Eine unter kolposkopischer Sicht durchgeführte Biopsie oder Biopsien sollten entnommen werden. (90)

Neuseeland 2008:

LSIL: Low-Grade Läsionen sollen genauso wie außerhalb der Schwangerschaft behandelt werden; ein erneuter Abstrich sollte 12 Monate später entnommen werden.

HSIL: Bei High-Grade Läsionen wird die Patientin zur kolposkopischen Untersuchung überwiesen. (92)

Spanien 2006:

Abnormale Befunde fordern dieselbe Diagnostik wie bei der nicht-schwangeren Frau;

ASC-US: Kontroll-Abstrich in 6 und 12 Monaten

ASC-US und >25 Jahre: HPV-Test

→ **HPV-Test negativ:** Kontrolle in einem Jahr

→ **HPV-Test positiv:** Kolposkopie

LSIL <25 Jahre: Kontrollabstrich in 6 und 12 Monaten. Bei positiver Kontrolle:

Kolposkopie

LSIL >25 Jahre/ASC-H/HSIL/AGC/AIS/Karzinom: Kolposkopie

HPV-Befunde in der Schwangerschaft haben weder auf die weitere Diagnostik in der Schwangerschaft, noch auf den geplanten Geburtszeitpunkt einen Einfluss. In den ersten beiden Trimestern ist die Immunantwort auf eine HPV-Infektion gering. Umso stärker ist sie

dafür zu Beginn des dritten Trimesters, sowie postpartal, was zu einer sehr hohen Infekt-Eliminationsrate führt. (93,104)

Schweiz 2004:

Bei zweifelhafter oder positiver Zytologie: Wiederholung der Zytologie, Kolposkopie, Histologie.

Normalbefund/LSIL: Kontrolle 6-12 Wochen nach Geburt.

HSIL: Kontrolle alle 8 Wochen (andere Abstände nach Rücksprache mit dem Zytologen möglich), Abklärung 6-12 Wochen post partum.

V.a. invasives Zervixkarzinom/Befund des invasiven Zervixkarzinoms: Abklärung und stadiengerechte Therapie; Timing nach Gestationsalter. (105)

Österreich 2005:

Verdacht auf Invasion: Histologische Abklärung. (106)

4.1.1 Vorgehen nach Abstrich-Befund entsprechend der Leitlinien im Vergleich

	Deutschland 2014	USA 2012	Kanada 2012	Schweiz 2012	UK 2010	EU 2008	Neuseeland 2008	Spanien 2006	Schweiz 2004	Österreich 2005
ASC-US		<p>21-24 Jahre: Kontrollabstrich in 12 Monaten. Die HPV-Co-Testung ist ebenfalls akzeptiert.</p> <p>>24 Jahre: HPV-Test (bevorzugt) oder Abstrich-Kontrolle in einem Jahr</p> <p>HPV+: Kolposkopie sofort/ 6 Wochen p.P.</p> <p>HPV-: Kontrolle in 3 Jahren</p>	Kontrolle 3 Monate post Partum	Bei Hr-HPV+: Kolposkopie				Kontrolle in 6 und 12 Monaten. Bei positiver Kontrolle: Kolposkopie		
LSIL		<p>21-24 Jahre: Kontrolle in einem Jahr</p> <p>>24 Jahre: Kolposkopie sofort oder 6 Wochen p.P.</p>	Kontrolle 3 Monate p.P.	Kolposkopie			Kontrolle in 12 Monaten	<p><25 Jahre: Kontrollabstrich in 6 und 12 Monaten.</p> <p>Bei positiver Kontrolle: Kolposkopie</p> <p>>25 Jahre: Kolposkopie</p>	Kontrolle 6-12 Wochen p.P.	
ASC-H		Kolposkopie	Kolposkopie binnen 4 Wochen					Kolposkopie		

	Deutschland 2014	USA 2012	Kanada 2012	Schweiz 2012	UK 2010	EU 2008	Neuseeland 2008	Spanien 2006	Schweiz 2004	Österreich 2005
HSIL		Kolposkopie	Kolposkopie binnen 4 Wochen	Kolposkopische Kontrolle alle 3 Monate + Abklärung 6 Wochen p.P.			Kolposkopie	Kolposkopie	Kontrolle alle 8 Wochen, Abklärung 6-12 Wochen p.P.	
AGC		Kolposkopie	Kolposkopie binnen 4 Wochen	Kolposkopische Kontrolle alle 3 Monate + Abklärung 6 Wochen p.P.				Kolposkopie		
AIS		Kolposkopie	Kolposkopie binnen 4 Wochen					Kolposkopie		
Sonstige	Bei Verdacht auf höhergradie Dysplasie oder Karzinom: Kolposkopie / Biopsie				Kolposkopie bei: Zytologischen Befunden mit Verdacht auf ein Karzinom oder eine glanduläre Neoplasie; borderline oder milden Dyskaryosen + HPV-Test pos.; moderaten oder schweren Dyskaryosen; jeden endozervikalen Zellveränderung; 3 aufeinanderfolgenden inadäquaten Befunde; 3 auffälligen Befunden binnen der letzten 10 Jahre		Abnormer Abstrich-Befund: Kolposkopie. Verdacht auf Malignität: Biopsie	V.a. Karzinom: Kolposkopie	V.a. invasives Zervixkarzinom/ Befund des invasiven Zervixkarzinoms: Abklärung und stadiengerechte Therapie; Timing nach Gestationsalter.	Verdacht auf Invasion: Histologische Abklärung

Tabelle 7: Vorgehen nach Abstrich-Befund entsprechend der Leitlinien im Vergleich

4.2 Kolposkopie:

WHO 2014:

Kein Hinweis auf Invasivität: Die weitere Diagnostik sollte auf 6-12 Wochen post partum verschoben werden.

