



DIPLOMARBEIT

VERBESSERT DER EINSATZ DER BIOMARKER p16^{INK4a} UND Ki-67 DIE BEURTEILUNG DES VERLAUFES VON DYSPLASIEN IN DER SCHWANGERSCHAFT?

eingereicht von
GERRIT MARIA PONGRATZ
0612097

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der
MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT GRAZ

ausgeführt an der
Universitäts- Frauenklinik Graz

unter der Anleitung von
Univ. Prof. Dr. Olaf Reich

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift

EIDESSTÄTLICHE 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.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift

VORWORT

Etwa 1% aller Cervixkarzinome treten während einer Schwangerschaft auf. Überdies zeigen 2% bis 7% aller Frauen während einer Gravidität im Zuge der Mutter- Kind- Passuntersuchungen einen abnormalen Pap- Abstrich.

In verschiedenen Studien zeigte sich, dass abnormale Pap- Abstriche im Rahmen einer Schwangerschaft zu hohen Regressionsraten neigen und daher, wie weithin üblich, nur konservativ behandelt werden sollten, vorausgesetzt, dass kolposkopisch keine Zeichen einer Invasion vorliegen.

Nicht nur die geringe Sensitivität des Pap- Tests, welche eine große Anzahl an falsch negativen Ergebnissen nach sich zieht, sondern auch dessen Subjektivität fordern einen objektivierbaren und reproduzierbaren Krankheitsindikator, der nicht nur über das tatsächliche Bestehen einer Läsion eine Aussage gibt, sondern auch über deren weiteren Verlauf.

Das Ziel meiner Arbeit ist es, festzustellen, ob die beiden eingesetzten Biomarker p16^{INK4a} und Ki-67 die Beurteilung des Verlaufes einer Dysplasie in der Schwangerschaft verbessern und somit auch eine zuverlässige Aussage über die tatsächlich notwendige therapeutische Intervention ermöglichen.

DANKSAGUNG

*„Die Medizin ist die
vornehmste aller Wissenschaften.“*
Hippokrates von Kos, 460 v. Chr. - 370 v. Chr.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Olaf Reich für die Überlassung dieser Arbeit und die wissenschaftliche Betreuung derselben. Weiters habe ich mit Fragen und Anregungen immer ein offenes Ohr gefunden und konnte mich bei unseren Gesprächen ausreichend einbringen.

Ferner danke ich Frau MTA Emmi Bankuti, die ohne Zögern bereit war, für mich ihre Samstage zu opfern.

Ich danke ebenfalls den Sekretärinnen der Universitäts- Frauenklinik Graz, die mich bei meiner Suche unterstützt haben und mir tatkräftig zur Hilfe eilten.

Außerdem danke ich meinen Eltern, die mir mein Studium und mein bisheriges Leben ermöglicht haben und immer hinter mir stehen. Danke Mama, Danke Papa! An dieser Stelle möchte ich auch meiner Schwester danken, die mir MicrosoftWord veranschaulichte.

Zuletzt, doch nicht weniger danken möchte ich Anna und Mari, die meine Fehler gefunden und ausgebessert haben.

VERBESSERT DER EINSATZ DER BIOMARKER p16^{INK4a} UND Ki-67 DIE BEURTEILUNG DES VERLAUFES VON DYSPLASIEN IN DER SCHWANGERSCHAFT?

ZUSAMMENFASSUNG

HINTERGRUND:

Da bei Eingriffen an der graviden Cervix uteri ein erhöhtes Risiko für Mutter und Kind besteht, werden cervikale intraepitheliale Neoplasien jeden Schweregrades in der Gravidität heute nur konservativ behandelt. In vorangegangenen Studien zeigte sich, dass ohnehin der Großteil aller Dysplasien eine Spontanregression nach der Geburt erfährt. Falls sich in der postpartalen Kontrolle eine Persistenz oder sogar Progression zeigt, erfolgt anschließend die definitive Behandlung.

MATERIAL UND METHODEN:

Um die wahrscheinliche Entwicklung einer cervikalen Dysplasie post partum vorhersagen zu können, untersuchten wir die abnormalen Pap- Abstriche von Frauen während der Schwangerschaft mit dem Dual- Staining- Kit CINtec® PLUS der Firma mtm, Heidelberg, BRD. Der CINtec® PLUS Kit beinhaltet die Biomarker p16^{INK4a} und Ki-67. Somit kann man mit ihm eine Aussage über die Deregulation der Zellzyklen, in denen der onkogene Transformationsprozess durch hrHPV begonnen hat, treffen. CINtec® PLUS liefert dabei objektive Kriterien für den Nachweis von Vorstufen des Cervixkarzinoms. In einer retrospektiven Kohortenstudie von 1998 bis 2007 wurden Pap- Abstriche von 27 Frauen untersucht und befundet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Fishers exaktem Test.

ERGEBNISSE:

14 von 20 abnormalen Pap- Abstrichen während der Schwangerschaft zeigten ein positives p16^{INK4a} und Ki-67 Dual- Staining Zytologie- Resultat, während sechs Proben ein negatives aufwiesen. Sieben der Proben mussten aus technischen Gründen ausgeschlossen werden. In unserer Studie war positives Dual- Staining

statistisch signifikant mit einer Befundpersistenz assoziiert (drei CIN I, eine CIN I-II, eine CIN II, neun CIN III), wogegen die negativen Dual- Staining- Ergebnisse, bis auf eine Ausnahme, mit einer postpartalen Regression korrelierten. Die übrige Patientin zeigte eine CIN I ($p > 0,0004$).

SCHLUSSFOLGERUNGEN:

Die Studienergebnisse lassen vermuten, dass mit dem Dual- Staining der Verlauf einer Dysplasie in der Schwangerschaft beurteilt werden kann. Im Fall, dass diese Studie in einer größeren Kohorte wiederholt wird und ähnliche Ergebnisse resultieren, eignet sich der CINtec® PLUS Kit hervorragend, um in die akkurate Diagnostik und Therapie eines abnormalen Pap- Abstriches in der Schwangerschaft aufgenommen zu werden.

SCHLÜSSELWÖRTER:

Schwangerschaft, Zytologie, cervikale intraepitheliale Neoplasie, p16, Ki-67, Dual-Staining

DOES THE APPLICATION OF THE BIOMARKERS p16^{INK4a} AND Ki-67 IMPROVE THE EVALUATION OF THE PROGRESSION OF DYSPLASIAS IN PREGNANCY?

ABSTRACT

BACKGROUND:

Since interventions on the gravide cervix uteri are risky for mother and child and because of this reason rarely done, cervical intraepithelial dysplasia of each severity during pregnancy is treated conservatively. Previous studies have showed that the majority of dysplasia experiences a spontaneous regression after birth anyway. If persistence or even progression emerges in the postpartum control, it will be treated ultimately afterwards.

MATERIALS AND METHODS:

In order to predict the probable development of cervical dysplasia after delivery, we analysed the abnormal pap- smears from pregnant women with the dual-staining- kit CINtec® PLUS by mtm, Heidelberg, BRD. The CINtec® PLUS kit includes the biomarker p16^{INK4a} and Ki-67. Therefore it is possible to make a prediction about the deregulation of the cell cycle, in which the oncogenic transformation process by hrHPV started. CINtec ® PLUS provides objective criteria for the detection of precursors of cervical cancer. In a retrospective cohort study from 1998 to 2007 pap smears of 27 women were examined and diagnosed. Fisher's exact test was used for the statistical data.

RESULTS:

14 of 20 abnormal Pap smears during pregnancy showed a positive p16^{INK4a} and Ki-67 dual-staining cytology result; while six samples showed a negative one. Seven samples were excluded for technical reasons. In our case study positive dual- staining was statistically significant associated with a result- persistence (three CIN I, one CIN I-II, one CIN II, nine CIN III), whereas the negative dual-

staining- results – with one exception – correlated with a post partum regression. The remaining patient showed CIN I ($p>0.0004$).

CONCLUSIONS:

The study results suggest that with dual- staining the process of dysplasia can be evaluated in pregnancy. In the case that this study is repeated in a larger cohort and similar results arise, CINtec® PLUS kit is perfectly qualified for being included in the accurate diagnosis and treatment of an abnormal pap smear during pregnancy.

KEYWORDS:

pregnancy, cytology, cervical intraepithelial neoplasia, p16, Ki-67, dual staining

INHALTSVERZEICHNIS

VORWORT	II
DANKSAGUNG	III
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT	VI
INHALTSVERZEICHNIS	VIII
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	X
1. THEORETISCHER TEIL ÜBER HPV- ASSOZIIERTE ENTARTUNGEN DER CERVIX UTERI	1
1.1. EINLEITUNG.....	1
1.2. ABSTRICH NACH PAPANICOLAOU.....	2
1.3. ZYTOLOGIE IM PAP- ABSTRICH	4
1.4. BENIGNE VERÄNDERUNGEN DER CERVIX UTERI	5
1.5. MALIGNEN VERÄNDERUNGEN DER CERVIX UTERI – CERVIKALE INTRAEPITHELIALE NEOPLASIE UND INVASIVES KARZINOM.....	6
1.6. KLASSIFIKATIONEN VON VERÄNDERUNGEN DER CERVIX UTERI	12
1.7. HPV – HUMANE PAPILLOMAVIREN	14
1.8. P16 ^{INK4A}	20
1.9. HPV IMPFUNG	21
1.10. EINSATZ VON BIOMARKERN	22
1.11. KI-67	23
1.12. KREBSENTSTEHUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT	24
1.13. ARBEITSHYPOTHESE UND ZIELE DER ARBEIT	26
2. MATERIAL UND METHODEN	27
2.1. PATIENTINNEN.....	27
2.2. PROBENAUFBEREITUNG UND -BEFUNDUNG.....	27
2.3. VERGLEICHSMATERIAL	29
2.4. STATISTIK.....	29
3. ERGEBNISSE	30
3.1. ALTERSVERTEILUNG.....	32
3.2. ANTEPARTALE, ZYTOLOGISCHE BEFUNDE	33
3.3. POSTPARTALE, HISTOLOGISCHE BEFUNDE	34
3.3.1. HISTOLOGISCHER VERLAUF DER ANTEPARTALEN PAP IIW- BEFUNDE.....	35
3.3.2. HISTOLOGISCHER VERLAUF DER ANTEPARTALEN PAP III- BEFUNDE	35
3.3.3. HISTOLOGISCHER VERLAUF DER ANTEPARTALEN PAP IIID- BEFUNDE	35

3.3.4.	HISTOLOGISCHER VERLAUF DER ANTEPARTALEN PAP IV- BEFUNDE	36
3.4.	ERGEBNISSE DER FÄRBUNG MIT CINTEC® PLUS	36
3.4.1.	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN GRAD DER CIN UND DEM ERGEBNIS DER FÄRBUNG	37
3.5.	INDIVIDUELLER KRANKHEITSVERLAUF	37
4.	<u>DISKUSSION</u>	<u>38</u>
4.1.	VERGLEICH DIESER STUDIE MIT BISHER VERÖFFENTLICHTEN STUDIEN. 38	
4.2.	BEEINFLUSSUNG EINER HPV- INFEKTION BEZIEHUNGSWEISE CIN DURCH SCHWANGERSCHAFT UND GEBURT.....	41
4.2.1.	HPV- PRÄVALENZ IN DER SCHWANGERSCHAFT	42
4.2.2.	VERLAUF VON HPV- INFEKTIONEN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT SOWIE POST PARTUM	43
4.2.3.	VERLAUF EINER CIN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT SOWIE POST PARTUM	44
4.2.4.	HORMONELLE BEEINFLUSSUNG VON HPV UND CIN DURCH DIE SCHWANGERSCHAFT.....	45
4.2.5.	EINFLUSS VON HORMONEN AUF DIE HPV- REPLIKATION	46
4.3.	PSYCHISCHE BELASTUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT	47
4.4.	THERAPIE EINES SUSPEKTEN PAP- ABSTRICHES WÄHREND EINER SCHWANGERSCHAFT.....	48
5.	<u>AUSBLICK.....</u>	<u>51</u>
6.	<u>FAZIT</u>	<u>52</u>
7.	<u>SCHLUSSFOLGERUNG</u>	<u>54</u>
	<u>CURRICULUM VITAE</u>	<u>XI</u>
	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>XII</u>
	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>XVII</u>
	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>XXII</u>

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

GLOSSAR:

Episomal	ringförmig
Pap- Test	zytologischer Abstrich der Cervix uteri, nach Papanicolaou gefärbt
Sensitivität	Fähigkeit, kranke Personen im Test als krank zu erkennen (richtig positive Ergebnisse)
Spezifität	Fähigkeit, gesunde Personen im Test als gesund zu identifizieren (richtig negative Ergebnisse)

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

ACIS	Adenocarcinoma in situ
AGC	atypical glandular cells
ASC- H	atypical squamous cells of undetermined significance, cannot rule out HSIL
ASC- US	atypical squamous cells of undetermined significance
CIN	cervikale intraepitheliale Neoplasie
CIN I/ II/ III	gering-/ mäßig-/ hochgradige CIN
CIS	Carcinoma in situ
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure, DNS)
ECC	endocervikale Kürettage
HE- Färbung	Hämatoxylin- Eosin- Färbung
HPV	humanes Papillomavirus
HSIL	high- grade squamous intraepithelial lesion
LCR	long control region
LSIL	low- grade squamous intraepithelial lesion
MIB1	Mindbomb homolog 1 (E3 Ligase, Antikörper)
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase- Kettenreaktion)
pRB	phosphoryliertes Retinoblastomgen
RB	Retinoblastomgen
RT- PCR	real- time- PCR

1. THEORETISCHER TEIL ÜBER HPV- ASSOZIIERTE ENTARTUNGEN DER CERVIX UTERI

1.1. EINLEITUNG

Heute steht das Cervixkarzinom weltweit nach dem Mammakarzinom an zweiter Stelle der Todesursachen durch maligne Neubildungen in der weiblichen Bevölkerung (1). Jährlich erkranken daran zirka eine halbe Million Frauen, wovon mehr als die Hälfte dieser Frauen sterben (2). Etwa 1% aller Cervixkarzinome treten während einer Schwangerschaft auf (2). Außerdem zeigen 2% bis 7% aller Frauen während einer Gravidität im Zuge der Mutter- Kind- Passuntersuchungen einen abnormalen Pap- Abstrich (3).

In vorangegangenen Studien zeigte sich, dass abnormale Pap- Abstriche im Rahmen einer Schwangerschaft zu hohen Regressionsraten neigen und daher, wie weithin üblich, nur konservativ behandelt werden sollten. Dieses Therapieschema ist allerdings nur anwendbar, wenn kolposkopisch keine Zeichen einer Invasion vorliegen (4).

Jährlich werden weltweit mehr als 140 Millionen Pap- Abstriche abgenommen. Da dieses Vorsorgeprogramm sowohl auf Risikopatientinnen als auch auf Erkrankte im Frühstadium zielt, ließ sich die Mortalität des Cervixkarzinoms um 70% reduzieren (1).

Trotz dieses Erfolges hat der Pap- Test starke Limitationen, die eine hohe Anzahl von falsch-negativen und falsch-positiven Diagnosen zur Folge haben. Die stärkste Einschränkung ist wohl, dass die eingesetzten morphologischen Verfahren subjektiv sind, das heißt nicht auf einem objektiven Nachweis bestehender Krankheitsindikatoren beruhen.

Seit einigen Jahren gibt es einen HPV (humane Papillomaviren)- Test für Frauen mit unklarer oder pathologischer Zytologie. Die Sensitivität des HPV-Tests ist höher als die des Pap-Tests, allerdings ist die Spezifität für die Erkrankung gering: Aufgrund der hohen allgemeinen HPV-Infektionsrate kommt es zu vielen falsch-positiven Ergebnissen, ohne dass eine Erkrankung zugrunde liegt (1).

Angesichts der heute eingesetzten Methoden, die entweder auf der subjektiven morphologischen Interpretation von Cervixzellen oder auf einer

Risikoeinschätzung entsprechend des HPV- Vorkommens basieren, besteht eine medizinische Notwendigkeit für mehr Objektivität in der Früherkennung (1).

Das Ziel dieser Arbeit ist es, festzustellen, ob die beiden eingesetzten Biomarker p16^{INK4a} und Ki-67 den positiven Voraussagewert des abnormalen Pap- Abstriches in der Schwangerschaft erhöhen. Diese werden mittels einer neuen immunzytochemischen Dual- Staining- Färbung angewendet, womit sich die Möglichkeit ergibt, über ein und dieselbe Zelle zwei Aussagen bezüglich der Deregulation des Zellzyklus zu treffen.

1.2. ABSTRICH NACH PAPANICOLAOU

Die eben erwähnte Krebsvorsorge erfolgt bis heute durch die Färbung von Zellen nach G. Papanicolaou aus dem Jahr 1943. Dafür werden mittels einem Spatel beziehungsweise einer kleinen Bürste (Cytobrush) die sich ständig regenerierenden, oberflächlichen Epithelzellen der Portiooberfläche beziehungsweise des Cervikalkanals abgeschilfert (Pap- Abstrich). Die Zellen werden auf einen Objektträger aufgebracht und mittels Hämatoxylin nach Harris, Orange G und einer aufsteigenden Alkoholreihe gefärbt (5). Die nun gefärbten Zellen können somit zytologisch untersucht werden. Dadurch lassen sich nicht nur Pathologien, wie etwa Entzündungen, Pilzinfektionen oder maligne Entartungen feststellen, man kann außerdem einen Rückschluss auf die Zyklusphase und den zugehörigen Hormonstatus ziehen.

Allerdings hat der Pap- Test starke Einschränkungen. Die Beurteilung von Alterationen im Abstrichmaterial ist eine subjektive Interpretation des Pathologen/der Pathologin und hängt außerdem von der Erfahrung desjenigen/derjenigen ab. Daher kommt es bei gleichen Präparaten immer wieder zu unterschiedlichen Auslegungen. Auch der repetitive Charakter des Befundens solcher Abstriche führt unweigerlich zur Ermüdung und damit zu Fehlern (6). Abgesehen davon hängt das Ergebnis stark von Abstrichtechnik und Abstrichort ab, da der Zytologe/die Zytologin seine Diagnose vom Nachweis atypischer Zellen aus tieferen Schichten abhängig macht (2). Somit ist der endgültige Befund des Pap- Abstriches von vielen Variablen abhängig und nicht von einem objektiven Nachweis realer Krankheitsindikatoren (1).

Die durchschnittliche Sensitivität der Pap- Zytologie hochgradige intraepitheliale Neoplasien (CIN II+) oder ein invasives Cervixkarzinom zu erkennen wird mit 53% (zwischen 30% und 75%) und die durchschnittliche Spezifität mit 97% angegeben. Folglich ist hohe falsch- negative Rate des Pap- Tests die größte Limitation (6). Abgesehen davon kommt es auch zu einer hohen Zahl von falsch- positiven Fällen, was hohe Zusatzkosten nach sich zieht und außerdem die Patientinnen unnötig verunsichert (1).

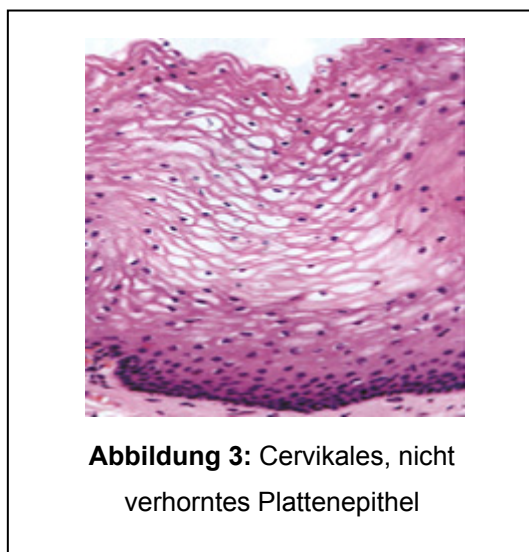
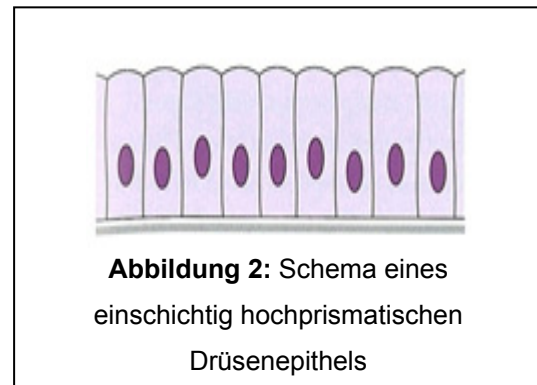
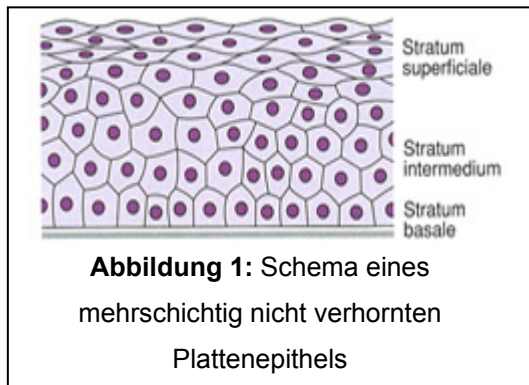
1.3. ZYTOLOGIE IM PAP- ABSTRICH

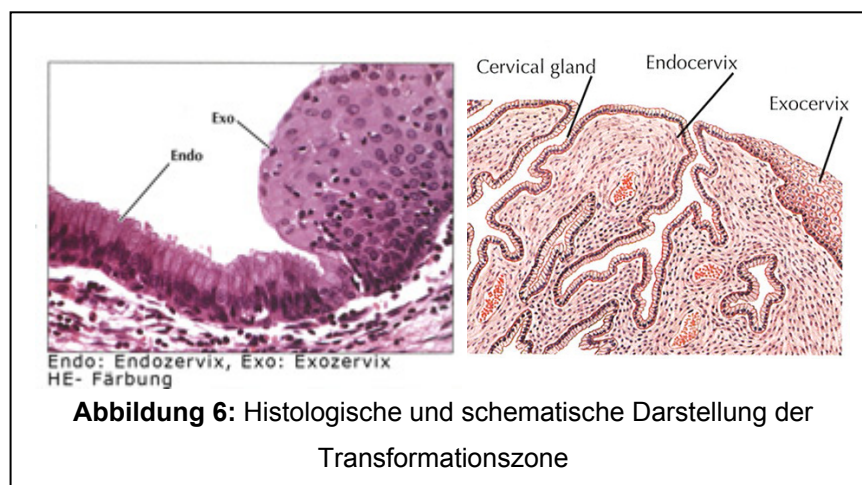
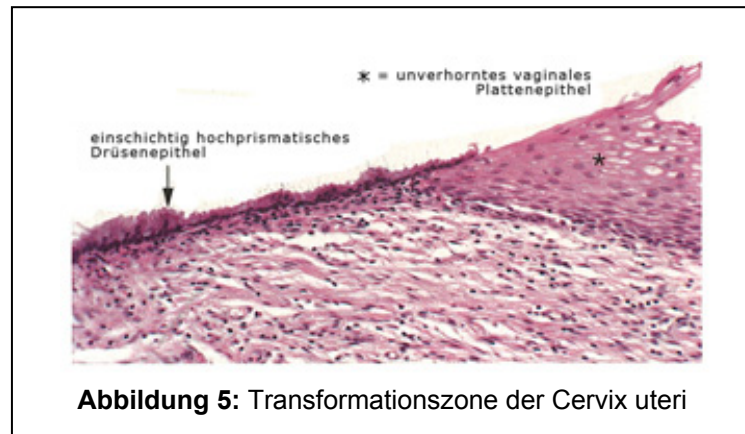
Welche Zellen kann man in einem solchen Abstrich erwarten? Das Cervixepithel stellt histologisch einen speziellen Fall dar, da an der Grenze zwischen Portio vaginalis und Canalis cervicis zwei unterschiedliche Mukosaarten aufeinander treffen. Man nennt diesen Bereich die Transformationszone. Einerseits findet man an der Portio das für die Vagina typische Schleimhautepithel. Dieses ist ein nicht verhorntes, hohes, geschichtetes Plattenepithel mit blasigen, glykogenreichen Zellen (7).

