

Diplomarbeit

Zervixkarzinomvorsorge in Österreich: Vorbild oder Auslaufmodell?

eingereicht von

Andrea Leitgeb

0334513

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Olaf Reich

Ort, Datum.....

(Unterschrift).....

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am.....

Unterschrift.....

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Olaf Reich für die Betreuung meiner Diplomarbeit recht herzlich bedanken. Er gab mir nicht nur die Gelegenheit, dieses Thema zu bearbeiten, sondern er stand mir mit freundlicher Unterstützung immer für Diskussionen zu meinen Fragen zur Seite.

An dieser Stelle möchte ich auch Herrn ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Josef Haas meinen Dank für die statistische Beratung, die er mir in einem Gespräch zukommen ließ, aussprechen.

Zusammenfassung

Fragestellung: Obwohl auch von staatlicher Seite versucht wird, mit Hilfe von Vorsorgeprogrammen die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms weiterhin zu senken, weichen diese Zahlen innerhalb Europas zum Teil stark voneinander ab. Österreich liegt dabei im Mittelfeld. Trotz der Tatsache, dass in Österreich die Empfehlung für ein jährliches Screening gilt, konnte Österreich an die beispielsweise niedrige Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms skandinavischer Länder nicht herankommen. Daraus könnte geschlossen werden, dass, um eine weitere Senkung sowohl der Inzidenz als auch der Mortalität des Zervixkarzinoms zu erzielen, das Screeningsystem in Österreich zu verbessern wäre. Ist damit das bestehende Screeningprogramm in Österreich nicht als vorbildhaft zu bezeichnen und die Situation als verbesserungswürdig einzustufen oder wird die österreichische Qualität des Zervixkarzinom-Screenings verkannt?

Ziel: In dieser Arbeit sollen verschiedene Vorsorgesysteme, unter Herausnahme einzelner Beispiele, für das Zervixkarzinom innerhalb Europas beleuchtet und miteinander verglichen werden. Dabei wird die Screeningsituation und Screeningpolitik in Österreich beschrieben und der Versuch angestellt, diese kritisch zu hinterfragen und zu einer Antwort beziehungsweise einer Schlussfolgerung aus der Recherche auf die oben genannte Frage zu kommen. Weiters wird auf die etwaigen neuen Methoden für das Screening eingegangen.

Methode: Die Literaturrecherche diente als Grundlage für die Bearbeitung des Themas und der Fragestellung. Es wurde versucht, besonderes Augenmerk auf eine kritische Bewertung der aktuellen Ergebnisse und Diskussionen zu legen.

Ergebnisse: Aus der Literaturrecherche ging hervor, dass gewisse Bereiche des Zervixkarzinom-Screenings in Österreich tatsächlich verbesserungswürdig sind. Dennoch soll die Qualität dieser wichtigen Vorsorgeuntersuchung nicht minder geschätzt werden, da eine hohe Reduktion der Inzidenz und Mortalität erzielt werden konnte.

Schlüsselwörter: Zervixkarzinom, Zervixkarzinom-Screening, Ländervergleich, neue Screeningmethoden

Abstract

Question: Although there are efforts within European countries to decrease the incidence and mortality of cervical cancer these rates differ highly when looking at Europe. Austria's rates for cervical cancer incidence and mortality lie in the middle field. Despite the recommendation for a yearly cervical cancer screening, Austria could not further decrease these rates like other countries. Does this matter of fact lead to the need for improvement regarding the Austrian cervical cancer screening?

Purpose: Cervical cancer screening systems within European countries should be described and compared. Looking critically at the Austrian screeningsituation and screeningpolicy for cervical cancer there should be the attempt to draw a conclusion for the initially mentioned question. Furthermore possibly new methods for cervical cancer screening are explained.

Method: For covering this issue and question literature research was used. The results should be evaluated critically.

Results: The results from the literature research show that there are in fact parts of the Austrian cervical cancer screening that should be improved. Nevertheless this important screening should be appreciated because there has been a considerable reduction of cervical cancer incidence and mortality.

Keywords: Cervical cancer, cervical cancer screening, comparison of countries, new screening methods

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die aktuelle Zervixkarzinom-Screeningpolitik und Situation in Österreich	1
1.1.1	Einführung des Programmes	1
1.1.2	Zielpopulation und Vergütung	1
1.1.3	Teilnahmerate	2
1.1.4	Pap-Abstrich	3
1.1.5	Inzidenz und Mortalität	4
1.1.6	HPV-Impfung	5
2	Fragestellung und Methode	7
3	Das Zervixkarzinom	8
3.1	Definition	8
3.2	Epidemiologie	8
3.3	Lokalisation	8
3.4	CIN	9
3.5	Ätiologie	12
3.6	Das Humane Papillomavirus und seine Epidemiologie	13
3.6.1	Epidemiologie	15
3.7	Das invasive Zervixkarzinom	16
3.7.1	Wachstum	17
3.7.2	Symptomatik	18
3.7.3	Metastasierungswege	18
3.7.4	Diagnostik	19
3.7.5	Staging	19
3.7.6	Operationstechniken	20
3.7.7	Chemotherapie	23
3.7.8	Radiotherapie	23
3.7.9	Prognosekriterien	25
3.8	Therapieschema des invasiven Karzinoms	26
3.8.1	Therapieschema in der Schwangerschaft	28
3.8.2	Nachsorge	28
3.8.3	Prävention	29
3.9	HPV-Impfung	30

3.10	Früherkennung.....	32
3.10.1	Pap-Test.....	32
3.10.2	Histologische Abklärung:	37
3.10.3	Kolposkopie	38
3.10.4	DNA-Zytometrie	42
3.10.5	LBC.....	43
3.10.6	HPV-Diagnostik.....	43
3.10.7	Biomarker	44
4	Zervixkarzinom Screeningprogramme	45
4.1	Was ist das Ziel eines Screenings?	45
4.2	Screeningprogramme.....	45
4.2.1	Das organisierte Screening.....	45
4.2.2	Das opportunistische Screening	46
5	Diskussion.....	47
5.1	Screeningprogramme: Länder im Überblick.....	47
5.1.1	Übersicht über die Länder.....	48
5.1.2	Beschreibung einzelner Länder	50
5.2	Verbesserungen für Österreich?	58
5.2.1	Optimierung der Teilnahme am Screening	58
5.2.2	Vorteile des bisherigen Screenings.....	63
5.2.3	Österreich im Vergleich.....	64
5.2.4	Optimierung des Pap-Abstriches	68
5.2.5	Verbesserung durch neue Methoden.....	70
5.3	HPV-Impfung	83
6	Zusammenfassung.....	87
7	Schlussfolgerung.....	89
8	Literaturverzeichnis	90

Glossar und Abkürzungen

ACIS	Adenocarcinoma in situ
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
APOT	amplification of papillomavirus oncogene transcripts
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASC-US	atypical squamous cells of undetermined significance
ASC-H	atypical squamous cells-high grade lesion
ASR	Altersstandardisierte Rate
Ca.	Circa
CA 125	Cancer Antigen 125
CIN	Cervical Intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
CT	Computertomographie
DNA	desoxyribonucleid acid
et al	“und andere”
ev.	eventuell
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Flourdesoxyglucose
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HC2	Hybrid Capture 2 Test
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HPV	Humane Papillomaviren
HSIL	high grade intraepithelial lesion
HTA	Health Technologie Assessment
LBC	Liquid-Based Cytology
LSIL	low grade intraepithelial lesion
LEER	lateral erweiterte endopelvine Resektion
LEEP	loop electrosurgical excision procedure
LWK	Lendenwirbelkörper
Mio.	Millionen
mRNA	messenger ribunucleid acid

MRT	Magnetresonanztomographie
NHS	National Health System
ÖGZ	Österreichische Gesellschaft für Zytologie
Pap	Papanicolaou Gruppe
PCR	polymerase chain reaction
PET	Positronenemissionstomographie
pRb	Retinoblastoma Protein
p16	Protein p16
QOPAP	Qualitätsoffensive Pap-Abstrich
SCC-Ag	Squamous Cell Carcinoma-Antigen
SRCT	Simultane Radiochemotherapie
STD	Sexual Transmitted Disease
s. Abb.	Siehe Abbildung
s. Kap.	Siehe Kapitel
s. Tab.	Siehe Tabelle
TNM	TNM-Klassifikation maligner Tumoren
USA	United States of America
VAIN	Vaginale Intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre Intraepitheliale Neoplasie
%	Prozent

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms (33).	17
Tabelle 2: Nomenklatur und Zervixzytologische Befundwiedergabe (46).	34
Tabelle 3: Kolposkopie-Nomenklatur IFCP, Barcelona 2002 (45).	39
Tabelle 4: Transformationszone (IFCPC, Barcelona 2002) (45).	40
Tabelle 5: Länder im Vergleich [zusammengefasst nach (2, 53, 54)].	48
Tabelle 6: Europäischer Vergleich der Zervixkarzinom-Mortalität (56).	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in absoluten Zahlen, Österreich ab 1983 (6, 7). [Grafik: eigene Darstellung]	4
Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in altersstandardisierten Raten, Österreich ab 1983 (6, 7). [Grafik: eigene Darstellung].....	5
Abbildung 3: Weltweite Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms nach Globocan Stand 2008 (70).	64
Abbildung 4: Vergleich Österreich-Finnland Mortalität (7, 71). [Grafik: eigene Darstellung]	66
Abbildung 5: Vergleich Österreich-Finnland Inzidenz (6, 71). [Grafik: eigene Darstellung]	66

1 Einleitung

1.1 Die aktuelle Zervixkarzinom-Screeningpolitik und Situation in Österreich

1.1.1 Einführung des Programmes

Schon in den 1950er Jahren wurde in Österreich damit begonnen, zytologische Abstriche der Zervix zu nehmen. In den 70er Jahren wurde diese Art von Screening immer häufiger angewendet (1-3).

Von Anfang an bis heute wird dies innerhalb eines opportunistischen Screeningprogrammes durchgeführt (2, 3).

Als einziges Bundesland in Österreich stellt Vorarlberg eine Ausnahme dar, da hier das Zervixkarzinom-Screening von einer zentralen Stelle aus organisiert statt opportunistisch geregelt wird (2, 3).

In den restlichen Bundesländern funktioniert das opportunistische System derart, dass die Frauen generell über diese Vorsorgeuntersuchung durch die Medien oder durch den Allgemeinmediziner und ihren Gynäkologen aufgeklärt werden (3), wenn sie diese aufsuchen. Die Frauen werden nicht schriftlich zur Abnahme des Krebsabstriches eingeladen, sondern dies erfolgt im Rahmen einer jährlichen Routineuntersuchung beim Gynäkologen, die mit einer vollständigen gynäkologischen Untersuchung (1-3) und einer Untersuchung der Brust kombiniert wird (1, 3).

1.1.2 Zielpopulation und Vergütung

Dieses Screeningprogramm ist für alle Frauen ab einem Alter von 19 (2) oder 20 Jahren zugänglich. Österreichweit wird diese Untersuchung jährlich empfohlen, wobei es keine Altersgrenze nach oben hin gibt (1-3).

Nahezu alle Frauen in Österreich haben eine Krankenversicherung. Die Kosten für das Screening werden zu 90% von der Sozialversicherung zu 5% von privaten

Versicherungen und die restlichen 5% vom speziellen Screeningprogramm in Vorarlberg getragen (3).

1.1.3 Teilnahmerate

In einer 1995 in Österreich angelegten Querschnittstudie wurden Frauen im Alter von 20-69 Jahren über die Inanspruchnahme des jährlichen Zervixkarzinom-Screenings befragt. Davon berichteten 76%, zumindest einmal in ihrem Erwachsenenleben einen Pap-Test gehabt zu haben. Mit 88% die höchste Prävalenz konnte bei Frauen im Alter von 50-59 Jahren und die niedrigste mit 65% bei Frauen im Alter von 60-69 Jahren gefunden werden. Von allen Frauen hatten 48% zumindest vier Abstriche, 6,3% nur einen und 23,8% nie einen Abstrich nehmen lassen. Daraus lässt sich ableiten, dass 30% der Frauen in der Zielbevölkerung im Hinblick auf das Screening unterversorgt sind. Dadurch beträgt die Sterberate noch immer ein Drittel, wenn man sie mit der Zeit vor Einführung des Screenings vergleicht (3).

Im Jahr 2005 wurde auf Basis der bereits 1995 zu diesem Thema durchgeführten Querschnittsstudie (3) eine neuerliche Befragung der Frauen im Alter von 20-69 Jahren zum Thema Wissen und Inanspruchnahme des Zervixkarzinom-Screenings durchgeführt (4). Im Vergleich zum Jahr 1995 (94,0%) wussten 95,7% der befragten Frauen über den Pap-Test Bescheid. 88% nahmen mindestens einmal am Screeningprogramm teil, während es 1995 nur 76,2% waren. Die höchste Rate (94,9%) zeigte die Gruppe der 50-59 Jährigen, die niedrigste (75,3%) die 20-29 jährigen Frauen. Daraus lässt sich erkennen, dass die Teilnahmerate in diesen zehn Jahren deutlich gestiegen ist. Die Hälfte (52,6%) der Frauen innerhalb der Zielpopulation scheint optimal gescreent zu sein. Anscheinend ist die Teilnahmerate auch vom Wohnort und der Schulbildung abhängig. Nicht-Gescreente fallen zumeist in die Gruppe der jüngsten und gut ausgebildeten Frauen (4).

Der Datenerhebung der Sozialversicherungsträger zufolge nahmen in einem Ein-Jahresintervall (2003-2004) 27% der Frauen, welche zur Zielpopulation zählen, die Möglichkeit wahr, eine gynäkologische Untersuchung mit Krebsabstrich

durchführen zu lassen. In einer Zeitspanne von drei Jahren (2003-2006) nahmen 47% der weiblichen Zielpopulation am Screening teil. In dieser Zeit hatten die 20-29 Jährigen mit 75% die höchste und die 50-59 jährigen Frauen mit 57% die niedrigste Teilnahmerate (2).

Jährlich werden in Österreich etwa 1,9 Mio. zytologische Abstriche verrechnet (1). Diese 1,9 Mio. Abstriche sind eine deutliche Steigerung: 1975 lag die Anzahl der Abstriche noch bei 835.000, in den 90er Jahren bei 1,5 Mio. jährlich (1, 3).

1.1.4 Pap-Abstrich

In Österreich wird nach wie vor die konventionelle Zytologie verwendet. Die Liquid Based Cytology (LBC) ist nicht in Gebrauch, da sie nicht von den Sozialversicherungsträgern übernommen wird (2, 3) und über den Benefit dieser Methode noch diskutiert wird (3).

Der Abstrich an sich wird hauptsächlich von Gynäkologen durchgeführt oder in Ambulanzen abgenommen. Teilweise wird er auch vom Allgemeinmediziner durchgeführt (2, 3). Der Abstrich mit dem Watteträger wird nicht mehr empfohlen (3). Die Abstriche werden in Privat- oder Krankenhauslaboratorien beurteilt (2). Zur Befundung wird die Münchner II Klassifikation verwendet (3). Von der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie (ÖGZ) und der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie wurden zusammen Empfehlungen und Richtlinien für die diagnostische Zytologie formuliert (2, 3). Diese betreffen die Strukturqualität (Personal und technische Geräte), Prozess- und Ergebnisqualität (5). 1998 wurde von den zwei Gesellschaften auch ein Qualitätssicherungsprogramm auf freiwilliger Basis eingeführt (2, 3). An diesem freiwilligen Programm der Selbstkontrolle können alle Institute und Labors in Österreich teilnehmen. Dabei wird von den Teilnehmern eine jährliche Statistik gefordert. Diese Daten werden bearbeitet und anonym in einem Jahresbericht gesammelt, den die einzelnen teilnehmenden Labors erhalten und somit die eigenen Resultate mit den anderen und dem österreichischen Durchschnitt vergleichen können (5).

1.1.5 Inzidenz und Mortalität

Durch das Screeningprogramm für das Zervixkarzinom wurde die Sterberate in Österreich seit 1980 halbiert und im Vergleich zu 1960 auf ein Drittel gesenkt (2, 3).

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms betrug im Jahre 2008 5,9 (altersstandardisierte Rate pro 100.000). Das Erkrankungsrisiko, bis zum 75. Lebensjahr an einem Zervixkarzinom zu erkranken, betrug im selben Jahr 0,5% (6).

Die Mortalität ist für das Jahr 2008 mit 1,8 (altersstandardisierte Rate pro 100.000) angegeben worden und das Risiko, an einem Zervixkarzinom bis zum 75. Lebensjahr zu versterben, betrug 0,2% (7).

Was zu einer erschwerten Auswertung der tatsächlichen Zahlen führt, ist die Tatsache, dass in etwa 30% der Todesfälle an Uteruskarzinomen nicht genauer definiert werden, welchen Teil des Uterus das Karzinom betroffen hat. Die Möglichkeit, diese Zahlen mit anderen Ländern, in denen oft ein ähnliches Problem geherrscht hat oder auch noch herrscht, zu vergleichen, ist nur begrenzt (1).

Inzidenz und Mortalität Absolut (Anzahl)

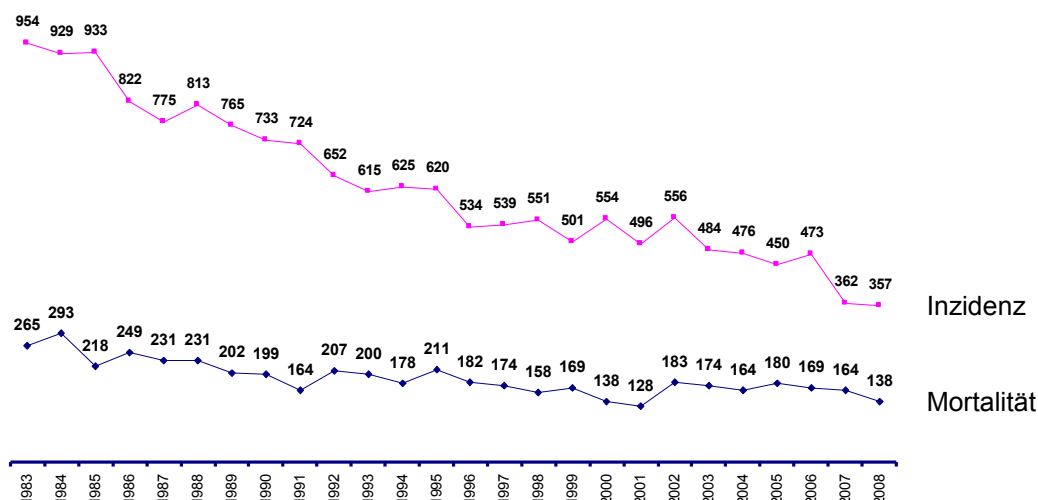


Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in absoluten Zahlen, Österreich ab 1983 (6, 7). [Grafik: eigene Darstellung]

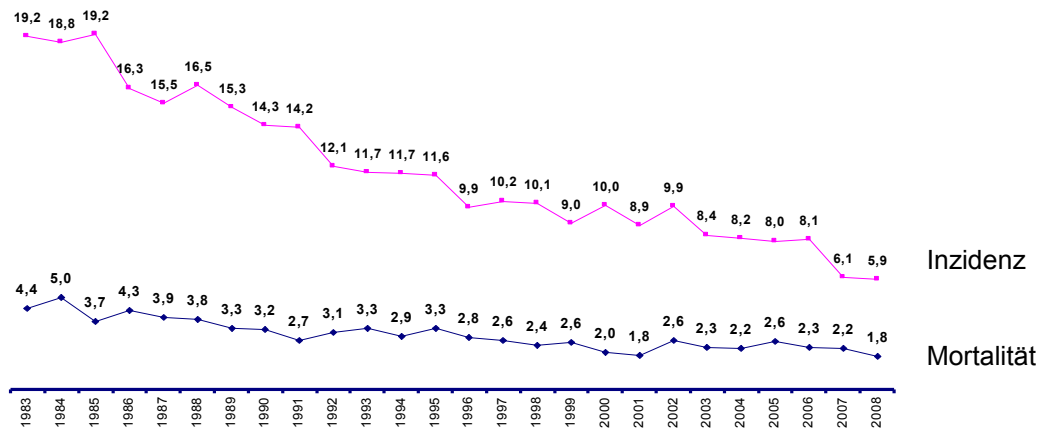


Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms in altersstandardisierten Raten, Österreich ab 1983 (6, 7). [Grafik: eigene Darstellung]

1.1.6 HPV-Impfung

Mit 1.1.2007 hat der österreichische Impfausschuss die HPV-Impfung in den nationalen Impfplan aufgenommen. Damit war Österreich ein Vorreiter, denn keine andere nationale Behörde hatte bis zu diesem Zeitpunkt aufgrund der Datenlage zu den Impfstudien diese Handlung gesetzt (8).

Laut Empfehlung sollen Mädchen und Burschen, möglichst vor dem ersten sexuellen Kontakt, im Alter von 9-15 Jahren und zusätzlich auch alle jungen Frauen im Alter von 16-26 Jahren geimpft werden (9).

In Österreich wird die Impfung jedoch nicht finanziert. Drei der neun Bundesländer bieten jedoch Unterstützung im Rahmen von Impfaktionen an. Das sind Kärnten, Burgenland und Niederösterreich (9).

- In Kärnten: Impfaktion (vergünstigter Preis: pro Teilimpfung 130 Euro)

Zu erhalten: Magistrat Klagenfurt, Villach und in diversen Bezirkshauptmannschaften (9).

- Im Burgenland: Schulimpfaktion (pro Impfung 90 Euro)

Seit dem Schuljahr 2008/09 bis Ende 2013 ist die Impfung für alle Mädchen der 5. Schulstufe mit Gardasil® möglich (9).

Für alle anderen ist der Impfstoff in den Apotheken vergünstigt (pro Dosis 137,50 Euro) erhältlich (9).

- In Niederösterreich: Impfaktion (pro Teilimpfung 90 Euro)

Diese Aktion mit Gardasil® wird in den Landeskliniken für alle Frauen im Alter von 9 -26 Jahren mit Hauptwohnsitz in Niederösterreich (NÖ) angeboten. Die Aktion ist unbefristet. Die Kosten für die Durchführung in den Kliniken werden vom Land Niederösterreich getragen. Die Aktion an sich wird vom Land NÖ, der NÖ-Gebietskrankenkasse und anderen Versicherungsanstalten getragen (9).

2 Fragestellung und Methode

Obwohl auch von staatlicher Seite versucht wird, mit Hilfe von Vorsorgeprogrammen die Inzidenz und die Mortalität des Zervixkarzinoms weiterhin zu senken, weichen diese Zahlen innerhalb Europas zum Teil stark voneinander ab. Österreich liegt dabei im Mittelfeld.