Verdacht auf Invasivität: Die Patientin sollte sofort an einen Spezialisten in einem entsprechenden Zentrum überwiesen werden. (88)

USA 2012:

Verdacht auf Läsionen <CIN 2: Kontrolluntersuchung post partum ist empfohlen. Eine Therapie während der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

Verdacht auf CIN 2/3: Biopsie. (70,102)

Kanada 2012:

Verdacht auf CIN 2 oder 3: Die Kontroll-Kolposkopie sowie Therapie sollte auf 8-12 Wochen post partum verschoben werden.

Verdacht auf CIN 3 oder ein Karzinom: Eine Biopsie wird empfohlen. (95)

Schweiz 2012:

Normalbefund/CIN 1: Neuerliche Abklärung 6 Wochen nach der Geburt. (97)

UK 2010:

Verdacht auf CIN 1 (oder weniger): Drei Monate nach der Geburt sollte eine Kontrolle durchgeführt werden.

Verdacht auf CIN 2 oder 3: Die Kolposkopie sollte zum Ende des zweiten Trimesters wiederholt werden. Wenn der Befund bereits nach diesem Zeitraum erhoben wurde, reicht die Kontrolle 3 Monate post partum.

Verdacht auf Invasivität (klinisch oder kolposkopisch): Die Biopsie zur adäquaten Diagnosestellung ist zu 100% obligat. (89)

EU 2008:

Verdacht auf Malignität: Eine unter kolposkopischer Sicht durchgeführte Biopsie oder Biopsien sollten entnommen werden.

Besteht **kein Verdacht auf Malignität**, sollte die Biopsie auf nach der Schwangerschaft verschoben werden.

Kein Verdacht auf Malignität aber Low-Grade Zytologie: Zytologie und Kolposkopie sollten 3-4 Monate post partum wiederholt werden.

Kein Verdacht auf Malignität aber High-Grade Zytologie: Die Zervix sollte im 3-Monats-Intervall während der Schwangerschaft zytologisch und kolposkopisch kontrolliert werden.

Eine endgültige (Therapie-)Entscheidung sollte 3-4 Monate post partum getroffen werden.
(90)

Neuseeland 2008:

Verdacht auf ein invasives Karzinom: Durchführung einer Biopsie ist indiziert.

Kein Verdacht auf ein invasives Karzinom: Die Biopsie kann bis auf nach der Schwangerschaft verschoben werden. (92)

Spanien 2006:

Verdacht auf CIN 1-3: Die Therapie einer präinvasiven Läsion wird auf nach der Geburt verschoben.

Verdacht auf ein invasives Karzinom: Eine kleine, unter kolposkopischer Sicht durchgeführte Biopsie, ist in allen Fällen, in denen eine Invasivität ausgeschlossen werden muss, indiziert. (93)

IARC 2003:

Nicht-invasive Läsionen: Während der Schwangerschaft ist eine nicht-invasive Diagnostik mittels zytologischem Abstrich und Kolposkopie vertretbar, solange ein invasives Karzinom ausgeschlossen werden kann. Bei dem leichtesten Verdacht auf Invasivität sollte jedoch eine Biopsie durchgeführt werden.

Verdacht auf CIN 2/3: Bei Verdacht auf eine höhergradige CIN sollte eine Kontrolluntersuchung um die ca. 28. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Bei stabiler Erkrankung, sollte die Patientin 2-3 Monate post partum für die definitive Diagnostik mittels Biopsie und die entsprechende Therapie wieder einbestellt werden. Sollte die Erkrankung voranschreitend sein, sollte eine unter kolposkopischer Sicht durchgeführte Knipsbiopsie durchgeführt werden.

Bei **zytologischem Verdacht auf ein invasives Karzinom** und **inadäquater Kolposkopie** muss eine Konisation durchgeführt werden, idealerweise im zweiten Trimester. (94)

4.2.1 Vorgehen nach kolposkopischem Befund entsprechend der Leitlinien im Vergleich

	WHO 2014	USA 2012	Kanada 2012	Schweiz 2012	UK 2010	EU 2008	Neuseeland 2008	Spanien 2006	IARC 2003
Kein V.a. Invasivität	Kontrolle 6-12 Wochen p.P.			Kontrolle 6 Wochen p.P.	Kontrolle 3 Monate p.P.	Bei gleichzeitiger Low-Grade Zytologie: Kontrolle 3-4 Monate p.P. Bei gleichzeitiger High-Grade Zytologie: Kontrolle alle 3 Monate. Therapie 3-4 Monate p.P.	Biopsie p.P.		Nicht-Invasive Diagnostik ist vertretbar
V.a. CIN 1		Kontrolle p.P.		Kontrolle 6 Wochen p.P.				Therapie p.P.	
V.a. CIN 2		Biopsie	Kontrolle/ Therapie 8-12 Wochen p.P.		Kontrolle am Ende des 2. Trimesters od. 3 Monate p.P.			Therapie p.P.	Kontrolle zur 28.SSW; Bei gleichem Befund: 2-3Monate p.P. Biopsie Bei Progression: Biopsie
V.a. CIN 3		Biopsie	Kontrolle/ Therapie 8-12 Wochen p.P./ Biopsie		Kontrolle am Ende des 2. Trimesters od. 3 Monate p.P.			Therapie p.P.	Kontrolle zur 28.SSW; Bei gleichem Befund: 2-3Monate p.P. Biopsie Bei Progression: Biopsie
V.a. Invasivität	Sofortige Überweisung an einen Spezialisten in entsprechendem Zentrum	Biopsie/ Diagnostische Exzision ist erlaubt	Biopsie		Biopsie	Biopsie	Biopsie	Biopsie	Konisation, wenn möglich im zweiten Trimester