Man kann folgende Schichten unterscheiden:

- Stratum basale (Basalschicht)
- Stratum spinosum profundum (Parabasalschicht)
- Stratum spinosum superficiale (Intermediärschicht) und
- Stratum superficiale (Superfizialschicht).

Andererseits wird man im Cervikalkanal das einschichtige hochprismatische Zylinderepithel des Endometriums finden. Diese Zellen sind stets glykogenfrei (7).





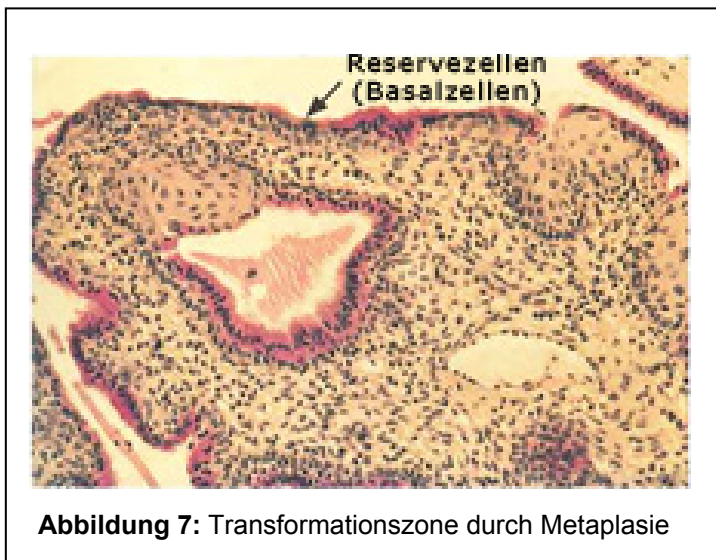
1.4. BENIGNE VERÄNDERUNGEN DER CERVIX UTERI

Das gesunde Portioepithel färbt sich aufgrund seiner Glykogenreichhaltigkeit mit Lugolscher Lösung braunrot (Schillersche Jodprobe), während sich Orte mit veränderter Mukosa nicht anfärben lassen und somit verhornt oder karzinomverdächtig sind (jodnegative Stellen) (7). Dieser Test sollte eigentlich bei jeder gynäkologischen Untersuchung gemacht werden, da er schnell und relativ zuverlässig eine Aussage über das Portioepithel gibt.

Die Grenzlinie zwischen der Ektocervix und der Endocervix muss nicht genau mit dem äußeren Muttermund übereinstimmen. Im Falle, dass das endocervikale Mukosaepithel auf der vaginalen Portiooberfläche vorhanden und somit bei einer Kolposkopie sichtbar ist, spricht man von einer Ektopie oder Pseudoerosion. Diese Verlagerung der Endocervikalmukosa entwickelt sich in der Pubertät durch Hormoneinflüsse und bildet sich nach der Menopause wieder zurück (8). Die betroffenen Stellen erscheinen röter und können leicht mit Schleimhauterosionen verwechselt werden (7). Das ektopie, weniger widerstandsfähige Epithel wird durch

ständige Beanspruchung, wie etwa den sauren pH- Wert der Vagina, mechanische Reizungen oder Entzündungen häufiger regeneriert.

Als Folge daraus entsteht aus der ektopen endocervikalen Mukosa sich rasch regenerierendes Plattenepithel, um den ständigen Belastungen standhalten zu können. Dabei kommt es zunächst zu einer Basalzellhyperplasie und in weiterer Folge bildet sich ein mehrschichtiges Epithel, welches immer mehr zu einem Plattenepithel ausreift. Diese Veränderung kann einerseits dadurch erfolgen, dass das Plattenepithel das Drüsenepithel überwächst oder andererseits dadurch, dass sich aus den Reserve- oder Basalzellen neues Plattenepithel bildet. Dies nennt man eine Plattenepithelmetaplasie. Die Reservezellen liegen normalerweise unter dem Drüsenepithel der Cervix uteri und sind bipotent, das heißt sie können sich entweder in Zylinder- oder Plattenepithelzellen differenzieren (2). Diese Metaplasien kommen bei allen erwachsenen Frauen vor (2,8).



Die Plattenepithelmetaplasie ist an sich gesundheitlich unbedenklich, jedoch gilt es zu berücksichtigen, dass fast alle Cervixkarzinome von hier ihren Ausgang nehmen. Die Transformationszone zeigt aufgrund ihrer ständigen Umbauvorgänge starke Proliferation und daher wahrscheinlich erhöhte

Empfindlichkeit gegenüber Papillomaviren (2).

Möglicherweise sind die Reservezellen die Epithelzellen, die bei Infektion durch HP- Viren der Ausgangspunkt neoplastischer Veränderungen sind (2). Bei einer Entartung findet man in diesen Zellen fast immer auch Teile eines HP- Virusgenoms (9).

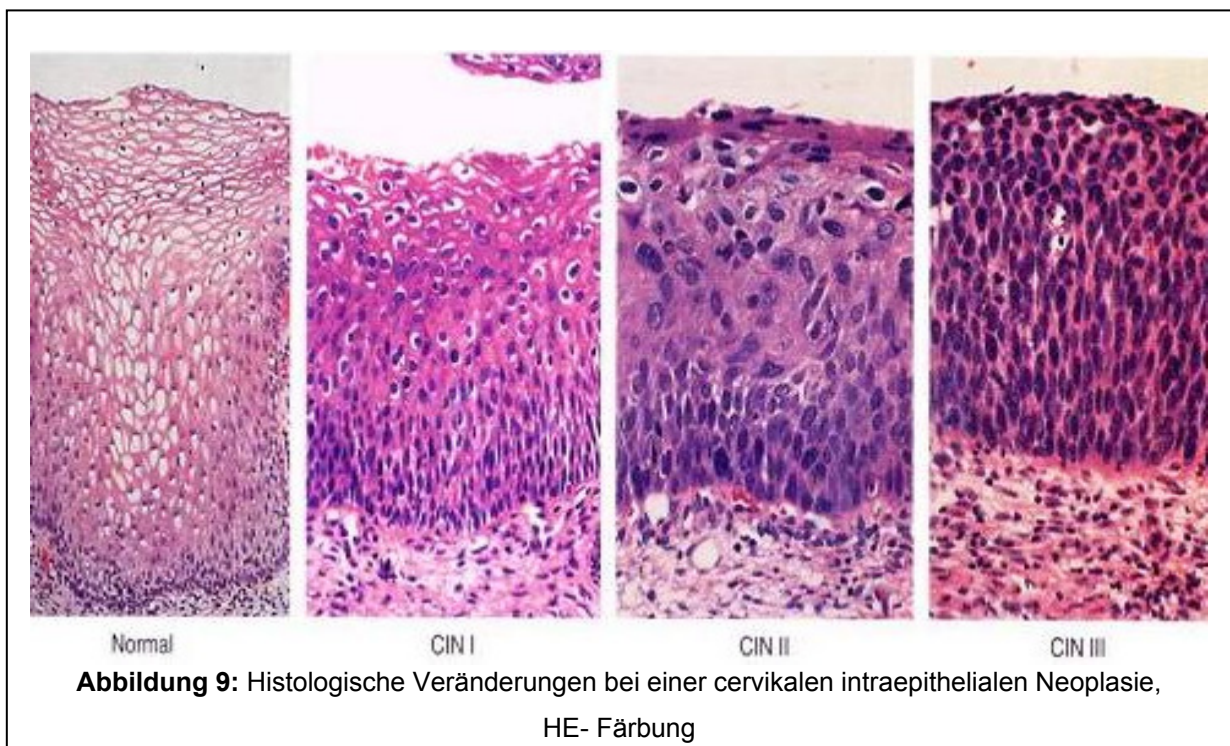
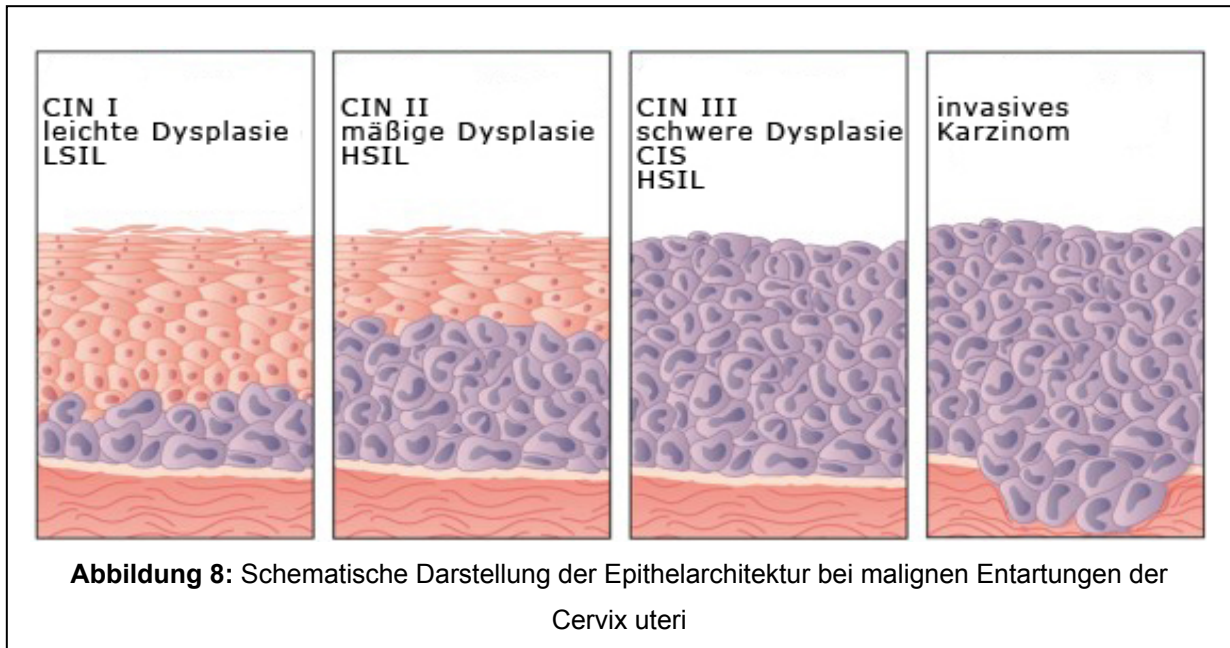
1.5. MALIGNEN VERÄNDERUNGEN DER CERVIX UTERI – CERVIKALE INTRAEPITHELIALE NEOPLASIE UND INVASIVES KARZINOM

Das Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri und die entsprechenden Präkanzerosen gelten heute als eine viral beeinflusste Kanzerisierung. Durch

überwiegend HPV- assoziierte dysplastische Epithelveränderungen kann ein invasives Karzinom entstehen. Die vorangehenden Dysplasien werden in drei Stufen eingeteilt und weisen aufsteigende Schweregrade auf: cervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) I, II und III (8). Wie dabei der Name schon sagt, sind diese Entartungen noch im Epithel lokalisiert und durchbrechen nicht die Basalmembran.

Wie auch andere Dysplasien weist die cervikale intraepitheliale Neoplasie eine Kombination aus Architekturstörung und einer zellulären Atypie auf. Die Zellen zeigen eine verschobene Kern- Plasma- Relation zugunsten des Kerns, Hyperchromasie, vermehrte mitotische Aktivität und vermehrte Zelldichte.

Für die Stadieneinteilung der Dysplasie wird die Epithelhöhe gedrittelt. Bei einer CIN I (geringe Dysplasie) nimmt die Dysplasie nur das unterste Drittel des Epithels ein, bei einer CIN II (mäßiggradige Dysplasie) die beiden unteren Drittel und bei einer CIN III (schwere Dysplasie) reicht die Dysplasie über die gesamte Höhe (8).



Das histologische Bild einer CIN I zeigt Kernatypien in den Superfizialzellen der oberen zwei Drittel des Epithels, eine verstärkte Proliferation im unteren Drittel (die Basalzellen sind zwei- bis dreischichtig angeordnet) und eine geringe Zahl an Mitosen. Bei einer CIN II sieht man Kernatypien in der oberen Hälfte des Epithels und eine deutliche Verbreiterung der Basalschicht mit vermehrt atypischen Zell-

und Kernformen und Mitosen. Bei einer CIN III zeigen sich Atypien in allen Schichten des Epithels, wobei sich die Epithelschichten noch erahnen lassen, wohingegen bei einem CIS (Carcinoma in situ) das gesamte Epithel homogen verändert ist (2).

Histologisch unterscheidet man bei der CIN, so wie beim Cervixkarzinom eine Entartung aus dem Plattenepithel (verhornend oder nicht verhornend) oder dem Drüsenepithel, wobei erstere etwa 90% und letztere nur die restlichen 10% ausmachen (8). Die verhornende Dysplasie entsteht aus ursprünglichen Plattenepithelzellen, wohingegen die nicht verhornende Dysplasie aus metaplastischen Plattenepithelzellen entspringt und die weitaus häufigere Form ist (2). Das Adenokarzinom der Cervix uteri entwickelt sich aus seiner Präkanzerose, dem Adenocarcinoma in situ (ACIS) (8).

Man geht davon aus, dass Dysplasien in einem Teil der Fälle rückbildungsfähig sind. Je höhergradig allerdings eine CIN ist, desto geringer sind Regressionen und umso höher Progressionen (2).

Für den natürlichen Verlauf cervikaler Neoplasien, das heißt wenn keine Therapie durchgeführt wird, wurde in einer umfassenden Metaanalyse unter Berücksichtigung von mehr als 15.000 Krankengeschichten folgendes festgestellt:

Natürlicher Verlauf von cervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN)				
	Spontanregression	Persistenz	Progression zum Carcinoma in situ (CIS)	Progression zum invasiven Karzinom
Leichte Dysplasie (CIN I)	57%	32%	11%	1%
Mäßiggradige Dysplasie (CIN II)	43%	35%	22%	5%
Schwere Dysplasie (CIN III) und CIS	32%	56%		12%

Tabelle 1: Natürlicher Verlauf von cervikalen intraepithelialen Neoplasien

Hier sollte insonders darauf hingewiesen werden, dass eine cervikale intraepitheliale Neoplasie eine Präkanzerose ist und somit keine Metastasen setzt und durch einfache Exzision geheilt werden kann.

Indes kann es durch eine Zunahme der Zellzahl im atypischen Epithel schließlich zum Durchbrechen der Basalmembran und somit zur „frühen Stromainvasion“ kommen. Bei einer Oberflächenausdehnung von <7mm und einer vorhandenen Infiltration von bis zu 3mm spricht man vom Stadium Ia1 (frühe Stromainvasion), bei einer Infiltration von 3mm bis 5mm spricht man von einem Stadium Ia2

(Mikrokarzinom). Diese Unterscheidung ist insofern klinisch relevant, da man bei ersterem nicht von einem Lymphknotenbefall ausgeht, bei letzterem schon. Bis zu diesem Stadium zeigt keine der Entartungen Symptome und die beiden letztgenannten fallen unter den Begriff mikroinvasives oder präklinisches Karzinom, welches nur histologisch erkannt werden kann (2).

Zirka 500.000 Frauen erkranken weltweit jährlich an einem Cervixkarzinom, wovon 350.000 dieser Frauen daran sterben (2). Im Jahr 2007 waren es selbst in Österreich 354 Frauen, die an einem Cervixkarzinom erkrankt und 164 Frauen, die

daran gestorben sind (10).

Die Häufigkeitsverteilung des Cervixkarzinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten in den westlichen Industrienationen grundlegend gewandelt: Die Zahl der invasiven Karzinome ist zugunsten der In-situ-Karzinome der Cervix uteri stark zurückgegangen (9) und das Cervixkarzinom, das früher am häufigsten bei der geschlechtsreifen Frau auftrat, ist heute ein Karzinom der älteren Frau (das durchschnittliche Alter beträgt 52 Jahre). Diese Verschiebungen werden als Erfolg der Krebsvorsorge aufgefasst (2).

In Entwicklungsländern hingegen ist das Cervixkarzinom der häufigste bösartige Tumor der Frau. Diese Tatsache ist insofern erschreckend, da 80% aller Cervixkarzinome in eben diesen Ländern vorkommen (11). Die Mehrzahl der Frauen, die heute noch an einem invasiven Cervixkarzinom in fortgeschrittenem Stadium erkranken,

Übersicht über das Zervixkarzinom	
Häufigkeit	12/100 000 Frauen, CIN ca. vierfach höher (zunehmend)
Alter	26 % < 40 Jahre, 34 % > 60 Jahre; CIN I, II 28 Jahre, CIN III 35 Jahre; mikroinvasives Karzinom 40 Jahre, invasives Karzinom 55–60 Jahre
Ätiologie	v.a. HPV 16/18-Infektion, Risikofaktoren: Rauchen, wechselnde Sexualpartner, frühe Kohabitarche
Vorstufen	CIN III
Früherkennung	Zytologie und Kolposkopie, sehr hohe Sicherheit
Screening	führt zur Reduktion des invasiven Karzinoms
Histologie	86 % Plattenepithelkarzinom, 14 % Adenokarzinom
Prognosefaktoren	Stadium, Tumolvolumen, Zahl und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen, histologisch nachweisbarer Gefäßeinbruch
Symptome	im Frühstadium keine; später Fluor, Blutung; zuletzt Schmerzen
Stadieneinteilung	prätherapeutisch : FIGO, TNM gynäkologische Untersuchung, Ultraschall, Röntgen-Thorax, Zystoskopie
Ausbreitung	pelvine u. paraaortale Lymphknoten, Vagina, Parametrium
Therapie	<i>Stadium Ia1</i> : Konisation oder einfache Hysterektomie, <i>Stadium Ia2, Ib, II</i> : möglichst Radikal-Operation, <i>Stadium IIb, III, IV</i> : primäre kombinierte Strahlentherapie und Cisplatin-Chemotherapie
Rezidivlokalisierung	kleines Becken, Lymphknoten
5-Jahres-Überlebensrate	mittlere Überlebensrate 61 %, Stadium I 85 %, II 66 %, III 39 %, IV 11 %

Abbildung 10: Übersicht über das Cervixkarzinom

ist noch nie oder sehr lange nicht mehr bei einer gynäkologischen Untersuchung gewesen (2).

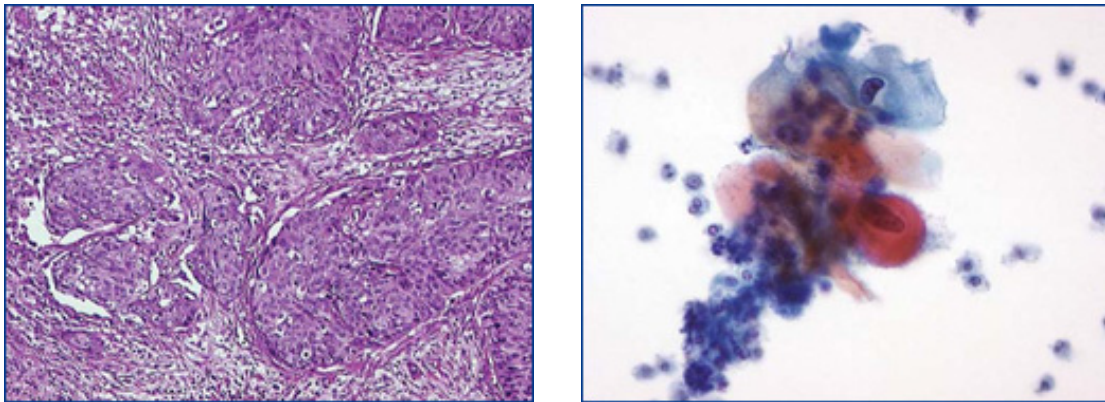


Abbildung 11: Histologie und Zytologie eines invasiven plattenepithelialen Cervixkarzinoms

Die durchschnittliche Progressionszeit von leichten Dysplasien zum Carcinoma in situ beträgt etwa fünf bis sieben Jahre, für mäßiggradige drei bis vier Jahre und für schwere etwa ein Jahr. Da es von einem CIS bis zu einem invasiven Karzinom noch einmal einige Jahre dauert, kann man von einer Gesamtprogressionszeit von etwa zehn bis 15 Jahren ausgehen. Diese Daten korrespondieren auch gut mit den Daten, die man über HPV- Infektionen weiß. HP- Virusinfektionen und dadurch entstandene leichtgradige Veränderungen werden am häufigsten zwischen dem 16. und dem 25. Lebensjahr beobachtet, mittel- und schwergradige dann zeitverschoben zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr und invasive Karzinome gehäuft ab dem 36. Lebensjahr (12).