Trotz der Tatsache, dass in Österreich die Empfehlung für ein jährliches Screening gilt, konnte Österreich an die beispielsweise niedrige Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms skandinavischer Länder nicht heran kommen.

Daraus könnte geschlossen werden, dass, um eine weitere Senkung sowohl der Inzidenz als auch der Mortalität des Zervixkarzinoms zu erzielen, das Screeningsystem in Österreich verbessert werden müsste.

Ist damit das bestehende Screeningprogramm in Österreich wirklich nicht als vorbildhaft zu bezeichnen und die Situation als verbesserungswürdig einzustufen oder wird die österreichische Qualität des Zervixkarzinom-Screenings verkannt?

Die Bearbeitung des Themas und dieser Fragestellung wird mittels Literaturrecherche durchgeführt, wobei hierfür im zugänglichen Bereich von Pubmed und dem Internet nach Informationen und einschlägiger Literatur gesucht wird und diese wie auch persönliche Gespräche als Grundlage dienen.

3 Das Zervixkarzinom

3.1 Definition

Das invasive Zervixkarzinom, der Gebärmutterhalskrebs, tritt an der Cervix uteri, dem Gebärmutterhals, bevorzugt an der Portio, auf (10).

Histologisch handelt es sich in 80 Prozent der Fälle um ein Plattenepithelkarzinom und in 12-15 Prozent der Fälle, also einem wesentlich geringeren Anteil, um ein Adenokarzinom. In nur sehr seltenen Fällen kommen neuroendokrine Karzinome an dieser Lokalisation vor, diese machen 0,5 Prozent der Karzinome aus (11).

3.2 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom ist, weltweit gesehen, das zweithäufigste Karzinom der Frau (12, 13). Weltweit wurden im Jahr 2008 529.000 Neuerkrankungsfälle (Inzidenz) am Zervixkarzinom verzeichnet. Im gleichen Jahr gab es 275.000 Todesfälle (Mortalität) weltweit, die dem Zervixkarzinom zuzuschreiben waren. Dabei ist ein wesentlicher Unterschied bezüglich Inzidenz und Mortalität in Entwicklungsländern, in denen diese beiden Raten wesentlich höher liegen, zu beobachten (14).

3.3 Lokalisation

Das Zervixkarzinom und seine Vorstufen sind meist an der so genannten Transformationszone, der Portio vaginalis uteri, lokalisiert (10). Diese Transformationszone stellt die Grenze zweier unterschiedlicher Epithelarten des Gebärmutterhalses dar, nämlich dem Zylinderepithel der Endozervix (Zervikalkanal) (15, 16), welches auch schleimproduzierend ist (15), und dem unverhornten Plattenepithel der Ektozervix, welches auf der Portiooberfläche liegt (15, 16). Da in diesem Bereich stetige Umbauprozesse stattfinden, wird er als Transformationszone bezeichnet. Die Lokalisation der Transformationszone ist auch von den weiblichen Sexualhormonen Östrogen und Gestagen abhängig, da sich diese Grenze, oder Zone, unter deren Einfluss verschieben kann. So reicht sie vor den Muttermund, wenn Östrogen vorhanden ist, während der

Geschlechtsreife, und zieht sich wieder in den Zervikalkanal zurück, wenn diese Sexualhormone nicht vorhanden sind (15, 16). Das kann auch Erklärung dafür sein, dass bei älteren Frauen das Zervixkarzinom eher im Zervikalkanal entsteht (16). Reicht das Zylinderepithel bis vor den äußeren Muttermund, auf die Portiooberfläche, wird dies als Ektopie bezeichnet (15, 16). Dieser Teil des Epithels wird vermutlich auf Grund des sauren pH-Wertes der Vagina durch ein Plattenepithel ersetzt (15). Dieser Vorgang wird als indirekte Metaplasie bezeichnet (16). Durch die stetigen Umbauprozesse und der vermehrten Proliferation des Epithels ist die Transformationszone auch empfindlicher hinsichtlich einer Infektion mit den humanen Papillomaviren (15).

3.4 CIN

Die Cervicale Intraepitheliale Neoplasie (CIN) ist die präkanzeröse Vorstufe zum Zervixkarzinom. Die CIN weist Charakteristika wie andere Dysplasien auf, nämlich eine epitheliale Architekturstörung und zelluläre Atypien. Es kommt zu vermehrten Mitosen, einer Verschiebung der Kern-Plasma-Relation, Polaritätsverlust und zu einer erhöhten Zelldichte (10). Ihren Ausgang nimmt die CIN in der basalen- und parabasalen Zellschicht durch abnorme Zellproliferation (17). Es werden drei Schweregrade der CIN (CIN I-CIN III) unterschieden, je nach Proliferationsausmaß atypischer Zellen (10).

CIN I: Es besteht eine leichte Dysplasie im unteren Drittel der Epithelschicht (17).

CIN II: Die Intermediärzellschicht, also zwei Drittel des Epithels sind eingenommen. Man spricht von einer mittelgradigen Dysplasie (17).

CIN III: Das gesamte Epithel, bis an die Oberfläche reichend, ist mit atypischen Zellen durchsetzt. Die Schichtung ist aufgehoben (17).

Carcinoma in situ: Das Cis gehört in die Gruppe der CIN III. Typische Merkmale eines malignen Prozesses sind erkennbar. Die Basalmembran ist noch nicht durchbrochen (17).

Wird die Basalmembran durchbrochen, ist die Infiltrationstiefe nicht tiefer als 3 mm und die oberflächliche Ausdehnung unter 7 mm groß, spricht man von einem Ia1 Stadium. Es besteht eine frühe Stromainvasion. Das Stadium Ia2 zeigt eine Infiltrationstiefe von 3-5 mm und wird als Mikrokarzinom bezeichnet. Nur

histologisch kann eine Differenzierung zwischen einer CIN III, einem Cis, einem Stadium Ia1 und Ia2 erfolgen (15).

Therapie der CIN

Das therapeutische Vorgehen bei vorhandener CIN ist abhängig vom Grad der Dysplasie (15). Grund ist mitunter das Regressions- und Progressionsverhalten der unterschiedlichen CIN. So persistiert eine CIN I in 20-40%, nur in 10-15% erfolgt eine Progression und in sogar 60% der Fälle bildet sich die CIN I wieder zurück. Bei einer CIN III ist die Regression nur in 20-40% möglich, in 35-70% persistiert die CIN III und in 20-70% besteht ein progressives Fortschreiten der Läsion (10).

CIN I: Kontrolle des Befundes durch Kolposkopie, eventuell Biopsie und Zytologie in Abständen von 3-6 Monaten. Bei Persistenz über zwei Jahre ist ein weiteres Management indiziert (18).

CIN II: Kontrolle des Befundes durch Kolposkopie, eventuell Biopsie und Zytologie in Abständen von 3-6 Monaten. Bei Persistenz über ein Jahr ist ein weiteres Management indiziert (18).

CIN III: Es erfolgt eine Konisation (18).

Die therapeutischen Maßnahmen erfolgen mittels Resektion oder mit der Oberflächendestruktion. Die Oberflächendestruktion kann bei einer CIN I vorgenommen werden, sofern sich diese ektozervikal befindet, gut sichtbar ist, eine Biopsie vorangegangen ist und eine kolposkopische sowie zytologische Kontrolle in den nächsten 6 Monaten anberaumt ist. Die Resektion erfolgt im Sinne einer Konisation, welche mit dem Skalpell oder mit einer Hochfrequenz-Schlinge (LLETZ, LEEP) durchgeführt werden kann. Sie wird bei einer persistierenden CIN I, CIN II und einer CIN III eingesetzt (19).

Niedrig bis mittelgradige cervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN I-II) können mittels Laservaporisation und LEEP ähnlich effektiv therapiert werden (20). Vor dem Hintergrund der bekannten Komplikationen wie einer Zervixinsuffizienz und einem daraus resultierenden erhöhtem Risiko für Frühgeburten, vorzeitigem Blasensprung und verringertem Geburtsgewicht (20, 21), die eine Konisation auch

mittels LEEP mit sich bringen kann, versucht man für Frauen mit Kinderwunsch eine weniger komplikationsreiche Methode zu verwenden (20).

In einer Studie konnten von Sonnleithner C. und Clad A. (20) zeigen, dass die Laservaporisation mit einer Eindringtiefe von unter 2 mm in der Behandlung von Frauen mit einer CIN I-II und einer fokal auftretenden CIN III gute Ergebnisse lieferte und bei jüngeren Frauen mit Kinderwunsch wesentlich schonender ist als die Schlingenkonisation (20).

Fuchs et al. (22) weisen darauf hin, wie wichtig das primäre Management einer CIN II ist, vor allem bei jungen Frauen, im Sinne eines konservativen Follow-ups mittels Zytologie und Kolposkopie, da die Regressionsrate der CIN II hoch ist (22).

Vorgehen nach Konisation

Für das weitere Vorgehen ist ein wichtiges Kriterium, ob die präkanzeröse Läsion im Gesunden, in sano, oder nicht im Gesunden, non in sano, reseziert wurde. Daraus ergibt sich ein unterschiedliches Follow-up für die Patientinnen (19).

In sano: Bei den Patientinnen kann 6 Monate nach der Konisation ein HPV-HR Test (HPV-High-Risk Test) gemacht werden. Ist dieser negativ, können die Kontrollen (Zytologie und Kolposkopie) jährlich vorgenommen werden. Bei einem positiven Test, einer negativen Zytologie, Kolposkopie und Histologie, sollte der Test nach weiteren 6 Monaten wiederholt werden (19).

Non in sano: Kontrollen (Zytologie, Kolposkopie, ev. Biopsie und HPV-Testung) erfolgen nach 3 bis 6 Monaten. Ist danach eine CIN I nicht im Gesunden entfernt, werden die Kontrollen in denselben Intervallen fortgeführt. Bei einer CIN II und III erfolgt eine Exzision, eine Re-Konisation oder eine Hysterektomie. Erfolgte die Konisation im Bereich der Endozervix, so wird nach dem Kontrollintervall eine endozervikale Kürettage und ev. eine Biopsie durchgeführt. Ist noch dysplastisches Gewebe vorhanden, wird ebenfalls eine Re-Konisation oder eine Hysterektomie angestrebt (18).

3.5 Ätiologie

Die Entwicklung des Plattenepithelkarzinoms an der Cervix uteri, beziehungsweise seiner Vorstufen (Cervikale Intraepitheliale Neoplasie, CIN I-III), steht im Zusammenhang mit einer viralen Infektion. Heute scheint es gesichert, dass eine zervikovaginale Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) zwar nicht zwingend zu einer Krebserkrankung führt, jedoch den wesentlichen Baustein zu einer dysplastischen Veränderung des Epithels liefert, welche sich im Laufe der Jahre zu einer Vorstufe, oder zu einem invasiven Plattenepithelkarzinom an der Zervix entwickeln kann (10).

Einen weiteren Risikofaktor, ein solches Karzinom zu entwickeln, stellt unter anderem das Sexualverhalten dar. So ist ein promiskuitives Verhalten der Frau selbst oder ihres Partners ein Risikofaktor. Bei Nonnen oder unter jüdischen Frauen, hier wird die Zirkumzision der Männer diskutiert, tritt das Zervixkarzinom wesentlich weniger häufig auf (15, 16).

Im Zuge der Diskussion um das Sexualverhalten als Risikofaktor könnte auch die frühe Kohabitarche als ein solcher Risikofaktor angesehen werden (15, 16, 23). Als Grund dafür ist die Transformationszone der Zervix anzunehmen. Im Prozess der stattfindenden Metaplasie reagieren Zellen besonders empfindlich auf eine Infektion mit dem HP-Virus. Zellen, die sich umdifferenzieren, liegen in der Zeitspanne von der Menarche bis ca. zum 16. Lebensjahr im Bereich der Zervix und deren Transformationszone oberflächlich, und sind somit umso empfindlicher und empfänglicher für Papillomaviren. Ebenso scheint eine sekundäre Immunantwort zu diesem Zeitpunkt zu fehlen (23). Ähnlich zeigen Berrington de González et al. (24) auf, dass das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom der Zervix zu erkranken, um ein 2,3-faches gesteigert wird, wenn der erste sexuelle Kontakt schon vor dem 17. Lebensjahr besteht (24, 25).

Nicht nur das sexuell übertragbare Papillomavirus sondern auch andere Geschlechtserkrankungen werden als begünstigende Faktoren angesehen: wie eine chronische Chlamydieninfektion (23), eine HSV-2-Infektion, welche für eine Herpesinfektion des Genitaltraktes verantwortlich ist (16, 23), auch HIV (15, 16) und Infektionen mit Gonorrhoe zählen dazu (15). Ein niedriger sozio-ökonomischer Status, schlechte Genitalhygiene (15, 16), Nikotinabusus und jahrelange

Einnahme von Ovulationshemmern (15, 16, 23) sowie Immunsuppression und erste Schwangerschaft im jungen Alter zählen zu weiteren Risikofaktoren (23).

3.6 Das Humane Papillomavirus und seine Epidemiologie

Papillomaviren besitzen eine Doppelstrang-DNA mit einer Länge von circa 8000 Basenpaaren, wodurch sie sich von den anderen Papovaviren, zu deren Familie sie gehören, unterscheiden. Zu ihrem weiteren Aufbau gehören das Virion und ein zwanzigflächiges Kapsid. Eine Differenzierung der Papillomaviren erfolgt anhand der unterschiedlichen DNA-Sequenzen. Diese Gen-Sequenzen, wie zum Beispiel L1, E6 und E7, kodieren Virusproteine, die ihrerseits für die Replikationsphase der Zelle von großer Bedeutung sind (10).

Da es zu einer Epithelproliferation durch eine Infektion mit Papillomaviren an Haut und Schleimhäuten kommt, entstehen Papillome. Unter diesen Papillomen ist auch eine maligne Entartung möglich (10).

Von über 100 bekannten HPV-Typen lassen sich diese in drei Gruppen gliedern. Diese sind die mukokutane-, Epidermodysplasia-verruciformis- und die anogenitale Gruppe (10).

Die HPV-Typen der anogenitalen Gruppe, welche für die Entstehung des Zervixkarzinoms von Bedeutung sind, lassen sich nochmals nach ihrem onkogenen Risiko unterteilen. So zählen zu den High-Risk HPV-Typen die Typen 16 und 18 sowie 45, 56 und 58, welche auch sehr oft in invasiven Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen werden können (10). Bosch FX et al. (26) schreiben, dass die hochrisiko HPV-Typen 16 und 18 die häufigsten sind, wobei in 50-55 Prozent der invasiven Plattenepithelkarzinome HPV-16 vorkommt, was vermuten lässt, dass dieser Typ in Transmission, Transformation und Persistenz den anderen überlegen ist. Dies trifft auch in einem geringeren Ausmaß für HPV-18 und HPV-45 zu (26). Die Typen 31, 33, 35, 39, 51, 52, 59 und 68 gehören eigentlich auch der Gruppe mit einem hohen Risikoprofil an, werden aber deutlich seltener im invasiven Zervixkarzinom nachgewiesen. HPV-Typen 6 und 11 auch 42, 43, 44, 53 sind vor allem für Condylome (Condylomata acuminata) im anogenitalen Bereich verantwortlich, weisen jedoch eine geringe Onkogenität auf (10).

Ursache für die Infektion der Prädilektionsstelle, der Transformationszone der Zervix, ist die Tatsache, dass sich HP-Viren ein Epithel mit hoher Proliferationsaktivität suchen. Die Inkubationszeit beträgt Wochen bis Monate. Das Virus vermehrt sich intrazellulär. Dabei kann es zu einer nichtproduktiven oder produktiven Infektion kommen. Der Unterschied dabei ist, dass bei der nichtproduktiven Infektion die Virus-DNA episomal verweilt, wohingegen bei der produktiven Infektion die Virus-DNA in der infizierten Zelle repliziert wird. Daraus resultiert das kennzeichnende Bild einer HPV-Infektion mit Koilozyten und Dyskeratozyten. Dies würde dem Bild einer CIN I / LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) gleichen. Wird die Virus-DNA in die Wirts-DNA integriert, entsteht eine CIN III oder ein invasives Plattenepithelkarzinom (10). Also muss für die Entwicklung einer Krebsvorstufe oder eines invasiven Karzinoms das Virusgenom in die DNA der infizierten Zelle aufgenommen werden, ohne dass diese zugrunde geht. Besonders in den High-Risk Typen 16 und 18 der Papillomviren werden Early-Proteine E6 und E7 produziert, die in der Lage sind, Tumorsuppressor Genprodukte wie das Retinoblastomgen und p53 zu inaktivieren (10, 15). Diese Genprodukte, wie auch Zykline, p21 und p27 welche von E7 beeinflusst werden, sind für den Ablauf des Zellzyklus mitverantwortlich (10). Dadurch kann die infizierte Zelle nicht mehr in die Apoptose, den programmierten Zelltod, geleitet werden oder das Wachstum gestoppt werden (10, 15).

Das Virus ist in der Lage, die Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen an der Oberfläche der Tumorzelle zu unterdrücken. Aufgabe dieser MHC-Klasse-I-Moleküle ist, dem Immunsystem Fremdantigene zu präsentieren. Da die Tumorzellen dies unterbinden, können keine Peptide des Virus präsentiert werden und somit findet auch keine zytotoxische T-Zellantwort auf Ebene des zellulären Immunsystems im Körper statt. Aus diesem Grund werden die Tumorzellen vom Körper nicht als fremd erkannt und bekämpft (15).

Der Immunstatus stellt einen wichtigen Faktor dar. Besteht eine Immunsuppression, sei es durch eine HIV-Infektion, Chemotherapie, Langzeitsteroidtherapie bei Autoimmunerkrankungen oder immunsuppressiver Therapie nach Organtransplantation, so stellt dies ebenfalls einen Risikofaktor für eine Infektion mit den HP-Viren dar (27). Bei HIV-infizierten Frauen ist nicht nur die Persistenz der HPV-Infektion zu beobachten, es ist auch von Bedeutung, dass im Zuge der voranschreitenden Immunsuppression die Persistenz des HP-Virus

steigt (10). Es wurde auch beobachtet, dass bei weiblichen Patienten mit einer reduzierten Immunitätslage durch die Infektion mit onkogenen HPV-Typen öfter multizentrische Carcinomata in situ entstehen, welche an der Perianalregion, der Vulva, der Vagina und der Zervix auftreten können (28).

3.6.1 Epidemiologie

Das HP-Virus wird sexuell übertragen. In einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zytologie (29) wird berichtet, dass circa 80% der Frauen infiziert werden, es aber in 80-90 % zu einer spontanen Remission oder Ausheilung kommt. Dies geschieht in einem Zeitintervall von Wochen bis Monaten. Ebenso heilt eine Infektion mit High-Risk HPV-Typen, welche zu jedem Zeitpunkt bei ca. 10% der weiblichen Population im geschlechtsreifen Alter nachgewiesen werden kann, im überwiegenden Maße aus (29). Ho et al. (30) sagen in ihrer Studie, dass eine neu erworbene Infektion mit einer Wahrscheinlichkeit von 31% in den ersten sechs Monaten und in 39 % in den zweiten sechs Monaten verschwindet. Kommt es zu keiner Remission innerhalb des ersten Jahres, so verringert sich die Wahrscheinlichkeit auf Remission in den darauf folgenden sechs Monaten auf 11%. Das heißt, je länger eine Infektion besteht, desto schwieriger erscheint die Aussicht auf Ausheilung. Dieses Bild lässt sich auch auf die Cervicale Intraepitheliale Neoplasie (CIN), in Bezug auf Persistenz und Regression dieser Krebsvorstufen, umlegen (30). Die Inzidenz der HPV-Infektion ist speziell bei jungen Frauen hoch. HPV ist die am häufigsten sexuell übertragene Infektion (26). Der Häufigkeitsgipfel einer HPV-Infektion kann zwei bis drei Jahre nach Beginn der sexuellen Aktivität nachgewiesen werden (25). Ho et al. (30) schreiben in ihrem Artikel, dass ältere Frauen ein geringeres Risiko haben, eine HPV-Infektion zu erwerben, als jüngere Frauen. Hier wird die bereits durch frühere Infektion erworbene Immunität gegenüber dem HP-Virus als Grund angesehen (30).

Die Persistenz einer HPV-Infektion mit onkogenetisch relevanten HP-Virus-Typen ist wesentlicher Grundstein für die Entstehung dieses Karzinoms (12). Schiffman et al. (12) nennen vier wesentliche Entwicklungsstufen zum Zervixkarzinom: Anfangs die Infektion mit dem HP-Virus am Epithel der Transformationszone an der Cervix uteri, weiters die Viruspersistenz und gegebenenfalls die Entwicklung

zu einer Vorstufe des Karzinoms und letztendlich das Durchbrechen der Tumorzellen durch die Basalmembran des Epithels. Weniger als zehn Prozent der Neuinfizierten entwickeln jedoch innerhalb von 5-10 Jahren eine persistierende Virusinfektion oder eine Vorstufe zum Karzinom. Jener geringe Anteil der Frauen, die ein invasives Zervixkarzinom entwickeln, weist einen Erkrankungsgipfel von 35-55 Jahren auf. Somit dauert die Entstehung des Karzinoms viele Jahre bis Jahrzehnte (12). Klostermann et al. (25) führen einen Entstehungszeitraum des invasiven Zervixkarzinoms von circa zehn Jahren an (25).

Das lange Intervall von der Erstinfektion bis zum Auftreten des tatsächlichen Karzinoms weist, wie unter Kap. Ätiologie und Risikofaktoren schon angeführt, auf Kofaktoren/ Risikofaktoren hin, welche im Entwicklungsprozess des Karzinoms eine Rolle spielen (31).

Ein geschätzter Teil von 1% der Bevölkerung hat Genitalwarzen und 4% der Frauen weisen eine LGSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) oder eine HGSIL (high grade squamous intraepithelial lesion), also präkanzeröse Vorstufen an der Zervix, auf. Die HGSIL wurden vorwiegend bei Frauen in einem Alter von 35-40 Jahren diagnostiziert. Diese Vorstufen haben ein hohes Risiko, in ein invasives Karzinom überzugehen (31).

Georgieva S et al. (32) schreiben von einer Präsenz des HP-Virus nicht nur in der Cervicalen Intraepithelialen Neoplasie (CIN) sondern auch in der Vaginal Intraepithelialen Neoplasie (VIN), im Vaginal- und im Analkarzinom. So soll auch ein Zusammenhang zwischen der HPV-Infektion und dem invasiven vaginalen Plattenepithelkarzinom bei Frauen unter 50 Jahren bestehen. Es wird darauf aufmerksam gemacht, dass in der Karzinogenese des Prostata-, des Kolo- rektalen-, des Lungen- und des Mammakarzinoms, die Rolle der HPV-Infektion als potenzieller Risikofaktor untersucht werden soll (32).