Tabelle 8: Vorgehen nach kolposkopischem Befund entsprechend der Leitlinien im Vergleich

4.3 Histologie:

Deutschland 2014:

CIN 1-3: „CIN-Läsionen (inklusive hochgradige Läsionen) werden [...] – trotz eines geringen Progressionsrisikos – in der Schwangerschaft zumeist kolposkopisch kontrolliert und nach der Geburt reevaluiert und ggf. therapiert. Während der Schwangerschaft ist das empfohlene Kontrollintervall alle 8-12 Wochen. Die finale Re-Evaluation erfolgt 6-8 Wochen post partum.“ (87).

USA 2012:

CIN 1: Kontrollen werden empfohlen, die Therapie ist kontraindiziert.

CIN 2/3: Wenn keine Invasivität vermutet wird und die Schwangerschaft noch nicht fortgeschritten ist, sind wiederholte zytologische und kolposkopische Kontrollen in Intervallen größer als 12 Wochen akzeptiert. Wiederholte Biopsien sind nur indiziert, wenn sich der Befund verschlechtert oder zytologisch auf Invasivität hinweist.

Das Verschieben der Kontrolle(n) auf nach der Geburt ist ebenfalls akzeptabel und sollte nicht früher als 6 Wochen post partum stattfinden. (102)

Kanada 2012:

CIN 2 oder 3: Die Kontroll-Kolposkopie sowie Therapie sollte auf 8-12 Wochen post partum verschoben werden.

Invasives oder Mikroinvasives Karzinom: Die Patientin sollte sofort zu einem gynäkologischen Onkologen überwiesen werden. (95)

Deutschland 2008:

CIN 1: Da während der Schwangerschaft keine Progression in ein invasives Karzinom beobachtet wurde, wird lediglich die Teilnahme an der normalen Schwangerschaftsvorsorge empfohlen.

CIN 2/3: Auch hier kann ebenfalls ein abwartendes Verhalten erfolgen. Nach zytologischer, kolposkopischer und ggf. histologischer Abklärung der Läsion folgen engmaschige zytologische und kolposkopische Kontrollen alle acht Wochen bis in die 35./36. Schwangerschaftswoche. (91)

Spanien 2006:

CIN 1-3: Die Therapie einer präinvasiven Invasion wird auf nach der Geburt verschoben. (93)

Schweiz 2004:

CIN 1: Kontrolle 6-12 Wochen nach Geburt.

CIN 2/3: Kontrolle alle 8 Wochen (andere Abstände nach Rücksprache mit dem Zytologen möglich), Abklärung 6-12 Wochen post partum.

V.a. invasives Zervixkarzinom/Befund des invasiven Zervixkarzinoms: Abklärung und stadiengerechte Therapie; Timing nach Gestationsalter. (105)

4.3.1 Vorgehen nach histologischem Befund entsprechend der Leitlinien im Vergleich

	Deutschland 2014	USA 2012	Kanada 2012	Deutschland 2008	Spanien 2006	Schweiz 2004
CIN 1	Kolp. Kontrolle alle 8-12 Wochen + Therapie 6-8 Wochen p.P.	Kontrollen empfohlen		Normale Schwangerschaftsvorsorge	Therapie p.P.	Kontrolle 6-12 Wochen p.P.
CIN 2	Kolp. Kontrolle alle 8-12 Wochen + Therapie 6-8 Wochen p.P.	Zyt.+Kolp. Kontrolle(n alle) >12 Wochen/ 6 Wochen p.P. Bei Progression: Wiederholte Biopsie	Kontrolle und Therapie 8-12 Wochen p.P.	Zyt.+Kolp. Kontrollen alle 8 Wochen bis in die 35./36.SSW.	Therapie p.P.	Kontrolle alle 8 Wochen, Abklärung 6-12 Wochen p.P.
CIN 3	Kolp. Kontrolle alle 8-12 Wochen + Therapie 6-8 Wochen p.P.	Zyt.+Kolp. Kontrolle(n alle) >12 Wochen/ 6 Wochen p.P. Bei Progression: Wiederholte Biopsie	Kontrolle und Therapie 8-12 Wochen p.P.	Zyt.+Kolp. Kontrollen alle 8 Wochen bis in die 35./36.SSW.	Therapie p.P.	Kontrolle alle 8 Wochen, Abklärung 6-12 Wochen p.P.
Invasives Karzinom			Überweisung zum gynäkologischen Onkologen			V.a. invasives Karzinom: Abklärung und stadiengerechte Therapie; Timing nach Gestationsalter

Tabelle 9: Vorgehen nach histologischem Befund entsprechend der Leitlinien im Vergleich

4.4 Geburtsmodus:

Deutschland 2014:

„Der Geburtsmodus hängt vom Stadium der Läsion ab. Bei Patientinnen mit präinvasiven Läsion (inklusive hochgradigen Läsionen) ist ein vaginale Entbindung nicht kontraindiziert. Manche Autoren beschreiben sogar eine spontane Regression im Wochenbett nach Spontanpartus, die durch die erhöhte immunologische Antwort bedingt sein kann.“ (87)

Deutschland 2008:

„Bei Regression oder unverändertem Befund der CIN 3 (= PAP IVa) soll die Vaginalgeburt empfohlen werden, da eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Regression der Dysplasie (15 bis 60%) besteht.