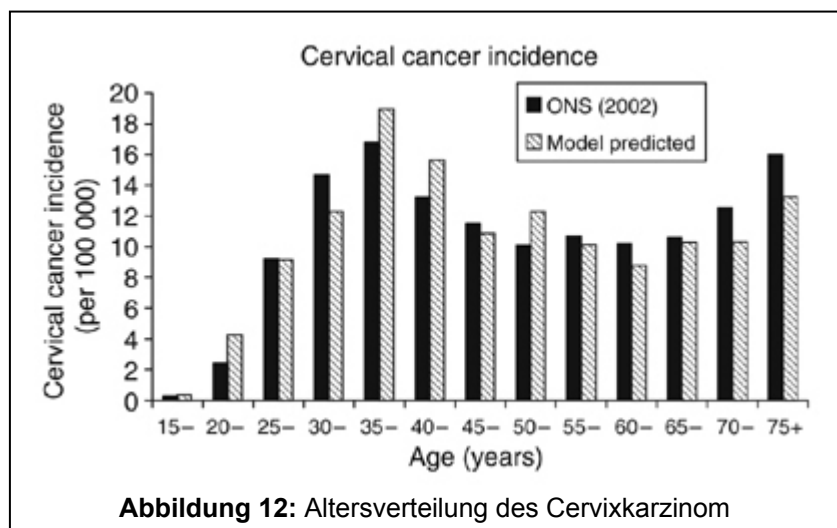
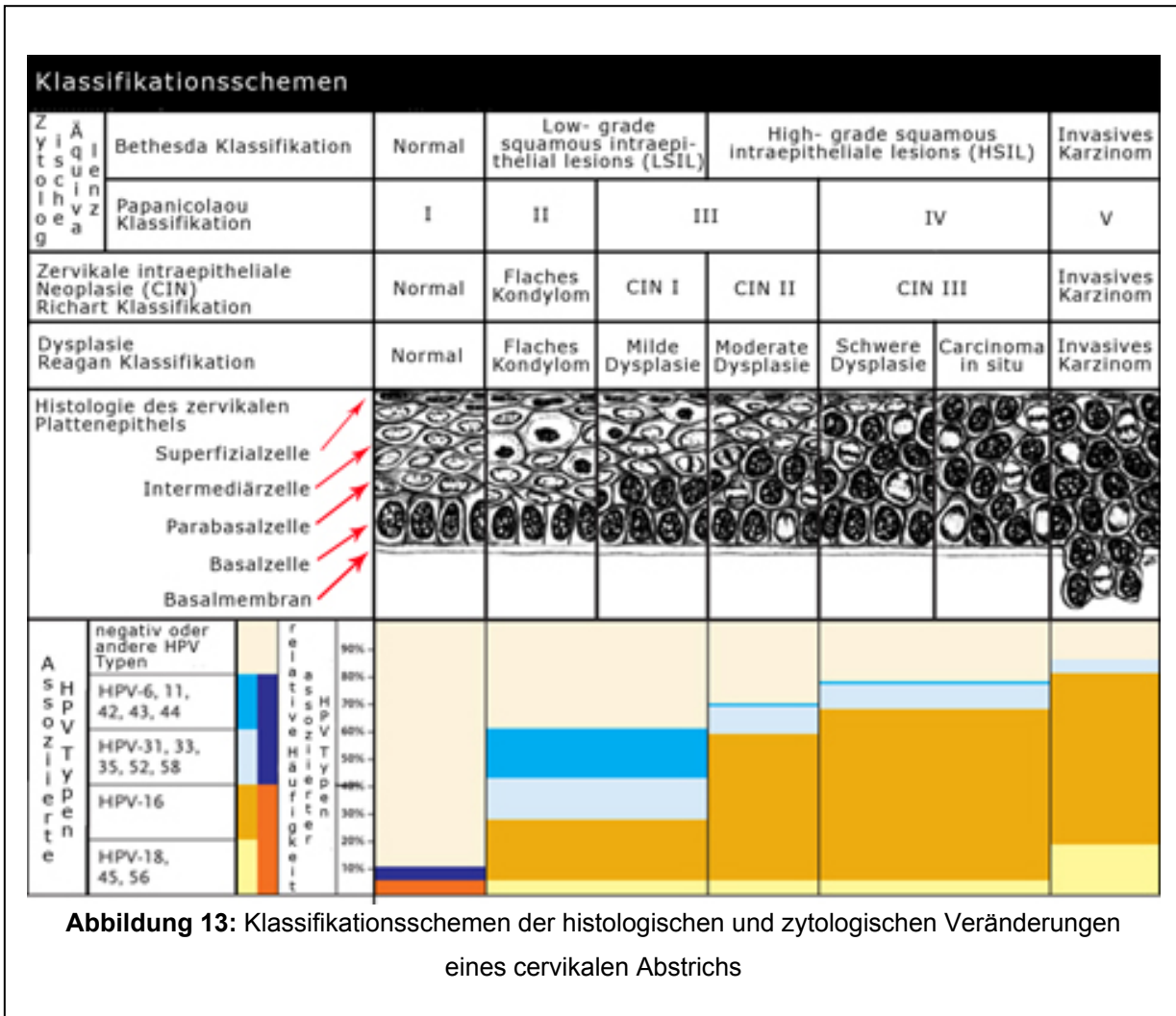


Abbildung 12: Altersverteilung des Cervixkarzinom

1.6. KLASSIFIKATIONEN VON VERÄNDERUNGEN DER CERVIX UTERI

Die heute noch in Europa übliche Klassifizierung der zytologischen Abstrichpräparate erfolgt nach Papanicolaou (Pap). Außer der Papanicolaou-Klassifikation gibt es noch andere Schemen, histologische beziehungsweise zytologische Veränderungen in einem Abstrich zu bewerten. Die folgende Abbildung und Tabelle sollen einen Einblick gewähren und Überblick verschaffen.



Münchener Klassifikation (Pap- Klassen)	Interpretation	WHO Klassifikation (Cervikale intraepitheliale Neoplasie)	Bethesda System (Squamous intraepithelial lesion)
I	normales Zellbild, altersentsprechend		
II	Abstriche mit gutartigen Veränderungen, degenerative oder reaktive Zellveränderungen, Plattenepithelmetaplasie, mit/ohne Keime und/oder mässig vielen Entzündungszellen. Endometriale Zellen ohne Atypien bei prämenopausalen Frauen		
IIV ¹	Abstriche ohne Zeichen von Dysplasie aber mit Zellveränderungen, die sich nicht definitiv einstufen lassen: Entzündung, Zelldegeneration	atypische Zellen, niedriggradig	ASC- US: Nicht eindeutig klassifizierbare plattenepitheliale Zellveränderungen
III	unklarer Befund: schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen, auffällige Drüsenzellen; Dysplasie, Carcinoma in situ oder (in seltenen Fällen) Malignom können nicht ausgeschlossen werden	atypische Plattenepithelzellen, höhergradig	ASC- H: Nicht eindeutig klassifizierbare plattenepitheliale Zellveränderungen, höhergradige Dysplasie nicht auszuschließen
		atypische glanduläre Zellen	AGC: Nicht eindeutig klassifizierbare glanduläre Zellveränderungen
IIID	Leichte bzw. mäßige Dysplasie	CIN I: geringgradige intraepitheliale Neoplasie (leichte Dysplasie)	LSIL: niedriggradige intraepitheliale Läsion
		CIN II: mäßiggradige intraepitheliale Neoplasie (mäßige Dysplasie)	HSIL: höhergradige intraepitheliale Läsion
IVa	schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ	CIN III: hochgradige intraepitheliale Neoplasie (schwere Dysplasie bzw. CIS)	
IVb	schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen		
V	invasives Karzinom		

Tabelle 2: Vergleich zytologischer (Münchener und Bethesda Klassifikation) und histologischer (WHO Klassifikation) Nomenklatur

¹ Pap IIV ist heute keine gebräuchliche Klassifikation mehr.

1.7. HPV – HUMANE PAPILLOMAVIREN

Die HPV- Infektion ist die häufigste sexuell übertragene Geschlechtskrankheit (STD – sexually transmitted disease) für beide Geschlechter und zirka 70% aller sexuell aktiven Frauen hat mindestens einmal im Leben eine solche (13).

HP- Viren alleine sind weltweit für etwa 5% aller Krebserkrankungen verantwortlich, das ist mehr als man jedem anderen Virus an Kanzerisierung zuordnen kann (14). Bei den meisten Karzinomen von Vulva, Vagina, Cervix uteri und Penis kann Papillomavirus- DNA im Wirtsgenom nachgewiesen werden (2).

Nach heutigem Wissensstand gibt es mehr als 100 verschiedenen HPV- Typen. Die Viren sind epitheliotrop. Somit infizieren sie in erster Linie Haut und Schleimhäute und verursachen charakteristische Epithelproliferationen im Bereich der Infektionsstellen. Diese Papillome gaben den Viren ihren Namen und können maligne entarten.

Die humanen Papillomaviren können in drei Gruppen eingeteilt werden:

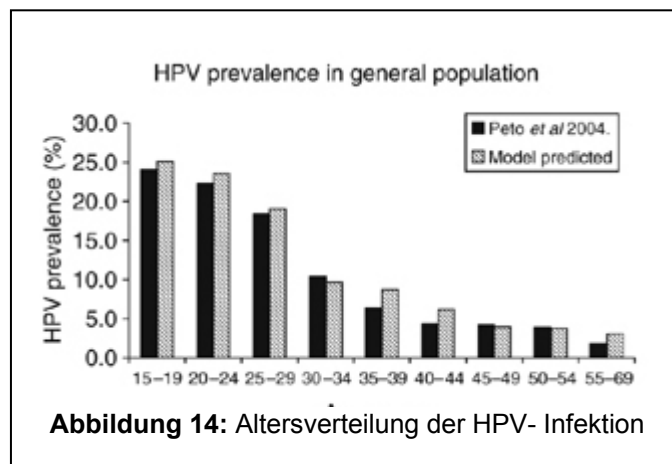
- mukokutane Gruppe
- Epidermodysplasia- verruciformis- Gruppe
- anogenitale Gruppe

Die anogenitale Gruppe umfasst etwa 40 HPV- Typen und kann erneut in drei Gruppen eingeteilt werden. Diese sind onkogene Risikogruppen für Karzinome im Anogenitalbereich:

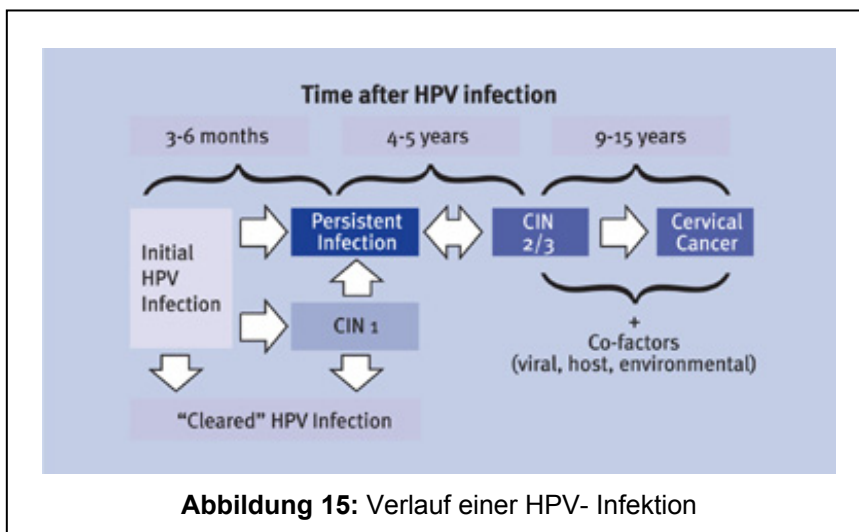
- HPV- Niedrigrisikotypen (low risk- Viren; lrHP- Viren): 6, 11, 42, 43, 44, 53
- HPV- Hochrisikotypen (high risk- Viren; hrHP- Viren): 16, 18, 45, 56, 58
- intermediäre Risikogruppe: Diese werden ebenfalls mit hohem Risiko assoziiert, jedoch weniger häufig in invasiven Cervixkarzinomen gefunden. Zu dieser Gruppe zählen die Virustypen 31, 33, 35, 39, 51, 52, 59, 68 (8).

Der hrHPV- Typ 16 allein findet sich in 55% aller Plattenepithelkarzinome und in 42% der Adenokarzinome und adenosquamösen Karzinome der Cervix uteri. Mit einer Häufigkeit von 12% beziehungsweise 37% kommt direkt danach der hrHPV- Typ 18 an zweiter Stelle. Somit sind allein diese beiden Typen in über 70% der Cervixkarzinome zu finden. Hingegen finden sich die lrHPV- Typen 6 und 11 in nur 0,07% aller Cervixkarzinome. Generell kann man allerdings sagen, dass jedes Cervixkarzinom HPV- assoziiert ist (15).

Infektionen mit HP- Viren haben eine Inkubationszeit von wenigen Wochen bis mehreren Monaten. Die Transformationszone ist als Infektionsort ideal, da der Prädilektionsort für die Infektion proliferatives aktives Epithel ist (8). Die Viren werden durch Geschlechtsverkehr übertragen. Da sie sich ebenso auf dem Skrotum finden, schützen auch Kondome nicht vor einer Infektion. Als wichtigsten Risikofaktor für die HPV- Infektion ergibt sich somit Promiskuität, was sich auch in der Altersverteilung niederschlägt. Der Häufigkeitsgipfel für HPV- Infektionen liegt zwischen dem 15. und dem 25. Lebensjahr.

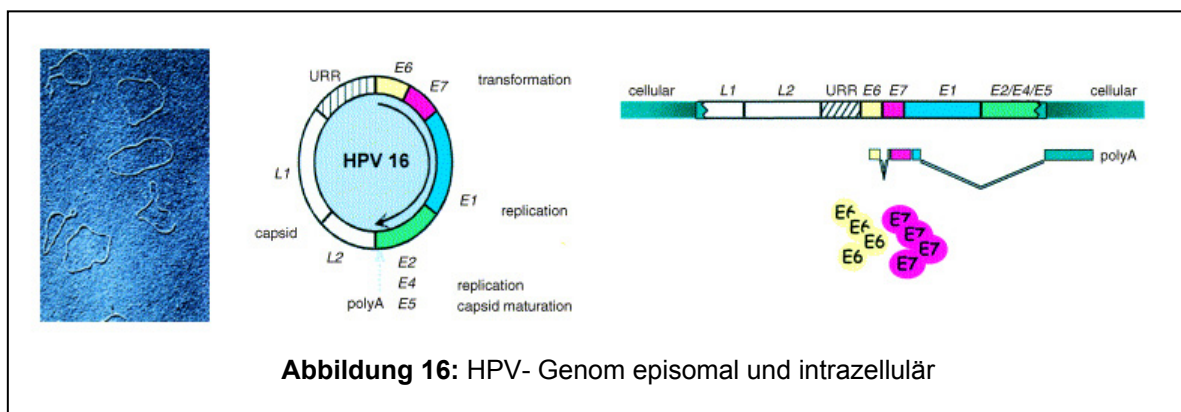


HPV infizieren die Basalzellen des Epithels und können dort für lange Zeit latent persistieren (16). Bei etwa 80% der Infizierten kommt es nach ein bis zwei Jahren zu einer Spontanregression der Infektion. Bei den übrigen 20% besteht die Infektion fort (17). Bei dieser Viruspersistenz kann kontinuierlich HPV- DNA im Epithel des Genitaltrakts nachgewiesen werden. Nur wenn diese persistierende,



deregulierte Infektion besteht, erhöht sich für die Frau das Risiko, eine CIN beziehungsweise in deren Folge ein invasives Cervixkarzinom zu entwickeln (8).

HP- Viren sind kleine, doppelsträngige DNA- Viren (13) aus der Gruppe der Papovaviren (8). Der direkte Nachweis der Viren im Plattenepithel der Portiooberfläche ist kein Beweis für eine virusassoziierte Dysplasie, da die virusbefallenen Zellen zugrunde gehen (2). Die Viruspartikel befallen das Plattenepithel und vermehren sich intrazellulär (8). Während der persistierenden Infektion liegt die Virus- DNA episomal und frei in der Wirtszelle vor (2). Für eine Kanzerisierung muss das Virusgenom in das Genom der Wirtszelle integriert werden, ohne das diese Zelle dabei stirbt. Daher ist für die Entartung eine Infektion der teilungsfähigen Basalzellen notwendig. In high- grade- Läsionen (CIN II, CIN III) ist das Virus bereits im Genom integriert (8).



Nach dem ersten Kontakt der Virionen mit Basalzellen oder unreifen metaplastischen Plattenepithelzellen kann es entweder zu einer nichtproduktiven oder zu einer produktiven Infektion kommen:

- Nichtproduktive Infektion: Dabei verbleibt die HPV- DNA als episomale Form im Kern der infizierten Zellen.
- Produktive Infektion: Dabei wird die Virussynthese von der zellulären DNA-Synthese abgekoppelt. Die charakteristischen zytopathogenen Effekte der HPV- Infektion wie Koilozyten (Ballonzellen) und Dyskeratosen (Keratinisierung der Zellen) mit dem typischen Bild einer LSIL (flaches Kondylom/CIN I) entstehen dadurch, dass große Mengen an Virus- DNA und Proteinen in den Intermediär- und Superficialzellen des Epithels vermehrt werden (8).

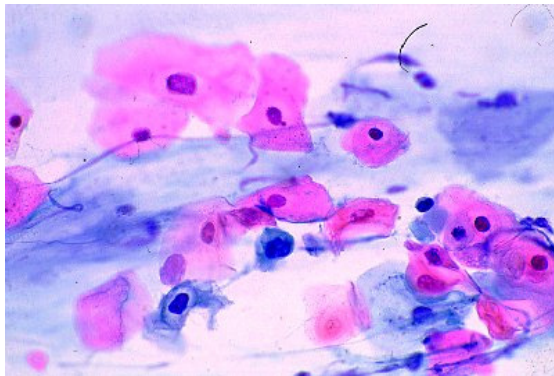
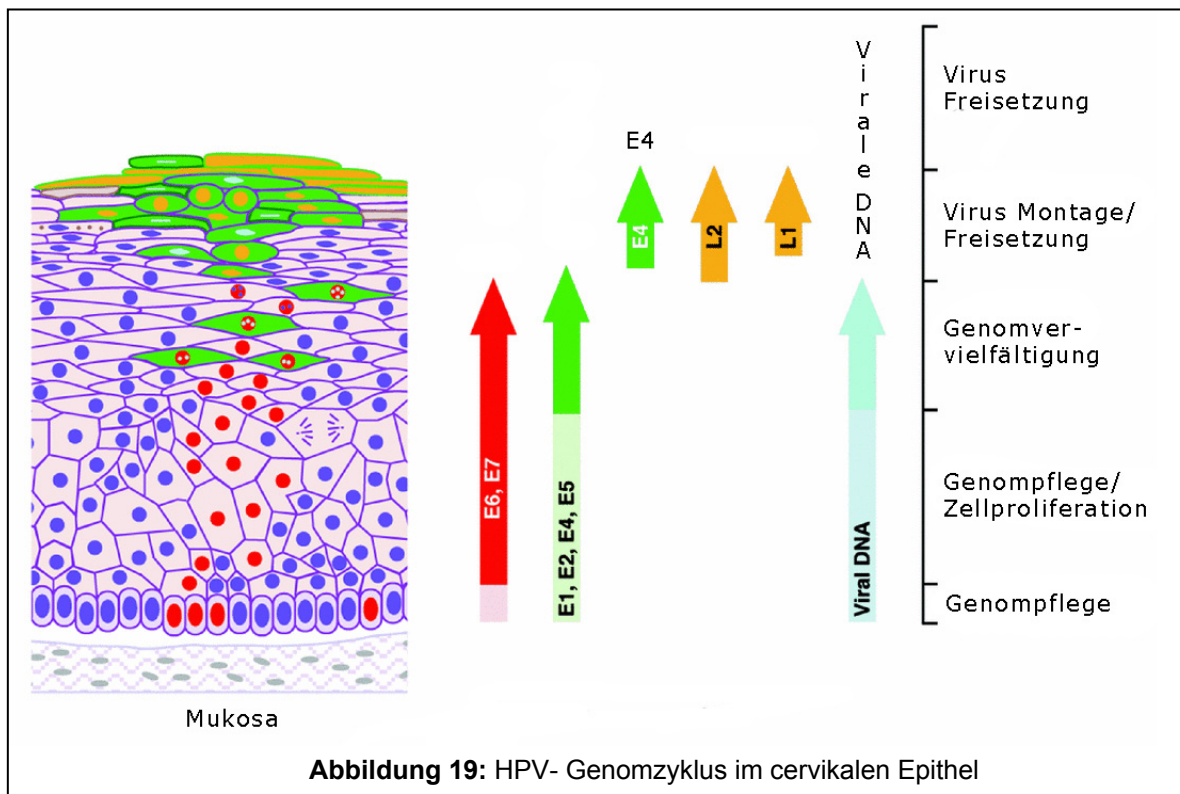


Abbildung 17: *Koilozyten:* Intermediärzellen mit pyknotischen Kernen und perinukleärer Vakuole, Keratohyalin granula im Zytoplasma einzelner Superficialzellen. *Dyskeratozyten:* orangeophile Intermediärzellen mit degenerativ veränderten Kernen, leichte Anisonukleose und Kernpolymorphie der Plattenepithelien. LSIL

Während der Entwicklung einer CIN III beziehungsweise eines invasiven Karzinoms kommt es zur Integration der HPV- DNA in die chromosomale DNA der Wirtszelle. Somit entsteht das histologische Bild einer echten Präkanzerose. Das Epithel mit sogenannter latenter Virusinfektion hingegen zeigt keine histomorphologischen Veränderungen (8).