3.7 Das invasive Zervixkarzinom

Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation der WHO und nach der FIGO-Klassifikation (16). Dazu siehe Tab. 1.

TNM	FIGO	
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden.
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	0	Carcinoma in situ
T1	I	Karzinom ist streng auf die Cervix uteri begrenzt (die Ausdehnung auf das Corpus uteri bleibt unberücksichtigt)
T1a	IA	Invasives Karzinom, das lediglich mikroskopisch identifiziert wird. Alle makroskopisch erkennbaren Läsionen - sogar mit oberflächlicher Invasion - werden dem Stadium IB zugerechnet. Die Invasion ist begrenzt auf eine gemessene Stroma-Invasion mit einer maximalen Tiefe von 5 mm und einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm.
T1a1	IA1	Gemessene Stroma-Invasion von nicht mehr als 3 mm in der Tiefe und einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm.
T1a2	IA2	Gemessene Stroma-Invasionstiefe von mehr als 3 mm und nicht mehr als 5 mm bei einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm.
T1b	IB	Klinisch erkennbare Läsionen, begrenzt auf die Cervix uteri oder subklinische Läsionen mit größeren Maßen als Stadium IA.
T1b1	IB1	Klinisch erkennbare Läsionen, nicht größer als 4 cm.
T1b2	IB2	Klinisch erkennbare Läsionen, größer als 4 cm.
T2	II	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a	IIA	Ohne Infiltration des Parametriums. Infiltration der oberen 2/3 der Vagina.
T2b	IIB	Mit Infiltration des Parametriums aber keine Ausbreitung zur Beckenwand.
T3	III	Zervixkarzinom breitet sich bis zur Beckenwand aus und befällt das untere Drittel der Vagina und verursacht Hydronephrose oder stumme Niere.
T3a	IIIA	Tumor befällt unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand.
T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere.
T4	IV	Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens.
T4	IVA	Ausbreitung auf angrenzende Organe des Beckens.
T4	IVB	Ausbreitung auf entfernte Organe (Fernmetastasen).

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms (33).

Es wird von einem invasiven Zervixkarzinom gesprochen, wenn das infiltrative Wachstum die Basalmembran durchbrochen hat. Das FIGO-Stadium Ia, siehe Kap.3.4, wird jedoch noch als Mikrokarzinom bezeichnet (15).

3.7.1 Wachstum

Das Karzinom kann in der Klinik ein exophytisches Wachstum zeigen, wobei das Karzinom in die Vagina vorwächst. Bei jüngeren Frauen entstehen präkanzeröse Läsionen und das Karzinom vorwiegend an der Ektozervix. Endozervikal gelegene Vorstufen und Karzinome kommen häufiger bei älteren Frauen aufgrund der Verlagerung der Transformationszone vor. Die endophytische Wachstumsform infiltriert die Zervixwand und verursacht eine tonnenförmige Auftreibung der Zervix. Die letztere Form wird erst dann makroskopisch sichtbar, wenn es zu

Ulzerationen mit wallartigen Rändern an der Oberfläche kommt oder der Tumor so groß wird, dass eine Geschwulst sichtbar wird (15).

Das Zervixkarzinom kann die Wände der Vagina, den Gebärmutterkörper und die Parametrien bzw. das paravaginale Gewebe infiltrieren. In späterer Folge können auch das Rektum und die Blase davon betroffen werden, wobei auch Blasen- und Rektumfisteln entstehen können, die in weiterer Folge zu einer Kloakenbildung führen können (15).

3.7.2 Symptomatik

Bei einer CIN oder frühen Stadien des Zervixkarzinoms besteht meist noch keine Symptomatik. Oft kommt es später zu einem abnormen Fluor, Blutungen und Kontaktblutungen nach der Kohabitation und vaginalen Untersuchungen. Ureterstenosen sind Zeichen, die bei Infiltration der Parametrien oder durch vergrößerte Lymphknotenmetastasen entstehen können. Die großen Gefäße im Becken können ebenfalls komprimiert werden, wodurch es zu Stauungen in den Beinen kommen kann. Eine Invasion des Nervenplexus wird auch als Spätfolge angesehen. Kritisch und oft mit letalem Ausgang verbunden sind eine septische Pyelonephritis, Urämie und Blutungen (15, 16).

3.7.3 Metastasierungswege

Die lymphogene Metastasierung erfolgt in Lymphknoten des Parametriums, der Fossa obturatoria, entlang der Arteria und Vena iliaca interna und externa, der Arteria iliaca communis und in die paraaortalen Lymphknoten (15). Ist ein supraklavikulärer Lymphknoten befallen, so wird dieser als Virchow-Lymphknoten bezeichnet. Ist dieser Lymphknoten befallen, bestehen zu 60% schon hämatogen gestreute Metastasen (16). Hämatogen streut das Zervixkarzinom in die Lunge, die Leber, die Knochen (15, 16) und das Gehirn (15). Je höher das Tumorstadium, also die Tiefe der Invasion und die Tumorausbreitung sind, desto höher liegt auch die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung. Aus einem Stadium Ia1 ergibt sich ein 0,2-0,6%iges Risiko, lymphogene Metastasen zu entwickeln und bei einem Stadium Ia2 liegt es bei 7% (34).

3.7.4 Diagnostik

Bei symptomatischen Patientinnen werden die Vagina und die Portio mittels Spiegeleinstellung inspiziert. Dazu werden noch eine Kolposkopie und eine bimanuelle Palpation der Vagina und des Rektums durchgeführt. Ist der Tumor makroskopisch sichtbar, wird eine unter kolposkopischer Sicht gezielte Gewebsentnahme angeschlossen. Bei Verdacht auf ein endozervikales Geschehen bedient man sich einer endozervikalen Kürettage (15).

3.7.5 Staging

Die prätherapeutische Untersuchung zur Stadieneinteilung, nach der FIGO-Klassifikation, erfolgt durch die gynäkologische Untersuchung. Von besonderer Wichtigkeit ist es, die Ausdehnung des Karzinoms auf die Vagina zu erfassen und die Tumorgrenzen, wenn nötig mittels Biopsien, festzuhalten. Dies kann auch unter Narkose geschehen. Grundsätzlich wird zu diesem prätherapeutischen Staging die SpekulumEinstellung und vaginale sowie rektale Untersuchung herangezogen. Entscheidend ist dabei die Erfahrung des untersuchenden Arztes (15, 33).

Es wird auch ein Thoraxröntgen in 2 Ebenen, Sonographie der Nieren (Ausschluss einer Ureterstenose oder Hydronephrose) und der Leber, Zysto- und Rektoskopie (Ausschluss einer Infiltration des Karzinoms in Blase oder Rektum), und Kürettage oder Hysteroskopie bei endozervikalem Geschehen durchgeführt (15, 33).

Ist der Tumor sehr ausgedehnt, werden zusätzlich zu den oben angeführten Untersuchungen auch noch eine transrektale Sonographie, eine Sonographie und eventuell eine Biopsie der Skalenusregion am Hals (zum Ausschluss oder zur Detektion von Lymphknotenmetastasen) und eine Computertomographie des kleinen Beckens vorgenommen (15). Eine Magnetresonanztomographie sollte zur Beurteilung der Tumorgröße und -ausbreitung, der Infiltrationstiefe und der Beziehung zu den Nachbarorganen im kleinen Becken, ab einem Stadium Ib2 gemacht werden. Die Positronenemissionstomographie (FDG-PET) gibt Aufschluss über Stoffwechselfvorgänge des Tumors und der Metastasen. Beim frühen Zervixkarzinom ist jedoch die Detektionsrate von pelvinen- und paraaortalen Lymphknotenmetastasen zu gering, als dass diese Methode einen großen Nutzen in der Diagnostik hätte. Auch die Kombination mit dem CT, die

integrierte FDG-PET/CT, kann Metastasen mit einer Größe unter 5 mm nicht erfassen (33).

Wenn ein positiver Lymphknotennachweis für die weitere Behandlung von Bedeutung ist, werden suspekt erscheinende Lymphknoten aus der Skalenus-, Halsregion oder Inguinalregion, sowie gegebenenfalls Infiltrate aus dem kleinen Becken histologisch untersucht. Ein operatives Staging wird durchgeführt, um die lokale Tumorausbreitung zu erfassen. Mittels Laparoskopie oder Laparotomie können somit eine Infiltration der Blase oder des Rektums abgeklärt werden sowie etwaige paraaortale oder pelvine Lymphknotenmetastasen untersucht werden. Diese Informationen nehmen zwar keinen Einfluss auf die Stadieneinteilung, haben aber für die weiterführende Therapieplanung besonderen Wert (33).

Folgende Laboruntersuchungen werden im Vorfeld durchgeführt: Blutbild, Gerinnungsstatus, Elektrolytstatus, Harnstoff und Kreatinin, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Urinstatus. Tumormarker wie SCC beim Plattenepithelkarzinom und CA 125 beim Adenokarzinom können ebenfalls bestimmt werden (15, 33).

3.7.6 Operationstechniken

Konisation: Die Konisation erfolgt mit dem Messer, der elektrischen Schlinge oder mittels Laser. Die zu entfernende Läsion sollte im Gesunden, in sano, entfernt werden (33).

Abdominelle Radikaloperation: Nach der Wertheim-Meigs Operation werden der Uterus zusammen mit einer Scheidenmanschette entfernt (16). Die Größe der Scheidenmanschette richtet sich nach der vaginalen Infiltration des Karzinoms. Die pelvinen Lymphknoten werden zusammen mit dem parametranen- und parakolpischen Gewebe reseziert. Eine Entfernung der Adnexe wird bei jungen Frauen nicht vorgenommen, da die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung im Ovarbereich beim operablen Plattenepithelkarzinom unter einem Prozent liegt. Bei einem Adenokarzinom wird eine Adenektomie durchgeführt. Da kleinzellige und neuroendokrine Tumore eine schlechtere Prognose aufweisen, werden auch die paraaortalen Lymphknoten entfernt. Dies geschieht auch, wenn das Karzinom groß ist und im intraoperativen Schnellschnitt pelvine Lymphknotenmetastasen

festgestellt wurden. Die Operationstechniken nach Latzko und Piver stellen noch radikalere Methoden für größere Karzinome dar, da die Operationsebene lateral der Ureteren verläuft und das Ligamentum umbilicale laterale, die Arteria iliaca interna, sowie das ganze Parametrium und Teile des Parakolpiums reseziert werden können. Ist die Tumorausbreitung so groß, dass diese bis an die Beckenwand heranreicht, kann eine so genannte laterale erweiterte endopelvine Resektion (LEER) durchgeführt werden (16).

Bei Befall der Harnblase oder des Rektums wird gelegentlich eine Becken-Exenteration vorgenommen. Dabei wird bei einer vorderen Exenteration die Blase entfernt und bei der hinteren das Rektum entfernt. Sowohl bei der vorderen als auch bei der hinteren ist so gut wie möglich auf ein Erhalten der Kontinenz (mittels Ersatzblase und einer tiefen Anastomose im Bereich des Rektums) und damit gleichzeitig der Lebensqualität zu achten. Bei separaten Eingriffen dieser Art ist das Rezidivrisiko, trotz makroskopisch erscheinender Tumorfreiheit im verbleibenden Bereich, groß. Diese Operationstechnik wird auch bei größeren Tumorrezidiven und zur Sanierung von Fisteln oder Kloakenbildung, die Folge einer Strahlentherapie sind, eingesetzt. Ist ein Befall der supraklavikulären Lymphknoten nachweisbar, wird von dieser Operation abgesehen (16).

Weitere Techniken: Bei der Technik nach Schauta-Amreich wird eine vaginale Hysterektomie durchgeführt. Sie ist für kleinere Tumoren (unter 4 cm) geeignet, wenn kein Befall von Lymph- oder Blutgefäßen vorliegt und es sich um ein G1 und G2 Karzinom handelt (33). Ein Teil der Zervix und der mediale Anteil des Parametriums werden bei der radikalen Trachelektomie entfernt. Der Uterus kann erhalten werden. Diese Methode eignet sich wiederum nur für kleine Tumoren (bis 2 cm), G1 und G2, bei fehlendem Befall der Lymph- und Blutgefäße und bei tumorfreien resezierten pelvinen Lymphknoten. Der Sicherheitsabstand zum Uterus sollte 0,5 cm betragen (33).

Operatives Staging: Ein operatives Staging im Sinne einer Laparoskopie oder Laparotomie kann Aufschluss über die Ausdehnung des Karzinoms, den Befall des Parametriums, etwaigen Befall der Blase bzw. Rektums sowie der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten geben. Ab einem Stadium Ib1 und einem

Karzinom mit Risikofaktoren und einer Größe über 2cm kann im Zuge der Staging-Operation bereits die paraaortale Lymphonodektomie vorgenommen werden (33).

Lymphadenektomie: Die Lymphbahnen und Lymphknoten werden im Bereich der Arteria Iliaca communis, medial und lateral der Arteria Iliaca externa, um die Arteria und Vena obturatoria bis hin zum Beckenboden mit dem Fettgewebe reseziert. Das ist der Bereich der pelvinen Lymphadenektomie. Zeigen die Lymphknoten Auffälligkeiten, wird eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung veranlasst. Besteht ein Befall der Lymphknoten, wird die pelvine Lymphadenektomie erweitert und die paraaortalen Lymphknoten werden bis zum Abgang der beiden Nierengefäße reseziert. Sind im Schnellschnitt diese ebenfalls befallen, wird in Betracht gezogen, auf die radikale Hysterektomie zu verzichten. Bei einem Befall der oberen paraaortalen Lymphknoten wird die radikale Hysterektomie nicht mehr durchgeführt. Mit der Resektion der Lymphknoten unterhalb der Arteria mesenterica inferior wird bei einem Stadium Ib2 angefangen. Ist der Befund im Schnellschnitt positiv, werden auch die oberen infrarenalen paraaortalen Lymphknoten entfernt. Sind diese befallen, wird von einer radikalen Hysterektomie abgesehen. Die paraaortalen Lymphknoten können aber auch befallen sein, ohne dass die pelvinen Lymphknoten befallen sind. Es wird empfohlen, 15 Lymphknoten aus dem pelvinen Bereich und 10 aus den paraaortalen Lymphknoten zu resezieren (33).

Sentinel-Lymphknoten: Im Rahmen der Lymphonodektomie wird der Wächter-Lymphknoten aufgesucht. Dabei wird die Zervix mit Technecium umspritzt. Nach zwei Stunden ist es möglich, den Lymphabfluss szintigraphisch darzustellen und zu verfolgen und somit den Wächter-Lymphknoten aufzusuchen. Mit einer Gamma Sonde wird er anschließend während der Operation aufgefunden, entfernt und im Schnellschnitt untersucht (16). Doch es sollte die Resektion der Lymphknoten auch bei negativen Wächter-Lymphknoten nicht unterlassen werden (11).

3.7.7 Chemotherapie

Auf eine Chemotherapie scheinen das Plattenepithel- und das Adenokarzinom anzusprechen. Cisplatin, Ifosfamid, Carboplatin und Topotecan - oftmals auch in Verbindung mit Anthrazyklinen - Bleomycin, Taxanen und Mitomycin werden hier eingesetzt. Jedoch konnte nur der kombinierte Einsatz mit der Radiotherapie kurative Erfolge nachweisen (33).

Die Chemotherapie kann neoadjuvant, das heißt, vor Beginn einer Therapie, adjuvant, im Anschluss an die Therapie oder als Radiochemotherapie in Kombination eingesetzt werden (33). Die neoadjuvante Chemotherapie kann präoperativ ein Down-Staging eines vorher zu großen Tumors erzielen. Die adjuvante Chemotherapie kann etwaige Mikrometastasen eradizieren (16). Obwohl diskutiert wird, dass diese Form der Therapie keinen klinischen Gewinn bringt (33).

Besteht keine Kontraindikation, so sollte die Chemotherapie mit Cisplatin mit der Strahlentherapie kombiniert werden (33).

3.7.8 Radiotherapie

Es konnte nicht belegt werden, dass die alleinige Anwendung der Radiotherapie postoperativ die Überlebensrate verbessert. Sie konnte allerdings das Risiko auf ein lokales Rezidiv verringern. Ist der Befund der Patientin mit Risikofaktoren, wie einer Tumorgöße von 4 cm, positiver Lymphknotenstatus, tiefer Stromainvasion, R1-Resektion, Infiltration des Parametriums, inadäquate Lymphadenektomie und ausgedehnte Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa vergesellschaftet, so wird eine adjuvante Radio- und Chemotherapie empfohlen (33).

Bei der primären Therapie mit Radiatio wird immer die perkutane- mit der Afterloading-Therapie verbunden. Für die perkutane Bestrahlung muss ein Zielvolumen festgelegt werden. Dieses beinhaltet das Karzinom, die Lymphabflusswege im Bereich der Art. iliaca communis, der Art. iliaca externa und interna und des präsakralen Gebietes. Das Feld wird nach oben hin mit LWK4/5 begrenzt und nach unten hin durch die Unterkante der Foramina obturatoriae. Bei Befall der Vagina muss das Feld 3 cm distal der unteren Tumorgrenze enden.

Sind die paraaortalen Lymphknoten positiv, werden diese mitbestrahlt. Die Risikoorgane wie Blase, Rektum, Dünndarm und Hüftköpfe, müssen hinsichtlich der Dosisbelastung beachtet und dokumentiert werden (33).

In Kombination mit der perkutanen Radiatio wird die Brachytherapie verwendet. Dabei wird ein Radionuklid, meist Iridium-192, in das Cavum uteri eingebracht und somit der Uterus und die Zervix von innen her bestrahlt. Diese Strahlenkombination erreicht gute Erfolge (11, 33). Die interstitielle Brachytherapie, bei der das Radionuklid mittels Hohlnadel vorübergehend direkt in das tumoröse Gewebe eingebracht wird, stellt eine Alternative dazu dar, wobei zu erwähnen ist, dass diese Methode mit einem höheren Risiko an Komplikationen einhergeht (11).

Wie bereits oben erwähnt, verspricht die Kombination mit einer Cisplatin-Chemotherapie, die simultane Radiochemotherapie (SRCT), hinsichtlich des progressionsfreien Zeitraumes und des Gesamtüberlebens, einen größeren Vorteil als die Radiotherapie alleine. Aus diesem Grund ist die simultane Radiochemotherapie im Jahre 2004 als Standardtherapie zur primären und adjuvanten Behandlung in die S2-Leitlinien in Deutschland aufgenommen worden (35).

In den FIGO-Stadien IIb-IVa und nicht befallenen paraaortalen Lymphknoten kommt die simultane Radiochemotherapie, in Kombination mit der perkutanen Radiatio und der Brachytherapie, als erste Therapieform zum Einsatz. Für die Stadien Ib2-IIIb wird diese Therapieform als Standardtherapie gewählt (11).

Die Methode der primären Radiotherapie/Radiochemotherapie ist im Stadium Ib1-IIa bzw. Stadium I-IIa einer operativen Behandlung hinsichtlich der Überlebensrate ebenbürtig (11, 33). In diesem Falle ist die Entscheidung über die Therapie der Wahl individuell mit der Patientin zu treffen, da die Nebenwirkungsprofile unterschiedlicher Art sind. So kann bei der primär operativen Therapie die Funktion der Ovarien erhalten bleiben, was für Frauen mit bestehendem Kinderwunsch von großer Bedeutung ist (33).

Bei einer kombinierten Form der Therapie mit einem Chemotherapeutikum, ist nicht nur eine Leukopenie und Neutropenie zu erwarten, sondern auch eine Anämie, die unbehandelt oder unter Radiotherapie nicht beherrschbar wird und zu einer schlechteren Prognose beiträgt. Zudem ist das Auftreten von akuten

Nebenwirkungen bei dieser Therapieform häufiger als bei einer reinen Radiotherapie (11).

Radiotherapiebedingte Nebenwirkungen, die akut auftreten können, sind vor allem im Bereich des Gastrointestinaltraktes in Form von Diarrhoe, Meteorismus, Krämpfen, oftmals blutig-schleimigem Stuhl, Inappetenz und Nausea anzutreffen (11). Weitere Folgen sind eine Proktitis, Sigmoiditis, Enteritis, Zystitis, ein sekundäres Lymphödem, Vaginaltrockenheit und Vaginalstenose, verbunden mit sexuellen Funktionsstörungen (33), sowie Fistelbildungen (15).

3.7.9 Prognosekriterien

Zu den Prognosekriterien zählt die Tumorgröße, da mit zunehmender Größe auch die lymphogene Metastasierung und die Mortalität steigen. Ebenso korreliert eine übermäßige Ausdehnung des Karzinoms über die Zervix hinaus mit einer vermehrten lymphogenen und hämatogenen Metastasierung (16). Ist das Invasionsmuster des Karzinoms netzartig infiltrierend und fehlt eine peritumorale Entzündung, so stellen diese Kriterien prognostisch ungünstige Faktoren dar. Von ungünstigem prognostischem Wert sind auch das Vorliegen einer Perineuralscheideninfiltration, Infiltration des Corpus uteri und Metastasen an den Ovarien (33). Bei Lymphgefäßbefall sinkt die 5-Jahresüberlebensrate auf 50%, bei negativen Lymphknoten beträgt sie 85%. Das gilt auch für den Blutgefäßeinbruch. Bei Befall der Blutgefäße sinkt die 5-Jahresüberlebensrate von 80% bei Nichtbefall, auf 30% (16). Außerdem sprechen ein G3 und ein Resektionsrand, der nicht frei von Tumorzellen ist, für eine ungünstige Prognose (33). Von besonderer Wichtigkeit für die Prognose sind auch eine ausreichend applizierte Strahlendosis bei der Radiotherapie, sowie die Kombination aus perkutaner Radiatio und Brachytherapie. Hinsichtlich dieser Kombination ist der Behandlungszeitraum zu beachten, da dieser - angestrebt werden 56 Tage - nicht verzögert werden soll. Grund dafür ist, dass mit jedem weiteren Tag die Kontrolle über das maligne Geschehen um 1,1% sinkt (11).

3.8 Therapieschema des invasiven Karzinoms

FIGO-Stadium Ia1:

Die Invasionstiefe beträgt maximal 3 mm, es bestehen keine ungünstigen Prognosekriterien (33).

Familienplanung abgeschlossen: Hysterektomie (33).

Bestehender Kinderwunsch: Konisation in sano mit Zervixkürettage (33).