Bei histologischer Diagnose eines mikroinvasiven oder klinisch manifesten invasiven Karzinoms der Zervix ist die primäre Sectio caesarea empfohlen (an dieser Stelle wird auf die 2016 erscheinende S2-Leitlinie "Zervixkarzinom" verwiesen).“ (91)

Spanien 2006:

Außer bei Vorliegen eines invasiven Karzinoms sollte die vaginale Geburt empfohlen werden. Eine zytologische und histologische Kontrolle sollte anschließend durchgeführt werden. (93)

IARC 2003:

Auch bei CIN-Befunden oder mikroinvasiven Karzinomen kann eine Vaginalgeburt erlaubt werden, wenn das entsprechende post partum follow-up-management geplant wurde. (94)

4.5 Therapie & Vorgehen post Partum:

Deutschland 2014:

„Die finale Re-Evaluation von CIN-Läsionen erfolgt 6-8 Wochen post partum.“ (87)

Kanada 2012:

Die Kontroll-Kolposkopie von CIN 2/3-Läsionen sowie deren Therapie sollte auf 8-12 Wochen post partum verschoben werden. (95)

EU 2008:

Im unmittelbaren Puerperium kann die Zervix schwierig zu befunden sein. Vor der ersten postnatalen Ovulation, vor allem bei Frauen die noch die Brust geben, kann die Zervix atrophisch erscheinen, was sowohl die zytologische, als auch die kolposkopische Beurteilung sehr erschweren kann. Falls hierdurch ein Problem für die Diagnostik entsteht,

kann eine Kurz-Gabe von vaginal verabreichtem Östrogen hilfreich sein. Wenn kein Verdacht auf Malignität besteht, ist es oft ratsam, mit der zytologischen und/oder kolposkopischen Untersuchung zu warten, bis der Östrogenspiegel wieder auf Normalniveau zurückgekehrt ist.

Die endgültige (Therapie-)Entscheidung bei High-Grade Zytologie aber keinem kolposkopischen Verdacht auf Malignität sollte schlussendlich 3-4 Monate post partum durchgeführt werden.

Die postpartale Kontrolle ist bei allen Patientinnen mit abnormem PAP-Abstrich oder Biopsie-bestätigter CIN obligatorisch. (90)

Deutschland 2008:

„Bei Persistenz der CIN sollte eine Therapie erst nach Kontrolle in ausreichendem zeitlichem Abstand nach Abschluss des Wochenbetts erfolgen. Eine Reevaluation mittels Zytologie, Kolposkopie und gegebenenfalls Biopsie sollte erfolgen, um dann die entsprechende, stadiengerechte Therapie (Laserevaporisation, Konisation, Hysterektomie) durchzuführen.“ (91)

Neuseeland 2008:

Die Therapie von High-Grade-Läsionen kann bei nicht bestehendem Verdacht auf Invasivität auf nach der Geburt verschoben werden. (92)

Spanien 2006:

Die Therapie einer präinvasiven Invasion wird auf nach der Geburt verschoben. Außer bei Vorliegen eines invasiven Karzinoms, sollte die vaginale Geburt empfohlen werden. Eine zytologische und histologische Kontrolle sollte anschließend durchgeführt werden. (93)

Österreich 2005:

6–8 Wochen post partum, entsprechend wie bei der nicht-schwangeren Patientin. (106)

Schweiz 2004:

Die Abklärung von CIN-Läsionen findet 6-12 Wochen post partum statt. (105)

IARC 2003:

Die weitere Therapie und Diagnostik bei Frauen mit CIN-Befunden oder mikroinvasiven Karzinomen sollte 8-12 Wochen post partum durchgeführt werden. Für die erneute kolposkopische Untersuchung sollte die Zervix komplett involutioniert und/oder von den Verletzungen des Geburtsvorgangs (bei Vaginalgeburt) geheilt sein. (94)

III. Diskussion

Die aktuelle Datenlage zum Management von Patientinnen, die in der Schwangerschaft einen auffälligen zytologischen Abstrich aufweisen, fällt insgesamt gering aus.

In der vorliegenden Arbeit wurden die wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Diagnostik von Vorstufen zum, sowie dem Zervixkarzinom selbst in der Schwangerschaft beschrieben. Zudem wurden die, aus diesen Erkenntnissen gewonnenen und sich teilweise international stark unterscheidenden, aktuell gültigen Leitlinien einander gegenübergestellt und miteinander verglichen.

Dabei fällt auf, dass es zwar, gerade in den letzten Jahren, zu einer Zunahme an Studien zu diesem Themengebiet kam, die Leitlinien dennoch teilweise bereits sehr alt sind (Spanien: 2006; Österreich: 2005) und partiell große Lücken aufweisen, wenn es um das tatsächliche Management einer betroffenen Patientin in der Schwangerschaft geht. Eine Erklärung hierfür lässt sich in der unterschiedlichen Finanzierung der Gesundheitssysteme und damit auch der Weiterentwicklung aktueller nationaler Leitlinien finden.