Bei dieser Entwicklung und Persistenz spielen nicht nur der Virusstamm und dessen Pathogenität eine Rolle, sondern auch die jeweilige immunologische Lage der Frau (8). Die meisten HPV- Infektionen sind asymptomatisch und 90% der Infektionen sistieren nach etwa zwei Jahren wieder, vor allem in der jüngeren Population (13,18).

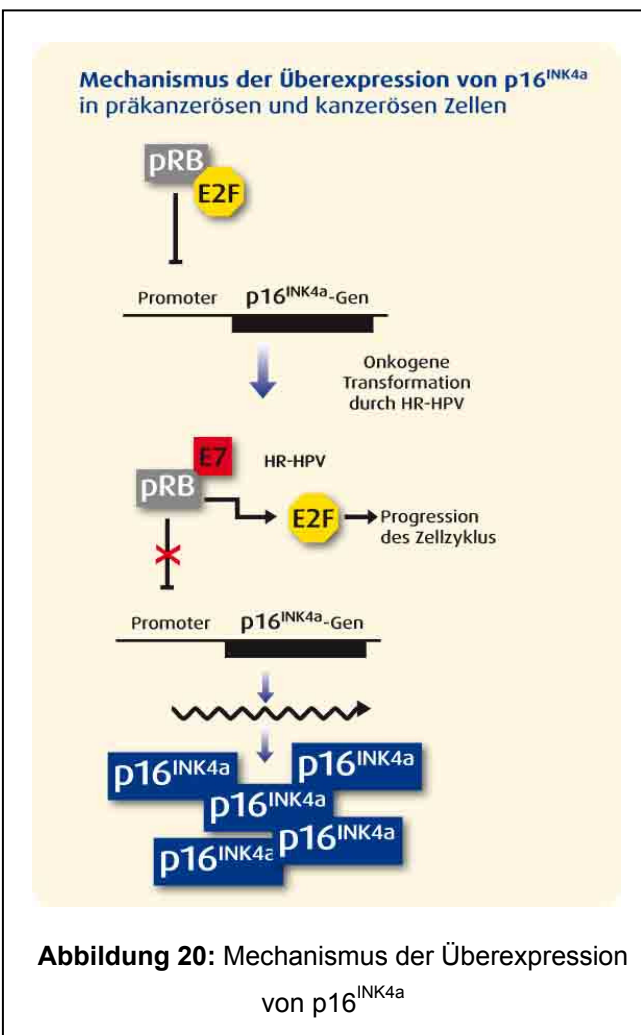
die Parabasalzellen normalerweise den Zellzyklus und initiieren den Prozess der terminalen Differenzierung um die durch das Epithel vorgesehene Schutzbarriere zu bilden. In HPV- infizierten Zellen ist jedoch die Hemmung der Zellzyklus-Progression verloren und die normale terminale Differenzierung findet nicht statt (20). HP- Viren replizieren vorwiegend in superfiziellen Zellen, während in den teilungsaktiven Basal- beziehungsweise Parabasalzellen keine Expression viraler Onkogene stattfindet. Aufgrund der starken Virusvermehrung kommt es zum Anschwellen der Zellen mit Hohlräumen im Zytoplasma (Koilozyten). In Folge des weiteren Verlusts von zellulären Kontrollmechanismen kommt es jedoch auch zur Expression von viralen Onkogene in den epithelialen Stammzellen im Stratum basale beziehungsweise parabasale. Ursprünglich ist es die Aufgabe der Onkoproteine E6 und E7 die Virusreplikation in den ausdifferenzierten Superfizialzellen, in welchen sonst keine DNA- Replikation mehr statt findet, zu ermöglichen. Werden E6 und E7 nun in aktiven Zellen exprimiert, die selbst noch ihr Genom replizieren, entsteht eine hohe chromosomale Instabilität in den epithelialen Zellen, was somit den ersten Schritt zur malignen Transformation darstellt. Aus diesen Zellen entwickeln sich im weiteren Verlauf immer höhergradigere dysplastische Läsionen bis hin zum Karzinom (21).



1.8. P16^{INK4a}

Es gibt Unterschiede zwischen den Proteinen E6 und E7 von high risk- und low-risk HPV-Typen, aber diese sind oft eher quantitativer als qualitativer Natur (19). Die beiden Proteine werden in HPV- assoziierten Krebszellen kontinuierlich exprimiert, was essentiell ist, um die maligne Transformation zu starten und voranzutreiben. Durch Mutationen im Zellgenom tieferer Epithelschichten wird darum die Transkription von E6 und E7 nicht mehr unterbunden (2).

Die onkogene Aktivität der viralen Genprodukte baut auf ihrer Interaktion mit spezifischen zellulären Proteinen auf. Das E6 Onkoprotein zum Beispiel initiiert den zu frühen Abbau des Tumor- Suppressor- Gens p53 („Wächter des Genoms“) (22). Dadurch wird dessen Fähigkeit ausgeschaltet, Zellen mit geschädigter DNA in die Apoptose zu führen oder deren Wachstum zu stoppen und somit die Entstehung von Mutationen begünstigt. Außerdem übt E6 einen antiapoptotischen Effekt auf die Zelle aus, indem es das Protein Bak degradiert und die Telomerase



aktiviert (8).

Ähnliches macht das E7 Onkoprotein. E7 reagiert mit verschiedenen Proteinen, die den Zellzyklus beeinflussen, wie beispielsweise pRB (phosphoryliertes Retinoblastomgen), Zyklinen, p21 und p27 (8). Somit wirken sowohl E6, als auch E7 als Protoonkogene und stimulieren die Zellteilung der mutierten Epithelzellen (2).

E7 bindet insbesondere an das Tumor- Suppressor- Protein pRB und begünstigt somit das Lösen des dort gebundenen Transkriptionsfaktors E2F aus seinem Komplex mit dem aktiven, hypophosphorylierten RB. Als

Konsequenz startet die Transkription pRB- regulierter Gene und dadurch wird das

Fortschreiten der G1/S- Phase des Zellzyklus gefördert. E7 inaktiviert RB entweder durch Mutation oder Deletion im Genom oder durch vermehrte Phosphorylierung durch Überexpression der Zyklin- abhängigen- Kinasen CDK4 und CDK6. Letzteres ist ein häufiger onkogener Mechanismus in verschiedenen malignen Tumoren.

In normalen Zellen ist die Aktivität von CDK4 und CDK6 streng durch verschiedene Zyklin- abhängige- Kinase- Inhibitoren, wie beispielsweise p16^{INK4a} reguliert. p16^{INK4a} ist in vielen Karzinomen durch Mutationen, Deletionen oder Hypermethylierungen inaktiviert, was in einer verminderten oder fehlenden Expression des p16^{INK4a}- Genproduktes resultiert. Dies führt zu einer erhöhten Tätigkeit von CDK4 und CDK6 und auf diese Weise zu einer zu frühen Phosphorylierung und damit Inaktivierung von pRB. Bei einer Inaktivierung des pRB auf Nukleinsäure- oder Proteinebene sind die betroffenen Zellen anschließend von wachstumshemmenden Stimuli, mediert durch den Zyklin- abhängigen- Kinase- Inhibitor p16^{INK4a}, befreit. Solche Zellen vermehren sich auch in Anwesenheit von sehr hohen p16^{INK4a}- Spiegeln. Da die p16^{INK4a}- Expression einer negativen Feedback- Kontrolle durch pRB unterliegt, sollte die reduzierte oder fehlende pRB- Funktion in den betroffenen Zellen durch erhöhte p16^{INK4a}- Spiegel resultieren. Zusammengenommen deuten diese Daten darauf hin, dass die Inaktivierung von pRB durch HPV- E7 eine vermehrte Expression von p16^{INK4a} nach sich zieht, welches somit einen spezifischen und sensitiven Biomarker für Zellen mit aktiver Expression von HPV- Onkogenen repräsentieren könnte. Allerdings berichteten einige Wissenschaftler über eine verminderte Expression von p16^{INK4a} in Karzinomzellen der Cervix uteri verglichen mit normalem cervikalen Epithel, während andere die erwartete Überexpression von p16^{INK4a} in HPV- veränderten Zellen, Cervixkarzinomen als auch in präkanzerösen Vorstufen beobachteten (22).

1.9. HPV IMPFUNG

Derzeit gibt es auf dem Markt zwei Impfstoffe zum Schutz vor einer Infektion mit humanen Papillomaviren. Cervarix® ist ein bivalenter Impfstoff der Firma GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium und schützt gegen die hrHPV- Typen 16 und 18. Gardasil® indessen ist ein quadrivalenter Impfstoff, hergestellt

von der Firma Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA und verhindert zusätzlich eine Infektion mit den lrHPV- Typen 6 und 11.

Die Impfung sollte, wenn möglich, vor dem ersten Geschlechtsverkehr verabreicht werden und bietet nach derzeitigem Wissensstand lebenslange Immunität.

Neueste Studien in England ergaben, dass durch die Impfung gegen die hrHPV- Typen 16 und 18 zwischen 78% und 82% der invasiven Cervixkarzinome vermieden werden könnten (23).

1.10. EINSATZ VON BIOMARKERN

Mit der HPV- Hybridisierung (Hybrid- capture- Methode) steht seit einigen Jahren erstmals ein ausreichend empfindliches Verfahren zur Verfügung mit dem es bei noch vertretbaren Kosten möglich ist, bei einer Patientin mittels eines einfachen Abstriches festzustellen, ob es sich um eine Infektion mit einem lrHP- Virus oder einem hrHP- Virus handelt. Allerdings wird dieser Test nur empfohlen, wenn sich aus dem Befund diagnostische oder therapeutische Konsequenzen ergeben (wie etwa wiederholter Nachweis von leichten Dysplasien) (12). Die Sensitivität des HPV- Tests ist höher als die des Pap- Tests, das heißt, dass damit mehr Erkrankungen nachgewiesen werden. Allerdings ist die Spezifität für die Erkrankung gering: Aufgrund der hohen allgemeinen HPV-Infektionsrate (insbesondere bei jüngeren Frauen beträgt sie bis zu 25%) kommt es zu vielen falsch- positiven Ergebnissen, ohne das eine Erkrankung zugrunde liegt (1). Das heißt es gibt viele ‚Patientinnen‘, die dann zwar hrHPV- positiv, jedoch klinisch und zytologisch völlig unauffällig sind (12). Damit stellt sich eine wesentliche Einschränkung des klinischen Nutzens solcher Tests zum Nachweis von Hochrisiko- HPV- Typen für die allgemeine Früherkennung dar (1).

Angesichts der eingeschränkten Sensitivität oder Spezifität der heute geläufigen Screening- Methoden werden zunehmend Verfahren beziehungsweise Biomarker gesucht, die sowohl in Qualität, als auch in deren Aussage (progrediente, persistierende oder regrediente Läsion?) besser als die bisherigen Methoden sind.

Die folgende Tabelle zeigt die derzeitigen Möglichkeiten der HPV-Screeningdiagnostik:

Biomarker beim Cervixkarzinom			
Marker	Prinzip	Testformat	Anwendungsgebiet
HPV- Detektion	Nachweis von high risk-HPV- Infektionen	PCR, Hybridcapture	Unklare Abstriche, Ausschluss einer Gefährdung bei negativem Ergebnis
In- situ- HPV- Detektion	HPV- Nachweis auf Abstrichpräparaten	In- situ- PCR oder In- situ- Hybridisierung	Kombinierte Beurteilung von Zytologie und HPV- Status
Ki-67/MIB1	Unspezifischer Nachweis proliferierender Zellen	Immunhistochemie	Proliferationsmarker
MCM5	Unspezifischer Nachweis proliferierender Zellen	Immunhistochemie	Proliferationsmarker
Telomerase	Nachweis der Telomeraseaktivierung in Läsionen	RT- PCR, Enzymaktivität	Proliferationsmarker, Dysplasiemarker?
p16^{INK4a}	Marker für aktivierte E7- Onkogenexpression	Immunhistochemie, direkter Antigennachweis	Dysplasiemarker
E2- Verlust	Einfachster Integrationsnachweis, sehr anfälliger Test	PCR, RT- PCR	Evtl. Screening auf Integration
Genomische HPV- Integration	Hochspezifische, sehr aufwändige Verfahren zur Detektion integrierter HPV- DNA	PCR, Ligation, teilweise Klonierung, Sequenzierung	Identifikation von fortgeschrittenen Läsionen mit Progressionstendenz
APOT	Nachweis von integrierten Fusionstranskripten, sehr spezifisch, einfacher durchführbar als genomische Integrationsdetektion	RT- PCR, Hybridisierung	Identifikation von fortgeschrittenen Läsionen mit Progressionstendenz, Nachsorgeparameter

Tabelle 3: Biomarker beim Cervixkarzinom

1.11. KI-67

Das Ki-67 Protein ist ein Protein des Nukleus und Nukleolus, welches eng mit somatischer Zellproliferation assoziiert ist, da es ausschließlich in proliferierenden Zellen vorkommt. Durch die Entdeckung von Antikörpern gegen das menschliche Ki-67 Protein wurde der Weg für die immunhistochemische Beurteilung vor allem der Zellproliferation in neoplastischem menschlichem Gewebe geebnet.

Die primäre Struktur des Proteins zeigt potentielle Phosphorylierungsmöglichkeiten für eine Reihe von essentiellen Kinasen und verschiedene Domänen, die in einer Vielzahl von Zellzyklus- regulierenden Proteinen Funktionen haben. Die eigentliche Position und Funktion von Ki-67 im Zellzyklus ist jedoch ungeklärt (24). Ki-67 ist ein unspezifischer, jedoch bekannter und zuverlässiger Marker für das Wachstum einer Zellpopulation. Somit hat es einen diagnostischen und prognostischen Wert als Marker bei verschiedenen

Malignitäten. Verschiedene Cervixkarzinomstudien berichten allerdings über widersprüchliche Ergebnisse, nämlich über bessere, schlechtere und indifferente Ergebnisse mit zusätzlicher Ki-67- Färbung (25).

1.12. KREBSENTSTEHUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT

Eine Schwangerschaft stellt für den gesamten weiblichen Organismus eine besondere Situation dar. Da sich durch die Rekombination des Genmaterials der Frau mit dem des Mannes während der Gravidität fremdes Genom im Körper der Frau befindet, wird ihr Immunsystem entsprechend angepasst. Ansonsten könnte es zu einer Abstoßungsreaktion kommen. Somit kommt es während einer Schwangerschaft immer wieder zum Auftreten einer CIN beziehungsweise kann eine bereits vorhandene fortschreiten.

Maligne Entartungen kommen in der Schwangerschaft nicht häufiger vor als bei nicht schwangeren Frauen der gleichen Altersgruppe (26). Da jedoch die Krebsinzidenz allgemein mit dem Alter steigt und aufgrund der derzeit zu beobachtenden Tendenz zur Verschiebung von Schwangerschaften in das dritte und vierte Lebensjahrzehnt, ist eine Zunahme von Karzinomdiagnosen während der Schwangerschaft und Stillzeit zu beobachten (12). Einerseits können durch die Vorsorgeuntersuchungen, die in den Mutterschaftsrichtlinien festgehalten sind, Malignome früher entdeckt werden als es sonst möglich gewesen wäre (zum Beispiel Ovarialtumore), andererseits führen die physiologischen Veränderungen während einer Gravidität oft auch zu Interpretationsschwierigkeiten und unklaren Befunden (zum Beispiel Mammakarzinom) (26). Beispielsweise kann eine CIN oder ein beginnendes Karzinom während der Gravidität leicht mit einer hyperplastischen Schwangerschaftsektopie oder einem drohenden Abortus verwechselt werden (2). Außerdem kommt es durch die Schwangerschaftsveränderungen oft zu einer falsch positiven Diagnose von morphologischen Alterationen an der Cervix uteri. Es zeigte sich, dass weder Zytologie, Histologie, Kolposkopie, noch hrHPV- Typisierung eine verlässliche Aussage über den Verlauf einer Veränderung nach der Entbindung treffen können (27).

Etwa 1% aller Cervixkarzinome treten während einer Schwangerschaft auf (2) und 2% bis 7% aller Schwangeren haben einen abnormalen Pap- Test. Cervikale Neoplasien (einschließlich Carcinomata in situ und invasiven Karzinomen)

erschweren etwa 1,5 bis zwölf von 100.000 Schwangerschaften (das sind zwischen 0,0015% und 0,012%) (3). Die Inzidenz des Cervixkarzinoms während der Schwangerschaft ist somit stark zurückgegangen. Betroffene schwangere Frauen sind meist deutlich jünger, haben mehr Schwangerschaften (multipara) und ein geringeres Tumorstadium als nicht schwangere Frauen mit Cervixkarzinom. Dies lässt sich vermutlich auf die Abnahme eines cervikalen Abstrichs im Rahmen der Schwangerschaftsuntersuchung zurückführen. Während man nach Ausschluss des invasiven Wachstums die präinvasiven Veränderungen der Cervix uteri (CIN) unter regelmäßiger sechs- bis achtwöchiger Kontrolle zumindest bis nach der Geburt konservativ behandeln kann, erfolgt bei einem invasiven Karzinom die Planung eines individuellen Therapieplans, der die Umstände der Mutter sowie des Kindes und die tumorspezifische Situation (wie Art, Ausdehnung, Stadium et cetera) berücksichtigt (12).

Inzidenz verschiedener Malignomtypen in der Schwangerschaft	
Malignomtyp	Inzidenz
Allgemeine Malignominzidenz	1 : 1000
Cervixkarzinom	1 : 1200 bis 1 : 2200
Mammakarzinom	1 : 3000
Malignes Melanom	1 : 5000
Kolorektalkarzinom	1 : 10.000
Maligne Ovarialtumoren	1 : 12.000 bis 1 : 25.000

Tabelle 4: Inzidenz verschiedener Malignomtypen in der Schwangerschaft

1.13. ARBEITSHYPOTHESE UND ZIELE DER ARBEIT

Aufgrund der anfangs geschilderten Situation soll mittels dieser Arbeit eine Verbesserung der Vorhersage eines suspekten oder abnormalen Pap- Abstriches während der Schwangerschaft erzielt werden.

Unsere Arbeitshypothese lautet wie folgt:

Durch die Untersuchung eines zytologischen Abstriches mit einem Immunoassay, der gleichzeitig die Proteine p16^{INK4a} und Ki-67 markiert und somit HPV- assoziierte Veränderungen der Cervix uteri zeigt, wird sich die konservative, nicht invasive Behandlung eines abnormalen Pap- Abstriches während einer Gravidität bestätigen.

Durch die Studie sollen folgende Fragen geklärt werden:

1. Welche Aussage in Bezug auf Regression, Progression oder Persistenz einer Läsion ergibt sich bei einer zusätzlichen Färbung mit dem CINtec® PLUS Kit eines abnormalen Pap- Abstriches während der Schwangerschaft?
2. Gibt es einen Unterschied zwischen HPV- assoziierten Veränderungen an der Cervix uteri und spontan aufgetreten?
3. Welche therapeutischen Konsequenzen resultieren aus den Ergebnissen?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. PATIENTINNEN

In der vorliegenden Kohortenstudie wurden an der Universitäts- Frauenklinik Graz retrospektiv klinische Daten von Patientinnen, welche im Rahmen ihrer Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung, von Schwangerschaftskomplikationen und/oder einer/s Interruptio/Abortus einen suspekten Pap- Abstrich hatten, ausgewertet. Die einzelnen Abstriche wurden während der Jahre 1998 und 2007 abgenommen und im Jahr 2010 nach Entfärbung neu mit CINtec® PLUS untersucht.

Die Auswertung umfasste ein Patientinnenkollektiv von 27 Frauen im Alter zwischen 19 und 45 Jahren (medianes Alter: 28,5 Jahre, arithmetisches Mittel: 28,75 Jahre). Eine Frau verkürzte ihre Schwangerschaftsdauer nachdrücklich durch die Entscheidung, eine Interruptio durchzuführen, ansonsten war die Schwangerschaftsdauer jeweils unauffällig. Die post partum Histologie wurde wie üblich vier bis sechs Wochen nach der Geburt/Interruptio durchgeführt.

2.2. PROBENAUFBEREITUNG UND -BEFUNDUNG

Im Rahmen der ersten Mutter- Kind- Passuntersuchung zu Beginn des zweiten Trimenons wurde bei jeder Patientin ein zytologischer Abstrich der Portiooberfläche und dem Cervikalkanal an der Universitäts- Frauenklinik Graz abgenommen. Die Zytologie/die Zytologin im Rahmen der Mutter- Kind- Passuntersuchung stellt hierbei eine Routineuntersuchung dar. Die Zellen wurden mittels Spatel und/oder Cervixbürste gewonnen. Eine Kolposkopie wurde generell nicht gemacht. Die Abstriche wurden anschließend mit Alkohol fixiert, nach Papanicolaou gefärbt und nach der in Österreich gültigen Pap- Nomenklatur bewertet. Dabei wurde bei einer Patientin auch die heute nicht mehr gebräuchliche Klassifikation Pap IIW verwendet, welche unsichere Befunde beschreibt, bei denen der Zytologe um Wiederholung des Abstriches bittet. Jede Probe wurde erst von einem/r Medizintechnischen Assistenten/in befundet, jeder abnormale oder unsichere Abstrich zusätzlich noch von zwei erfahrenen Zytopathologen/innen, bevor die endgültige Diagnose festgelegt wurde.