Erfolgte die Konisation non in sano oder bestehen Risikofaktoren, wird bei Frauen mit Kinderwunsch eine Rekonisation oder eine radikale Trachelektomie mit pelviner und parametraner Lymphonodektomie durchgeführt. Besteht kein Kinderwunsch, erfolgt eine Rekonisation oder eine radikale Hysterektomie nach Piver Typ I mit pelviner und parametraner Lymphonodektomie (33).

FIGO-Stadium Ia2:

Invasionstiefe 3-5 mm, Oberflächenausbreitung bis 7 mm; oder Stadium Ia1 mit ungünstigen Prognosekriterien (33).

Familienplanung abgeschlossen: Radikale Hysterektomie, die Parametrien sowie die pelvinen Lymphknoten werden reseziert (33).

Bestehender Kinderwunsch: Konisation, eventuell radikale Trachelektomie mit Lymphonodektomie der pelvinen Region (33).

FIGO-Stadium Ib1:

Familienplanung abgeschlossen, Tumorgröße über 2 cm oder bestehende Risikofaktoren: Radikale Hysterektomie nach Piver II oder Piver III (stadienabhängige Resektion der Parametrien und Sicherheitsabstand) mit genügendem Sicherheitsabstand und Entfernung in sano, sowie pelviner und parametraner Lymphonodektomie (33).

Bestehender Kinderwunsch: Bei einem Tumor unter 2 cm Größe ist eine radikale Trachelektomie mit pelviner Lymphonodektomie möglich (33).

FIGO-Stadium Ib2:

Es erfolgt eine radikale Hysterektomie Typ III mit Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Bei Frauen im geschlechtsreifen Alter müssen die Ovarien nicht entfernt werden, es sei denn, die Karzinomlokalisierung ist im Bereich

des Isthmus der Cervix uteri, oder es wird im intraoperativen Schnellschnitt eine Infiltration des Corpus uteri festgestellt. Dann werden die Adnexe ebenfalls mitreseziert. Werden ungünstige Prognosefaktoren nach der Operation entdeckt oder sind die oberen paraaortalen Lymphknoten positiv, wird eine adjuvante Radiochemotherapie folgen (33).

Sind die oberen paraaortalen Lymphknoten positiv oder wünscht die Patientin diese Alternative, besteht ein schlechter Allgemeinzustand oder ein erhöhtes Operationsrisiko, so wird eine alleinige Radiochemotherapie appliziert (33).

FIGO-Stadium IIa:

Radikale Hysterektomie Typ II mit großer Scheidenmanschette. Ansonsten gleiches Vorgehen wie bei Stadium Ib2 (33).

FIGO-Stadium IIb:

Radikale Hysterektomie Typ III. Ansonsten gleiches Vorgehen wie bei Stadium IIa (33).

FIGO-Stadium III:

Oft wird ein operatives Staging durchgeführt mit anschließender Radiochemotherapie (33).

FIGO-Stadium IV:

Durch ein operatives Staging wird erhoben, ob der Tumor auf das kleine Becken beschränkt ist, oder darüber hinausgeht. Ist der tumoröse Prozess auf das kleine Becken beschränkt, kann je nach Komorbidität, Alter und Allgemeinzustand der Patientin eine primäre Exenteration erwogen werden. Hat der Tumor das kleine Becken bereits überschritten, oder besteht ein schlechter Allgemeinzustand, ein erhöhtes Operationsrisiko oder nach Wunsch der Patientin, wird diese einer primären Radiochemotherapie zugeführt (33).

3.8.1 Therapieschema in der Schwangerschaft

FIGO-Stadium Ia 1 und 2:

Es wird die Lungenreifung des Kindes induziert. Nach der 30.-32. Schwangerschaftswoche wird eine Sectio vorgenommen. Bei der Patientin wird eine Konisation oder eine Hysterektomie durchgeführt und die pelvinen Lymphknoten werden mit entfernt (11).

FIGO-Stadium Ib1:

Gleiches Vorgehen wie bei Stadium Ia. Es wird jedoch eine radikalere operative Form angestrebt (11).

FIGO-Stadium Ib2, IIa, IIb:

Eine Chemotherapie kann bei Kinderwunsch in Form einer neoadjuvanten Therapie appliziert werden (11).

FIGO-Stadium IIIa-IV:

Eine Schwangerschaftsunterbrechung ist notwendig. Es wird eine primäre Radiotherapie oder eine Radiochemotherapie durchgeführt. Dieses Schema kann auch bei Patientinnen mit FIGO-Stadium Ib2-IV angewandt werden (11).

3.8.2 Nachsorge

Zervixkarzinompatientinnen werden nach vorangegangener Therapie in den ersten 2-3 Jahren alle 3 Monate nachkontrolliert. Im 4. und 5. Jahr wird das Untersuchungsintervall auf 6 Monate ausgedehnt und danach auf ein Jahr (33).

Die Kontrolle mittels zytologischen Abstrichs ist erschwert, da es zu strahlenbedingten Zellveränderungen kommen kann, wonach eine Beurteilung und eine pathologische Zuteilung erschwert werden. Der beurteilende Zytologe sollte über diesen Umstand in Kenntnis gesetzt werden (11, 15). Die oftmals prätherapeutisch bestimmten Tumormarker SCC und CEA-125 können bei Auffälligkeiten in der Nachsorge getestet werden (11).

Zur Untersuchung zählen die Nierensonographie (11), Spekulumeinstellung und die rektovaginale Palpation, da damit etwaige Rezidive in der Vagina, an der

Zervix, im Parametrium oder der Beckenwand ertastet werden können (15). Erhärtet sich der Verdacht auf ein Rezidiv, werden zusätzlich zur gynäkologischen Untersuchung eine Vaginalsonographie, ein MRT des Beckens, eine Zysto- und Rektoskopie durchgeführt. Zum Ausschluss von Fernmetastasen wird ein CT des Thorax und des Abdomens gemacht und eventuell Metastasen histologisch gesichert (33). Wird ein lokales Rezidiv entdeckt, am Scheidenstumpf oder in der Zervix, kann eine Exenteration durchgeführt werden, wenn die Beckenwände frei sind. Sind Blase und/oder Rektum ebenfalls betroffen, wird eine vordere, hintere oder eine kombinierte Exenteration vorgenommen (15). Liegt ein tief sitzendes Rezidiv der Vagina vor, kann, sofern es technisch durchführbar ist, eine Kolpektomie oder eine Radiochemotherapie erfolgen (33). Bei einem Beckenwandrezidiv mit Befall des Parametriums wird eine perkutane Strahlentherapie appliziert, falls diese vorher nicht durchgeführt wurde. Durch das Ausbreiten auf die Beckenwand, verbunden mit Lymphknotenmetastasen, kann es oft zu Lymphabflussstörungen im Bereich der Beine mit resultierenden Lymphödemen kommen. Eine Stenose der Ureteren wird ebenfalls beobachtet. Es gibt die Möglichkeit, den Ureter transvesikal zu schienen, ist dies nicht erfolgreich, muss der Harn perkutan abgelassen werden, um eine Urämie zu verhindern (15). Bei isoliert auftretenden Lymphknotenmetastasen können diese chirurgisch entfernt oder mit einer Radio- und Chemotherapie behandelt werden (11, 33). Treten Fernmetastasen auf, so ist der Erfolg auf Remission weder mit einer operativen- noch mit einer chemotherapeutischen Methode viel versprechend (15). Treten Knochenmetastasen auf, so erscheint die Radiotherapie, zum Einsatz der Schmerztherapie und um das Frakturrisiko zu senken, als sinnvoll. Eine Chemotherapie in diesem Stadium anzuschließen, ist im Sinne einer palliativen Therapie zu sehen (11).

3.8.3 Prävention

Eine genitale Infektion mit dem humanen Papillomavirus sollte im Sinne der primären Prävention vermieden werden. Dies kann durch sexuelle Abstinenz, Verwendung von Kondomen - wobei die Verwendung von Kondomen vor sexuell übertragbaren Krankheiten schützt, eine Infektion mit HPV jedoch nicht ganz verhindert (33) - und die HPV-Impfung erreicht werden (15, 33). In den Bereich der

sekundären Prävention gehören Methoden, die zur Früherkennung des Karzinoms beitragen; dazu zählen der Pap-Abstrich, die Kolposkopie und der HPV-Test und die Behandlung von präkanzerösen Läsionen (15).

3.9 HPV-Impfung

Im Oktober 2006 wurde von der *European Medicines Agency (EMA)* und der US-amerikanischen *Food and Drug Administration (FDA)* ein Impfstoff (Gardasil®) zur primären Prävention des Zervixkarzinoms zugelassen. Ein Jahr später folgte die Zulassung eines weiteren Impfstoffes (Cervarix®) zur Primärprävention (9). Zum einen ist der Impfstoff Cervarix® (Glaxo Smith Kline, Rixensart, Belgien) und zum anderen Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD, Lyon, Frankreich) auf den Markt gekommen. Bei Cervarix® handelt es sich um eine Impfung, die sich gegen die HPV-Typen 16 und 18 richtet (36). Gardasil® beinhaltet neben HPV 16/18 auch einen Schutz gegen HPV 6 und 11, die zwar nicht onkogen sind, aber zum größten Teil für die Entstehung von Condylomen verantwortlich sind (37). Mit der Vakzination werden im Körper durch rekombinante L1-Proteine ohne Virus-DNA Antikörper gegen die jeweils im Impfstoff vorhandenen HPV-Stämme gebildet (36). Als Adjuvans wird beim bivalenten Impfstoff ein 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl Lipid A und ein Aluminium Hydroxid (AS04) verwendet (36, 38). Beim Vierfach Impfstoff kommt als Adjuvans Aluminium Hydroxyphosphat-sulfat zum Einsatz (36).

Wie Studien belegen, sind diese Impfungen sehr wirksam, die Infektion mit den jeweilig geimpften HP-Viren und somit die Entstehung von Krebsvorstufen und das invasive Zervixkarzinom zu verhindern (38–41).

Es konnte auch eine Kreuz-Protektion festgestellt werden, da auch die HPV-Typen 45 und 31 durch die Impfung miterfasst werden. Grund dafür könnte eine Ähnlichkeit, kreuz-neutralisierende Epitope, zu HPV 16/ 18 sein. Diese vier Typen des HP-Virus sind immerhin für ca. 80% der Karzinome an der Cervix uteri, weltweit betrachtet, verantwortlich (38).

In den letzten 30 Jahren konnte eine ansteigende Inzidenz von präkanzerösen Vorläufern der Vulva (VIN) erfasst werden. Während früher das Vulvakarzinom und seine Vorstufen fast immer bei älteren Damen auftraten und mit Lichen

Sclerosus vergesellschaftet war, ist auffällig, dass 20% dieser Karzinome nun bei Frauen unter 50 Jahren auftreten. In diesen Fällen sind meist onkogene HP-Viren die Ursache dafür (40). In einer Studie konnten Joura et al. (40) zeigen, dass höhergradige Intraepitheliale Neoplasien der Vulva (VIN II-III) und der Vagina (VaIN II-III), welche durch HPV 16/18 verursacht werden und für die es bis jetzt kein eigenes Screeningprogramm gibt, ebenfalls mittels Vierfach-Impfstoff vermieden werden können. In einem Probandenkollektiv von 16-26 jährigen Frauen, welche vor der Impfung seronegativ für die zu impfenden HPV Typen 16/18 waren, konnte sogar eine 100% Wirksamkeit in der Vermeidung einer VIN II-III und VaIN II-III nachgewiesen werden (40). Dies zeigt sich auch in einer Studie von Garland et al. (41), dass nicht nur die Inzidenz der CIN gesenkt wurde, sondern auch die Inzidenz für Condylome, der VIN und der VaIN und des Adenocarcinoma in situ gesenkt werden. Die Impfung gegen die vier HPV-Stämme 6,11,16 und 18 war zu 100% erfolgreich in der Vermeidung von Condylomen und präkanzerösen Läsionen der Vagina, der Vulva, der anogenital Region und der CIN I-III. Ein Adenocarcinoma in situ konnte auch vermieden werden (41). Nicht nur die höhergradigen, sondern auch die niedriggradigen Läsionen können vermieden werden (42).

Nebenwirkungen im Sinne einer lokalen Reaktion wurden als Rötung, lokaler Schmerz und Schwellung an der Impfstelle beschrieben. Diese traten in der Gruppe mit dem tatsächlich verabreichten Impfstoff häufiger auf als in der Placebogruppe. Kopfschmerzen, Müdigkeit und Myalgien wurden ebenfalls etwas häufiger bei Frauen gesehen, welche den HPV-Impfstoff erhalten haben (38).

Die Dauer der Wirksamkeit dieser Impfungen ist noch nicht bekannt. Es kann auch keine Aussage darüber getroffen werden, ob eine Auffrischungsimpfung notwendig ist oder nicht (40, 41). Zurzeit wird angenommen, dass der Impfschutz 7 Jahre lang hält (37). Man hat jedoch beobachtet, dass es trotz sinkenden Antikörperspiegels zu keiner Erkrankung gekommen ist. Deshalb wird derzeit davon ausgegangen, dass der Impfschutz nicht von der Höhe des Antikörperspiegels abhängig ist (36) und der Impfschutz auch wesentlich länger anhalten kann, da der Körper ein immunologisches Gedächtnis entwickelt (37).

Mädchen sollen möglichst früh erfasst werden, in einem Zeitraum, in dem noch kein sexueller Kontakt erfolgte und somit auch die Wahrscheinlichkeit einer

Infektion mit den HP-Viren als gering einzuschätzen ist. Männer erkranken wesentlich seltener an Krebsarten, welche HPV-assoziiert sind. Trotzdem erscheint die impftechnische Erfassung von Knaben sinnvoll, da sie ebenfalls Überträger der onkogenen HP-Viren sind und im Falle der Vierfach-Impfung auch die Verbreitung von Condylomen reduziert oder verhindert werden kann (37).

Die Frage, ob die Impfung auch sinnvoll für Frauen ist, welche bereits sexuell aktiv sind, stellen sich wohl viele Frauen. Zurzeit macht auch diese Gruppe an Frauen den wohl größten Anteil aus (37).

Die HPV-Impfung ist nicht in der Lage, eine vorhandene Infektion zu bekämpfen. Sie kann aber spätere Reinfektionen gegen die geimpften Stämme der HP-Viren verhindern. 13% der jungen österreichischen Frauen weisen eine bereits bestehende oder eine neue erworbene Infektion mit den HPV-Stämmen auf, gegen die geimpft werden kann (37).

Da nicht alle Frauen geimpft werden und sich impfen lassen, und die Impfung auch nicht alle Viren-Stämme erfasst, somit 20-30% der Infektionen nicht erfasst werden können, ist es wichtig, die Krebsabstriche weiterhin fortzuführen. Diese dienen der möglichst frühen Entdeckung von Krebsvorstufen, während die Impfung eine präventive Maßnahme darstellt, um gerade diese und dadurch das Zervixkarzinom zu verhindern. Bis sich ein tatsächlicher positiver Effekt der Impfung, also eine Reduktion der Anzahl von Zervixkarzinomerkrankungen, zeigen wird, muss der Großteil der Bevölkerung geimpft sein. Dieses Bild wird sich erst in 50-100 Jahren zeigen (37).

3.10 Früherkennung

3.10.1 Pap-Test

Der Pap-Test gehört in den Bereich der zytologischen Diagnostik. Hierbei werden Zellabstriche im Bereich der Transformationszone der Portio und des Zervikalkanals entnommen. Als Beurteilungskriterien gelten zytoplasmatische und nukleäre Veränderungen der Zellen (16). Die gewonnenen Zellen werden dann auf einen Objektträger ausgestrichen, mit Alkohol fixiert, nach Papanicolaou gefärbt (15, 16), eingedeckt und unter dem Lichtmikroskop untersucht (10). Die Beurteilbarkeit hängt vom Untersucher, der Gewinnung des Zellmaterials, des Ausstriches am Objektträger und der Fixation ab (10).

Abstrichmethode

Für eine gute Zellgewinnung sollte die Portio vor dem Abstrich nicht berührt werden, also sollten keine Eingriffe vorgenommen werden (15). Es werden zwei getrennte Abstriche durchgeführt. Zur Zellentnahme werden Abstrichinstrumente verwendet, die mit Wischbewegungen den ersten Abstrich von der Portiooberfläche nehmen, wobei besonderes Augenmerk auf den Grenzbereich von Plattenepithel und Zylinderepithel gelegt werden sollte. Der zweite Abstrich wird mit drehender Bewegung des Abstrichinstrumentes aus dem Zervikalkanal entnommen. Diese beiden unterschiedlichen Fraktionen können dann auf einen Objektträger aufgebracht werden. Die Abnahme sollte unter Sicht erfolgen (15, 16).

Zellveränderungen

Malignitätsverdächtige Veränderungen sind im Zytoplasma und im Kern der Plattenepithelzellen zu erkennen (15, 16).

Kern: Mitosen, Mehrkernigkeit, Vergrößerung der Nukleoli, Polymorphie, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kernes, atypische Chromatinstrukturen (16).

Plasma: Anisozytose, Phagozytose, Vakuolisierung (16).

Zytologische Veränderungen bei einer HPV-Infektion: Zu dem Bild einer HPV-Infektion gehören die Koilozyten. Diese für die Infektion typischen Zellen weisen einen hyperchromatischen Zellkern auf, der sich oft als degenerativ verändert präsentiert. Nicht selten sind zwei Zellkerne zu sehen. Für die Koilozyten charakteristisch erscheint der Hohlraum im Zytoplasma der infizierten Zelle. Die Entstehung des Hohlraums ist auf virale Stoffwechselprodukte zurückzuführen, welche im Zytoplasma eine Schädigung verursachen. Im Zuge der Infektion sind auch weitere Veränderungen des Zytoplasmas zu sehen, welche aber nicht immer vorkommen müssen. Dazu zählen Farbveränderungen des Zytoplasmas, Amphophilie genannt, und Strukturveränderungen, die als Fissuren oder als sogenannte Masernzellen und Fensterzellen erscheinen können. Dyskeratozyten, Hornzellen, sind ebenfalls im Abstrich zu erkennen (43).

Nomenklatur

Die Papanicolaou-Klassifikation wird in fünf Gruppen unterteilt (Pap I-V) (15). Hierfür wird die so genannte Münchner-Nomenklatur II verwendet, welche auch mit der US-amerikanischen zytologischen Bethesda-Nomenklatur (44) kombiniert wird (45). Die *Österreichische Gesellschaft für Zytologie* (46) gibt in ihren Leitlinien für 2005 folgende zervixzytologische Befundwiedergabe, siehe Tab.2, an (46).

PAP-gruppe	Pap-Klassifikation 2001	Pap-Klassifikation 2005	Bethesda System 2001
0	Nicht als eigene Pap-Gruppe erfasst	Nicht beurteilbar a.) nicht bearbeitet wegen technisch/administrativer Mängel b.) bearbeitet – aber nicht auswertbar wegen.....	Unsatisfactory for evaluation Specimen rejected / not processed (specify reason) Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (specify reason)
I	Normales Zellbild; Zytolyse; atrophes Zellbild ohne Autolyse; leichte Entzündung ohne Epithelalteration	Normales, altersentsprechendes Zellbild in repräsentativen Abstrichen; leichte Entzündung ohne Epithelalteration; Metaplasie	
II	Stärker entzündliche, regenerative metaplastische oder degenerative Veränderungen; normale Endometriumzellen, auch nach der Menopause. Hyper- und Parakeratose; atrophisches Zellbild mit Autolyse; HPV-assoziierte Veränderungen (ohne auffällige Kernveränderungen)	Entzündliche, regenerative, metaplastische oder degenerative Veränderungen; normale Endometriumzellen (Angabe postmenopausal obligatorisch). Hyper- und Parakeratose; HPV-assoziierte Veränderungen ohne auffällige Kernveränderungen; atrophisches Zellbild mit Autolyse.	negativ for intraepithelial lesion or malignancy / other ; LSIL (only HPV)
III	Schwere entzündliche und/oder degenerative Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität (CIN oder invasives Carcinom nicht aus)	Stärker ausgeprägte entzündliche und/oder degenerative und/oder atrophe Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität (CIN oder invasives Karzinom nicht auszuschließen).	ASC-US; ASC – H
IIID	Zellen einer leichten bis mäßigen Dysplasie (CIN 1-2)	Zellen einer leichten bis mäßigen Dysplasie (CIN 1-2)	LSIL
IIIG	Suspekte glanduläre Zellen der Endozervix oder des Endometriums	Auffällige glanduläre Zellen der Endozervix oder des Endometriums (Verdacht auf proliferative oder neoplastische Veränderungen).	Atypical endocervical, endometrial, glandular (NOS) cells; Atypical endocervical or glandular cells, favor neoplastic;
IV	Zellen einer mäßigen bis schweren Dysplasie oder eines Ca in situ (CIN 2-3). Kein fassbarer Anhaltspunkt für Invasion	Zellen einer mäßigen bis schweren Dysplasie oder eines Plattenepithel- oder Adenocarcinoma in situ (CIN 2 -3, AIS). Kein fassbarer Anhaltspunkt für Invasion	HSIL (without or with features suspicious for invasion); endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)
V	Zellen eines vermutlich invasiven Zervixcarcinoms oder anderer maligner Tumoren, Zellen eines Adenocarcinoms	Zellen eines vermutlich invasiven Plattenepithel oder Adenokarzinoms der Zervix oder anderer maligner Tumoren.	squamous cell carcinoma; adenocarcinoma (endocervical, endometrial, extraterine, NOS); other malignant neoplasms.

*Die Gruppen PAP I und II können in eine Gruppe (PAP II) zusammengefasst werden bei Verzicht auf die Verwendung einer Gruppe PAP I (46).

Tabelle 2: Nomenklatur und Zervixzytologische Befundwiedergabe (46).

Erläuterung zur Bethesda-Klassifikation:

ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance (45).

ASC-H: Atypical squamous intraepithelial lesion ; HSIL nicht ausgeschlossen (45).

HSIL: High grade intraepithelial lesion; mäßige bis schwergradige Dysplasie; CIS; CINII und CIN III (45).

LSIL: Low grade intraepithelial Lesion, HPV-Infektion, leichte Dysplasie; CIN I (45).

Bei der Bethesda-Klassifikation werden HPV-Veränderungen der Zellen schon einer LSIL zugeordnet, während die Münchner Nomenklatur II diese dem PAP II

zuordnet. Damit kann es dazu führen, dass es nach der Bethesda-Klassifikation mehr auffällige Befunde gibt (45).

Beurteilbarkeit:

Der Abstrich kann beurteilbar und repräsentativ sein, wenn Zylinderepithelzellen und/oder Metaplasiezellen (ca. 8-10.000 gut erhaltene Plattenepithelzellen) darin enthalten sind (46).