Ein strukturelles Problem im Vergleich ergab sich auch durch die teilweise nicht kongruente Einteilung von Patientengruppen. So werden in manchen Leitlinien Patientinnen genau nach ihrem Abstrichergebnis nach Bethesda 2001 eingeteilt (USA 2012; ASC-US, LSIL, HSIL...), während in anderen Studien Betroffene in „abnormer Befund“ und „Verdacht auf Malignität“ (EU 2008) gruppiert werden. Eine, auf der teilweise nicht zeitgemäßen Aktualität mancher Leitlinien basierende Schwäche ist ebenfalls die Einbindung von HPV-Nachweisen in die Diagnostik. Hier herrschen aktuell große internationale Differenzen im Vorgehen außerhalb der Schwangerschaft, was sich teilweise auch in der Diagnostik bei der schwangeren Patientin widerspiegelt, zum Teil aber auch nicht, da zum Zeitpunkt des Verfassens der jeweiligen Leitlinie der HPV-Test noch gar nicht so populär und angesehen war, wie er es aktuell ist. International vergleichend fällt auf, dass Mängel in den Leitlinien vor allem im deutschsprachigen Raum herrschen. Englischsprachige Länder wie das Vereinigte Königreich, Kanada, Neuseeland und allen voran die USA gehen in ihren Leitlinien teilweise viel genauer auf die Bedürfnisse und einzelnen Schritte in Bezug auf die schwangere Patientin mit auffälligem Abstrich-Befund ein. Die „Consensus Guidelines“ der Amerikaner, im letzten Update von 2012, ist die in diesem Bereich aktuellste und umfangreichste Leitlinie, in der das genaue Management nach jeweiligem Befund (ähnlich wie bei der nicht-schwangeren Patientin) nachgesehen werden kann. Dem gegenübergestellt sei das andere Extrem, die letzte Leitlinie von Österreich „für die Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen

Neoplasien (CIN) und Mikrokarzinomen der Cervix uteri“, in denen der Diagnostik in der Schwangerschaft nicht mehr als 10 Worte gewidmet werden.

Im, dem Anschein nach aktuell im internationalen Vergleich hinterher hinkenden, deutschsprachigen Raum erwartet man aktuell sehnlichst das Erscheinen einer neuen Leitlinie zum Thema „Zervixkarzinom“, die in der Mitte des aktuellen Jahres (2016) erscheinen soll, und die eventuell auch genaueren Aufschluss über das Management von auffälligen Zervix-Befunden in der Schwangerschaft gibt.

Zusammenfassend lassen sich folgende Übereinstimmungen der verglichenen Leitlinien feststellen:

- Jegliche Diagnostik soll als Primärziel den Ausschluss von Malignität einer Läsion verfolgen
- Die dabei verwendete Diagnostik soll zum Schutz der Mutter und des ungeborenen Kindes so konservativ und wenig-invasiv wie möglich ablaufen
- Eine Zervix-Abstrich soll nur bei Frauen vorgenommen werden, die nicht im normalen Screening-Intervall liegen, oder in der Vergangenheit Auffälligkeiten aufgewiesen haben
- Die kolposkopische Untersuchung sollte ausschließlich von erfahrenen Untersuchern vorgenommen werden, da die schwangerschafts-assoziierten Veränderungen sonst ein falsches Befundbild vortäuschen können. Auch sollte die Kolposkopie nach Möglichkeit im zweiten Trimester durchgeführt werden.
- Das Durchführen einer Endozervikalkürettage ist strengstens kontraindiziert
- Der Geburtsmodus ist im Falle einer prämaligen Läsion als vaginal zu empfehlen, da es Vermutungen gibt, dass durch das Geburtstrauma der Zervix eine Regression der Läsion wahrscheinlicher wird
- Die Progressionsrate prämaligener Läsionen der Zervix Uteri wird als sehr gering und langsam angesehen, jegliches therapeutisches Vorgehen sollte daher, beim Ausschluss von Invasivität, erst nach der Schwangerschaft durchgeführt werden.

Keine Übereinstimmung bzw. Unschlüssigkeit herrscht darüber, zu welchem Grad und Zeitpunkt die Diagnostik invasiv werden kann bzw. werden sollte. Zur Durchführung einer Biopsie lässt sich zumindest sagen, dass sie im Verdachtsfall eines invasiven Karzinoms im Konsens der Leitlinien entnommen werden sollte. Die Meinungen gehen auch darüber auseinander, wann der richtige Zeitpunkt zur weiteren Diagnostik bzw. Therapie nach der Schwangerschaft herrscht. Wie bereits erwähnt, lässt sich zudem aus den meisten

Leitlinien kein genaues Management entnehmen, bei welchem zytologischen Befund wie genau vorgegangen werden soll.

Abschließend lässt sich daher feststellen, dass die Informationslage für den Kliniker vor allem im deutschsprachigen Bereich bezüglich des detaillierten Vorgehens bei einer schwangeren Patientin, die mit einem auffälligen Zervix-Abstrich eingewiesen oder auffällig wird, nicht zufriedenstellend ist und große Unklarheit über ein genaues Management in solchen Fällen herrscht. Es bleibt zu wünschen, dass die, für Mitte diesen Jahres angekündigte, neue Leitlinie zur Diagnostik des Zervixkarzinoms und dessen Vorstufen, auch Aufschluss über das Patientenkollektiv von betroffenen, schwangeren Frauen gibt.