Danach wurden die Präparate an mtm laboratories Heidelberg² geschickt um dort die Färbung mit CINtec® PLUS der Firma mtm laboratories AG durchzuführen. „Das CINtec® PLUS Kit ist ein immunzytochemischer Assay für die gleichzeitige qualitative Bestimmung der p16^{INK4a}- und Ki-67-Proteine in zytologischen cervikalen Präparaten. ... Der gleichzeitige Nachweis beider Marker in derselben Zelle bietet eine einzigartige Kombination aus hoher Sensitivität und hoher Spezifität für die Identifizierung hochgradiger Gebärmutterhals-Erkrankungen ... (28).“

„Bei kombinierter Anwendung dient der gleichzeitige Nachweis von p16 UND Ki-67 in derselben Zelle als ein Indikator für eine Deregulation des Zellzyklus, welche in Zellen des Cervixepithels nachgewiesen werden können, in denen der onkogene Transformationsprozess durch HR-HPV begonnen hat. CINtec® PLUS liefert dabei objektive Kriterien für den Nachweis von Vorstufen des Cervixkarzinoms.

CINtec® PLUS kann sowohl auf konventionellen als auch auf Flüssigkeits-basierten Pap-Testverfahren eingesetzt werden. Bei der zytologischen Untersuchung werden Zellen, die gleichzeitig beide Markerproteine aufweisen, mit einem immunzytochemischen Verfahren positiv gefärbt:

- Eine Braunfärbung des Zytoplasmas zeigt eine p16 Überexpression an.
- Eine Rotfärbung des Zellkerns zeigt eine Expression des Ki-67 Proteins an (29).“

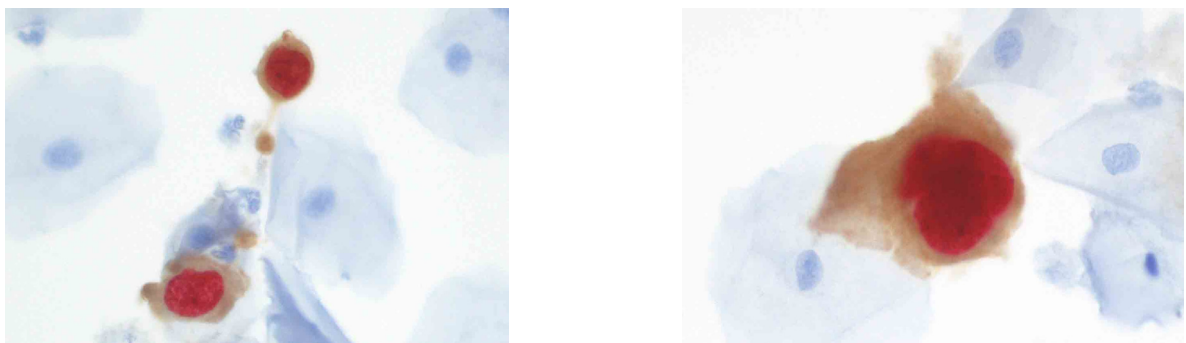


Abbildung 21: Färbung mit dem CINtec® PLUS Kit

² **mtm laboratories AG**
BioPark
Im Neuenheimer Feld 583
69120 Heidelberg
Deutschland

2.3. VERGLEICHSMATERIAL

Die Kontrolluntersuchung erfolgte vier bis sechs Wochen nach der Geburt. Die nachfolgende Prozedur wurde mit den betreuenden, niedergelassenen Gynäkologen/innen der Patientinnen besprochen, welche die Kontrollabstriche zur Befundung an die Klinik schickten. Außerdem fand eine Nachsorgeuntersuchungen jeweils sechs Monate und ein Jahr nach der Entbindung statt. Jede Patientin sollte, abhängig von der Lokalisation der Transformationszone, eine oder mehrere Biopsien und/oder Endocervikalurettagen haben. Die histologische Diagnose wurde nach dem CIN System (WHO- Nomenklatur) gestellt. Die Patientinnen, welche in der Histologie keine CIN aufwiesen, bekamen die Empfehlung für eine Kontrolluntersuchung in sechs Monaten.

Die beiden Befunde, nämlich jener zytologische aus der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung und der erste, postpartale Abstrich in Form einer histologischen Befundung, wurden verglichen und somit ergab sich die individuelle Diagnose der Regression, Persistenz oder Progression.

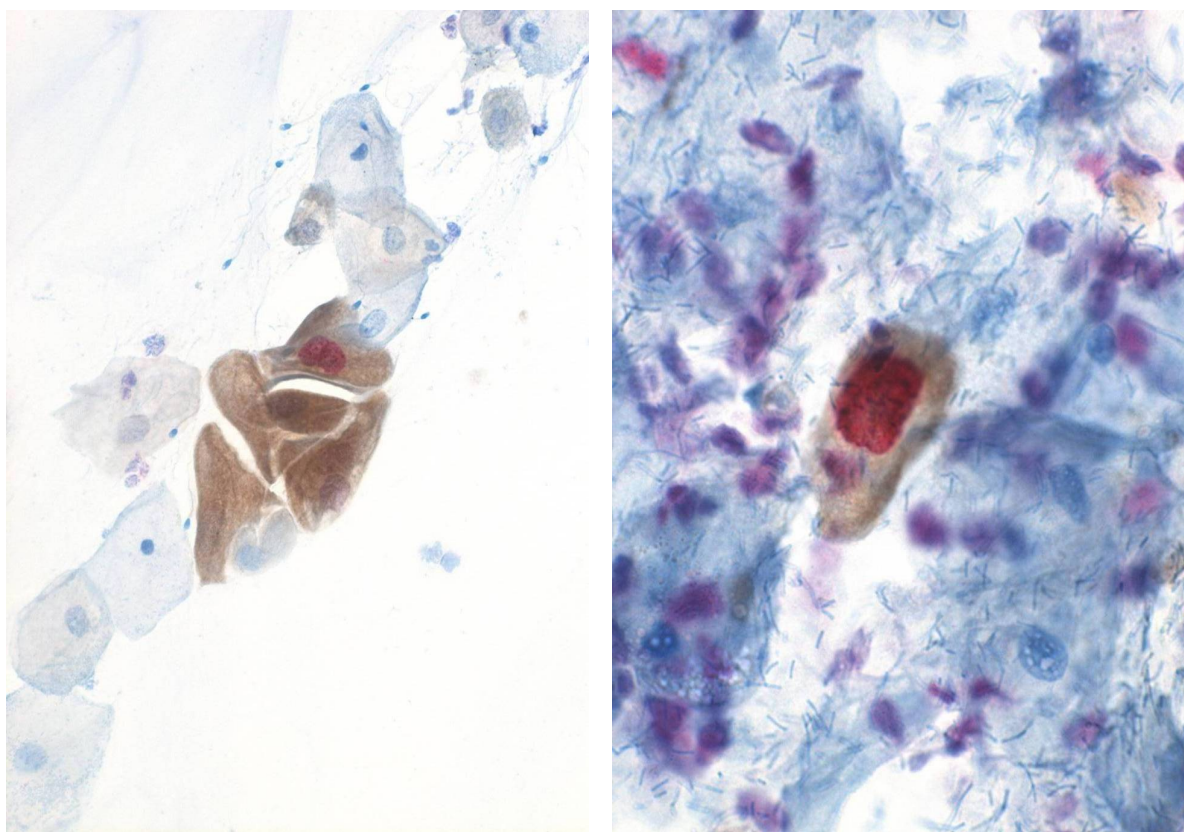
2.4. STATISTIK

Für die statistische Datenanalyse wurde Fishers exakter Test verwendet.

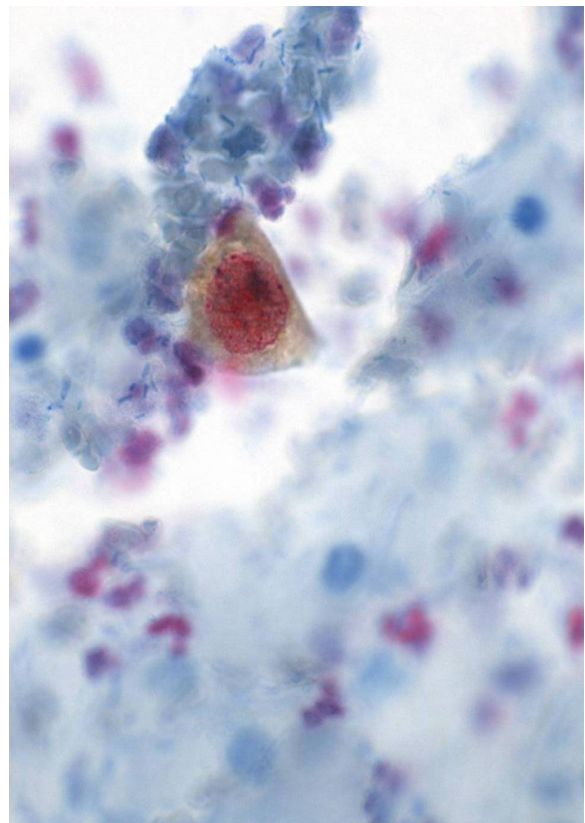
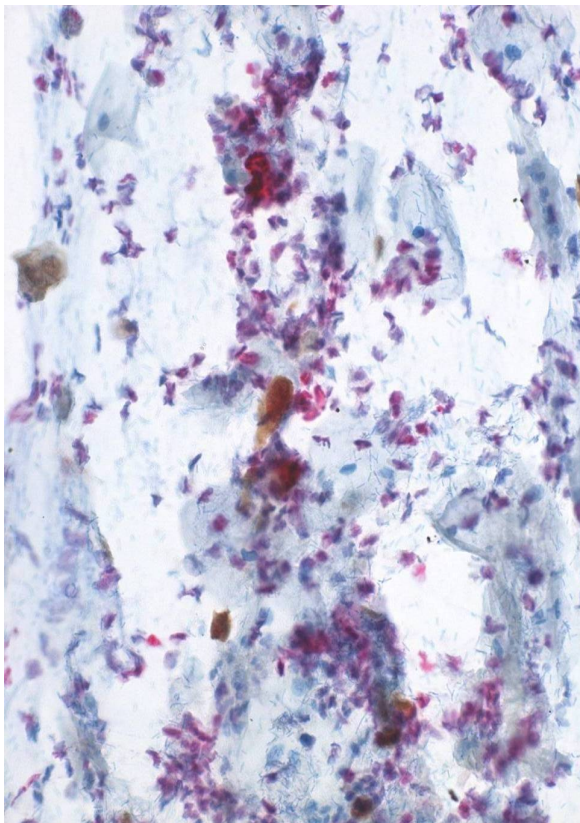
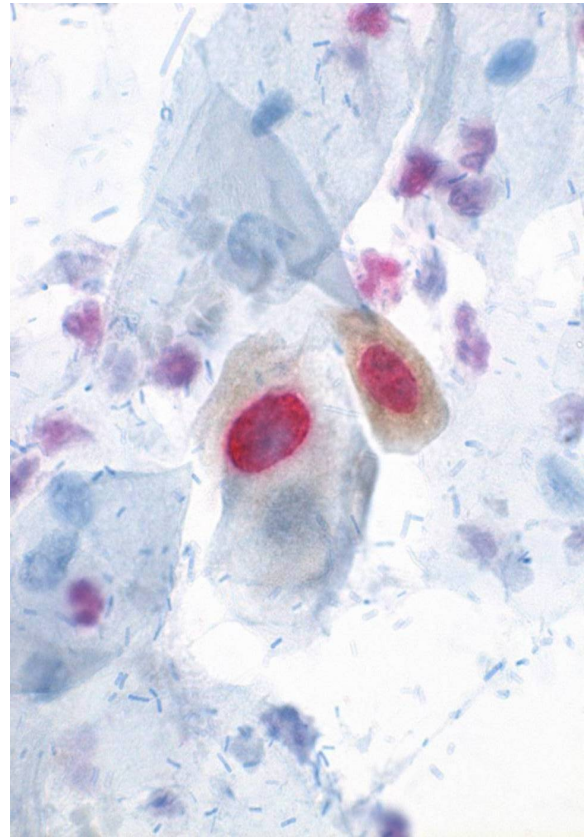
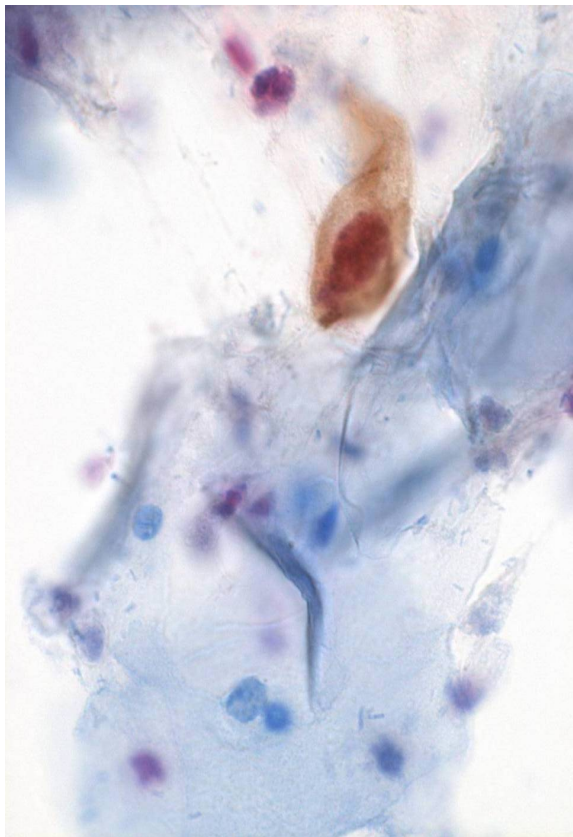
3. ERGEBNISSE

14 von 20 abnormalen Pap- Abstrichen während der Schwangerschaft zeigten ein positives p16^{INK4a} und Ki-67 dual- staining Zytologie- Resultat, während sechs Proben ein negatives aufwiesen. Sieben Proben mussten aus technischen Gründen ausgeschlossen werden.

Alle 14 p16^{INK4a} und Ki-67 positiv gefärbten Proben zeigten eine CIN in der post partum Histologie auf (drei CIN I, eine CIN I-II, eine CIN II, neun CIN III). Dagegen wiederum waren fünf der sechs negativ gefärbten Ergebnisse ebenfalls negativ für eine histologische Läsion post partum und auch während der Nachsorgekontrollen. Die übrige Patientin zeigte eine CIN I ($p > 0,0004$).



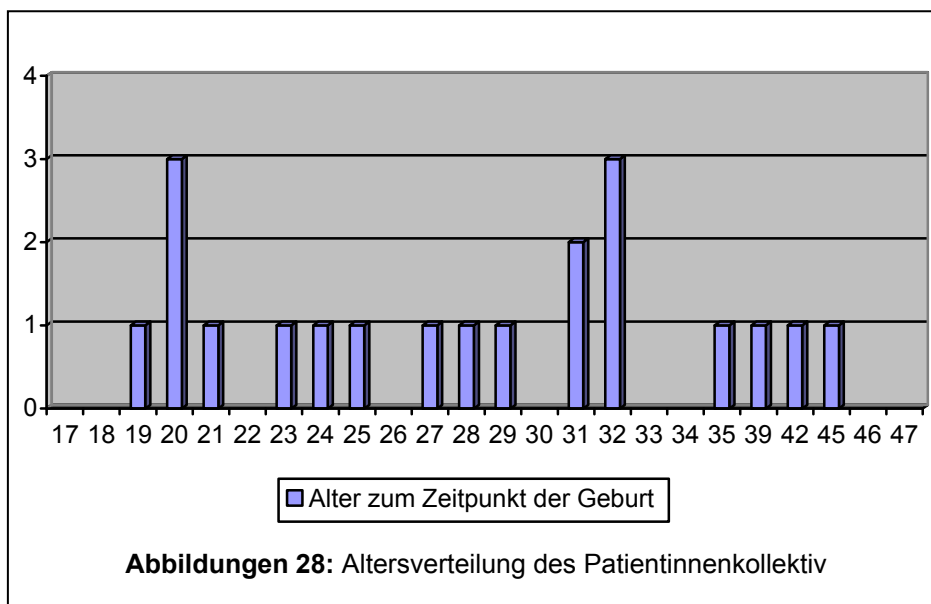
Abbildungen 22 - 23: Atypische cervikale Epithelzellen mit positivem Ergebnis der Dual- Staining-Färbung



Abbildungen 24 - 27: Atypische cervikale Epithelzellen mit positivem Ergebnis der Dual- Staining-Färbung

3.1. ALTERSVERTEILUNG

Soweit Daten erhoben werden konnten (bei 20 Patientinnen), waren die 27 Frauen zum Zeitpunkt der Geburt zwischen 19 und 45 Jahren alt, sodass sich ein medianes Alter von 28,5 Jahren und ein arithmetisches Mittel 28,75 Jahren ergab.

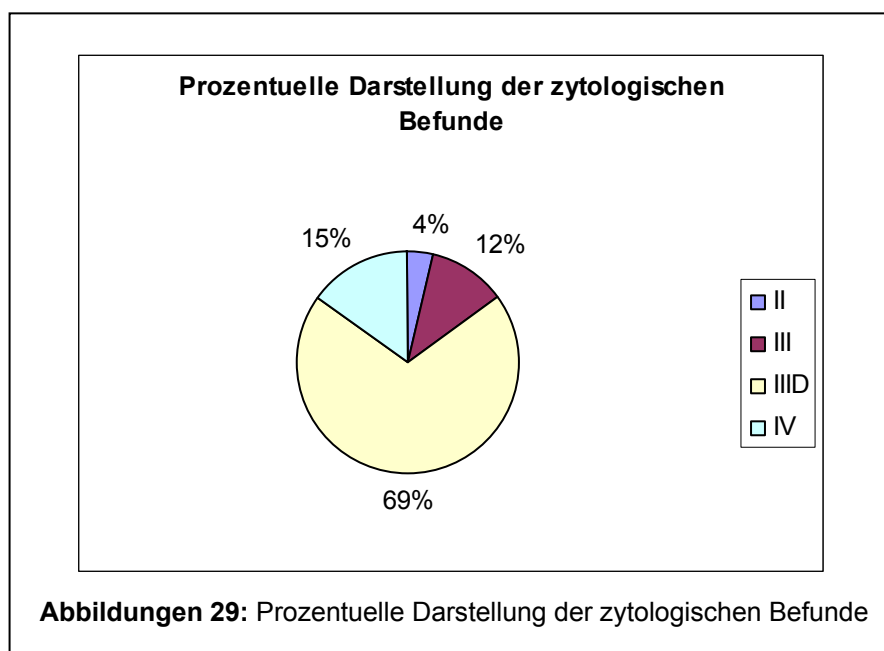


3.2. ANTEPARTALE, ZYTOLOGISCHE BEFUNDE

Von den 27 Frauen zeigte eine Patientin (**4%**) als primäre zytologische Diagnose **Pap IIW**, welche sich histologisch als eine CIN I herausstellte. Drei Patientinnen (**12%**) zeigten primär zytologisch die Diagnose **Pap III**, 18 (**69%**) Patientinnen präsentierten sich mit **Pap IIID** und vier Frauen (**15%**) mit **Pap IV**.

Befunde während der Schwangerschaft	Anzahl der Patientinnen (n)	Anzahl der Patientinnen (%)
Pap IIW	1	4
Pap III	3	12
Pap IIID	18	69
Pap IV	4	15

Tabelle 5: Primär zytologischer Befund

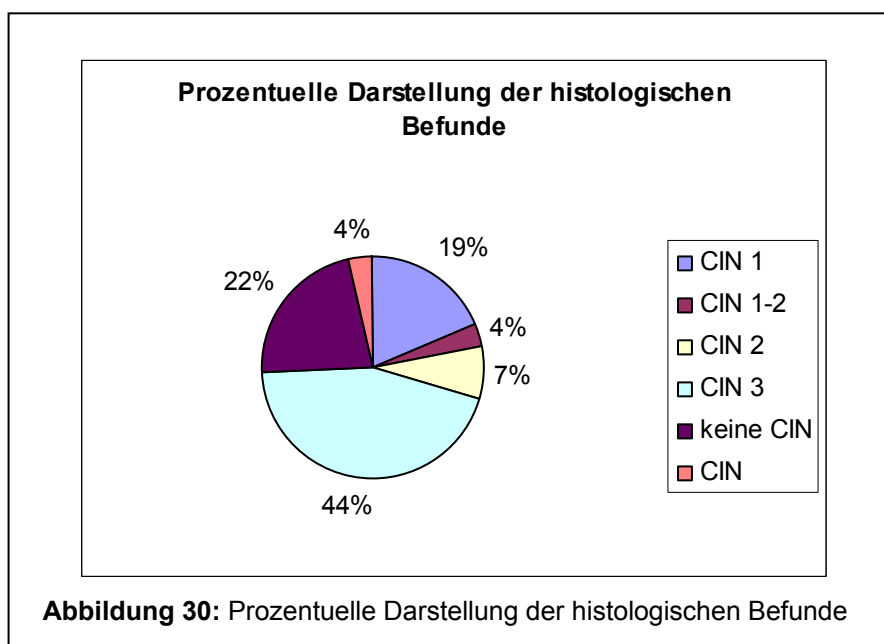


3.3. POSTPARTALE, HISTOLOGISCHE BEFUNDE

Die 27 Frauen zeigten postpartal folgende histologischen Befunde: Eine Patientin (4%) zeigte eine nicht weiter klassifizierte **CIN**, fünf Patientinnen (19%) wiesen eine **CIN I** auf, eine Patientin (4%) zeigte eine **CIN I-II**, zwei Patientinnen (7%) wurden mit der Diagnose **CIN II** klassifiziert und zwölf Patientinnen (44%) mit der Diagnose **CIN III**. Von den 27 Frauen waren sechs Patientinnen (22%) **postpartal krankheitsfrei**.

Postpartale Histologie	Anzahl der Patientinnen (n)	Anzahl der Patientinnen (%)
CIN	1	4
CIN I	5	19
CIN I-II	1	4
CIN II	2	7
CIN III	12	44
keine CIN	6	22

Tabelle 6: Postpartale Histologie



3.3.1. Histologischer Verlauf der antepartalen Pap IIW- Befunde

Die Patientin (**100%**) mit der zytologischen Diagnose Pap IIW, welche histologisch als CIN klassifiziert wurde, zeigte postpartal eine vollständige **Regression** der Läsion und war außerdem negativ für die Dual- Staining- Färbung.