Er kann eingeschränkt beurteilbar oder gar nicht beurteilbar sein, wenn keine Zylinderepithel- und/oder Metaplasiezellen enthalten sind, generell zuwenig Zellmaterial gewonnen wurde, die Zellen zu stark überlagert sind, das Zellmaterial nicht fachgerecht fixiert wurde, oder der Abstrich durch Blut, Schleim oder Entzündung verunreinigt ist (45, 46).

Begriffsdefinition der Pap-Gruppen:

Pap I: Das Zellbild ist normal. Es kommen dem Alter entsprechend entzündliche sowie degenerative Zellen vor. Es kann ebenso das Bild einer bakteriellen Zytolyse bestehen (47).

Pap II: Hier erscheinen wesentlich deutlichere Zeichen einer entzündlichen Veränderung der Zellen des Plattenepithels und des Zylinderepithels. Grund können Herpes- oder Zytomegalievirus-Infektion darstellen. Stärkere degenerative Vorgänge der Zellen sind zu beobachten. Es erscheinen Zellen des Regenerationsepithels, unreife Metaplasiezellen, Hyperkeratosezellen und Parakeratosezellen. Zellbilder zeigen sich wie bei einer folliculären Zervizitis, aber es treten auch normale Zellen des Endometriums nach der Menopause auf. Zeichen einer HPV-Infektion bleiben ohne wesentliche Veränderung des Zellkernes (47).

Pap III: Diese Pap-Gruppe stellt einen unklaren Befund dar. Die Beurteilung kann auf Grund schwerer entzündlicher und degenerativer Veränderungen der Zelle nicht erfolgen. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, ob die veränderten Zellen aus einem Karzinom stammen (47).

Pap IIID: Dysplasie leichten bis mittleren Grades. Es sollen Zeichen einer HPV-Infektion und deren Veränderung extra angemerkt werden (47).

Pap III G: Hier fallen glanduläre Zellen auf, die aus der Endozervix oder vom Endometrium stammen können. Ein neoplastisches Geschehen kann nicht ausgeschlossen werden (46).

Die Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie, Sektion der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (47), untergliedert in der Münchner Nomenklatur die Gruppe Pap IV in Pap IVA und Pap IVB.

Pap IVA: Diese Gruppe weist schwer dysplastische Zellen oder ein Carcinoma in situ auf (47).

Pap IVB: Es besteht eine schwere Dysplasie oder ein Carcinoma in situ. Hierbei können Zellen eines bereits invasiven Karzinoms nicht ausgeschlossen werden (47).

Pap V: Hier können Zellen eines bösartigen Tumors, sei es aus einem Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder aus einem anderen malignen Tumor, nachgewiesen werden (47).

Empfehlungen zur Kontrolle:

Pap I: Es besteht kein verdächtiges Zellbild. Eine Kontrolle kann im Rahmen der jährlichen Untersuchung durchgeführt werden (47).

Pap II: Wie Pap I. Bei einer ausgeprägteren Zellveränderung kann gegebenenfalls eine zytologische Kontrolle durchgeführt werden. Das Zeitintervall hängt vom klinischen Befund ab. Wenn nötig, kann im Vorfeld eine Behandlung mit Hormonen durchgeführt werden, oder die Entzündung behandelt werden (47).

Pap III: Hier erfolgen eine Kolposkopie, eine Wiederholung der Zytologie und ein HPV Test. Wenn nötig werden auch eine Biopsie oder eine endozervikale Kürettage vorgenommen (18).

Pap III D: Für die weitere Abklärung werden eine Kolposkopie, nach spätestens sechs Monaten eine Biopsie und eine wiederholte Zytologie durchgeführt, wobei vor Wiederholung der Zytologie eine kolposkopische Untersuchung vorangegangen sein muss. Die Kolposkopie muss aussagekräftig sein, das heißt, dass die Grenze des Zylinders und des Plattenepithels und die Läsion vollständig sichtbar sein müssen (18).

Pap III G: Es soll eine Kolposkopie, eine endozervikale Kürettage, eine Vaginalsonographie und, je nach Sichtbarkeit der Läsion, eine Biopsie erfolgen. Das weitere Prozedere hängt, abgesehen von den Ergebnissen dieser

Untersuchungen, davon ab, ob es sich um prä- oder postmenopausale Patientinnen handelt (18).

Pap IVA: Es muss eine Kontrolle mittels Kolposkopie und Zytologie sowie eine histologische Abklärung erfolgen (47).

Pap IVB und V: Es muss eine Kontrolle mittels Kolposkopie und Zytologie sowie eine histologische Abklärung erfolgen (47).

Sensitivität und Spezifität des Pap-Tests

In einem Artikel schreibt Kühn (28), dass die Sensitivität (die Erkennung einer CIN) bei durchschnittlich 60% liegt. Liegt es an der Detektion höhergradiger CIN, die mit einem erhöhten Progressionsrisiko verbunden sind, so ist die Sensitivität beachtlich größer. Werden Frauen über vier Jahre hinweg jährlich getestet und der Abstrich an ein qualifiziertes Labor eingeschickt, dann erreicht die Sensitivität sogar 93%. Die Spezifität beträgt 95% (28).

3.10.2 Histologische Abklärung:

Ein höhergradig-pathologischer Pap-Abstrich muss histologisch abgeklärt werden, da nur mit Hilfe der Histologie eine CIN, vor allem eine CIN III, bestätigt oder ausgeschlossen werden kann (15).

Um eine Gewebprobe zu erhalten, wird eine Probeexzision oder eine Knipsbiopsie am punctum maximum der Läsion durchgeführt. Dies kommt bei einem makroskopisch bereits sichtbaren Karzinom oder einem suspekten kolposkopischen Befund zur Anwendung, wo man von der sichtbaren suspekten Läsion gezielt ein Stück entnimmt. Mit dieser punktuellen Gewebsentnahme kann aber nicht festgestellt werden, ob bei einer Präkanzerose ein invasiver Prozess stattfindet oder nicht. Deshalb wird hier die Konisation durchgeführt, bei der ein konusförmiges Gewebstück um den Muttermund herausgeschnitten wird. Dies erfolgt mittels Skalpell, Laser oder der elektrischen Schlinge. Dieser Konus wird histologisch aufgearbeitet und gibt Aussage über das gesamte präkanzeröse Geschehen, wobei die Resektionsränder auch beurteilt werden können. Die Grenze von Plattenepithel und Zylinderepithel soll dabei miterfasst werden. Wie in Kapitel 1.2 erwähnt, verlagert sich diese Grenze mit dem Lebensalter. Aus diesem Grund muss bei älteren Frauen ein höherer Konus entnommen werden, da sich

die Transformationszone in den Zervikalkanal zurückzieht. Da es sich bei der Konisation um einen operativen Eingriff handelt, können auch Komplikationen wie Nachblutung, aufsteigende Infektionen, Parametritis und in späterer Folge auch eine Zervixstenose oder eine Zervixinsuffizienz entstehen. Auf Grund dieser Komplikationen wird eine Konisation nur dann durchgeführt, wenn die Zytologie und die Kolposkopie den Verdacht auf ein präkanzeröses Geschehen aufwerfen (15).

3.10.3 Kolposkopie

In der Kolposkopie wird eine binokuläre Lupe, das Kolposkop, mit 10-40 facher Vergrößerung verwendet. Mit Hilfe dieser Lupe können sowohl die Portiooberfläche, der äußere Muttermund, die Wände der Vagina und die Vulva beurteilt werden. Im Bedarfsfall lässt sich auch der Zervikalkanal spreizen und der distale Abschnitt der Endozervix wird einsehbar. Mit der kolposkopischen Untersuchung können Veränderungen des Epithels betrachtet werden (16).

Um das Epithel und etwaige Veränderungen besser darstellen zu können, wird die kolposkopische Untersuchung durch die Essigsäure- und Jodprobe erweitert (16).

Essigsäureprobe:

Auf die Portiooberfläche wird 2-3%ige Essigsäure aufgebracht. Veränderte Bereiche am Epithel können so besser beurteilt werden, da das Zylinderepithel durch die Essigsäure aufquillt und veränderte Bereiche weißlich erscheinen (16).

Schiller-Jodprobe:

Hier wird auf die Portio und das Scheidengewölbe eine 4%ige Lugol-Jodlösung aufgebracht. Die Jodlösung reagiert mit dem Glykogen des Gewebes. Bei dieser Reaktion, welche nur im gesunden Gewebe stattfindet, da in einem veränderten Epithel kein Glykogen vorhanden ist, färbt sich dieses rotbraun (16).

Unter Zuhilfenahme dieser zwei Funktionsproben ist es möglich, Umbauprozesse am Epithel zu betrachten. In der kolposkopischen Nomenklatur werden die Veränderungen in minor und major changes eingeteilt, je nachdem, ob ein normales Epithel zu sehen ist, oder ob es sich um schwerwiegendere

Veränderungen handelt (44). Zur Dokumentation werden Zeichnungen, Piktogramme, Photographien oder Videos erstellt (45).

Die *International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCP)* hat 2002 die internationale Nomenklatur für die Kolposkopie in Barcelona eingeführt (44). Dazu siehe Tabelle 3.

Nomenklatur Kolposkopie

I. normale kolposkopische Befunde	originäres Plattenepithel Zylinderepithel Transformationszone
II. abnorme kolposkopische Befunde	a) leichte Veränderungen: semitransparentes essigweißes Epithel, zartes Mosaik, zarte Punktierung, jodgelbe Reaktion b) schwere Veränderungen: nicht transparentes essigweißes Epithel (intensive Essigreaktion) grobes Mosaik, grobe Punktierung, jodnegative Reaktion, atypische Gefäße
III. kolposkopische Befunde bei V.a. ein invasives Karzinom	irreguläre Oberfläche, Erosion, oder Ulzeration intensiv essigweiße Veränderungen, irreguläre Punktierung und Mosaik, atypische Gefäße
IV. unzureichende Kolposkopie	Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze nicht einsehbar schwere Entzündung, ausgeprägte Atrophie, Verletzung Zervix nicht einstellbar
V. verschiedene Befunde	Kondylome, Keratose, Erosion, Entzündung, Atrophie, deziduale Umwandlung, Polypen

Tabelle 3: Kolposkopie-Nomenklatur IFCP, Barcelona 2002 (45).

Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie & Kolposkopie. Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie bei Erkrankungen des unteren Genitaltraktes der Frau; 2008:5. (45)

Beschreibung der Transformationszone

Transformationszone 1	Die Transformationszone liegt vollständig einsehbar auf der Ektozervix. Sie kann groß oder klein sein.
Transformationszone 2	Die Transformationszone hat eine endozervikale Komponente, die Plattenepithel – Zylinderepithelgrenze ist vollständig einsehbar (z.B. auch nach Spreizung des Muttermundes). Sie kann groß oder klein sein.
Transformationszone 3	Die Transformationszone hat eine endozervikale Komponente, die Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze ist auch nach Spreizung im Zervikalkanal nicht vollständig einsehbar.

Tabelle 4: Transformationszone (IFCPC, Barcelona 2002) (45).

Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie & Kolposkopie. Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie bei Erkrankungen des unteren Genitaltraktes der Frau; 2008:6. (45)

In der Kolposkopie ist die Sicht auf die Transformationszone und deren Beschreibung besonders wichtig. Die Zone T3 (s. Tab. 4) fällt in der Barcelona 2002 Nomenklatur unter den Punkt IV, wonach eine unzureichende Kolposkopie besteht (45).

Veränderungen, die auf eine suspektae Läsion hinweisen, sind unter anderem die Leukoplakie, die durch eine Verdickung des Epithels entsteht, eine Ulzeration, papilläre Wucherungen und verändert erscheinende Gefäße. Die essigweißen Areale deuten in circa 10% der Fälle auf eine CIN hin. Das Bild einer Punktierung entsteht dadurch, dass die gefäßführenden Papillen, die dem Bindegewebe angehören, bis an die Oberfläche ragen. Ein Mosaik entsteht durch das tiefer Wachsen von Zapfen aus atypischem Epithel, die auch in die Ausführungsgänge zervikaler Drüsen eindringen können. Das ergibt das Bild einer hellen Felderung, die von roten Kapillaren umrandet wird. Beide Bilder, sowohl die Punktierung, wie auch das Mosaik, können auf maligne Prozesse hinweisen (15).

So ist man mittels Kolposkopie in der Lage, sich bei einem höhergradigen Pap-Abstrich, bei dem eine schwergradige Dysplasie vorliegt, ein Karzinom aber nicht ausgeschlossen werden kann, ein besseres Bild zu verschaffen. Bei einem Pap IIID, hinter dem ein nur kontrollbedürftiger Befund, eine CIN III oder sogar ein Karzinom stehen kann, zeigt die Kolposkopie entweder minor-changes, was auf einen lediglich kontrollbedürftigen Befund hinweist, oder major-changes, wenn hinter dem Pap IIID ein Befund mit einer schweren Dysplasie stehen sollte. Dadurch kann die Zahl der Konisationen gesenkt werden (44).

Das ist auch von besonderer Bedeutung für schwangere Patientinnen, da ein Pap IIID ohne kolposkopische Auffälligkeiten ein invasives Karzinom mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen kann. Besteht ein Pap IVa mit major-changes im kolposkopischen Befund, wird eine Biopsie der Läsion am punctum maximum unter kolposkopischer Sicht durchgeführt. Dabei kann von einer Konisation während der Schwangerschaft abgesehen werden, wenn diese Biopsien in achtwöchigen Zeitintervallen wiederholt werden. Damit kein physiologisches Abortrisiko mehr besteht, sollte die Biopsie zwischen der 16. und 20. Schwangerschaftswoche erfolgen (44).

Da der zytologische Abstrich keine Aussage zur Lokalisation und der Ausdehnung einer präkanzerösen Vorstufe geben kann, ist es auch von großer Bedeutung, vor einem therapeutischen Eingriff zu kolposkopieren. Gleiches gilt für das klinische Karzinom, wobei die Ausdehnung für den chirurgischen Eingriff mit Festlegung der Resektionsebenen im Vorhinein mittels Kolposkopie erfolgen soll (44).

So gut reproduzierbar diese Methode für die major-changes ist, desto ungenauer erfolgt die Differenzierung zwischen der physiologischen Metaplasie, einer HPV-Infektion ohne Dysplasiezeichen und einer CIN I, den minor-changes (44). Laut Kühn (44) weist die Kolposkopie auch weitere Schwächen auf, wie zum Beispiel die begrenzte oder die unzureichende Einsehbarkeit bei Zervixstenose, die mögliche Notwendigkeit eines Zervixspreizers, geringe Differenzierung zwischen einer CIN und einem Adenocarcinoma in situ (ACIS) und der Unterscheidung eines Mikrokarzinoms von einer CIN (44).

Liegt eine Transformationszone 3, also eine unzureichende Kolposkopie, oder eine Transformationszone 2 - wobei diese Transformationszone schwer einsehbar und beurteilbar ist, wie es nach Konisationen und bei älteren Frauen vorkommen kann - vor, sind sowohl der Pap-Abstrich für die Zytologie sowie die Kolposkopie erschwert durchführbar. In solchen Fällen muss unter Umständen entweder eine Kürettage der Endozervix erfolgen, ein HPV-Test vorgenommen werden, eine Zervixdilataion durchgeführt oder mit einer lokal angewendeten Östrogentherapie der Zervikalkanal besser zugänglich gemacht werden, um im Abstrich und mit dem Kolposkop bessere Ergebnisse zu erhalten (44).

Trotzdem ist die Kolposkopie in Bezug auf ihre Reproduzierbarkeit und Testgüte anderen diagnostischen Verfahren nicht unterlegen (44).

In einer klinischen Pilotstudie (48) wurde die digitale Kolposkopie getestet. Untersucht wurde, ob mittels Kamera in der kolposkopischen Untersuchung digital aufgenommene und gespeicherte Bilder mit den Bildern binokulärer Untersuchungen übereinstimmen und inwieweit diese digitalen Bilder und ihre Befunde reproduziert werden können. Aus dieser Studie geht hervor, dass durch die digitale Kolposkopie eine Optimierung der Dokumentation in der Medizin, eine Erleichterung in der Verlaufskontrolle und eine bessere Möglichkeit in der Aus- und Weiterbildung von Ärzten und Studenten besteht. Die telematischen Anwendungsmöglichkeiten wie Fernbefundung, Einholung einer zweiten fachlichen Meinung - da der kolposkopische Befund stark vom jeweiligen Untersucher abhängt - und das Anlegen elektronischer Patientenakten, können neue verbesserte Möglichkeiten im Zuge der Früherkennung bieten (48).

Sensitivität und Spezifität

Die Kolposkopie hat eine hohe Spezifität, da eine Frau ohne jegliche kolposkopischen Auffälligkeiten als zervixgesund gilt. Die Sensitivität wird jedoch mit unter 20% angegeben, da eine zervixgesunde Frau sehr wohl auch kolposkopische Auffälligkeiten aufweisen kann (28).

3.10.4 DNA-Zytometrie

Die DNA-Zytometrie ist eine Methode zur Beurteilung der Zellen auf ihren DNA-Gehalt. Computertechnisch können Zellen mittels Bildanalyse auf ihre Euploidie oder Aneuploidie überprüft werden. So können HPV-infizierte Zellen mit niedriger Aneuploidie von Zellen mit hohen Aneuploidien, wie sie in Karzinomen oder höhergradigen CIN vorkommen, unterschieden werden. Dadurch kann diese Methode bei der Bewertung eines Pap III hilfreich sein und im Falle eines Pap IIID über etwaige Progression oder Remission der Läsion Auskunft geben. Die DNA-Zytometrie ist eine Methode, die von Spezialisten durchgeführt wird (28).

Warum diese Methode nicht bereits im Massenscreening auf das Zervixkarzinom integriert ist, hängt damit zusammen, dass es weder eine einheitliche Gerätetechnik, noch eine einheitliche Nomenklatur dafür gibt. Auch prospektive Studien fehlen bislang (28).

3.10.5 LBC

Bei der Liquid Based Cytology oder auch Dünnschichtzytologie erfolgt der Zellabstrich mit einem bürsten- oder besenartigen Abstrichinstrument und wird sofort in einen Behälter mit Fixierlösung gegeben. Der Ausstrich der Zellen auf den Objektträger wird dann im zytologischen Labor durchgeführt (49). Bei der Aufbereitung werden auch Schleim, Blut und Entzündungszellen reduziert und eliminiert (50). In einer Studie von Bayer-Pietsch und Flenker (49) ist der Erhalt der Zellkern- und Zytoplasmamorphologie mit dieser Methode als durchaus positiv zu verzeichnen (49). Eine Studie von Strander et al. (50) zeigte sogar eine wesentlich höhere Sensitivität in der Erkennung von höhergradigen Läsionen an der Zervix, welche histologisch gesichert waren. In dieser Studie im Westen von Schweden, welche im Rahmen des Screeningprogrammes durchgeführt wurde, ist das LBC-Verfahren mit dem herkömmlichen Pap-Abstrich verglichen worden (50).

3.10.6 HPV-Diagnostik

In der HPV-Diagnostik kommen die PCR und der Hybrid-Capture-Test II für die Identifikation einer Infektion mit den humanen Papillomaviren und deren Typisierung zur Anwendung. Die PCR ist eine deutlich empfindlichere Methode als der Hybrid-Capture-Test II, da sie mittels Amplifikation das Virus-Genom erfasst, auch wenn eine sehr niedrige Viruslast mit unter 10 Kopien/ Genom besteht. Die Viruslast, oder Virusload, gibt die Anzahl der vorhandenen Kopien der HPV-DNA an. Der Hybrid-Capture-Test II erfasst das Virus-Genom mittels signalverstärkenden Hybridisierungsverfahren, der DNA-in-situ-Hybridisierung. Mit Hilfe dieser Tests kann überprüft werden, ob HPV-DNA vorhanden ist oder nicht. Sie stellen qualitative Verfahren dar (28).

Damit kann jedoch keine Aussage darüber getroffen werden, wie hoch das Risiko für die Entwicklung einer CIN oder eines Karzinoms tatsächlich ist. Dieses hängt nicht nur von einer Infektion mit onkogenen HPV-Typen, sondern auch vom Infektions-typus ab. Erscheint das Risiko wesentlich geringer, für eine Persistenz der Infektion, eine CIN oder ein Karzinom zu entwickeln, wenn die Infektion episomal besteht, so steigt dieses Risiko mit der Integration des Virus Genoms in die DNA der infizierten Wirtszelle. Ein mittleres Risiko besteht bei einem gemischten Bild, einer episomalen und einer integrierten Infektion (28).

Nur zwei Verfahren können diese Art der Infektionen unterscheiden: Die quantitative Real-Time-PCR und die APOT (amplification of papillomavirus oncogene transcripts) sind in der Lage, integriertes HPV-Genom zu detektieren. Daraus geht hervor, dass das Risiko, bei einer hohen Viruslast mit integriertem HPV-Genom, eine höhergradige CIN oder ein Karzinom zu entwickeln, um das 7-8 fache erhöht ist (28).

Da es sich bei diesen Verfahren um sehr aufwändige und kostspielige Verfahren handelt, die nur in speziellen Laboratorien durchgeführt werden, eignen sie sich nicht für ein Massenscreening. Die herkömmliche PCR und der Hybrid-Capture-Test II bieten keine Möglichkeit zur Risikoeinschätzung (28).

3.10.7 Biomarker

Neue Forschungsarbeiten beschäftigen sich immer mehr mit neuen Methoden, um Cervikale Intraepitheliale Neoplasien zu detektieren (51). Vor dem Hintergrund, dass die Sensitivität des Screeningprogrammes mittels zytologischen Abstriches oft nicht zufrieden stellend ist (49, 51), wird das Interesse in der Forschung auf immunhistochemischer Ebene immer größer. In einer Forschungsarbeit des Universitätsklinikums Heidelberg (51) konnte die Rolle von p16INK4a aufgezeigt werden (51).

Wie in Kap. 3.6 beschrieben, muss die Virus-DNA eines High-Risk HPV-Typs in das Genom der Wirtszelle integriert werden, damit es zu einer persistierenden Infektion und in Folge zur Entwicklung einer CIN oder eines Karzinoms kommt. Durch die Integration werden vermehrt E6 und E7, virale Onkogene, exprimiert (10, 15). Wie eingangs schon erwähnt, blockiert E7 das Retinoblastomgen (51). Durch die Blockade des Retinoblastomgens wird E2F, ein zellzyklus-aktivierender Faktor, freigesetzt. Dies hat zur Folge, dass das Tumorsuppressorgen p16INK4a vermehrt in den Basal- und Parabasalzellen, in denen maligne Transformationen stattfinden, exprimiert wird (52). Damit stellt P16INK4a einen spezifischen Dysplasiemarker dar (51).