Literaturverzeichnis

- (1) Weyerstahl T, Stauber M. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. : Thieme; 2013.
- (2) Kaufmann M, Costa SD, Scharl A. Die Gynäkologie. : Springer Berlin Heidelberg; 2012.
- (3) Origoni M, Salvatore S, Perino A, Cucinella G, Candiani M. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014;18(6):851-860.
- (4) Vlahos G, Rodolakis A, Diakomanolis E, Stefanidis K, Haidopoulos D, Abela K, et al. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN(2-3)) in pregnant women. Gynecol Obstet Invest 2002;54(2):78-81.
- (5) Gebärmutterhals (C53) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983. 2015; Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebs rankings/gebaermutterhals/021716.html. Accessed 12/14/2015, 2015.
- (6) Kapitel aus 'Krebs in Deutschland' - Gebärmutterhalskrebs; Krebsregisterdaten zum Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom). 2015; Available at: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs_node.html. Accessed 12/14/2015, 2015.
- (7) Impfplan Österreich 2015 Version 2, Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Available at: http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Gesundheitsfoerderung_Praevention/Impfen/Oesterreichischer_Impfplan_2015. Accessed 12/14/2015, 2015.
- (8) Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002 Nov 21;347(21):1645-1651.
- (9) Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006 Jan;107(1):18-27.
- (10) Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015 Feb 19;372(8):711-723.
- (11) Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. Infect Agent Cancer 2012 Dec 29;7(1):38-9378-7-38.
- (12) Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Infobroschüre „Vorsorgeuntersuchung NEU“. 2014; Available at: <https://www.sozialversicherung.at/portal27/portal/esvportal/content/contentWindow?contentid=10008.605059&action=b&cacheability=PAGE&version=1418799574>. Accessed 14.12.2015, 2015.
- (13) Krebsvorsorge bei Gebärmutterhalskrebs - Bundesministerium für Gesundheit. Available at: http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Krebs/Krebsvorsorge_bei_Gebaermutterhalskrebs. Accessed 12/14/2015, 2015.
- (14) Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. Vaccine 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/78-89.
- (15) Liu P, Xu L, Sun Y, Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. Epidemiol Infect 2014 Aug;142(8):1567-1578.

- (16) He Y, Wu YM, Wang T, Song F, Wang Y, Zhu L. Perinatal outcomes of pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2013 Dec;288(6):1237-1242.
- (17) Nair HB, Luthra R, Kirma N, Liu YG, Flowers L, Evans D, et al. Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: effects of endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation. *Cancer Res* 2005 Dec 1;65(23):11164-11173.
- (18) Serati M, Uccella S, Laterza RM, Salvatore S, Beretta P, Riva C, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(12):1296-1300.
- (19) Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistrizta S, Kuhne-Heid R, Nindl I, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000 Nov 20;89(6):529-534.
- (20) Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer* 2003 May 19;88(10):1570-1577.
- (21) Anttila A, Ronco G, Working Group on the Registration and Monitoring of Cervical Cancer Screening Programmes in the European Union, within the European Network for Information on Cancer (EUNICE). Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009 Oct;45(15):2685-2708.
- (22) Breitenecker G, Dinges HP, Regitnig P, Wiener H, Vutuc C. Cytopathology in Austria. *Cytopathology* 2004 Apr;15(2):113-118.
- (23) Breitenecker G. Cervical cancer screening: past--present--future. *Pathologe* 2009 Dec;30 Suppl 2:128-135.
- (24) Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2007 Jul 7;335(7609):28.
- (25) Confortini M, Bergeron C, Desai M, Negri G, Dalla Palma P, Montanari G, et al. Accuracy of liquid-based cytology: comparison of the results obtained within a randomized controlled trial (the New Technologies for Cervical Cancer Screening Study) and an external group of experts. *Cancer Cytopathol* 2010 Aug 25;118(4):203-208.
- (26) Nauth HF. *Gynäkologische Zytodiagnostik*. : Thieme; 2002.
- (27) Soost HJ. The Munich Nomenclature. In: Pfitzer P, Grundmann E, editors. : Springer Berlin Heidelberg; 1993. p. 105-111.
- (28) Griesser H, Marquardt K, Jordan B, Kühn W, Neis K, Neumann HH, et al. *Münchener Nomenklatur III*. *Frauenarzt* 2013;11:2-7.
- (29) Cibas ES, Ducatman BS. *Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates*. : Saunders/Elsevier; 2009.
- (30) Connolly TP, Evans AC. Atypical Papanicolaou smear in pregnancy. *Clin Med Res* 2005 Feb;3(1):13-18.
- (31) Coleman CA. Evaluation and management of abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2013 Mar;56(1):51-54.
- (32) Sherman ME, Schiffman M, Herrero R, Kelly D, Bratti C, Mango LJ, et al. Performance of a semiautomated Papanicolaou smear screening system: results of a population-based study conducted in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer* 1998 Oct 25;84(5):273-280.
- (33) Jain AG, Higgins RV, Boyle MJ. Management of low-grade squamous intraepithelial lesions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Aug;177(2):298-302.
- (34) Morimura Y, Fujimori K, Soeda S, Hashimoto T, Takano Y, Yamada H, et al. Cervical cytology during pregnancy--comparison with non-pregnant women and