Anzahl der Pat. (n)	Anzahl der Pat. (%)	Antepartale Zytologie	Postpartale Histologie	Verlauf
1	100	Pap IIW / CIN	keine CIN	Regression

Tabelle 7: Histologischer Verlauf der antepartalen Pap IIW- Befunde

3.3.2. Histologischer Verlauf der antepartalen Pap III- Befunde

Bei zwei von drei Patientinnen (**66,7%**) mit der zytologischen antepartalen Diagnose Pap III zeigte sich im Verlauf eine vollständige **Regression**, bei einer Patientin (**33,3%**) schritt die Krankheit zu einer **CIN III** fort.

Anzahl der Pat. (n)	Anzahl der Pat. (%)	Antepartale Zytologie	Postpartale Histologie	Verlauf
2	66,7	Pap III	keine CIN	Regression
1	33,3	Pap III	CIN III	Progression

Tabelle 8: Histologischer Verlauf der antepartalen Pap III- Befunde

3.3.3. Histologischer Verlauf der antepartalen Pap IIID- Befunde

Die 18 Patientinnen mit der zytologischen Diagnose Pap IIID zeigten postpartal folgende Befunde: vier (**22,2%**) Patientinnen zeigten postpartal eine Progression zu einer **CIN I**, eine Patientin (**5,55%**) zu einer **CIN I-II**, zwei Patientinnen (**11,1%**) zu einer **CIN II** und acht Patientinnen (**44,4%**) zu einer **CIN III**. Nur drei der 18 Frauen (**16,7%**) waren post partum **krankheitsfrei**.

Anzahl der Pat. (n)	Anzahl der Pat. (%)	Antepartale Zytologie	Postpartale Histologie	Verlauf
4	22,2	Pap IIID	CIN I	Progression
1	5,55	Pap IIID	CIN I-II	Progression
2	11,1	Pap IIID	CIN II	Progression
8	44,4	Pap IIID	CIN III	Progression
3	16,7	Pap IIID	keine CIN	Regression

Tabelle 9: Histologischer Verlauf der antepartalen Pap IIID- Befunde

3.3.4. Histologischer Verlauf der antepartalen Pap IV- Befunde

Die vier Frauen, die antepartal bereits die Diagnose Pap IV hatten, zeigten alle im Krankheitsverlauf eine Progression. Bei einer Patientin (**25%**) wurde postpartal eine **CIN I** und bei drei Patientinnen (**75%**) eine **CIN III** festgestellt.

Anzahl der Pat. (n)	Anzahl der Pat. (%)	Antepartale Zytologie	Postpartale Histologie	Verlauf
1	25	Pap IV	CIN I	Progression
3	75	Pap IV	CIN III	Progression

Tabelle 10: Histologischer Verlauf der antepartalen Pap IV- Befunde

3.4. ERGEBNISSE DER FÄRBUNG MIT CINTEC® PLUS

Die Dual- Staining- Färbung mit dem CINtec® PLUS Kit zeigte folgende Resultate: Sieben Proben mussten aus technischen Gründen ausgeschlossen werden. 14 von 20 (**70%**) abnormalen Pap- Abstrichen während der Schwangerschaft zeigten ein **positives** p16^{INK4a} und Ki-67 dual- staining Zytologie- **Resultat**, während sechs Proben (**30%**) ein **negatives** aufwiesen.

Alle 14 p16^{INK4a} und Ki-67 **positiv gefärbten Proben (100%)** zeigten eine **CIN** in der post partum Histologie auf (drei CIN I, eine CIN I-II, eine CIN II, neun CIN III). Im Gegensatz dazu, waren fünf der sechs **negativ gefärbten** Ergebnisse (**83,3%**) ebenfalls **negativ** für eine histologische Läsion post partum und auch während der Nachsorgekontrollen. Die **übrige Patientin** zeigte eine **CIN I** ($p > 0,0004$).

Anzahl der Patientinnen (n)	Anzahl der Patientinnen (%)	Histologie	Ergebnis der Färbung
14	100	CIN	positiv

Tabelle 11: Positive Farbe- Ergebnisse

Anzahl der Patientinnen (n)	Anzahl der Patientinnen (%)	Histologie	Ergebnis der Färbung
1	16,7	CIN	negativ
5	83,3	keine CIN	negativ

Tabelle 12: Negative Farbe- Ergebnisse

3.4.1. Zusammenhang zwischen Grad der CIN und dem Ergebnis der Färbung

Anzahl der Patientinnen (n)	Anzahl der Patientinnen (%)	Postpartale Histologie	Ergebnis der Färbung mit CINtec® PLUS
3	15	CIN I	positiv
1	5	CIN I-II	positiv
1	5	CIN II	positiv
9	45	CIN III	positiv
1	5	CIN, nicht weiter klassifiziert	negativ
5	25	keine CIN	negativ

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen Grad der CIN und dem Ergebnis der Färbung

3.5. INDIVIDUELLER KRANKHEITSVERLAUF

Die Entwicklung der Krankheit und das Ergebnis der Dual- Staining- Färbung mit CINtec® PLUS in Bezug auf die individuelle Patientin zeigt folgende Tabelle:

Patientin	Antepartale Zytologie	Postpartale Histologie	Verlauf	Ergebnis der Färbung
1	Pap IV	CIN 3	Progression	unklar
2	Pap IIID	CIN 1	Progression	unklar
3	Pap IIID	CIN 3	Progression	positiv
4	Pap IV	CIN 1	Progression	positiv
5	Pap IIID	CIN 1	Progression	positiv
6	Pap III	keine CIN	Regression	negativ
7	Pap IIID	CIN 3	Progression	positiv
8	Pap IIID	keine CIN	Regression	negativ
9	Pap IIID	CIN 3	Progression	positiv
10	Pap III	CIN 3	Progression	unklar
11	Pap IIID	CIN 3	Progression	unklar
12	Pap IIID	CIN 3	Progression	positiv
13	Pap IIW / CIN 1	keine CIN	Regression	negativ
14	Pap IIID	CIN 1-2	Progression	positiv
15	Pap IIID	CIN 1	Progression	unklar
16	Pap IIID	CIN 2	Progression	unklar
17	Pap IIID	keine CIN	Regression	negativ
18	Pap III	keine CIN	Regression	unklar
19	Pap IIID	CIN 1	Progression	positiv
20	Pap IV	CIN 3	Progression	positiv
21	Pap IIID	CIN 2	Progression	positiv
22	Pap IV	CIN 3	Progression	positiv
23	Pap IIID	CIN 3	Progression	positiv
24	Pap IIID	CIN 3	Progression	positiv
25	Pap IIID	keine CIN	Regression	negativ
26	Pap IIID	CIN 3	Progression	positiv
27	?	CIN	Progression	negativ

Tabelle 14: Individueller Krankheitsverlauf

4. DISKUSSION

Ein suspekter Pap- Abstrich während der Schwangerschaft bedeutet für die Mutter des ungeborenen Kindes, abgesehen von der Möglichkeit des invasiven Fortschreitens der Läsion, Ängste, die unter Umständen zu ernsthaften Problemen und Komplikationen in der Gravidität führen können. Die klinische Erfahrung zeigt, dass sich cervikale intraepitheliale Neoplasien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit in der non- graviden sowie graviden Patientin spontan zurückbilden. Laut der umfangreichsten Beurteilung über den natürlichen Verlauf einer CIN in nicht schwangeren Patientinnen liegt die Spontanregressionsrate in der Allgemeinbevölkerung für eine CIN I bei 60%, für eine CIN II bei 40% und für eine CIN III bei 33%. Diese Untersuchung war eine Zusammenfassung von allen Studien über die Entwicklung einer CIN, im Zeitraum von 1952 bis 1992 (30).

Im Folgenden werden zwar Studien beschrieben, die den Verlauf einer CIN der schwangeren Frau darstellen, jedoch sind diese Daten trotzdem nur Erfahrungswerte und auf keinen nachweisbaren, fassbaren Indikator zurückzuführen. Abgesehen davon liefern verschiedene Studien verschiedene Ergebnisse, was die Entwicklung von Läsionen der Cervix uteri einer schwangeren Frau betrifft. Bisher gibt es noch keine veröffentlichte Studie über die Entwicklung einer, durch die Biomarker p16^{INK4a} und Ki-67 nachgewiesenen, HPV-assoziierten, cervikalen intraepithelialen Neoplasie post partum.

4.1. VERGLEICH DIESER STUDIE MIT BISHER VERÖFFENTLICHTEN STUDIEN

Ahdoot et al. gestalteten eine Studie mit 138 Teilnehmerinnen mit abnormaler antepartaler Zytologie, welche über einen Zeitraum von sieben Jahren verlief. Die Daten von Abstrichen nach Papanicolaou wurden gesammelt und nach dem Bethesda- System klassifiziert (ASCUS, LSIL, HSIL). Die postpartalen Regressionsraten von abnormalen antepartalen Abstrichen wurden in Bezug auf den Grad der Zellatypien und den Geburtsmodus mittels Fishers exaktem Test und dem Wilcoxon- Vorzeichen- Rang- Test analysiert. *Adhoot et al.* berichteten in der Verlaufsbeobachtung von einer **Regressionsrate** zwölf Wochen nach der

Geburt für **ASCUS von 65%, für LSIL von 64% und für HSIL von 47%**. Diese Studie ging nicht auf Persistenz- beziehungsweise Progressionsraten ein (31).

In einer Studie von *Kaplan et al.* wurden retrospektiv 157 Frauen mit LSIL oder HSIL ante partum und innerhalb von acht Wochen post partum zytologisch und kolposkopisch evaluiert. Es wurde ebenso versucht Nachsorge Daten von fünf Jahren nach der Geburt zu erheben, was aber nur bei 98 Frauen (60%) möglich war. Bei 129 Patientinnen wurde ante partum eine LSIL diagnostiziert. Von diesen Frauen hatten 49 (38%) eine Vorgeschichte mit einem abnormalen zytologischen Befund (30 LSILs und 19 HSILs). Bei 28 Patientinnen wurde ante partum die Diagnose HSIL gestellt. Von diesen Frauen hatten 24 (86%) ebenfalls eine Vorgeschichte mit abnormen zytologischen Abstrich. **62% der Patientinnen mit antepartaler LSIL hatten eine postpartale Regression, 32% eine Persistenz und 6% eine Progression der LSIL in eine HSIL. Alle Fälle von HSIL, die ante partum diagnostiziert wurden, persistierten bei der postpartalen zytologischen Untersuchung.** Bei drei Patientinnen fand sich bei der anschließenden postpartalen Konisation ein mikroinvasives Plattenepithelkarzinom. Fünf Jahre Follow- up- Daten waren für 98 Frauen (60%) verfügbar, wobei 78 (80%) von ihnen ante partum eine LSIL und 20 (20%) eine HSIL hatten. 60% der Patientinnen mit LSIL entwickelten wiederkehrende LSILs innerhalb von fünf Jahren und alle 20 Patienten mit HSILs entwickelten rezidivierende HSILs innerhalb von fünf Jahren (32).

Woodrow et al. betreuten in einer australischen Studie über 15 Jahre 811 Frauen mit auffälliger Zytologie während ihrer Schwangerschaft, sowie maximal sechs Monate post partum. Im Vergleich der antepartalen Histologie und der Histologie post partum wiesen 78 Frauen (**10%**) **eine Progression** zu einem stärkeren Grad der Dysplasie während ihrer Schwangerschaft auf. Alarmierend waren vor allem jene 18 (2%), die von einem normalen kolposkopischen antepartalen Befund zu einer CIN III postpartal fortgeschritten waren. Allerdings hatten von 811 Frauen nur 118 (**14,5%**) **eine CIN post partum**, die anderen 693 (**85,5%**) hatten einen **normalen kolposkopischen Befund** oder gingen im Follow- up verloren (130). Von den 100 Frauen mit einer histologisch gesicherten CIN III beim ersten

Besuch, hatten 31 ebenfalls eine CIN III post partum. Dies war die Gruppe mit den wenigsten Spontanregressionen (33).

In einer Studie von *Yost et al.* wurden 153 Frauen mit bioptisch gesicherter CIN in der Schwangerschaft evaluiert. 82 der Frauen hatten eine CIN II, 71 von ihnen eine CIN III. Untersucht wurden sie jeweils antepartal und sechs Wochen sowie drei Monate postpartal. Die **Spontanregressionsraten** von CIN II und CIN III waren sehr ähnlich, nämlich **68% für CIN II** und **70% für CIN III**. Bei einem **Viertel der Frauen mit einer CIN II** und einem **Drittel der Frauen mit einer CIN III persistierte die Läsion**. **7%** der Frauen mit einer **CIN II** zeigten eine postpartale **Progression** in eine CIN III, jedoch wurde keine Progression in ein invasives Karzinom gefunden (34).

Alle Frauen, mit einem während der Schwangerschaft diagnostizierten **CIS**, die an der University of Iowa Colposcopy Clinic zwischen 1987 bis 1992 betreut wurden, fanden Eingang in die Studie von *Coppola et al.* 26 Frauen wurden ante partum kolposkopisch und zytologisch und 24 Monate post partum histologisch untersucht und betreut. Von diesen 26 Frauen wurde eine während der Schwangerschaft definitiv mittels einer Konisation behandelt, da ihre Läsion auf Mikroinvasion verdächtig war. Post partum hatte jene Frau keine nachweisbare Läsion. Die übrigen 25 Patientinnen wurden nicht therapeutisch behandelt. 24 Monate nach der Entbindung **persistierte** bei 20 Frauen (**80%**) die Erkrankung, zwei (**8%**) hatten eine **Progression zum invasiven Karzinom** durchgemacht und nur drei (**12%**) zeigten auch ohne definitive Behandlung eine **Regression**. Jedoch ist es bei Karzinomata in situ wahrscheinlicher als bei intraepithelialen Vorstufen, dass der Verlauf progressiv ist (35).

Eine retrospektive Studie mit 305 Schwangeren wurde von *Palle et al.* durchgeführt um den Verlauf einer CIN in einer Schwangerschaft festzustellen. Die Frauen wurden während der Schwangerschaft sowie innerhalb von acht Wochen post partum zytologisch, kolposkopisch oder auch histologisch untersucht. Bei Vergleich der initialen Histologie in der Schwangerschaft mit jener post partum zeigten nur **15%** eine **Spontanregression**, **47%** eine **Persistenz** und **28%** der Patientinnen eine **Progression**. Zwei Patientinnen wurden in ihrer frühen

Schwangerschaft mittels einer Konisation behandelt, 143 Frauen (53%) innerhalb des ersten Jahres nach Geburt. Weiters wurde im Wochenbett bei zwei Patientinnen ein mikroinvasives Karzinom diagnostiziert, bei keiner jedoch ein fortgeschritteneres Stadium eines Karzinoms (36).

Ferner wird kontrovers diskutiert, inwieweit der Geburtsmodus auf den Spontanverlauf von Läsionen eine Rolle spielt, ebenso ob der Grad der CIN einen tatsächlichen Unterschied macht. Da aber die Studienergebnisse so unterschiedlich sind und der/die Mediziner/in somit nur aus Erfahrungen sprechen kann, sollten alle Frauen mit einem abnormalen Abstrich in der Schwangerschaft innerhalb von sechs Wochen nach der Entbindung erneut untersucht werden, um, wenn indiziert, eine definitive Behandlung erhalten. Diese ist, wie bei der non-graviden Patientin, abhängig von der Lokalisation und dem Grad der Läsion.

4.2. BEEINFLUSSUNG EINER HPV- INFEKTION BEZIEHUNGSWEISE CIN DURCH SCHWANGERSCHAFT UND GEBURT

Da die HP- Virusreplikation beeinflusst wird und abhängig ist von verschiedenen Mechanismen und Abläufen der Wirtszellen, diese jedoch stark abhängig sind von immunologischen Faktoren, hormonellen Einflüssen und auch anderen Beeinflussungen (Durchblutung, Scheidenmilieu, mechanische Traumata, et cetera), liegt der Schluss nahe, dass diese Einflüsse indirekt auch auf das HP-Virus wirken.

Der Grund für die scheinbar hohe Frequenz von HPV bei schwangeren Frauen ist nicht klar. In Studien sind bis jetzt wenige Informationen über die sexuelle Aktivität der Probandinnen enthalten, sodass erhöhte sexuelle Aktivität von schwangeren Frauen und damit erhöhte HPV- Exposition eine mögliche (wenn auch unwahrscheinliche) Erklärung für die gesteigerte Frequenz sein könnte. Eine andere Möglichkeit ist, dass die mit der Schwangerschaft verbundenen, hormonellen Veränderungen eine Rolle bei der Stimulation der HPV- Replikation spielen oder das Virus leichter zu erkennen machen. Eine weitere Möglichkeit ist, dass die immunologischen Veränderungen während der Schwangerschaft, wie eine Abnahme der natürlichen Killerzellen oder eine Verringerung der durch T- Helfer- Zellen vermittelten Immunantwort, durch eine verstärkte Möglichkeit der Replikation, für eine Steigerung des HPV- Nachweis verantwortlich sind (37).

4.2.1. HPV- Prävalenz in der Schwangerschaft

Der Grund für die hohe HPV- Prävalenz in der Schwangerschaft im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen ist nicht geklärt.

In einer Studie von *Fife et al.* wurden 739 Patientinnen auf HPV- Infektion mittels Hybrid- Capture- Assay und Southern- Blot untersucht. Es gab drei verschiedene Patientinnengruppen: 245 aus der geburtshilflichen Klinik, 246 aus der gynäkologischen Klinik, und 248 aus der STD- Klinik. Alle geburtshilflichen Patientinnen waren im ersten Trimenon ihrer Schwangerschaft. Insgesamt waren 17,7% der Patientinnen der STD- Klinik positiv für HPV- DNA in der Cervix uteri während 18,7% der gynäkologischen Patientinnen positive Ergebnisse zeigten. Die schwangere Kohorte wies eine signifikant höhere Frequenz auf, es zeigten nämlich 31,0% der schwangeren Frauen ein positives Ergebnis. Zusätzlich wurden noch in jeder Patientinnengruppe zwei unterschiedliche HPV- Proben analysiert, nämlich IrHPV und hrHPV. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den drei Patientinnengruppen für IrHPV- Typen. Im Gegensatz dazu war die Positivität zwischen der schwangeren Gruppe und den beiden Gruppen für Nichtschwangere bei den hrHPV- Typen ungefähr doppelt so hoch. Die schwangere Gruppe unterschied sich signifikant von den beiden nichtschwangeren Gruppen.

Ausdrücklich hingewiesen wird in dieser Studie auch darauf, dass der Verdacht, die hormonellen und immunologischen Einflüsse der Schwangerschaft (Steigerung in der sexuellen Aktivität konnte in der schwangeren Kohorte nicht nachgewiesen werden) seien für die gesteigerte HPV- Prävalenz verantwortlich, besteht, weil post partum bei den meisten Frauen keine HPV- DNA mehr nachgewiesen werden kann (37).

Kemp et al. wiederum untersuchten den cervikalen Abstrich von 375 Frauen. Von diesen Frauen waren 115 schwanger (42 im ersten Trimenon, 46 im zweiten und 27 im dritten), 100 waren nach der Geburt und die Kontrolle bestand aus 160 Frauen, die sonst ähnlich wie die schwangere Population, aber weder schwanger noch nach der Geburt waren. Die multivariate Analyse zeigte keine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Prävalenz in jeder Stufe der Infektion und der Schwangerschaft. Das geschätzte Risiko einer HPV- Infektion verringerte sich wenn sich das Alter der Frauen erhöhte. Kemp et al. schlussfolgerten, dass ein

signifikanter Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und HPV- Prävalenz noch erarbeitet werden muss (38).

4.2.2. Verlauf von HPV- Infektionen während der Schwangerschaft sowie post partum

In einer Studie von *Sethi et al.* wurde von 77 schwangeren und 85 nichtschwangeren Frauen im Verlauf von 15 Monaten in dreimonatigen Abständen die serologische Reaktion auf das humane Papillomavirus Typ 16 mittels Immunoassay analysiert. Die Serumproben wurden mittels ELISA auf Antikörper gegen die HPV- Proteine E4, E6 und E7 getestet. Die Seroreaktivitätslevel waren für alle Peptide in der nichtschwangeren Gruppe höher als in der schwangeren Vergleichsgruppe. Zwar waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant, doch trotzdem lassen diese Ergebnisse auf eine verringerte Immunantwort auf eine HPV- Infektion in der Schwangerschaft schließen, da eine generelle Verminderung von Antikörpern besteht (39).

Nobbenhuis et al. inkludierten in ihre Studie 353 Frauen mit auffälligem Pap-Abstrich, wobei von diesen 91 schwanger waren und 262 die nichtschwangere Vergleichsgruppe bildeten. Die schwangeren Frauen wurden in allen Trimestern sowie postpartal untersucht, ebenso waren alle 91 hrHPV positiv. In der Vergleichsgruppe konnte bei 179 Patientinnen hrHPV- Infektion nachgewiesen werden. Es wurde die Prävalenz beziehungsweise der Verlauf einer HPV- Infektion evaluiert.

Zu Beginn der Studie hatten 68% (179 von 262) von nichtschwangeren Frauen ein positives hrHPV- Testergebnis im Vergleich zu 63% (57 von 91) der schwangeren Frauen. Die nichtschwangere Gruppe zeigte Prävalenzraten von hrHPV von 64, 57, 53 und 50% jeweils in vier Untersuchungen, welche in dreimonatigem Abstand, vom Beginn der Studie an, durchgeführt wurden. Diese Prävalenzen waren jeweilig höher als jene in den drei Trimestern der Schwangerschaft und während der ersten drei Monate nach der Geburt, die 50, 44, 45 und 31% betragen. Statistisch signifikant ($p=0,004$) war jedoch nur jener Unterschied in der postpartalen Untersuchung. Die schwangeren Frauen zeigten einen Trend für eine höhere hrHPV- Clearance während des dritten Trimenons und nach der Geburt im Vergleich zu den nichtschwangeren Patientinnen. *Nobbenhuis et al.* deuteten

diese Ergebnisse insofern, dass während der ersten beiden Trimester einer Schwangerschaft die Immunantwort auf HPV abgeschwächt ist, jedoch im dritten Trimenon und post partum ein Aufholeffekt stattfindet (40).