In einer von Wentzensen et al. (52) durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass p16INK4a mit einem nukleären Scoring-System verbunden, in der Detektion von höhergradigen CIN unter zytologischen Befunden einer LSIL oder eines ASCUS, eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist (52).

4 Zervixkarzinom Screeningprogramme

4.1 Was ist das Ziel eines Screenings?

Mittels Screeningprogrammen sollen sowohl die Mortalität, die Inzidenz, als auch die Gesamtmortalität einer Krankheit gesenkt und die Lebensqualität verbessert werden (9).

Ein Screeningprogramm ist Teil der sekundären Prävention, da Krankheiten nicht verhindert, sondern in ihrem Frühstadium entdeckt werden können. Dies ist allerdings nur möglich, wenn der eigentlichen Erkrankung ein langes Frühstadium vorausgeht (wie es beim Zervixkarzinom der Fall ist). Das Entdecken dieser präkanzerösen Vorläufer hat positiven Einfluss auf die Therapiemöglichkeiten und die Chance auf dauerhafte Heilung, kann aber auf der anderen Seite auch eine Kostenersparnis hinsichtlich Therapie und Pflege bringen (9).

Damit diese Frühformen entdeckt werden können, ist es wichtig, eine Untersuchungsform oder Tests zu verwenden, die eine hohe Güte und einen hohen Vorhersagewert aufweisen (9).

Dabei sind die so genannte Reliabilität (die Zuverlässigkeit eines Tests), die Validität (die Fähigkeit das zu messen, was vorgegeben und gemessen werden soll), und der Ertrag des Tests (die Anzahl neuer Krankheitsfälle), hinsichtlich der Bewertung eines Tests für ein Screeningprogramm von Bedeutung (9).

4.2 Screeningprogramme

Grundsätzlich gibt es zwei Arten von Screeningprogrammen für das Zervixkarzinom: das organisierte Screeningprogramm und das opportunistische Screeningprogramm, welches nicht organisiert ist (1).

4.2.1 Das organisierte Screening

Bei diesem Programm werden sowohl Einladungs- als auch Erinnerungsschreiben an die zu untersuchenden Frauen direkt verschickt. Die zytologischen Befunde

werden alle zentral gesammelt und erfasst und es wird Wert darauf gelegt, auch die Follow-up Daten von Patientinnen, seien es zytologische, kolposkopische oder histologische Befunde und Daten zu erfassen und zu registrieren. Meist gelingt es, mittels organisiertem Screening eine hohe Teilnahmerate zu erreichen. Dieser organisatorische Mehraufwand geht jedoch meist mit erhöhten Kosten einher. Man versucht, diesen mit einer Verlängerung der Screeningintervalle auszugleichen, wobei darauf hingewiesen werden muss, dass durch die Verlängerung der Intervalle auf drei bis fünf Jahre die Detektionsrate invasiver Karzinome nicht verschlechtert wird. Damit sich dieses System rentiert, sollte die Teilnahmerate mindestens 80% jener Frauen ausmachen, die untersucht werden sollen (1).

4.2.2 Das opportunistische Screening

Im Gegensatz zum organisierten Programm existiert hier kein so genanntes Recall-System, durch welches die Frauen schriftlich zum Krebsabstrich eingeladen werden. Vielmehr erfolgt die Einladung im Rahmen einer meist jährlichen Routineuntersuchung oder einer ärztlichen Konsultation. Es ist zu beachten, dass der Krebsabstrich im Zuge einer gesamten gynäkologischen Untersuchung durch den Gynäkologen durchgeführt wird, während im Rahmen des organisierten Screenings oft nur der Abstrich als solcher (nicht immer von Ärzten) entnommen wird und es ansonsten keine weitere Untersuchung gibt (1).

In der zytologischen Vorsorgeuntersuchung kommt es jedoch oft zu falsch negativen Befunden (1). Für das Zervixkarzinom-Screening heißt dies, dass zwar viele Läsionen detektiert werden, aber die Hälfte trotzdem nicht erfasst wird (9).

Es wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass die Teilnahmerate einen größeren Einfluss auf den Ertrag nimmt als das Screeningintervall (9).

Trotz der bedeutsamen Senkung der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms, welche mit Hilfe des Pap-Tests bisweilen erzielt wurde, müssen einige Kritikpunkte am Pap-Test erwähnt werden (9):

- die Sensitivität beträgt meist nur 60-70% (9).
- 10% aller Abstriche weisen ein abnormes Ergebnis auf; das führt bei den Frauen zu Verunsicherung und einer Erhöhung des Krankheitsgefühls (9).

- die Teilnahmerate der Frauen an der Screeninguntersuchung ist meist gering, vor allem bei Frauen, bei denen ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht (9).

5 Diskussion

5.1 Screeningprogramme: Länder im Überblick

Wenn man sich einen Überblick über die Screeningprogramme der verschiedenen Länder verschafft, so herrscht ein großer Unterschied hinsichtlich der Screeningprogramme und ihrer Organisation sowie der Screeningpolitik (2, 53, 54). Eine tabellarische Auflistung unter Herausnahme einzelner Länder soll die unterschiedlichen Screeningprogramme und die derzeitige Situation genauer beleuchten. Eine Übersicht über die Länder und deren Screeningsituation soll Tabelle 5 geben, die aus drei Quellen zusammengefasst wurde, wobei als Leitbild die Tabelle von Antilla A et al. (54) diente und diese durch Informationen von Linos A et al. (53) und Antilla A et al. (2) erweitert wurde.

5.1.1 Übersicht über die Länder

Land (54)	Einführungsjahr (53)	Finanzierende Stelle (53)	Screening-Programm (54)	Abstrichnehmer (53)	Zielpopulation (54)	Screeningintervall (54)	Geschätzte Anzahl der Tests im Gesamtleben (54)	System der Untersuchungseinladung (54)
Belgien	1994	-1)Flämische Gemeinschaft, EU 2)Staatliche Krankenkasse (alle medizinischen Aktivitäten)	nicht-populationsbasiert	Gynäkologen/Allgemeinmediziner	25-64 Jahre	3	14	Keine Einladung verschickt
Bulgarien	Erstes offizielles Programm 1970 (2)	nicht bekannt	nicht-populationsbasiert	Gynäkologen (2)	31-65 Jahre	2	21	Keine Einladung verschickt
Dänemark	3 Länder im Jahr 1967-1968; 7 Länder in den letzten 10 Jahren	In 15 Länder regional organisiert; Staatliche Krankenkasse	populationsbasiert	Allgemeinmediziner	23-65 Jahre	alle 3 Jahre im Alter von 23-50 Jahren, danach alle 5 Jahre	ca. 13	Keine Einladung verschickt
Deutschland	1971 im Westen und Ausweitung auf den Osten 1991	Staatliche Krankenkasse	nicht-populationsbasiert	Gynäkologen/Allgemeinmediziner	20-nicht festgelegt	1	50+	Keine Einladung verschickt
England	1988	Nationales Gesundheitsservice (zentrale Verwaltung/Regierung)	populationsbasiert	Allgemeinmediziner, allgemein praktizierende Krankenschwestern	25-64 Jahre	alle 3 Jahre im Alter von 25-49 Jahren, danach alle 5 Jahre	12	Einladung verschickt
Estland	Organisiertes Screening seit 2006 (2)	Krankenkasse, National Cancer Strategy (2)	populationsbasiert	speziell geschulte Hebammen (2)	30-59 Jahre	5	6	Einladung verschickt
Finnland	Pilotprojekt 1963; zunehmende Steigerung auf fast bundesweite Ebene	Finnische Krebsorganisation, Municipalities	populationsbasiert	speziell geschulte Krankenschwestern/Hebammen	(25)30-60(65) Jahre	5	7-9	Einladung verschickt
Frankreich	1990	Staatliche Krankenkasse (kein spezielles Budget für das Screening)	nicht populationsbasiert/ populationsbasiert in regionalen Pilotprojekten	Gynäkologen/Allgemeinmediziner	(20)25-65 (20)25(50)-65(74) Jahre	3	14 (9)	Keine Einladungen verschickt
Griechenland	1991	EU-Jugendreferat, lokale Initiativen, Anticancer fund raise, Hellenic Anticancer Institut, private Sponsoren	nicht populationsbasiert	Gynäkologen/Allgemeinmediziner/ geschulte Hebammen	20-nicht definiert	1	50+	Keine Einladungen verschickt/ Persönliche Einladung
Irland	Organisiertes Programm seit 2008 (2)	Regierung	populationsbasiert	Gynäkologen/ Krankenschwestern speziell für das Programm geschult	25-60 Jahre	alle 3 Jahre im Alter von 25-44, danach alle 5 Jahre	10	Einladung verschickt
Italien	1980 (Florenz), 1992 (Turin), seit 1995 die mehrheitlichen Regionen	Nationales Gesundheitsservice, EU	populationsbasiert	Gynäkologen/Hebammen	25-64 Jahre	3	14	Einladung verschickt
Lettland	1960er (2)	nicht bekannt	nicht populationsbasiert	Allgemeinmediziner/ Gynäkologen/ Geburtshelfer (2)	20-70 Jahre	3	17	Keine Einladung verschickt
Litauen	seit 2004 organisiert (2)	State Patient Fund (2)	populationsbasiert	nicht bekannt	25-60 Jahre	3	11	Kein einheitliches Einladungssystem
Luxemburg	1962	Nationaler Gesundheitsfond	nicht populationsbasiert	Gynäkologen/Allgemeinmediziner	15- nicht festgelegt	1	50+	Keine Einladung verschickt
Malta	Seit 1978 zytologische Aktivität auf opportunistischer Basis (2)	nicht bekannt	nicht populationsbasiert/ kein eigentliches Programm	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
Niederlande	1996	holländische Krankenkasse	populationsbasiert	Allgemeinmediziner/ geschulte Allgemeinmedizinerische Assistenten	30-60 Jahre	5	7	Keine Einladung verschickt
Österreich	1970	Staatliche Krankenkasse	nicht populationsbasiert	Gynäkologen	18+ - nicht festgelegt	1	50+	Keine Einladung verschickt
Polen	Seit 2007 organisiertes Programm (2)	Nationaler Gesundheitsfond (2)	populationsbasiert	Gynäkologen (2)	25-59 Jahre	3	12	Einladung verschickt
Portugal	1990	Staatliches Gesundheitssystem; Nationaler Onkologieplan	populationsbasiert	Allgemeinmediziner	25-64 Jahre	3	14	Keine Einladung verschickt
Rumänien	Seit 2002 Pilotprojekt für ein regionales organisiertes Screening (2)	Ministerium für Public Health (2)	populationsbasiert	nicht bekannt	25-65 Jahre	5	9	Keine Einladungen verschickt
Schweden	Mitte der 1960er Jahre	Schwedischer National Board of Health and Welfare (in 5/ 26 Ländern) oder geringer Selbstbehalt	populationsbasiert	geschulte Hebammen	23-60 Jahre	alle 3 Jahre im Alter von 23-50 Jahren, danach alle 5 Jahre	12	Keine Einladungen verschickt
Slowakei	Einführung eines organisierten Screenings ab 2008 (2)	nicht bekannt	populationsbasiert	nicht bekannt	23-64 Jahre (Ende mit 64 Jahren die 3 vorangegangenen Tests negativ waren)	In den ersten zwei Screeningjahren Einjahres-Intervall. Wenn die ersten 2 Tests negativ waren gilt ein Intervall von 3 Jahren.	-	Einladungen verschickt
Slowenien	1960 opportunistisch; seit 2003 organisiert (2)	nicht bekannt	populationsbasiert	Gynäkologen (2)	20-64 Jahre	3	15	Einladungen verschickt
Spanien	1986	Zentrales Budget von Castilla und León, EU	populationsbasiert/ nicht populationsbasiert	Gynäkologen/ Hebammen (2)	(25) 30 - (50) 65 (18) 30 (35) - 59 (65)	3, 3 oder 5 (von der Region abhängig)	5-15; 9-15	Keine Einladung verschickt
Tschechien	Seit 1966 opportunistisches Screening; 2008 Beschluss ein organisiertes Screening einzuführen (2)	Versicherungsanstalten (2)	populationsbasiert/ geplant	Gynäkologen (2)	25-69 Jahre	1	45	Einladungen verschickt (aber zum derzeitigen Stand nicht von allen Versicherungsanstalten)
Ungarn	Seit Mitte der 1950er opportunistisch; seit 2000 organisiert (2)	nicht bekannt	populationsbasiert	Gynäkologen (2)	26-65 Jahre	3	14	Einladungen verschickt
Zypern	Seit 1970 opportunistisch; ab 2009 organisiertes Screening in Planung (2)	nicht bekannt	nicht populationsbasiert	Gynäkologen (2)	geplant: 30-60 Jahre	3	-	Einladung zu verschicken ist geplant

Tabelle 5: Länder im Vergleich [zusammengefasst nach (2, 53, 54)].

Österreich, Belgien, Bulgarien, Tschechien, Teile Frankreichs, Deutschland, Griechenland, Lettland, Litauen, Luxemburg, Teile Polens, Teile Portugals, die Slowakei, und Teile Spaniens haben im Gegensatz zu den anderen EU-Mitgliedsländern kein organisiertes Screeningprogramm, sondern ein opportunistisches Screeningprogramm (54).

Es wird überwiegend die Zytologie als primäre Untersuchung für das Screening empfohlen (54, 55).

In den meisten Ländern beginnt das Screening ab einem Alter von 20 oder 30 Jahren und endet circa mit dem 60. oder 70. Lebensjahr. Anders ist die Situation in Österreich, Luxemburg, der Slowakei und Spanien, wo schon vor dem 20. Lebensjahr das Screening empfohlen wird (54).

Große Unterschiede sieht man auch, wenn man die Screeningintervalle betrachtet. Nur sechs Länder (Österreich, Tschechien, Deutschland, Griechenland, Luxemburg, und die Slowakei) empfehlen, den Krebsabstrich jährlich durchführen zu lassen und alle diese Länder verwenden ein opportunistisches Screeningprogramm. Dem gegenüber stehen nur vier Länder (Estland, Finnland, Niederlande und Rumänien), die ein Intervall von fünf Jahren empfehlen, sofern der vorangegangene Abstrich negativ war. In diesen vier Ländern wird auf nationaler Ebene organisiert gescreent. In den anderen Ländern verfolgt man Screeningintervalle von zwei bis drei Jahren. Diese Unterschiede zeichnen sich in der Anzahl der Abstriche während des gesamten Lebens ab, die natürlich viel höher ist in Ländern, in denen jährlich untersucht wird (siehe Tab. 5). Man darf jedoch nicht außer Acht lassen, dass die Anzahl in Ländern mit organisiertem Screening doch höher liegen könnte, da davon ausgegangen werden muss, dass es neben dem organisierten nationalen Screeningprogramm auch opportunistisch abgenommene Abstriche gibt, die nicht registriert werden (54).

Eine regionale oder nationale Screeningregistrierung gibt es bis jetzt nicht in allen Ländern. Eine solche könnte von Nutzen sein, um eine übergreifende

Qualitätssicherung und Evaluation zu gewährleisten. Erreicht wird dies oft, indem das Screeningregister mit dem Krebsregister gekoppelt oder vernetzt wird (54).

Auffallend ist die Situation in den neuen Mitgliedsstaaten der EU (Rumänien, Litauen, Lettland, Bulgarien, Polen, Ungarn, Estland, Tschechien, Slowakei, Slowenien, Malta und Zypern) (54). Viele dieser Länder weisen eine hohe Mortalität des Zervixkarzinoms auf (56), wobei die meisten bisher keine organisierten Screeningprogramme hatten. Kürzlich führten Estland, Ungarn, Polen und Slowenien national organisierte Screeningprogramme ein. In Rumänien wurde ein Pilotprojekt gestartet (54).

5.1.2 Beschreibung einzelner Länder

Finnland:

Seit der Einführung des organisierten Screeningprogrammes im Jahre 1963 ist in Finnland die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms beachtlich gesenkt worden. Das Screening wurde auf eine Zielpopulation von 30 bis 60 jährigen Frauen ausgerichtet, wobei von diesen 98% mittels Einladungssystems erreicht wurden und 70% am Screening teilgenommen haben. In Finnland beträgt das Screeningintervall fünf Jahre. In dem Zeitraum seit Einführung des national organisierten Screenings bis in die 1990er Jahre konnte die altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität um 80% gesenkt werden (57).

Gegenwärtig kann man von einer altersstandardisierten Inzidenz von 4 pro 100.000 und einer Mortalität von 1 pro 100.000 Frauen pro Jahr sprechen. Das kumulative Lebenszeitrisiko für eine Frau, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, beträgt 0.5% und daran zu versterben 0.2% (2). Dieser positive Trend in der Reduktion der Inzidenz und Mortalität ist wohl dem organisierten Screeningprogramm zuzuschreiben (57).

Das Screeningprogramm geht vom staatlichen Gesundheitswesen aus und wird zentral verwaltet, wobei die Frauen aktiv zum Krebsabstrich eingeladen werden. Die Informationen dafür werden über das „National Population Registry“ (2) bezogen. Die Teilnahme am Screeningprogramm ist für die Frauen kostenlos. Das Screeningintervall beträgt fünf Jahre, sofern die Abstriche in Ordnung waren.

Frauen im Alter von 30 bis 60 Jahren werden gescreent, wobei manche „Municipalities“ (2), die für das Screening verantwortlich sind, auch Frauen im Alter von 25 bis 65 Jahren einladen. Die Abstriche werden von dafür ausgebildeten Krankenschwestern oder Hebammen durchgeführt. Dies erfolgt in kommunalen Gesundheitszentren. Zytologische Laboratorien, welche Teil des Programms sind, überprüfen auch die Qualität der Abstriche. Die Resultate des Screenings, hier werden histologisch gesicherte Befunde inkludiert, werden im Finnischen Krebsregister gespeichert (2).

Durch das aktive Einladungssystem werden 98% der Frauen erreicht, die gescreent werden sollen. Das betraf im Jahr 2005 270.000 Frauen; davon nahmen 190.000 Frauen tatsächlich am Programm teil, um den Krebsabstrich durchführen zu lassen. An einer Screeningrunde, zu der die Frauen eingeladen werden, nehmen also etwa 71% teil (2).

Innerhalb der Altersgruppen gibt es Abweichungen der Teilnahmerate. Die geringste Teilnahmezahl kann hier in der jüngsten Altersgruppe entdeckt werden (2).

Die Anzahl der Teilnehmerinnen, vor allem in der Altersgruppe der 25 bis 39 Jährigen, zu erhöhen, würde noch mehr dazu beitragen, die Inzidenz und Mortalität in Finnland zu senken. Es wird über ein Erinnerungssystem für Frauen nachgedacht, die der ersten Einladung nicht sofort nachkommen (2).

Trotz des gut funktionierenden nationalen Screeningprogrammes werden opportunistisch, außerhalb des organisierten Programms, ebenfalls Abstriche entnommen. Daten zu dieser Situation, inwieweit dieser Trend wirklich verbreitet ist, gibt es derzeit nicht. Dieser Trend beinhaltet jedoch das Risiko einer übermäßigen Inanspruchnahme dieser Vorsorgeuntersuchung, verbunden mit erhöhten Kosten (2).

Aufgrund neuer Technologien, die für das Screening herangezogen werden können, ist in das konventionelle Screeningprogramm mittels Pap-Tests eine Untersuchungsreihe eingeführt worden, die innerhalb des organisierten Screeningprogrammes neue Methoden zur Detektion von präkanzerösen Läsionen testet. Verwendet werden dabei die Automationsunterstützte Zytologie, der HPV-Test und die gewöhnliche Zytologie mittels Pap-Tests. Jede Frau, die beim primären HPV-Test positiv getestet wird, wird in der Folge zytologisch untersucht.

Frauen mit zytologischen Ergebnissen, die einem LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) oder einer höhergradigen Veränderung gleichen, werden in jeder dieser drei Gruppen einer Kolposkopie zugewiesen (2).

Derzeit lässt sich sagen, dass die Detektionsrate hinsichtlich der Automationsunterstützten Zytologie und der gewöhnlichen Zytologie in etwa gleich hoch ist. Betrachtet man die Resultate des Screenings mittels HPV-Tests, so erkennt man eine leichte Zunahme HPV-positiver Ergebnisse verbunden mit einer höheren Anzahl an Überweisungen und Empfehlungen für ein Follow-up als bei der konventionellen Zytologie (2).

Die HPV-Impfung ist bis jetzt noch nicht in das finnische Impfprogramm eingeführt worden (2).

England:

Der Beginn, Frauen auf das Zervixkarzinom zu screenen, erfolgte in England und Wales schon 1964. Sowohl die Inzidenz und die Mortalität stiegen jedoch weiter an, vor allem unter jungen Frauen, da keine adäquate Teilnahme an der Vorsorgeuntersuchung erreicht werden konnte (57).

Im Jahre 1988 wurde in England das *NHS (National Health System) Zervix Screeningprogramm* (2) eingeführt. Es ist ein organisiertes Screening, das durch ein Einladungs- und Erinnerungssystem Frauen im Alter von 20 bis 64 Jahre mindestens alle fünf Jahre für den Krebsabstrich erfasst. Der Abstrich wurde in der Anfangszeit von Allgemeinmedizinern entnommen. Seit 1990 gegen Bezahlung, welche je nach Anzahl der abgenommenen Abstriche erfolgte. Die Beteiligung der zu screenenden Frauen stieg in den Folgejahren stetig und erreichte in den letzten 5 Jahren bereits 80% (2).

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms verringerte sich in diesem Zeitraum um 35% (57). Die Rate an Zervixkarzinomen verringerte sich von 15 pro 100.000 im Jahre 1986 auf 8,7 pro 100.000 pro Jahr im Jahre 2005 (2).

1994 wurde ein Qualitätssicherungsprogramm implementiert, das jeweils von regionalen Stellen aus das Service überwacht (2).

Da kein fixes Screeningintervall vorgegeben wurde, außer dass die Frauen mindestens alle fünf Jahre untersucht werden sollten, kam es zu großen Unterschieden, in welchen Intervallen die Frauen am Programm teilnahmen. Dem

versuchte man 2003 entgegenzuwirken, indem festgelegt wurde, Frauen im Alter von 25 bis 49 Jahren alle drei Jahre und solche im Alter von 50 bis 64 alle fünf Jahre zu untersuchen (2).