- management of pregnant women with abnormal cytology. *Fukushima J Med Sci* 2002 Jun;48(1):27-37.
- (35) Stillson T, Knight AL, Elswick RK, Jr. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy. *J Fam Pract* 1997 Aug;45(2):159-163.
- (36) RUTLEDGE CE, Jr, CHRISTOPHERSON WM, PARKER JE. Cervical dysplasia and carcinoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1962 Mar;19:351-354.
- (37) Bertini-Oliveira AM, Keppler MM, Luisi A, Tarico S, Delascio Lopes VL, Delascio D, et al. Comparative evaluation of abnormal cytology, colposcopy and histopathology in preclinical cervical malignancy during pregnancy. *Acta Cytol* 1982 Sep-Oct;26(5):636-644.
- (38) Fowler WC, Jr, Walton LA, Edelman DA. Cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *South Med J* 1980 Sep;73(9):1180-1185.
- (39) LaPolla JP, O'Neill C, Wetrich D. Colposcopic management of abnormal cervical cytology in pregnancy. *J Reprod Med* 1988 Mar;33(3):301-306.
- (40) REAGAN JW, BELL BA, NEUMAN JL, SCOTT RB, PATTEN SF. Dysplasia in the uterine cervix during pregnancy: an analytical study of the cells. *Acta Cytol* 1961 Jan-Feb;5:17-29.
- (41) RICHART RM. Cervical Neoplasia in Pregnancy. a Series of Pregnant and Post partum Patients Followed without Biopsy Or Therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1963 Oct 15;87:474-477.
- (42) Hellberg D, Axelsson O, Gad A, Nilsson S. Conservative management of the abnormal smear during pregnancy. A long-term follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66(3):195-199.
- (43) GREENE RR, PECKHAM BM. Preinvasive cancer of the cervix and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1958 Mar;75(3):551-61; discussion 561-4.
- (44) Lurain JR, Gallup DG. Management of abnormal Papanicolaou smears in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979 Apr;53(4):484-488.
- (45) Wied G. Epithelial abnormalities of the ectocervix during pregnancy; an invitational symposium. *J Reprod Med* 1970 Jan;4(1):13-26 passim.
- (46) Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Charles EH, Savage EW, Moore JG. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982 Jun;59(6):735-746.
- (47) Benedet JL, Selke PA, Nickerson KG. Colposcopic evaluation of abnormal Papanicolaou smears in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Oct;157(4 Pt 1):932-937.
- (48) Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado ML, Tancer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993 Jun;81(6):915-918.
- (49) Baldauf J, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1995;62(1):31-36.
- (50) Kühn W. Zytologie, Kolposkopie, HPV-Test: Wie lässt sich die Zervixkarzinom Mortalität senken? *Frauenarzt* 2003;44(1):60-67.
- (51) Luesley D, Leeson S, NHS Cervical SP, NHS Cervical Screening PS. Colposcopy and Programme Management: Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. : BPR Publishers; 2010.
- (52) Ridder R, Wentzensen N, von KD. Biomarker in der Differenzialdiagnostik von HPV-assoziierten Läsionen. *Der Gynäkologe* 2003 04/01;36(4):323-330.
- (53) Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K29-41.

- (54) Denton KJ, Bergeron C, Klement P, Trunk MJ, Keller T, Ridder R, et al. The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. *Am J Clin Pathol* 2010 Jul;134(1):12-21.
- (55) CinTec Plus - Pathologie Frankfurt. Available at: <http://www.pathologie-frankfurt.de/de/opticyt/leistungsspektrum/cintec-plus.html>. Accessed 1/6/2016, 2016.
- (56) CINtec® p16 objective biomarker products help identify cervical pre-cancer. Available at: <http://www.ventana.com/cervical>. Accessed 1/6/2016, 2016.
- (57) Griesser H, Sander H, Hilfrich R, Moser B, Schenck U. Correlation of immunochemical detection of HPV L1 capsid protein in pap smears with regression of high-risk HPV positive mild/moderate dysplasia. *Anal Quant Cytol Histol* 2004 Oct;26(5):241-245.
- (58) Rauber D, Mehlhorn G, Fasching PA, Beckmann MW, Ackermann S. Prognostic significance of the detection of human papilloma virus L1 protein in smears of mild to moderate cervical intraepithelial lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 Oct;140(2):258-262.
- (59) Girardi F, Frey Tirri B, Küppers V, Menton M, Quaas J, Reich O. Neue kolposkopische IFCPC-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011), Approbierte Darstellung und Erläuterung für Deutschland, Österreich und die deutschsprachige Schweiz. *Frauenarzt* 2012;53(11):1064-1066.
- (60) Wu YM, Wang T, He Y, Song F, Wang Y, Zhu L, et al. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and post partum women. *Arch Gynecol Obstet* 2014 May;289(5):1071-1077.
- (61) He Y, Wu YM, Zhao Q, Wang T, Song F, Zhu L. High-risk human papilloma virus management in pregnancy with cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and post partum in China. *J Obstet Gynaecol Res* 2014 Feb;40(2):538-544.
- (62) Yang KY. Abnormal pap smear and cervical cancer in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012 Sep;55(3):838-848.
- (63) Flannelly G. The management of women with abnormal cervical cytology in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010 Feb;24(1):51-60.
- (64) Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Jul;199(1):3-9.
- (65) Palle C, Bangsboll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 Apr;79(4):306-310.
- (66) Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005 Aug;19(4):611-630.
- (67) Henes M, Neis F, Rall K, Iftner T, Staebler A, Fehm T, et al. Abnormal cytology during pregnancy--a retrospective analysis of patients in a dysplasia clinic. *Anticancer Res* 2013 Feb;33(2):711-715.
- (68) Michael CW, Esfahani FM. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagn Cytopathol* 1997 Aug;17(2):99-107.
- (69) Baldauf JJ, Dreyfus M, Gao J, Ritter J, Philippe E. Management of pregnant women with abnormal cervical smears. A series of 146 patients. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996;25(6):582-587.
- (70) Wright TC, Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Screening Tests. *J Low Genit Tract Dis* 2007 Oct;11(4):201-222.
- (71) Campion MJ, Sedlacek TV. Colposcopy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993 Mar;20(1):153-163.