In einer Folgestudie von *Fife et al.* wurden die Daten aus der geburtshilflichen Patientinnengruppe (n=245) neu ausgewertet. Jedoch waren retrospektiv nicht mehr für alle Patientinnen alle Daten erhebbbar. Bei 232 Frauen wurden im ersten Trimenon (innerhalb der ersten 13 Schwangerschaftswochen) mittels einer cervikovaginalen Lavage (NaCl- Lösung) Proben für den Nachweis von DNA gewonnen. Die Probengewinnung wurde im dritten Trimester (36. Schwangerschaftswoche, 146 Patientinnen verfügbar), sowie vier bis zwölf Wochen post partum (83 Patientinnen verfügbar) wiederholt. Der Nachweis von HPV- DNA erfolgte durch einen Hybrid- Capture- Assay.

Im ersten Trimenon zeigten 31% der Patientinnen positive Testergebnisse für HPV- DNA, im dritten waren es 35,6%. Ein Vergleich der Resultate aus dem ersten Trimenon mit jenen post partum (zusammengehörige Daten von 83 Patientinnen verfügbar) zeigte einen Rückgang von HPV- DNA- Positivität von 39,8% auf 26,5%. Ein Vergleich der Testergebnisse des dritten Trimesters mit jenen post partum (74 Patientinnen) zeigte eine Verminderung von 35,1% auf 25,7%.

Die erhöhte HPV- DNA- Prävalenz (und zwar der hrHPV- Typen, wie auch der hrHPV- Typen) während der Schwangerschaft ist durch die einzelnen Trimester relativ ähnlich, nimmt jedoch post partum wieder ab. Diese Beobachtung ist am ehesten mit der Aktivierung des Virus durch physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft zu erklären (41).

4.2.3. Verlauf einer CIN während der Schwangerschaft sowie post partum

Die Wirkung der Schwangerschaft auf den natürlichen Verlauf von Dysplasien der Cervix uteri während und nach der Schwangerschaft ist umstritten. Mehrere Studien zeigen keinen Zusammenhang zwischen einer Schwangerschaft und postpartalen Regressionsraten von mittelschweren bis schweren präinvasiven Läsionen (35), andere beschreiben eine hohe Inzidenz von Regressionen zum Zeitpunkt der Befunderhebung post partum (42).

Coppola et al. beispielsweise weisen in ihrer oben genannten Studie darauf hin, dass keine Korrelation zwischen Geburtsmechanismus (vaginal oder per Sectio caesarea) und Regression oder Progression der Läsion gefunden werden konnte. Somit stellen sie die Theorie in Frage, ob denn nun ein mechanisches Trauma und die daraus resultierenden Heilungsprozesse einen Einfluss auf den Verlauf der Läsion hat.

Paraskevaidis et al. fanden in ihrer Studie, dass das Geburtstrauma für eine Regression cervikaler Dysplasien ausschlaggebend ist. Von 39 Frauen, die eine Regression aufwiesen, gebaren 33 vaginal (84,6%) und nur sechs per Kaiserschnitt (13,4%). Die übrigen 52 Frauen, die eine Persistenz oder Progression zeigten, hatten in 67,3% eine vaginale Geburt und in 32,7% eine Sectio caesarea.

4.2.4. Hormonelle Beeinflussung von HPV und CIN durch die Schwangerschaft

Der allgemeine Konsens in Bezug auf Sexualhormone und HPV- Infektion ist, dass Östrogene und Gestagene nicht nur auf die Infektion selbst eine fördernde Wirkung zeigen, sondern auch eine CIN- Entstehung, sowie deren Persistenz und Progression begünstigen. Da während der Schwangerschaft erhöhte Spiegel dieser Hormone vorkommen, gilt es, diese Infektionen genau zu beobachten.

Remoue et al. vertraten in ihrer Studie die Theorie, dass Sexualhormone in der Tumorentstehung und -progression beteiligt sind und analysierten daher das Vorhandensein von Hormonrezeptoren in der Transformationszone der Cervix uteri, aus welcher ja, wie oben erklärt, die Mehrheit des HPV- Infektionen und die damit verbundenen Präkanzerosen hervorgehen.

Es wurden 23 Hysterektomiepräparate von jungen Frauen verwendet, die wegen einer gutartigen, nicht auf die Cervix uteri übergreifenden, Gebärmuttererkrankung operiert wurden. Durch immunhistologische Techniken analysierten Remoue et al. die In situ- Expression von Östrogen (E2-R)- und Progesteron (P4-R)- Rezeptoren in der Transformationszone und der Ektocervix. Sie fanden, dass die Expression von Östrogenrezeptoren und Progesteronrezeptoren in der Transformationszone signifikant höher ist als in der Ektocervix. Mittels der immunhistochemischen Lokalisation konnte angegeben werden, dass die Hormonrezeptor- positiven

Zellen vor allem in der (Para-) Basal- und Intermediärschicht, der Transformationszone, als auch im ektocervikalen Epithel vorkommen. Bei einer weiteren Untersuchung der Proben aus der Transformationszone wurden die Gewebeproben in zwei Gruppen aufgeteilt, nämlich überwiegend fortgeschrittene Plattenepithelmetaplasie (sieben Präparate) und Metaplasie im Frühstadium (16 Präparate). Nur die Präparate aus dem Frühstadium zeigten eine signifikant höhere Dichte von Hormonrezeptor-positiven Zellen im Vergleich zu jenen aus der Ektocervix. Diese intrinsische Eigenschaft der Transformationszone könnte eine Erklärung für die erhöhte Anfälligkeit für HPV-Infektionen und die daraus resultierenden (prä-) neoplastischen Läsionen sein.

Die Schlussfolgerung dieser Studie war, dass die cervikale Transformationszone durch ihre erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sexualhormonen ein erhöhtes Risiko in Bezug auf die Krebsentstehung zeigt, obwohl keine absolute Korrelation zwischen der Hormonrezeptorexpression und Zellproliferation gefunden werden konnte. Diese Ergebnisse stehen mit jenen aus anderen Studien in Einklang, welche zeigen, dass Östrogene direkt an der Entstehung einer Plattenepithelmetaplasie in der menschlichen Transformationszone beteiligt sind (43).

4.2.5. Einfluss von Hormonen auf die HPV- Replikation

Yen- Hui et al. untersuchten in einer Studie den Effekt von Östrogenen und Gestagenen auf die Genexpression von den HPV- Typen 16 und 18. Durch Herstellung von Plasmiden, welche die LCR der HPV- DNA (Typ 16 und 18) enthielt, konnte das episomale Stadium des HP- Virus in präkanzerösen Läsionen erlangt werden. Diese Plasmide wurden in Zellen eines Cervixkarzinoms eingebaut und anschließend 72 Stunden lang mit Östrogenen, Gestagenen und anderen Steroiden behandelt. Hinterher wurde die Expression von Onkoproteinen gemessen. In der Theorie stimulieren Gestagene und Östrogene die Genexpression von HPV- Typ 16 durch die Aktivierung von nukleären Rezeptoren gefolgt durch die Interaktion der aktivierten Rezeptoren mit hormonabhängigen Elementen innerhalb der LCR.

Die Ergebnisse zeigten, dass die HPV- Genexpression, durch die Steroidanaloga induziert, mannigfach war. Die LCR von HPV 16 und HPV 18 reagierten auf

verschiedene Hormone unterschiedlich. Beispielsweise wurde HPV 16 durch 17 β -Östradiol um das zwei- bis dreifache hochreguliert, HPV 18 jedoch nicht.

Durch die Resultate können die Analoga in eine HPV- vermehrende und in eine HPV- nicht- vermehrende Gruppe eingeteilt werden. Aussagen hat diese Studie nicht nur die Hormone in der Schwangerschaft betreffend, man muss auch die möglichen Effekte eines oralen Kontrazeptivums auf die cervikale Karzinogenese bedenken (44).

4.3. PSYCHISCHE BELASTUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT

Die Psyche der Frau spielt in der Zeit der Gravidität eine sehr zentrale Rolle, denn die vielen Veränderungen im Körper der Schwangeren müssen verarbeitet werden. Allerdings fühlt sich die Frau damit oft überfordert, weil einfach zu viele Veränderungen in sehr kurzer Zeit stattfinden. Psychische Probleme während der Schwangerschaft sind somit auch ohne eine Schwangerschaftskomplikation keine Seltenheit. Die Nachricht, dass ihr Pap- Abstrich während der Schwangerschaft nicht in Ordnung ist, bedeutet für eine schwangere Frau deshalb sicherlich eine große Beunruhigung. Ängste um ihr ungeborenes Kind und um die Schwangerschaft und somit um sich selbst sind gewiss die vordergründigen Gedanken. Da es bis jetzt keine Möglichkeit gibt, verlässlich vorherzusagen, welchen Verlauf eine CIN post partum voraussichtlich nehmen wird, gibt es auch keine Möglichkeit die gravide Frau verlässlich zu beruhigen.

Während der Schwangerschaft erlebt die Frau ohnehin Gefühlsschwankungen jeder Art, Empfindungen werden intensiver wahrgenommen, es entsteht ein Wechselbad von positiven und negativen Gefühlen, wie Freude, Vertrauen, Zuversicht, aber auch Angst, Unsicherheit oder Zweifel in Bezug auf das Kind und sich selbst in der neuen Mutterrolle. Diese Ängste werden durch jede nicht eingeplante Veränderung natürlich verstärkt und nagen weiter an der Mutter.

Die Bedeutung von psychischen Erkrankungen in der Schwangerschaft und im Wochenbett wie Depressionen und Angststörungen wird noch immer unterschätzt. Über den Eintrag „psychische Belastungssituation“ im Mutter- Kind- Pass scheint die Beachtung einer Erkrankung selten hinauszugehen. Dieser scheinbaren Bedeutungslosigkeit stehen nach Schätzungen 10 bis 15% behandlungsbedürftige Depressionen bei graviden Frauen und Müttern im Wochenbett gegenüber. Auch bei Angststörungen liegt die Prävalenz jüngsten Studien zufolge bei 11%.

Klinische Relevanz ergibt sich für die Bedeutung der Beunruhigung durch einen suspekten Abstrich dadurch, da Studien zeigen, dass depressive Störungen und Angststörungen peripartal weitreichende, negative Folgen für den Verlauf der Schwangerschaft, das Outcome der Geburt, die fetale Entwicklung, die postpartale Kindsentwicklung und natürlich auch für das Wohl der Mutter haben können. Als möglicher Mechanismus für den negativen Effekt von psychischen Erkrankungen auf kindliche Entwicklungsstörungen wie fetale Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit wird die Wirkung von maternalen erhöhten Cortisolspiegeln unter depressiven Symptomen und Angststörungen auf die uterine Durchblutung und das fetale Wachstum diskutiert (45).

Es wird angenommen, dass es, wenn die fetoplazentare Einheit während einer Schwangerschaft massiv und wiederholt Stressoren ausgesetzt wird, zu einer getriggerten neuroendokrinen Antwort der Mutter kommt und diese wiederum über eine veränderte endokrine maternale Situation zu einer beschleunigten Reifung des Feten, Frühgeburt und geringem Geburtsgewicht führt. Life- event- Studien haben ergeben, dass es weniger auf die Häufigkeit und die „Intensität“ der Stressoren während der Schwangerschaft ankommt, als vielmehr der Zeitpunkt und die individuelle Wahrnehmung des Stressors durch die Mutter eine Rolle spielt. So zeigte eine Studie, dass Life- event- Stressoren das Outcome einer Schwangerschaft beziehungsweise der Geburt am meisten beeinflussen, wenn sie im ersten Trimester stattfinden. Beispielsweise zeigten *Glynn et al.*, dass bei den schwangeren Frauen, die das Northridge Erdbeben in Kalifornien miterlebt hatten, nur jene, die zum Zeitpunkt des Erdbebens im ersten Trimester waren, eine signifikante Verkürzung der Schwangerschaftsdauer und somit eine Frühgeburt aufwiesen. Diese Frauen empfanden das Erdbeben psychisch auch dramatischer, als Frauen, die bereits im zweiten oder dritten Trimester waren (46). Somit scheinen chronische Stressoren in einer Schwangerschaft, unabhängig davon, wie sie gemessen werden, mit erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt einherzugehen (47).

4.4. THERAPIE EINES SUSPEKTEN PAP- ABSTRICHES WÄHREND EINER SCHWANGERSCHAFT

Der zytologische Abstrich während einer Schwangerschaft wird im Rahmen der Mutter- Kind- Pass- Untersuchung rund um die 16. Schwangerschaftswoche

abgenommen, was Ende des ersten, oder Anfang des zweiten Trimenons ist. Das therapeutische Management eines suspekten Abstrichs während der Schwangerschaft ist durch verschiedene Studien als konservativ empfohlen, da eine hohe postpartale Spontanregressionsrate besteht.

Die Kolposkopie ist das primäre diagnostische Verfahren für die Beurteilung einer abnormalen Cervixzytologie in der Schwangerschaft (48). Eine Kolposkopie sollte bei unklarem Befund auch während der Schwangerschaft gemacht werden, da sie zuverlässig und sicher ist und (49) da die Befundung des Pap- Abstriches bei einer graviden Frau durch verschiedene physiologische Veränderungen an der Cervix uteri, wie erhöhte Vaskularität der Cervix, Ödem oder Hyperplasie von endocervikalen Drüsen, erschwert ist. Eine adäquate Betreuung, sowie die postpartale Nachsorge, sollte außerdem auch noch einen HPV- Test inkludieren (27).

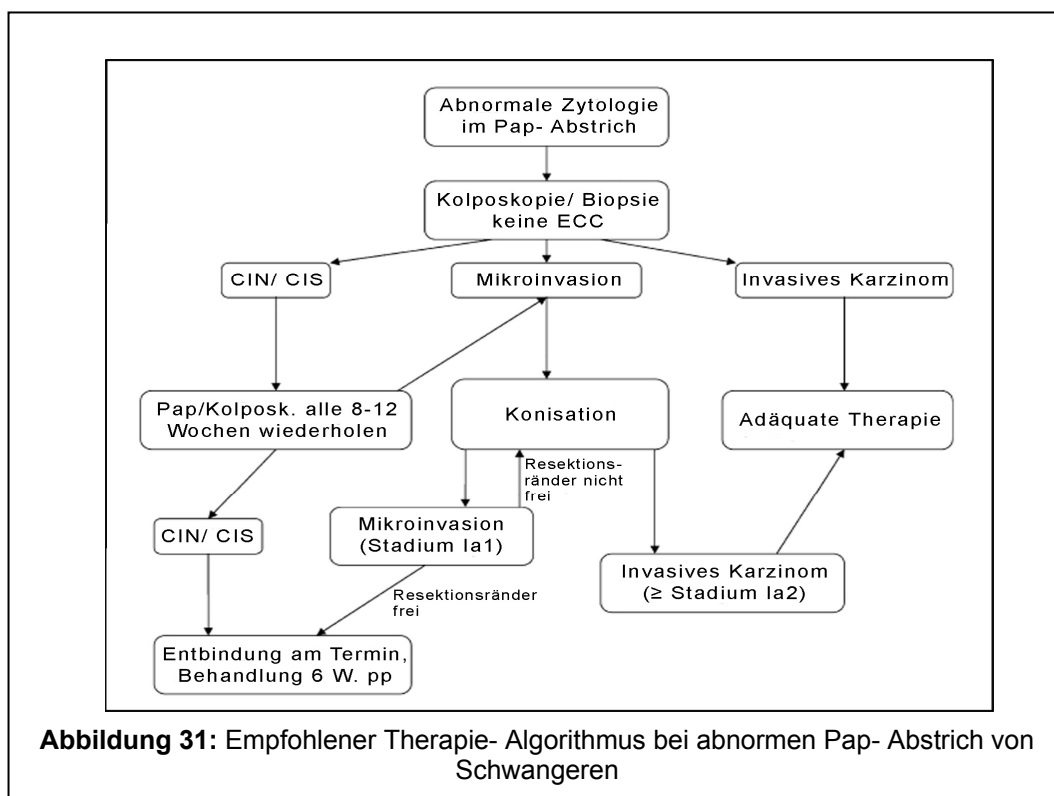
Bei schwangeren Frauen mit der zytologischen Diagnose ASCUS, empfehlen die Richtlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Kolposkopie und cervikale Pathologie (ASCCP), dass diese Frauen analog nichtschwangeren Frauen behandelt werden. Eine Kolposkopie ist bei Frauen mit ASC-H wegen des erhöhten Risikos einer neoplastischen Erkrankung adäquat. Für Frauen mit den zytologischen Diagnosen LSIL oder HSIL ist ebenso eine Kolposkopie empfohlen. Wenn eine invasive Erkrankung vermutet wird, soll die Patientin zytologisch und kolposkopisch für den Rest der Schwangerschaft beobachtet werden. Falls die Läsion sich zu verschlechtern scheint oder wenn das Zytologie- Ergebnis auf Invasion hindeutet, sollte die Patientin bioptisch betreut werden. Die postpartale Nachsorge/Verlaufskontrolle ist für frühestens sechs Wochen nach der Geburt empfohlen, da sich Veränderungen durch die Schwangerschaft und die Geburt zu diesem Zeitpunkt bereits weitgehend zurückgebildet haben.

Die frühzeitige Diagnose von mikroinvasivem Gebärmutterhalskrebs kann durch die Zurückhaltung des/der Arztes/in bedingt sein, unter kolposkopischer Sicht eine Biopsie der Cervix uteri einer Schwangeren durchzuführen, obwohl laut Studien die Durchführung von Biopsien während aller Trimester sicher und nicht mit erhöhtem Blutungsrisiko im Vergleich zu nongraviden Frauen vergesellschaftet ist. Nichtsdestotrotz verschieben die meisten Mediziner/innen eine Biopsie ehestens in das zweite Trimenon oder später (48).

Es ist nicht geklärt, ob eine elektrische Schlingenresektion vor der 16. Schwangerschaftswoche die Schwangerschaft beeinflusst. In Studien ergab sich, dass bei den Frauen, welche nicht per Elektroschlingenresektion behandelt wurden, der Anteil der Aborte höher war, als bei jenen, die behandelt wurden (27). Eine endocervikale Kürettage (ECC) gefährdet die Schwangerschaft und ist deshalb zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft kontraindiziert, obwohl die Verwendung einer Cytobrush um eine Probe der Endocervix zu gewinnen, wiederum auch während der Schwangerschaft sicher ist.

Im Fall, dass eine präinvasive Läsion durch Kolposkopie und/oder Biopsie gesichert ist, ist die konservative Behandlung und Überwachung während der Schwangerschaft heute der akzeptierte Standard. Bei schwangeren Patientinnen mit bioptisch nachgewiesener CIN, ist es sinnvoll, die Patientin mit Zytologie und Kolposkopie alle acht bis zwölf Wochen (oder jedes Trimester) bis zur Geburt zu betreuen, obwohl es keine wissenschaftlich fundierte Empfehlung zur Häufigkeit beziehungsweise Frequenz der Verlaufskontrollen gibt. Wenn indiziert, kann die definitive Behandlung sechs bis acht Wochen nach der Geburt erfolgen (48).

Folgende Abbildung zeigt den heute gebräuchlichen Therapie- Algorithmus von suspekten Pap- Abstrichen in der Schwangerschaft.



5. AUSBLICK

Die fortschreitende medizinische und technische Entwicklung wird in Zukunft die Detektion cervikaler Dysplasien sowie ihre Prognose und auch die Behandlung erleichtern. Eingreifen sollte das Gesundheitssystem trotzdem auf der Ebene der Prävention und der Infektion. Zwar gibt es bereits zwei Impfstoffe (Cervarix® und Gardasil®), die eine Ansteckung mit zumindest den häufigsten HPV- Typen verhindern kann, jedoch ist diese Impfung in der Gesellschaft noch nicht wirklich etabliert und angesehen. Abgesehen von neuen Impfstoffen, welche eine noch breitere Deckung der HPV- Typen bringt, sollte somit unser System geändert werden. Am zielführendsten wäre es vermutlich, wenn die Impfung in den Impfplan des Bundesministerium für Gesundheit aufgenommen und somit die Blockade in den Köpfen der Menschen gelöst würde.

Des Weiteren wird angestrengt versucht, therapeutische Vakzine zur Immuntherapie von cervikalen Dysplasien zu entwickeln. Erste Studien zeigen, dass bei Frauen mit Cervixkarzinom eine HPV- E6/E7- spezifische Immuntherapie adjuvant eingesetzt werden kann. Es wurde angegeben, dass sich HPV- assoziierte anogenitale Präkanzerosen nach HPV- spezifischer Vakzinierung regressiv verhalten (50).

Um die hohe Durchseuchung mit HPV zu verringern und die dadurch entstehenden Präkanzerosen zu verhindern, ist es notwendig weiterhin intensiv zu forschen. Mittels der Biomarker p16^{INK4a} und Ki-67 kann nach diesen Studienergebnissen zumindest die Prognose eines abnormalen Pap- Abstriches während der Schwangerschaft getätigt werden. Somit könnten schwangere Frauen, die einen suspekten Pap- Abstrich aufweisen, ohne weiteren großen Aufwand beruhigt werden und unnötige, das Kind sowie die Mutter gefährdende Eingriffe verhindert werden.

6. FAZIT

Etwa 1% aller Cervixkarzinome treten während einer Schwangerschaft auf (2) und 2% bis 7% aller Schwangeren haben einen abnormalen Pap- Test. Cervikale Neoplasien (einschließlich Carcinomata in situ und invasiven Karzinomen) erschweren etwa 1,5 bis 12 von 100.000 (3).

Ziel dieser Studie war es, die Biomarker p16^{INK4a} und Ki-67 in Bezug auf ihre Aussagekraft auf den Spontanverlauf von cervikalen Dysplasien zu evaluieren.

Bei dieser Kohortenstudie handelte es sich um eine retrospektive Analyse der, von der Universitäts- Frauenklinik Graz, als abnormal eingestuften Pap- Abstriche von 27 Frauen im Alter von 19 bis 45 Jahren. Die Abstriche wurden an der Klinik zwischen den Jahren 1998 und 2007 im Rahmen der Mutter- Kind- Passuntersuchung abgenommen und nach Entfärbung im Jahr 2010 mit dem CINtec® PLUS Kit neu untersucht.