Eine Änderung gab es auch in Bezug auf den Beginn des Screenings: Nun wird in England erst ab dem 25. Lebensjahr mit dem Programm begonnen (2). Neu ist auch, dass das Testergebnis innerhalb von zwei Wochen vorliegt (2, 58). Dies ist erst durch die neue Methode des primären Screenings möglich. England verwendet nun ganzheitlich die LBC-Methode (2).

Der HPV-Test für die Triage von ASCUS und LSIL Befunden ist in sechs überwachten Einrichtungen eingeführt worden und zeigt gute Aussichten, dies national auszuweiten (2).

Der HPV-Test als primäre Screening-Methode stellt auch für England ein wichtiges Thema dar, welches untersucht wird (2).

Die aktuelle Situation zeigt, dass nach Jahren, in denen immerhin 80% Beteiligung am Screeningprogramm erreicht wurde, in den letzten fünf Jahren diese auf 79,2% gefallen ist. Vor allem jüngere Frauen nehmen weniger am Screening teil (2).

Das englische Gesundheitsministerium hat 2008 ein HPV-Impfprogramm eingeführt. Dabei werden alle Mädchen im Alter von 12-13 Jahren geimpft. In den folgenden zwei Jahren sind auch Mädchen bis zum 18. Lebensjahr im Rahmen eines Catch-up Programms nachgeimpft worden (2).

Dieses Impfprogramm hat jedoch keinen Einfluss auf das Screeningprogramm, das auch für geimpfte Frauen bisweilen gleich bleibt. Großes Bemühen besteht darin, dass dadurch die Zahl junger Frauen, welche am Screening teilnehmen, nicht sinkt. Das Augenmerk für England liegt für die kommenden Jahre weiterhin darauf, die Teilnahmerate hoch zu halten und sich mit neuen Technologien des Screenings auseinander zu setzen und gegebenenfalls das Screeningprogramm an diese anzupassen (2).

Deutschland:

Im (seinerzeitigen) Westdeutschland wurde das gesetzliche Zervixkarzinom-Screening bereits 1971 eingeführt. Damals wie heute wurde den Frauen ab 20 - nach oben hin gibt es kein Alterslimit – die Teilnahme an einer Vorsorgeuntersuchung angeboten. In Deutschland ist das Screeningsystem opportunistisch, das heißt, dass keine aktive Einladung der Frauen erfolgt. Staatlich versicherten und privat versicherten Frauen wird im Zuge einer jährlichen Routineuntersuchung beim Frauenarzt der Abstrich entnommen. Zusätzlich zum Pap-Test wird jedoch eine umfassende gynäkologische Untersuchung angeschlossen (2).

Nach der Wiedervereinigung Deutschlands wurde 1990 das Screeningsystem des Westens auf den ehemaligen Osten ausgedehnt. Im Osten Deutschlands ist zwar ein Screening ebenfalls in den 1970er eingeführt worden, doch konnte nie so eine hohe Beteiligung wie im Westen erzielt werden (2).

In den letzten 50 Jahren sanken die Inzidenz und die Mortalität um 75%. Die Teilnahmeraten schwanken beträchtlich innerhalb der verschiedenen Altersgruppen. 80% der Frauen im Alter von 20 bis 40 Jahren lassen innerhalb von drei Jahren mindestens einmal einen Krebsabstrich nehmen, während die Teilnahmerate bei Frauen in der Altersgruppe von 40 bis 65 auf 60% abfällt, und nur 25% der Frauen unter 50 lassen den Krebsabstrich jährlich durchführen (2).

An diesem opportunistischen Screeningprogramm nehmen derzeit 9500 niedergelassene Gynäkologen und 1200 Laboratorien für Zytologie teil, die 34 Millionen Frauen versorgen (2).

Als zusätzliche Maßnahme zur Qualitätssicherung des Screenings wurde 2007 unter anderem eingeführt, dass im Labor von einer Person nur zehn zytologische Abstriche pro Stunde beurteilt werden dürfen (2).

Die Beurteilung der zytologischen Abstriche erfolgt nicht anhand der Bethesda-Klassifikation, sondern anhand der Münchner II Klassifikation. Der direkte Vergleich mit der Bethesda-Klassifikation ist erschwert, da moderate Dysplasien in der Münchner II Klassifikation in die Gruppe Pap IIID fallen, diese in der Bethesda-Klassifikation jedoch einer höheren Gruppe zugeordnet werden, in der sie schon zu schweren Dysplasien und Carcinomata in situ zählen würden (2).

Luxemburg:

In Luxemburg wurde im Jahr 1962 ein ebenfalls opportunistisch gehaltenes Screeningsystem, das Nationale Zervixkarzinom Screeningprogramm, eingeführt (2).

Die Bevölkerungsentwicklung betreffenden Daten werden über das Zentrale Amt für Statistik- und Wirtschaftsstudien (2) bezogen. In die Zielbevölkerung für das Screening fallen Mädchen ab dem 15. Lebensjahr (2, 54), eine Altersgrenze nach oben hin ist nicht gegeben. Es wird in einem Intervall von einem Jahr gescreent (54). Wie in einem nicht organisierten Screening üblich, bedient man sich keines Einladungssystems, sondern arbeitet mit Gynäkologen und Allgemeinmedizinern zusammen. Die Ärzte erhalten Prämienzahlungen von der Regierung und eine Rückvergütung der Krankenkassen. Für die Frauen ist der Krebsabstrich kostenlos. Die Rate der Mortalität ist stetig gesunken (2).

Die Krankenkassen und die Regierung in Luxemburg haben 2008 beschlossen, dass Mädchen im Alter von 12 bis 18 Jahren die HPV-Impfung kostenlos erhalten. Die 12 jährigen Mädchen werden dazu mittels Brief persönlich eingeladen. Die Kosten für die Impfungen übernimmt das Gesundheitsministerium (2).

1980 wurde einer zentralen Division von klinischer Zytologie innerhalb der Nationalen Gesundheitslaboratorien die Verantwortung für Interpretationen aller Abstriche und der Administration des gesamten Programms übertragen. Als Stärke dieses Modells werden der reduzierte administrative Aufwand und die Zusammenarbeit drei zentraler Abteilungen gesehen, zu denen die zytologische und anatomische Pathologie und das morphologische Tumorregister zählen. Durch diese Zusammenarbeit kann jeder Fall individuell sofort eingeschätzt und bewertet werden (2).

Litauen

Im Jahr 2004 führte das Gesundheitsministerium in Litauen ein populationsbasiertes Screeningsystem ein (2).

Davor lagen die Zahlen der Inzidenz und Mortalität sehr hoch. Das Zervixkarzinom machte über 5% aller neuen Krebserkrankungen bei Frauen aus. Weder das Zervixkarzinom an sich, noch präkanzeröse Vorstufen wurden in einem frühen Stadium entdeckt (2).

Im Jahr 2008, nach Einführung des neuen Programms im Jahr 2004, hob man das Alter der Zielpopulation von 30 bis 60 auf 25 bis 60 Jahre an. Das Screeningintervall beträgt drei Jahre. In Litauen sind *Primary Health Care Centers* (2) für die Einladung der Frauen und die Abnahme des Abstriches verantwortlich. Die Einladungsformen variieren innerhalb der geschätzten 350 Health Care Centers von einer mündlichen Einladung während eines Besuchs im Center bis hin zu schriftlichen Einladungen. Die Allgemeinmediziner und Mitglieder des Screeningprogrammes sind dafür verantwortlich, die Frauen über den Pap-Test zu informieren. Der Besuch im *Primary Health Care Center* (2) ist für die Frauen kostenlos, sofern sie dort registriert sind (2). Der *State Patient Fund* (2) ist für die Kostenrückerstattung zuständig und erlaubt es nicht, Frauen gleichzeitig woanders zu screenen. Zehn Pathologielaboratorien nehmen am Programm teil; diese sind zertifiziert und beurteilen den Pap-Abstrich anhand der Bethesda-Klassifikation. Diese Befunde werden im *State Patient Fund* gespeichert (2).

Derzeit hängt die Teilnehmerate am Screening noch stark von der Initiative und der Aktivität des Allgemeinmediziners und davon ab, wie oft Frauen diesen aufsuchen. Deshalb zeigt das organisierte Screening noch starke opportunistische Züge, die nebenher laufen. Dennoch wurde berichtet, dass das Programm bisher einen großen Einfluss auf die Detektion früher Krebsstufen hatte (2).

Mit einer altersstandardisierten Mortalität von 7,1 pro 100.000 im Jahr 2008 ist die Sterberate im Vergleich zu anderen Ländern in der EU noch immer sehr hoch (14).

Rumänien:

In Rumänien existierte ein opportunistisches Screening, das jedoch von verschiedenen Unzulänglichkeiten geprägt war. Nur eine geringe Anzahl an Abstrichen wurde durchgeführt, die Zielpopulation wurde nicht erreicht und es gab keine Qualitätskontrolle hinsichtlich der Diagnosestellung, der Behandlungsformen und des Follow-ups (2). Dieses Bild spiegelt sich auch wider, wenn man sich die Inzidenz und die Mortalität des Zervixkarzinoms ansieht, die im Jahr 2008 23,9 und 11,8 pro 100.000 (altersstandardisiert) ausmachten (14). Das macht Rumänien zum Land mit der höchsten Inzidenz und Mortalität innerhalb der Europäischen Union (2).

Darauf hat das Ministerium in Rumänien reagiert und 2002 in der Region Cluj ein organisiertes Pilotprojekt und für den Rest des Landes das opportunistische System finanziert (2).

Das Pilotprojekt ist organisiert und populationsbasiert, wobei das Augenmerk auf die Altersgruppe der 25 bis 64 Jährigen gerichtet ist. In der ersten Runde des organisierten Systems konnten nur 16,23% der Zielpopulation getestet werden. Das Einladungssystem ist in der Anzahl der Einladungsbriefe begrenzt. Man behilft sich persönlicher Einladungen durch den Allgemeinmediziner und bestimmter Organisationen (2).

Die Screeningdaten werden mit dem regionalen Krebsregister verbunden. Doch trotz der hohen Anzahl an Überweisungen zur Kolposkopie ist der positive Vorhersagewert für eine CIN2+ nicht hoch, da nur wenige Daten und Befunde der Kolposkopie gemeldet werden. Man versucht, neue Regeln hinsichtlich des Meldesystems zu erarbeiten (2).

Die Qualitätskontrolle erfolgt nach den Richtlinien und Empfehlungen der EU. Doch trotz großer Bemühungen ist ein tatsächlicher Erfolg des Projektes derzeit noch fern. Es gibt keine regionalen Ressourcen und die Infrastruktur für ein erfolgreich organisiertes Screening ist nicht ausreichend. Man erwartet sich von der Einführung des HPV-Tests als primäre Methode für das Screening einen geringeren Arbeitsaufwand. Es gab Schwierigkeiten in der Einführung zielgerichteter Kriterien und Standards für die Ausbildung von Leuten im Screeningmanagement, in der Organisation der Screeningmanagement-Einheiten an sich, in den zytologischen Labors und in den Kolposkopie- und

Behandlungseinheiten. Hinsichtlich der Finanzierung traten ebenfalls Probleme auf (2).

Bei der Einführung eines nationalen Screeningprogrammes erhofft sich Rumänien Unterstützung der EU (2).

5.2 Verbesserungen für Österreich?

5.2.1 Optimierung der Teilnahme am Screening

Organisiertes Screeningprogramm

Das opportunistische Screening, wie es zum Beispiel in Österreich, Deutschland und Luxemburg abgehalten wird, stellt oft einen wesentlichen Kritikpunkt dar, wenn über die Screeningpolitik diskutiert wird. Punkte der Kritik am opportunistischen Screening sind: zu häufige Abnahme des Pap-Tests meist in einer Gruppe, eine zu geringe Teilnahmerate vor allem bei älteren Frauen, in sozial schlechter gestellten Schichten und Hochrisiko-Gruppen (55, 57). Unkontrollierte Einführung neuer Technologien und sehr wenig Monitoringmöglichkeiten (57) sowie keine einheitliche Qualität (55, 57). Alle diese Punkte führen zu einer limitierten Effektivität des Screenings (55) wie auch zu hohen finanziellen Aufwendungen, da die Kosteneffektivität gering ist (55, 57).

Länder wie Finnland und die Niederlande weisen eine hohe Effektivität auf und haben auch eine relativ kosteneffektive Screeningpolitik. Gescreent wird in diesen Ländern nur alle drei bis fünf Jahre, während in Ländern mit opportunistischem System jedes Jahr ein Abstrich genommen und vergleichsweise ab einem jungen Alter und meist ohne Grenze nach oben hin damit begonnen wird. Dies lässt die Kosten steigen (57).

Studien besagen, dass in gut organisierten Screeningsystemen, in welchen Frauen in einem Alter von 35-64 Jahren in einem Intervall von drei bis fünf Jahren untersucht werden, die Inzidenzrate des Zervixkarzinoms unter den gescreenten Frauen um mindestens 80% gesenkt wird (57).

Die Leitlinien der EU (55) fordern ebenfalls, vom opportunistischen Screeningsystem wegzukommen und stattdessen organisierte Programme einzuführen (55).

Tatsache ist, dass in Österreich die jährliche Teilnahmerate an Frauen der Zielpopulation, die an der Zervixkarzinomvorsorge teilnehmen, mit 30-40% sehr gering ist (2, 59). Finnland erreicht vergleichsweise mit dem Einladungssystem 98% der Frauen, wobei pro Einladungsrunde 70% der Frauen am Screening teilnehmen (2, 57). England kann eine Teilnahmerate von 80% verzeichnen (2, 60).

Ein Qualitätssicherungsprogramm für die gynäkologische Zytologie (61) gibt es seit dem Jahr 2000 im Bundesland Kärnten. Dieses Programm ist eine Initiative der Kärntner Landessanitätsdirektion und der Kärntner Ärztekammer. Dabei werden alle gemeldeten invasiven Zervixkarzinomfälle der zwei Pathologieinstitute, Klagenfurt und Villach, der Landessanitätsdirektion gemeldet. Man hat sich zur Aufgabe gemacht, alle gynäkologisch-zytologischen Vorbefunde der letzten fünf Jahre vor der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms anzufordern und nach zu befunden. Als Resultat ging hervor, dass die Hälfte der Frauen mit invasiven Zervixkarzinomen in den letzten fünf Jahren nicht an der Vorsorgeuntersuchung teilnahm. Um diese Frauen auch zu erfassen, bedarf es einer Änderung des Screeningsystems (61).

Nicht nur die Ergebnisse dieser Erhebung (61), der Stand Österreichs im europäischen Vergleich (56), sondern auch die Tatsache, dass die jährliche Teilnahmerate in Österreich sehr gering ist (2), lassen den Schluss zu, dass ein organisiertes Screening auch in Österreich die notwendige Erhöhung der Teilnahmerate herbeiführen würde und somit die Inzidenz und die Mortalität des Zervixkarzinoms weiterhin gesenkt werden könnte (2).

Bisher hat es einige Ansätze gegeben, die Screeningpolitik in Österreich zu reformieren und zu verbessern:

- Eine gemeinsame Expertenkommission der Österreichischen Ärztekammer und der Österreichischen Sozialversicherung hat für 2005 ein neues Gesundheitsprogramm (*Vorsorgeuntersuchung neu*) (60) für Österreich erarbeitet. Dabei wurde für das Zervixkarzinom-Screening folgendes Schema vorgeschlagen (60):

Mit einem Call und Recall System sollen Frauen im Alter von 19 bis 69 Jahren erfasst werden. Im ersten Einladungsschreiben soll Informationsmaterial mitgeschickt werden, welches über den Pap-Test aufklären soll. Die erste Einladung geht an 19 jährige Frauen und an jene, die bis zu diesem Zeitpunkt noch nie am Zervixkarzinom-Screening teilgenommen haben (60).

Sind zwei bis drei Abstriche in jährlich abgenommenen Intervallen unauffällig, wird das Screeningintervall auf drei Jahre ausgeweitet. Ist in der Zwischenzeit, außerhalb des Screeningintervalles, ein Abstrich gemacht worden, so erhält die Frau den nächsten Einladungsbrief drei Jahre nach dem zuletzt abgenommenen Abstrich (60).

Ergibt ein Abstrich einen abnormen Befund oder einen Borderline Befund, wird der Test in kürzeren Intervallen wiederholt. Dieses Intervall hängt vom Untersuchungsergebnis ab. Unverzögliche Wiederbestellung erfolgt auch bei Befunden, die malignitätsverdächtig sind und wo sofortige Maßnahmen getroffen werden müssen oder der Abstrich nicht beurteilbar war (60).

Ein kürzeres Intervall als drei Jahre zwischen unauffälligen Befunden ist laut Studien dem verlängerten Intervall von drei Jahren nicht überlegen (60).

Auffallend ist die neue Definition des Screeningintervalles und der Alterszielgruppe (60). Die EU (55) empfiehlt in ihren Richtlinien, ab einem Alter von 20 bis 30 Jahren, aber vorzugsweise nicht vor dem Alter von 25 bis 30 Jahren, je nach Ressourcen und Last durch das Zervixkarzinom, mit dem Screening zu beginnen. Ein drei bis fünf Jahresintervall ist vorgeschlagen und das Screeningprogramm soll Frauen bis zu einem Alter von 60 oder 65 Jahren, sofern die letzten drei hintereinander erfolgten Abstriche in Ordnung waren, screenen. Besondere Beachtung muss jedoch jenen Frauen geschenkt werden, die nie an der Vorsorgeuntersuchung teilgenommen haben, da sie ein höheres Risiko besitzen, ein Zervixkarzinom zu entwickeln (55). Es ist jedoch umstritten, ab welchem Alter das Screening tatsächlich beendet werden kann oder soll (60).

Einige EU-Länder haben ähnliche Altersgruppen für Beginn und Ende des Screenings festgelegt (s. Tabelle 5). Dazu gibt es aber auch kritische Stimmen, die diese Definition der Altersgruppen als fragwürdig erachten, da der Beginn des Screenings ab dem 25. Lebensjahr als spät erscheint, wenn man bedenkt, dass immer mehr Jugendliche sehr früh den ersten sexuellen Kontakt pflegen (62). Es

gibt Empfehlungen, drei Jahre nach der Kohabitarche, also dem ersten sexuellen Kontakt, mit dem Screening zu beginnen, da hier erste Auffälligkeiten in der Zytologie beobachtet werden und auftreten können (25). Das Screening ab einem Alter von 65 Jahren zu beenden, wird ebenfalls kritisch gesehen, da in dieser Altersgruppe die Inzidenz noch immer relativ hoch liegen kann (62).

In den USA hat das *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* (63) im Jahr 2009 aktuelle Leitlinien herausgebracht, wonach mit dem Screening ebenfalls zwischen 65 und 70 Jahren, sofern es drei negative Testergebnisse in den letzten zehn Jahren gibt, aufgehört wird. Der Beginn des Screeningalters ist auf 21 Jahre angehoben worden (früher galt es, drei Jahre nach Aufnahme des sexuellen Kontaktes mit dem Screening zu beginnen), da die Inzidenz an Zervixkarzinomen, die vor dem 21. Lebensjahr entstehen, sehr gering ist. Im Alter von 21 bis 29 Jahren wird alle zwei Jahre der Krebsabstrich gemacht, danach alle drei Jahre, wenn es drei vorangegangene negative Pap-Befunde gab. Die Begründung liegt darin, dass der Vorteil eines jährlichen Screenings nur gering ist (63).

In vielen europäischen Ländern mit organisiertem Screeningprogramm sind die Intervalle auf drei bis fünf Jahre ausgerichtet (s. Tab.5).

Auch in der *Vorsorge neu* (60) ist das Intervall nach drei konsekutiven normalen Abstrichen in einem Ein-Jahresintervall auf drei Jahre ausgeweitet worden (60).

- Die *Qualitätsoffensive Pap-Abstrich (QUOPAP)* ist vom Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (59) 2006 ins Leben gerufen worden. Dieses Programm forciert zum einen die Reorganisation des Zervixkarzinom-Screenings (Hauptaugenmerk ist die Einführung eines Call und Recall-Systems) und zum anderen eine Optimierung des Pap-Abstriches (59).

In Hinblick auf die Reorganisation des Screenings dürfte sich diese Initiative des Hauptverbandes österreichischer Sozialversicherungsträger auf die oben erwähnte und beschriebene „Vorsorge neu“ (60) stützen.

- Anfang des Jahres 2008 wurde in Österreich ein Projekt gestartet, welches zum Ziel hat, das Zervixkarzinom-Screening zu verbessern und österreichweit einheitlich zu gestalten, auch unter den Gesichtspunkten der geforderten

europäischen Leitlinien. Darum sollte ein organisiertes Screeningprogramm, um auch die unterversorgte Population zu erreichen und eine etwaige Verpflichtung der Laboratorien zu Qualitätssicherungsprogrammen, eingeführt werden (2).

In einer Presseaussendung des Bundesministeriums für Gesundheit (64) im Jahr 2008 plädierte die ehemalige Gesundheitsministerin dafür, folgende Schwerpunkte, die im Zusammenhang mit der Verbesserung des Zervixkarzinom-Screenings stehen, zu setzen. Dazu zählten die Implementierung eines Call und Recall-Systems, durch welches Frauen per SMS oder E-Mail an die nächste Vorsorgeuntersuchung erinnert werden sollten; eine Informationskampagne, um Frauen in Österreich generell und auch Frauen aus anderen Kulturkreisen darauf aufmerksam zu machen und zu informieren. Zuletzt sollte der Pap-Abstrich verbessert, die Qualität gesichert und standardisiert werden (64).

Bis heute ist jedoch ein reformiertes und organisiertes Screeningprogramm für die Zervixkarzinomvorsorge im Land Österreich nicht eingeführt worden. Laut Auskunft des Bundesministeriums für Gesundheit ruht dieses Vorhaben, da das Projekt für die Einführung eines Brustkrebs-Screeningprogrammes in den Vordergrund gerückt ist (Bundesministerium für Gesundheit, persönliche Kommunikation).

Dieses Programm soll 2011 starten, wobei Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren im Rahmen eines organisierten Vorsorgeprogrammes schriftlich alle zwei Jahre zur Mammographie eingeladen werden sollen. Dafür sind Brustkrebszentren geplant, wobei die Zertifizierung der Radiologen noch ausständig ist. Insgesamt sollen für dieses Programm vom Gesundheitsministerium und den Sozialversicherungen 45 Mio. Euro im Jahr aufgewendet werden (65, 66).

Es gilt abzuwarten, ob nach der Einführung des Brustkrebs-Screenings in Österreich auch ein organisiertes Screening für das Zervixkarzinom nachfolgen wird.

Dem werden wohl Analysen hinsichtlich der Kosten-Nutzen-Frage vorausgehen und es wird letztendlich eine politische Entscheidung sein (1).