- (72) DePetrillo AD, Townsend DE, Morrow CP, Lickrish GM, DiSaia PJ, Roy M. Colposcopic evaluation of the abnormal Papanicolaou test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975 Feb 15;121(4):441-445.
- (73) Talebian F, Krumholz BA, Shayan A, Mann LI. Colposcopic evaluation of patients with abnormal cytologic smears during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1976 Jun;47(6):693-696.
- (74) Benedet JL, Boyes DA, Nichols TM, Millner A. Colposcopic evaluation of pregnant patients with abnormal cervical smears. *Br J Obstet Gynaecol* 1977 Jul;84(7):517-521.
- (75) Stafl A, Mattingly RF. Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 1973 Feb;41(2):168-176.
- (76) Bond S. Caring for women with abnormal papanicolaou tests during pregnancy. *J Midwifery Womens Health* 2009 May-Jun;54(3):201-210.
- (77) Coppola A, Sorosky J, Casper R, Anderson B, Buller RE. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1997 Nov;67(2):162-165.
- (78) Averette HE, Nasser N, Yankow SL, Little WA. Cervical conization in pregnancy. Analysis of 180 operations. *Am J Obstet Gynecol* 1970 Feb 15;106(4):543-549.
- (79) Hannigan EV, Whitehouse HH, 3rd, Atkinson WD, Becker SN. Cone biopsy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982 Oct;60(4):450-455.
- (80) Douvier S, Filipuzzi L, Sagot P. Management of cervical intra-epithelial neoplasm during pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 2003 Oct;31(10):851-855.
- (81) Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7(4):279-287.
- (82) Robinson WR, Webb S, Tirpack J, Degefu S, O'Quinn AG. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol Oncol* 1997 Jan;64(1):153-155.
- (83) Dunn TS, Ginsburg V, Wolf D. Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review. *Gynecol Oncol* 2003 Sep;90(3):577-580.
- (84) Bekassy Z. Laser miniconization procedure. *Int J Gynaecol Obstet* 1996 Dec;55(3):237-246.
- (85) Penna C, Fallani MG, Maggiorelli M, Zipoli E, Cardelli A, Marchionni M. High-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnancy: clinicotherapeutic management. *Tumori* 1998 Sep-Oct;84(5):567-570.
- (86) Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglou I, Zikopoulos K, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and post partum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 Aug 5;104(1):67-69.
- (87) Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). S3 - Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. 2014; Available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OL1_S3_Zervixkarzinom_2014-10.pdf. Accessed 01/13/2016, 2016.
- (88) World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice - Second Edition. 2014.
- (89) Luesley D, Leeson S. Colposcopy and programme management: guidelines for the NHS cervical screening programme. : NHS Cancer Screening Programme; 2010.
- (90) Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Belgium: Office for Official Publications of the European Communities; 2008.
- (91) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektiimmunologie (AGII), Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V., Deutsche Gesellschaft

- für Urologie e.V., Deutsche Krebsgesellschaft e.V., et al. HPV-Infektion / präinvasive Läsionen des weiblichen Genitale: Prävention, Diagnostik und Therapie. 3.12.2012; Available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-027_S2_IDA_Praevention_Diagnostik_Therapie_HPV-Infektion_weiblicher_Genitale_2009-abgelaufen.pdf. Accessed 01/13/2016, 2016.
- (92) National Cervical SP, New Zealand Ministry of Health National Screening Unit, National Cervical SP. Guidelines for Cervical Screening in New Zealand: Incorporating the Management of Women with Abnormal Cervical Smears. : New Zealand Government - Ministry of Health - National Screening Unit; 2008.
- (93) Puig-Tintoré L, Cortés J, Castellsague X, Torné A, Ordi J, De Sanjosé S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol* 2006;49(supl 2):5-62.
- (94) Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual. : International Agency for Research on Cancer; 2003.
- (95) Bentley J, Society of Canadian Colposcopists. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J Obstet Gynaecol Can* 2012 Dec;34(12):1188-1206.
- (96) Kohan S, Beckman EM, Bigelow B, Klein SA, Douglas GW. The role of colposcopy in the management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and post partum. *J Reprod Med* 1980 Nov;25(5):279-284.
- (97) Gerber S, Heinzl S, Canonica V, Fehr H, Frey Tirri B, Mueller M, et al. Update des Screenings für Gebärmutterhalskrebs und Follow-up mittels Kolposkopie. 2012; Available at: http://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbrieft/De/40_PAP-Abstrich_2012.pdf. Accessed 01/13/2016, 2016.
- (98) Martin-Hirsch PP, Paraskeva E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD001318. doi(6):CD001318.
- (99) Mehlhorn G, Lanowska M, Thiel F, Köhler C, Beckmann M. Organerhaltende operative Methoden im Bereich der Cervix uteri. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2008;68(11):R121-R144.
- (100) Koch MC, et al. Ist die Messerkonisation mit anschließender Sturmdorfnahrt Out? Gilt die Meinung: „Eine Messerkonisation macht heute kein Mensch mehr!“ Wie ist der Stellenwert der Laserkonisation? Wie ist es mit der Bewertung der Schnittränder beim Lasern? Ist nicht beim Lasern der Aufwand viel zu hoch und teuer? *gynäkologische Praxis* 2014.
- (101) Goncalves CV, Duarte G, Costa JS, Marcolin AC, Bianchi MS, Dias D, et al. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2009 Nov;127(6):359-365.
- (102) Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Obstet Gynecol* 2013 Apr;121(4):829-846.
- (103) Wright TC, Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ, 2001 ASCCP-sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities. *J Low Genit Tract Dis* 2002 Apr;6(2):127-143.
- (104) Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Bezemer PD, Voorhorst FJ, et al. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up post partum. *Br J Cancer* 2002 Jul 1;87(1):75-80.

- (105) Heinzl S, Almendral A, Hagmann P, Obwegeser J, Steiner R, Szalmay G, et al. Guideline zum Vorgehen bei suspektem und positivem zytologischen Abstrich der Cervix Uteri.
- (106) Breitenecker G, Girardi F, Joura E, Kohlberger P, Reich O, Widschwendter A, et al. Leitlinie für die Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien (CIN) und Mikrokarzinomen der Cervix uteri. AGK (Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie in der ÖGGG) Österreichische Gesellschaft für Zytologie Speculum-Gynäkologie und Geburtshilfe 2005;23(3):20-25.
- (107) Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J. Duale Reihe Anatomie. : Thieme; 2014.