Bezüglich der in Kapitel 1.13. gestellten Fragen, ergab diese Studie folgende Ergebnisse:

Welche Aussage in Bezug auf Regression, Progression oder Persistenz einer Läsion ergibt sich bei einer zusätzlichen Färbung mit dem CINtec® PLUS Kit eines abnormalen Pap- Abstriches während der Schwangerschaft?

In diesen Ergebnissen zeigten alle Patientinnen mit einer positiven p16^{INK4a}/Ki-67 Dual- Staining- Färbung des Abstriches eine CIN in der postpartalen Histologie (Persistenz beziehungsweise Progression der Läsion). Im Gegensatz dazu zeigte nur eine einzige Patientin mit negativer Koexpression von p16^{INK4a} und Ki-67 eine CIN post partum. Alle anderen Patientinnen mit einem negativen Dual- Staining- Ergebnis zeigten eine blande Histologie (Regression) in der postpartalen Kontrolle und in den Nachsorgeuntersuchungen.

Gibt es einen Unterschied zwischen HPV- assoziierten Veränderungen an der Cervix uteri und spontan aufgetreten?

Nach den Ergebnissen dieser Studie kann diese Frage eindeutig mit Ja beantwortet werden. Alle 14 Dual- Staining- und somit HPV- positiven Patientinnen zeigten postpartal eine Persistenz oder sogar Progression der cervikalen Dysplasie. Fünf von sechs Dual- Staining- und somit HPV- negativen waren bei der Untersuchung post partum in Regression gegangen und somit krankheitsfrei. Bei einer der sechs Patientinnen persistierte trotz vermutlicher HPV- Negativität die cervikale Dysplasie. Diese Variation könnte jedoch auch durch das Alter der Präparate zustande gekommen sein, somit sollte diese Studie unbedingt in einer großen Kohorte mit aktuellen Abstrichen wiederholt werden.

Welche therapeutischen Konsequenzen resultieren aus den Ergebnissen?

Die Studienergebnisse führen zu dem Schluss, dass zur sorgfältigen Betreuung eines abnormalen Pap- Abstriches während der Schwangerschaft in Zukunft auch die Dual- Staining- Färbung mit dem CIntec® PLUS Kit gehören sollte, um ein adäquates Management der Dysplasie gewährleisten zu können.

Im Falle eines negativen Ergebnisses kann ohne weitere therapeutische Konsequenzen bis nach der Entbindung abgewartet werden. Die Kontrolluntersuchung sechs bis acht Wochen post partum sollte wie gehabt stattfinden.

Im Fall, dass das Ergebnis positiv für die Dual- Staining- Färbung ist, sollte die Patientin zumindest jedes Trimester zytologisch und kolposkopisch kontrolliert werden, wenn nicht sogar alle acht bis zwölf Wochen. Wenn die Läsion sich nicht augenscheinlich verschlechtert, kann die definitive Therapie, die sich nach Lokalisation und Stadium der Dysplasie richtet, bis nach der Geburt verzögert werden. Bei bioptisch gesicherter Progression oder gar Invasion sollte eine adäquate Behandlung auch in der Schwangerschaft erfolgen, da weder zu diesem Zeitpunkt noch postpartal mit einer Regression gerechnet werden kann.

7. SCHLUSSFOLGERUNG

In unserer Studie war positives Dual- Staining statistisch signifikant mit einer Befundpersistenz assoziiert, wogegen die negativen Dual- Staining- Ergebnisse, bis auf eine Ausnahme, mit einer postpartalen Regression korrelierten. Diese Resultate lassen vermuten, dass mit dem Verfahren des Dual- Staining der Verlauf einer Dysplasie in der Schwangerschaft gut beurteilt werden kann. Falls diese Studie in einer größeren Kohorte wiederholt wird und ähnliche Ergebnisse resultieren, eignet sich der CINtec® PLUS Kit hervorragend um in die akkurate Diagnostik und Therapie eines abnormalen Pap- Abstriches in der Schwangerschaft aufgenommen zu werden.

CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten	
Name	Gerrit Maria Pongratz
Geburtsdatum	08. Dezember 1986
Geburtsort	Deutschlandsberg
Familienstand	ledig
Staatsbürgerschaft	Österreich

Schulbildung	
1997 – 2001	Hauptschule Gr. St. Florian HTL Ortwein Graz
2001 – 2006	Kunst & Design Produktdesign und -präsentation

Studium	
2006 - 2007	1. Abschnitt Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
2007 – 2011	2. Abschnitt Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
Seit April 2011	3. Abschnitt Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

Berufspraxis	
Juli 2007	3 Wochen Famulatur an der Gynäkologischen-Geburtshilflichen Abteilung des LKH Deutschlandsberg
Juli / August 2008	4 Wochen Famulatur an der Gynäkologischen-Geburtshilflichen Abteilung des LKH Deutschlandsberg
Februar 2009	3 Wochen Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin des LKH Deutschlandsberg
Juli 2009	2 Wochen Famulatur an der Abteilung für Chirurgie des LKH Deutschlandsberg
Februar 2010	2 Wochen Famulatur an der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin des LKH Deutschlandsberg
Juli 2010	2 Wochen Famulatur an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz
seit Juli 2010	Ordinationshilfe in der Praxis von Dr. Harald Reiter, Dermatologe

LITERATURVERZEICHNIS

1. MTM Laboratories. Gebärmutterhalskrebs- Screening. [zuletzt aufgerufen 06.01.2011]; abrufbar auf:
URL:http://www.mtm-laboratories.com/eu/index.php?option=com_content&view=article&id=9&Itemid=9&lang=de
2. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5., überarb. und aktual. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2007. S153,173,174,177,188-92,196,198
3. Hunter M, Monk B, Tewari K. Cervical neoplasia in pregnancy. part 1: screening and management of preinvasive disease. Am J Obstet Gynecol 2008 Juli;199(1):3-9
4. Kiguchi K, Bibbo M. Dysplasia during pregnancy – a cytologic follow- up- study. J Reprod Med 1981 Februar;26:66-72
5. Wikipedia. Pap- Test. [zuletzt aufgerufen 06.01.2011]; abrufbar auf:
URL:<http://de.wikipedia.org/wiki/Pap-Abstrich>
6. Franco E, Cuzick J. Cervical cancer screening following prophylactic human papillomavirus vaccination. Vaccine 2008 März;26(1):A16-A23
7. Bucher O, Wartenberg H. Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 12., vollständig überarb. Auflage. Bern: Verlag Hans Huber; 1997. S380,383,390
8. Böcker W, Denk H, Heitz P. Pathologie. 3., völlig überarb. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag; 2004. S929,930,932-38
9. Pfeleiderer A, Breckwoldt M, Martius G. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4., aktual. und korrigierte Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2001. S192,197
10. Statistik Austria. Gebärmutterhals. 18.10.2010 [zuletzt aufgerufen am 07.01.2011]; abrufbar auf:
URL:http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/gebaermutterhals/index.html; Tabelle 1 und Tabelle 2
11. Muñoz N, Bosch X, Castellsagué X et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004 August;111(2):278-85

12. Kaufmann M, Costa S, Scharl A. Die Gynäkologie. 2. Auflage. Berlin: Springer Verlag; 2006. S335,343,447,453,454
13. Lieb A, Kristensen G. Human papillomavirus E6/E7 mRNA testing as a predictive marker for cervical carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8(4):405-15
14. Lowy D. Human papillomavirus, cervical cancer prevention, and more. *Vaccine* 2008 August;26(10):iii-iv
15. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24(3):11-25
16. Von Knebel Doeberitz M. Principles and key findings of the p16 test. *HPV today* 2006;8:12,13
17. Schneider A, Scheungraber C, Hoyer H, Dürst M. Früherkennung des Zervixkarzinoms: Zytologie oder HPV- Test? *Gynäkologe* 2002 Februar;35(2):181-91
18. Moscicki A, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24(3):42-51
19. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24(3):1-10
20. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Science* 2006;110:525-41
21. Ridder R, Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarker in der Differentialdiagnostik von HPV- assoziierten Läsionen. *Gynäkologe* 2003;36:323-30
22. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D et al. Overexpression of p16(INK4a) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001 April;92(2):276-84
23. Powell N, Boyde A, Tristram A, Hibbits S, Fiander A. The potential impact of human papillomavirus vaccination in contemporary cytologically screened populations may be underestimated: An observational retrospective analysis of invasive cervical cancers. *Int J Cancer* 2009;125(10):2425-27
24. Endl E, Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function. *Exp Cell Res* 2000;257:231-37

25. Van de Puttea G, Kristensena G, Lieb A, Baekelandta M, Holm R. Cyclins and proliferation markers in early squamous cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004 Januar;92(1):40-46
26. Kiechle M. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 1. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag; 2007. S342
27. Frega A, Scirpa P, Corosu R et al. Clinical management and follow-up of squamous intraepithelial cervical lesions during pregnancy and post partum. *Anticancer Res* 2007;27:2743-46
28. MTM Laboratories – Das CINtec® PLUS Kit. [zuletzt aufgerufen am 07.01.2011]; abrufbar auf: URL:http://www.mtmlabs.com/eu/index.php?option=com_content&view=article&id=111&Itemid=214&lang=de
29. MTM Laboratories – p16 und das Dual Stain Konzept. [zuletzt aufgerufen am 07.01.2011]; abrufbar auf: URL:http://www.mtm-laboratories.com/eu/index.php?option=com_content&view=article&id=110&Itemid=210&lang=de
30. Ostor AG. Natural history of CIN: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92
31. Ahdoot D, Van Nostrand K, Nguyen N et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the post partum period. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1116-20
32. Kaplan K, Dainty L, Dolinsky B et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer* 2004 August;102(4):228-32
33. Woodrow N, Permezel M, Butterfield L, Rome R, Tan J, Quinn M. Abnormal cervical cytology in pregnancy: experience of 811 cases. *Aust. NZ J Obstet Gynaecol* 1998;38(2):161-5
34. Yost N, Santoso H, McIntire D, Iliya F. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999 März;93(3):359-62
35. Coppola A, Sorosky J, Casper R, Anderson B, Buller R. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1997;67:162-65

36. Palle C, Bangsbøll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:306–10
37. Fife K, Katz B, Roush J, Handy V, Brown D, Hansell R. Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1487
38. Kemp E, Hakenewerth A, Laurent S, Gravitt P, Stoerker J. Human papillomavirus prevalence in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992 Mai;79(5):649-56
39. Sethi S, Müller M, Schneider A et al. Serologic response to the E4, E6, and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Februar;178(2):360-64
40. Nobbenhuis M, Helmerhorst T, Van de Brule A et al. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *Br J Cancer* 2002;87:75–80
41. Fife K, Katz B, Brizendine E, Brown D. Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1110-4.
42. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and post partum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104:67–69
43. Remoue F, Jacobs N, Miot V, Boniver J, Delvenne P. High intraepithelial expression of estrogen and progesterone receptors in the transformation zone of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1660-5
44. Chen Y, Huang L, Chen T. Differential effects of progestins and estrogens on long control regions of human papillomavirus types 16 and 18. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;224:651-59
45. Universitätsklinikum Heidelberg. Frauenklinik. [zuletzt aufgerufen am 14.02.2011]; abrufbar auf:
URL:<http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Psyche-Schwangerschaft.112470.0.html>
46. Glynn L, Wadhwa P, Dunkel-Schetter C et al. When stress happens matters: effects of earthquake timing on stress responsivity in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:637–42

47. Hobel C, Goldstein A, Barrett E. Psychosocial Stress and Pregnancy Outcome, Clin Obstet Gynecol 2008 Juni;51(2):333-48
48. Brown D, Berran P, Kaplan K, Winter W, Zahn C. Special situations: abnormal cervical cytology during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2005;48(1):178-85
49. LaPolla J, O'Neill C, Wetrich D. Colposcopic management of abnormal cervical cytology in pregnancy. J Reprod Med 1988;33:301-6
50. Schneider A, Gissmann L. Prävention des Zervixkarzinoms – Screening und Impfung. Onkologe. 2002;8:1053-63

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1:** Schema eines mehrschichtig nicht verhornten Plattenepithels. Welsch U. Sobotta: Zytologie Histologie Mikroskopische Anatomie: Lehrbuch Histologie. 2., völlig überarb. Auflage. München: Urban und Fischer Verlag; 2006. 515
- Abbildung 2:** Schema eines einschichtig hochprismatischen Drüsenepithels. Welsch U. Sobotta: Zytologie Histologie Mikroskopische Anatomie: Lehrbuch Histologie. 2., völlig überarb. Auflage. München: Urban und Fischer Verlag; 2006. 515
- Abbildung 3:** Cervikales, nicht verhorntes Plattenepithel. Ovalle W, Nahirney P. Netter's Essential Histology. Philadelphia : Saunders Verlag; 2008. 418; Abbildung von mir bearbeitet.
- Abbildung 4:** Einschichtig hochprismatisches Drüsenepithel. Welsch U. Sobotta: Zytologie Histologie Mikroskopische Anatomie: Lehrbuch Histologie. 2., völlig überarb. Auflage. München: Urban und Fischer Verlag; 2006. 515
- Abbildung 5:** Transformationszone der Cervix uteri. Welsch U. Sobotta: Zytologie Histologie Mikroskopische Anatomie: Lehrbuch Histologie. 2., völlig überarb. Auflage. München: Urban und Fischer Verlag; 2006. 515; Abbildung von mir bearbeitet.
- Abbildung 6:** Histologische und schematische Darstellung der Transformationszone. Ovalle W, Nahirney P. Netter's Essential Histology. Philadelphia : Saunders Verlag; 2008. 417
- Abbildung 7:** Transformation durch Metaplasie. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5., überarb. und aktual. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2007. S153,173,174,177,188-92,196,198; Abbildung von mir bearbeitet.
- Abbildung 8:** Schematische Darstellung der Epithelarchitektur bei malignen Entartungen der Cervix uteri. Forum HPVInfo. 2007 [zuletzt aufgerufen am 07.01.2011]; abrufbar auf: URL:<http://forum.hpvinfos.de/Zellveraenderungen.49.0.html>

- Abbildung 9:** Histologische Veränderungen bei einer Cervikalen intraepithelialen Neoplasie, HE- Färbung. Cancerquest. 2010 [zuletzt aufgerufen am 07.01.2011]; abrufbar auf: URL:<http://www.cancerquest.org/cervical-cancer-staging>
- Abbildung 10:** Übersicht über das Cervixkarzinom. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5., überarb. und aktual. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2007. S153,173,174,177,188-92,196,198
- Abbildung 11:** Histologie und Zytologie eines invasiven plattenepithelialen Cervixkarzinoms. MTM Laboratories – Der CINtec® p16-Färbeatlas. [zuletzt aufgerufen am 07.01.2011]; abrufbar auf: URL:http://www.mtm-laboratories.com/eu/index.php?option=com_content&view=article&id=11&Itemid=28&lang=de
- Abbildung 12:** Altersverteilung des Cervixkarzinoms. Kohli M, Ferko N, Martin A, Franco E, Jenkins D, Gallivan S, Sherlaw- Johnson C, Drummond M. Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK. British J Cancer 2007;96:143-50; Abbildung von mir bearbeitet.
- Abbildung 13:** Klassifikationsschemen der histologischen und zytologischen Veränderungen eines cervikalen Abstrichs. Bratcher J, Palefsky J. Anogenital human papillomavirus coinfection and associated neoplasia in HIV- positive men and women. PRN Notebook 2008 September; 13; Abbildung von mir bearbeitet.
- Abbildung 14:** Altersverteilung der HPV- Infektion. Kohli M, Ferko N, Martin A, Franco E, Jenkins D, Gallivan S, Sherlaw- Johnson C, Drummond M. Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK. British J Cancer 2007;96:143-50; Abbildung von mir bearbeitet.

- Abbildung 15:** Verlauf einer HPV- Infektion. MTM Laboratories – Gebärmutterhalskrebs- Screening. [zuletzt aufgerufen 06.01.2011]; abrufbar auf:
URL:http://www.mtm-laboratories.com/eu/index.php?option=com_content&view=article&id=9&Itemid=9&lang=de
- Abbildung 16:** HPV- Genom episomal und intrazellulär. von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infection. Eur J Cancer 2002;38(17):2229-42
- Abbildung 17:** *Koilozyten*: Intermediärzellen mit pyknotischen Kernen und perinukleärer Vakuole, Keratohyalin granula im Zytoplasma einzelner Superfizialzellen. *Dyskeratozyten*: orangeophile Intermediärzellen mit degenerativ veränderten Kernen, leichte Anisonukleose und Kernpolymorphie der Plattenepithelien. LSIL. Heinrich Heine Universität Düsseldorf – Cytopathologie. [zuletzt aufgerufen am 07.01.2011]; abrufbar auf:
URL:<http://www.med.uni-duesseldorf.de/Cytopathologie/abb30.htm>
- Abbildung 18:** Das HPV- Virusgenom. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin Science 2006;110:525-41; Abbildung von mir bearbeitet.
- Abbildung 19:** HPV- Genomzyklus im cervikalen Epithel. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin Science 2006;110:525-41; Abbildung von mir bearbeitet.
- Abbildung 20:** Mechanismus der Überexpression von p16^{INK4a}. MTM Laboratories – p16 und das Dual Stain Konzept. [zuletzt aufgerufen am 07.01.2011]; abrufbar auf:
URL:http://www.mtm-laboratories.com/eu/index.php?option=com_content&view=article&id=110&Itemid=210&lang=de

- Abbildung 21:** Färbung mit dem CINtec® PLUS Kit. MTM Laboratories – p16 und das Dual Stain Konzept. [zuletzt aufgerufen am 07.01.2011]; abrufbar auf:
URL:http://www.mtm-laboratories.com/eu/index.php?option=com_content&view=article&id=110&Itemid=210&lang=de
- Abbildung 22:** Atypische cervikale Epithelzellen mit positivem Ergebnis der Dual- Staining- Färbung. Abstriche aus dem Patientinnenkollektiv, gefärbt von MTM Laboratories AG Heidelberg.
- Abbildung 23:** Atypische cervikale Epithelzellen mit positivem Ergebnis der Dual- Staining- Färbung. Abstriche aus dem Patientinnenkollektiv, gefärbt von MTM Laboratories AG Heidelberg.
- Abbildung 24:** Atypische cervikale Epithelzellen mit positivem Ergebnis der Dual- Staining- Färbung. Abstriche aus dem Patientinnenkollektiv, gefärbt von MTM Laboratories AG Heidelberg.
- Abbildung 25:** Atypische cervikale Epithelzellen mit positivem Ergebnis der Dual- Staining- Färbung. Abstriche aus dem Patientinnenkollektiv, gefärbt von MTM Laboratories AG Heidelberg.
- Abbildung 26:** Atypische cervikale Epithelzellen mit positivem Ergebnis der Dual- Staining- Färbung. Abstriche aus dem Patientinnenkollektiv, gefärbt von MTM Laboratories AG Heidelberg.
- Abbildung 27:** Atypische cervikale Epithelzellen mit positivem Ergebnis der Dual- Staining- Färbung. Abstriche aus dem Patientinnenkollektiv, gefärbt von MTM Laboratories AG Heidelberg.
- Abbildung 28:** Altersverteilung des Patientinnenkollektivs.
- Abbildung 29:** Prozentuelle Darstellung der zytologischen Befunde.
- Abbildung 30:** Prozentuelle Darstellung der histologischen Befunde.

Abbildung 31: Empfohlener Therapie- Algorithmus bei abnormen Pap- Abstrich von Schwangeren. Brown D, Berran P, Kaplan K, Winter W, Zahn C. Special situations: abnormal cervical cytology during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2005;48(1):178-85. Abbildung von mir bearbeitet.

TABELLENVERZEICHNIS

- Tabelle 1:** Natürlicher Verlauf von cervikalen intraepithelialen Neoplasien. Kaufmann M, Costa S, Scharl A. Die Gynäkologie. 2. Auflage. Berlin: Springer Verlag; 2006. S335,343,447,453,454;
- Tabelle 2:** Vergleich zytologischer (Münchener und Bethesda Klassifikation) und histologischer (WHO Klassifikation) Nomenklatur.
1. Kantonsspital St. Gallen – Institut für Pathologie. [zuletzt aufgerufen am 07.01.2011]; abrufbar auf:
URL:http://www.pathologie-stgallen.ch/wDeutsch/vademecum/05_Zytologie/03_Gynaekologische_vorsorge_zytologie/03_diagnostische_einteilung_papanicolaou.php?navid=16;
 2. AWMF online – Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale. [zuletzt aufgerufen am 07.01.2011]; abrufbar auf:
URL:http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-027_S2_IDA_Praevention__Diagnostik_und_Therapie_der_HPV-Infektion_und_praeinvasier_Laesionen_des_weiblichen_Genitale_06-2008_09-2012.pdf;
- Tabelle 3:** Biomarker beim Cervixkarzinom. Ridder R, Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarker in der Differentialdiagnostik von HPV- assoziierten Läsionen. Gynäkologe 2003;36:323.30; Tabelle von mir bearbeitet.
- Tabelle 4:** Inzidenz verschiedener Malignomtypen in der Schwangerschaft. Kiechle M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 1. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag; 2007. S342; Tabelle von mir bearbeitet
- Tabelle 5:** Primär zytologischer Befund.
- Tabelle 6:** Postpartale Histologie.
- Tabelle 7:** Histologischer Verlauf der antepartalen Pap IIW- Befunde.
- Tabelle 8:** Histologischer Verlauf der antepartalen Pap III- Befunde.
- Tabelle 9:** Histologischer Verlauf der antepartalen Pap IIID- Befunde.
- Tabelle 10:** Histologischer Verlauf der antepartalen Pap IV- Befunde.

Tabelle 11: Positive Färbeergebnisse.

Tabelle 12: Negative Färbeergebnisse.

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen Grad der CIN und dem Ergebnis der Färbung.

Tabelle 14: Individueller Krankheitsverlauf.