Die *Österreichische Initiative für Gebärmutterhalskrebs* (67), die unter der Schirmherrschaft der österreichischen UNESCO Kommission steht (67), bietet auf

ihrer Homepage ein Pap-Erinnerungssystem an. Hier können sich Frauen registrieren und vier Wochen vor dem nächsten abzunehmenden Pap-Abstrich per Postkarte, E-Mail oder SMS daran erinnern lassen. Eine zusätzliche Erinnerung erfolgt nochmals per SMS oder E-Mail am Jahrestag selbst. Auch Gynäkologen können sich hier registrieren und erhalten für ihre Patientinnen Erinnerungen (68). Initiatorin und Vorsitzende der Initiative ist die Schauspielerin Katharina Stemberger. Ziel der Initiative ist es, Frauen die Vorsorge und die Möglichkeit der HPV-Impfung bewusster zu machen, durch Botschafterinnen mehr auf das Thema aufmerksam zu machen und Aufklärungsarbeit zu leisten (67).

Hinsichtlich der Debatten um ein organisiertes Zervixkarzinom-Screeningprogramm muss bedacht werden, so die Pathologin Helene Wiener und der Gynäkologe Herbert Kiss (69) in einem Interview, dass die Bevölkerung diese neue Art des Screenings auch akzeptieren muss. Nicht außer Acht gelassen werden darf dabei die Tatsache, dass dazu ein zentrales Dateiregister notwendig ist. Ein solches besitzt beispielsweise auch Finnland. Hier werden alle Daten der Frauen digital gespeichert. In Österreich wird das Thema um den Datenschutz groß geschrieben, wobei sich die Frage stellt, wie mit diesem Punkt dabei umgegangen werden wird. Außerdem stellt das Zervixkarzinom nach wie vor eher ein Tabuthema dar (über Brustkrebs wird wesentlich mehr gesprochen) - wohl, weil die Erkrankung durch sexuell übertragbare Viren verursacht wird (69).

5.2.2 Vorteile des bisherigen Screenings

Trotz der herrschenden Kritik am opportunistischen System (55, 57) und der Tatsache, dass in Österreich die Teilnahmerate am jährlichen Screening tatsächlich sehr gering und verbesserungswürdig ist (2), gibt es auch einige Vorteile bzw. könnte man gewisse Fakten des organisierten Screenings als nachteilig erachten (1, 62).

So haben Frauen in Österreich (1) wie auch in Deutschland (62) die Möglichkeit der freien Arztwahl, die innerhalb eines organisierten Screenings nicht mehr gegeben ist (1, 62). In England sind bis zu 99% der Frauen staatlich versichert. Der Krebsabstrich wird in dafür bestimmten Zentren abgenommen. Meist wird dieser nicht von Gynäkologen abgenommen (62). Ein weiterer positiver Punkt des

opportunistischen Screenings ist, dass beim Gynäkologen nicht der Krebsabstrich alleine stattfindet, sondern eine ganzheitliche gynäkologische Untersuchung erfolgt, bei der auch auf andere Krebsarten wie das Mammakarzinom (1, 62), Karzinomen der Vagina, der Vulva und des Endometriums geachtet wird (62). Dabei wird Rücksicht auf altersspezifische Fragestellungen und Probleme der Frauen genommen und beraten (62).

5.2.3 Österreich im Vergleich

International Agency for Research on **Cervix uteri, all ages**

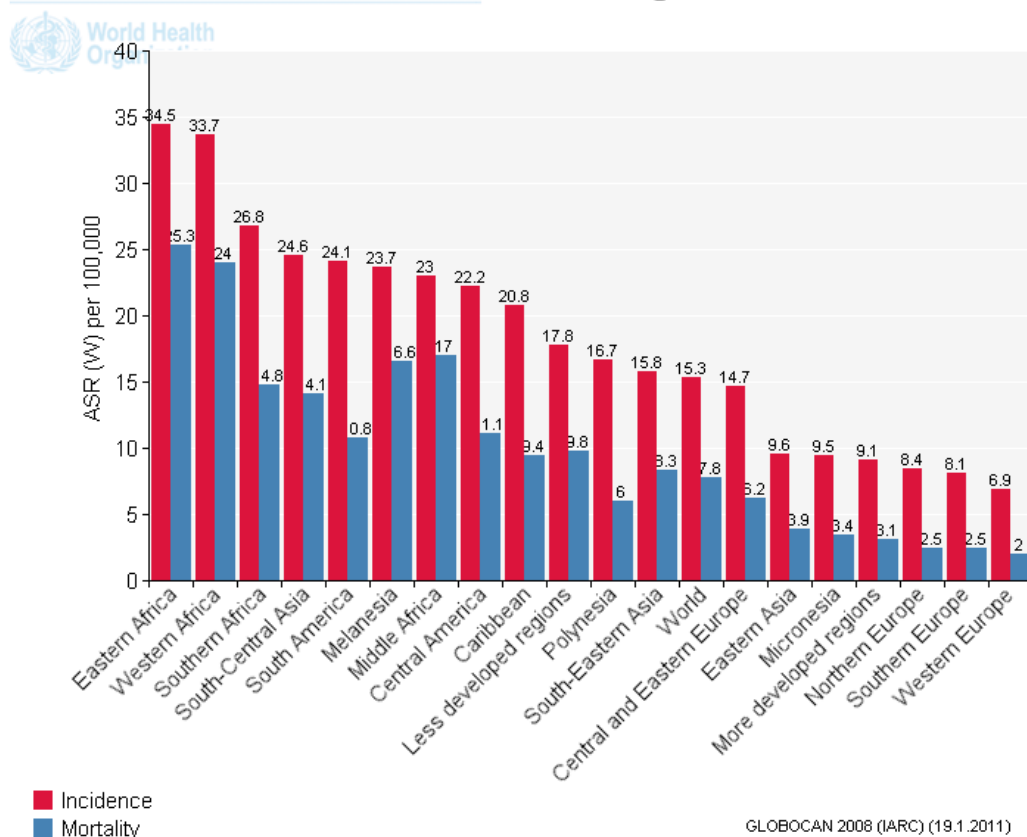
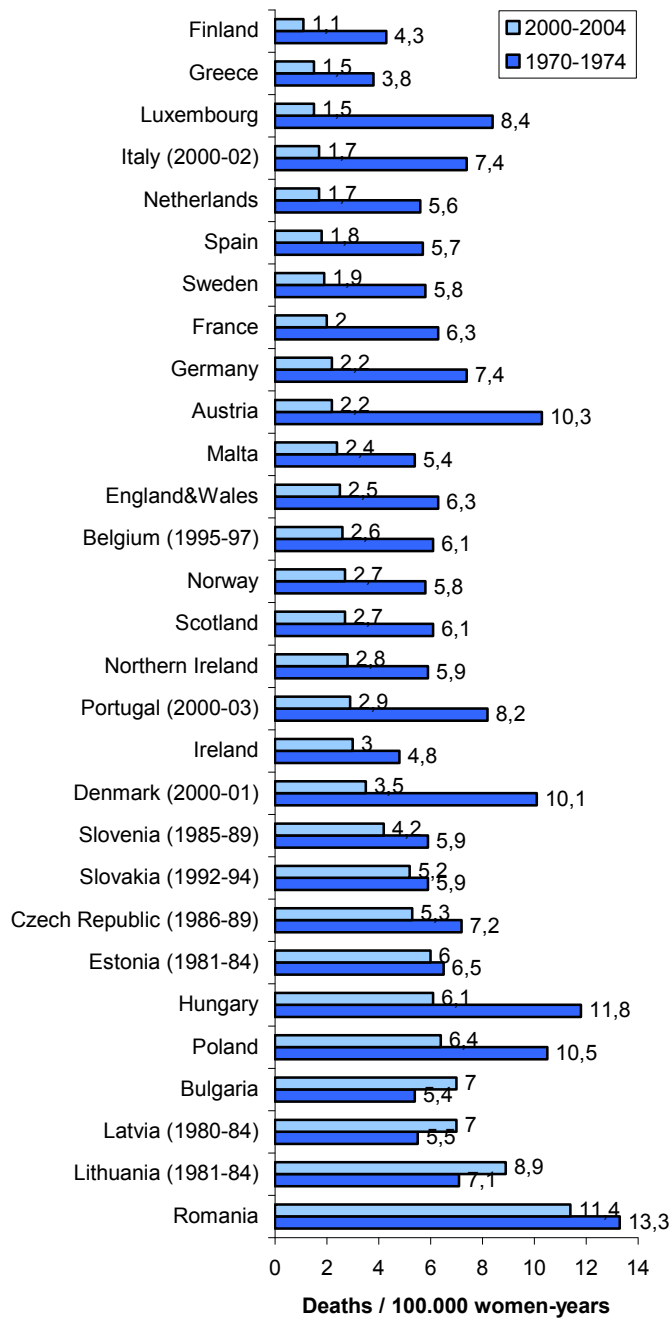


Abbildung 3: Weltweite Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms nach Globocan Stand 2008 (70).

Wenn man sich die Inzidenz und die Mortalität des Zervixkarzinoms im weltweiten Vergleich ansieht, wie man es aus Abb. 3 ablesen kann, so sind Entwicklungsländer mit 85% am stärksten von dieser malignen Erkrankung betroffen (14). Westeuropa hat vergleichsweise sowohl die geringste Inzidenz als auch Mortalität (70). Dies ist vermutlich auf das Screening zurückzuführen.



Welt-Altersstandardisierte Rate. Dunkelblau: Mortalität des Zervixkarzinoms für 1970-1974, Hellblau: Mortalität des Zervixkarzinoms für 2000-2004 (abweichenden Jahre in der Tabelle vermerkt) [modifiziert nach (56)].

Tabelle 6: Europäischer Vergleich der Zervixkarzinom-Mortalität (56).

Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Antilla A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. Eur J Cancer 2009; 45(15):2645. (56)

Nun könnte sich aus Tab. 6. (56) ableiten lassen, dass sich Österreich, ebenfalls ein westeuropäisches Land, im Mittelfeld befindet. Zu erwähnen und beachten ist jedoch, dass die Grenze zwischen Mittelfeld und Spitzenfeld, wie es von Finnland angeführt wird, nicht scharf gezogen werden kann (beruhend auf Gesprächen mit Herrn Prof. Haas). Obwohl Österreich diesen Platz einnimmt, ist zu sehen, dass die Reduktion der Mortalität, wie sie für die Jahre 1970-1974 und 2000-2004 verglichen wurde (56), beachtlich ist. Daraus kann geschlossen werden, dass die Qualität des österreichischen Screenings durchaus gut ist. Diese Reduktion kann aber nicht mit ausschließlicher Sicherheit dem reinen Effekt des Screenings zugeschrieben werden, da beachtet werden muss, dass die schlechte Datenerhebung aus frühen Jahren zu diesem Ergebnis führen kann (56).

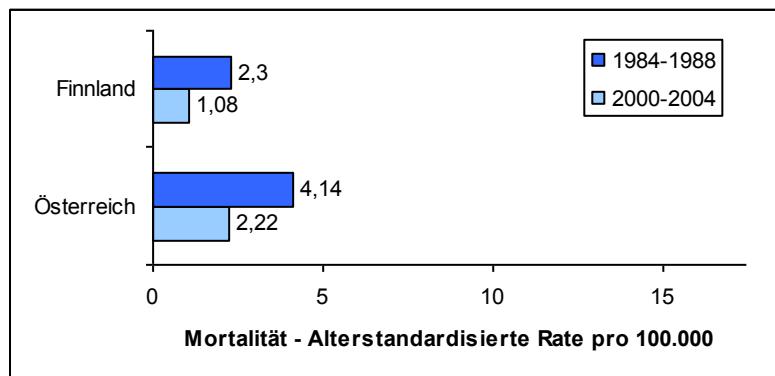


Abbildung 4: Vergleich Österreich-Finnland Mortalität (7, 71). [Grafik: eigene Darstellung]

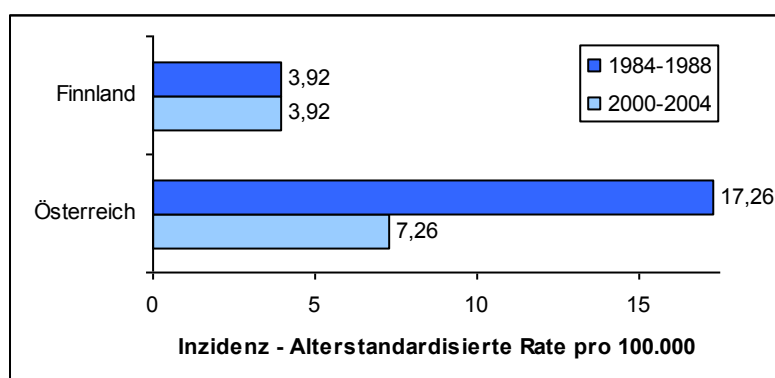


Abbildung 5: Vergleich Österreich-Finnland Inzidenz (6, 71). [Grafik: eigene Darstellung]

Will man einen ähnlichen Vergleich für Österreich und Finnland, dem Vorzeigeland in Sachen Zervixkarzinom-Screening, anstellen, so zeigt sich die Situation, wie sie in Abb. 4 und 5 ersichtlich ist.

Österreich konnte die durchschnittliche Zervixkarzinom-Inzidenz in den Jahren 1984-1988 und 2000-2004 um rund 58% (Eigenberechnung) (6) und die Zervixkarzinom-Mortalität um rund 46% (Eigenberechnung) senken (7).

Finnland zeigt in diesem Zeitraum keine Reduktion der Inzidenz. Die Mortalität konnte allerdings um 53% (Eigenberechnung) verringert werden (71).

Aus dieser Darstellung liest man, dass die Qualität der Vorsorge für das Zervixkarzinom in Österreich gut ist.

Zu einem vergleichbaren Schluss kommt Menton M. (62), der in seinem Artikel für Deutschland einen ähnlichen Vergleich angestellt hat (62).

Beruhend auf mit Herrn Univ.Prof. Haas, Statistiker an der Grazer Universitätsklinik für Frauenheilkunde, geführten Gesprächen sind folgende wichtige Faktoren, die den direkten Vergleich dieser Darstellung erschweren oder nur bedingt zulassen, zu beachten, beziehungsweise zu erwähnen. Es handelt sich um unterschiedliche Datenquellen, die für Österreich von der *Statistik Austria* (6, 7) und für Finnland von *NORDCAN* (71) bezogen wurden. Daraus kann sich für die Zahlen eine unterschiedliche Methode in der Erfassung, dem Meldewesen an sich, den Standards und Rechenmethoden ergeben. Zudem ist bekannt, dass das Krebsregister in seinen Anfangsjahren in Österreich nicht gut war (beruhend auf Gesprächen mit Herrn Prof. Haas). Ein weiteres Problem besteht darin, dass in Österreich bei etwa 30% der gemeldeten Todesfälle, die dem Uteruskarzinom zuzuschreiben sind, die Lokalisation nicht näher definiert wird. Oft herrscht in anderen Ländern diesbezüglich ein ähnliches Problem (1).

5.2.4 Optimierung des Pap-Abstriches

Neben der schon erwähnten 1998 von der ÖGZ eingeführten Qualitätssicherung in der Zytologie (2) ist auch vom Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger im Jahr 2006 die *Qualitätsoffensive Pap-Abstrich (QOPAP)* ins Leben gerufen worden (59). Grund für diese Initiative war mitunter die hohe Anzahl inadäquater Pap-Abstriche (2, 59).

Zwei Drittel der inadäquaten Abstriche gehen auf Abnahmefehler und ein Drittel auf Laborfehler zurück (1, 59).

Zu diesen Laborfehlern zählen die Screeningfehler und die Interpretationsfehler. Screeningfehler entstehen dann, wenn atypische Zellen übersehen werden. Durch Überlagerung von Zellen und Blutbeimengung ist die Sicht erschwert. Interpretationsfehler können passieren, wenn maligne Veränderungen übersehen oder normale Zellen fälschlich als maligne interpretiert werden (1).

Die LBC könnte Screeningfehler vermeiden, da es zu keiner Zellüberlagerung kommt und Blut- sowie Schleimbeimengungen verhindert werden. Auch die Screening-Automaten könnten die Rate dieser Art von Fehlern senken (1). England ist beispielsweise gänzlich auf die Liquid Based Cytology umgestiegen (2).

Der wesentliche Beitrag zu einem adäquaten Abstrich liegt jedoch am Abstrichnehmer. Dafür müssen sowohl Zellen der Ektozervix als auch Zellen der Endozervix und/oder der Metaplasie erfasst werden. Hierfür ist der Watteträger nicht mehr zeitgemäß und ist von der Qualität her speziellen Abnahmespateln und Bürsten nicht ebenbürtig (1).

Im Jahr 2007 initiierte die Wiener Gebietskrankenkasse (WGKK) die *Offensive zur Verbesserung der Pap-Sensitivität* (59). Grund dafür war eine voran gegangene Untersuchung, bei der von etwa 44.169 Abstrichen, abgenommen von 57 Gynäkologen, nur 70% gut beurteilbar und 0,34% nicht beurteilbar waren. In 28,9% fehlten endozervikale Zellen (59). Die ÖGZ (5) hat einen Richtwert für nicht beurteilbare Abstriche von unter 10% festgelegt (5, 59). Den Abstrich entnehmenden Gynäkologen wurde im Zuge der qualitätssichernden Initiative validiertes Abnahmebesteck gegeben. Darunter waren der Szalay-Spatel, der

Holzspatel und der Cytobrush. Von den neu abgenommenen 43.000 Abstrichen waren 81,77% gut beurteilbar und nur mehr 0,17% nicht beurteilbar. Die Anzahl der Abstriche, welche keine der wichtigen Zellen der Transformationszone beinhaltet, sank auf 17%. Es zeigte sich, dass der Cytobrush besonders gut für ältere Frauen geeignet ist. Ansonsten konnte der Szalay-Spatel die besten Ergebnisse verzeichnen (59).

Dass in Österreich im Zuge des opportunistischen Screenings noch immer die Empfehlung herrscht, jedes Jahr einen Pap-Abstrich nehmen zu lassen, und zwar neben der zusätzlich durchgeführten gynäkologischen Untersuchung, bewirkt, dass sich die Sensitivität des Pap-Abstriches dadurch erhöht. Diese liegt nämlich beim einmaligen Test nur bei etwa 50%. Sie steigt jedoch nach erneuter Untersuchung ein Jahr später auf 84%. Wird der Pap-Abstrich regelmäßig jedes Jahr über drei bis vier Jahre hindurch abgenommen, so steigt die Sensitivität auf über 90% (59).

Aus der *Offensive zur Verbesserung der Pap-Sensitivität* (59) geht also hervor, dass nicht nur die Abnahmetechnik verbessert werden muss, sondern dass die Kommunikation und das Feedback der auswertenden Labors an den Abstrichnehmer auch einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Qualität des Pap-Abstriches darstellen (59).

Ein weiterer Ansatz, die Qualität des Pap-Abstriches in diesem Zusammenhang und die Qualität in den Laboratorien zu optimieren, könnte darin liegen, das bis jetzt auf freiwilliger Basis beruhende Programm der ÖGZ zur Qualitätssicherung zytologischer Labors (5) verpflichtend zu machen (2). Dies könnte dadurch erfolgen, dass nur mehr Leistungen von qualitätsgeprüften und zertifizierten Laboratorien vom Bund und den Sozialversicherungen übernommen werden (3).

5.2.5 Verbesserung durch neue Methoden

LBC

(Zum Verfahren der Dünnschichtzytologie/LBC s. Kap.3.10.5)

Die oft inadäquaten Proben des Pap-Abstriches führen vermehrt zu falsch negativen oder unzureichend beurteilbaren Ergebnissen. Durch das LBC-Verfahren ist die Anzahl an nicht ausreichend beurteilbaren Proben im Gegensatz zum Pap-Abstrich geringer (55).

Sensitivität und Spezifität

Eine signifikante Überlegenheit der Methode hinsichtlich Spezifität und Sensitivität gegenüber der konventionellen Zytologie konnte jedoch nicht bestätigt werden (55, 72). Diese Methode ist auch teurer als der normale Pap-Abstrich. Der Vorteil besteht jedoch darin, dass aus derselben Probenflüssigkeit im Bedarfsfall das Material für einen HPV-Test gewonnen werden kann (1, 55). Auf jeden Fall wäre es leichter, den Krebsabstrich mit dieser Methode zu standardisieren (1, 73). Der wirtschaftliche Nutzen hängt davon ab, wie viel Frauen tatsächlich wegen eines nicht oder unzureichend beurteilbaren Abstriches neu getestet werden müssen (55).

Die Sensitivität steigt jedoch an, wenn die LBC Methode in Kombination mit einer computerunterstützten Interpretation, einem Screening-Automaten, durchgeführt wird (72).

Mit dem Einsatz eines solchen Automaten kann Zeit gespart werden und können damit auch wieder Kosten gesenkt werden. Ein Automaten-system (Autopap) ist von der FDA in den USA für das Primärscreening zugelassen worden. Der Automat befundet bis zu 25% der Proben als negativ. Diese müssen nicht mehr nachkontrolliert werden. Ein anderes System (TriPath Imaging Inc.) ist von der FDA zur Qualitätskontrolle zugelassen worden. Dieses überprüft konventionell befundete negative Abstriche (1).

Im Zuge der Literaturrecherche wurden verschiedene Ergebnisse hinsichtlich der LBC Methode gefunden. In einigen Studien, wie der in Südfinnland durchgeführten (50), erhielt man Ergebnisse, die zeigten, dass die LBC-Methode sehr wohl

sensitiver als der konventionelle Pap-Test ist (50). Dem werden wieder Ergebnisse gegenüber gehalten die besagen, dass es keine signifikante Überlegenheit dieser neuen Methode im Vergleich zum altgedienten Pap-Abstrich gibt (55, 72).

In der Rheinland Saar-Studie (74) wurden im Zeitraum von August 2007 bis Oktober 2008 21.000 Frauen ab einem Alter von 20 Jahren, die am regulären Zervixkarzinom-Screening teilnahmen, untersucht. Das Studiendesign beinhaltete zwei randomisierte Studienarme, bei denen ein Teil der Frauen mit der Dünnschichtzytologie (ThinPrep) und der andere Teil mit dem konventionellen Pap-Test untersucht wurden. Dies erfolgte in 20 gynäkologischen Arztpraxen im Saarland und Rheinland-Pfalz. Die Studie zeigt, dass in diesem Screeningsetting, welches opportunistisch abgehalten wird, durch die Dünnschichtzytologie eine höhere Sensitivität in der Detektion von präkanzerösen Vorläuferläsionen (CIN) beobachtet werden konnte (74).

Im Jahr 2003 wurde in England beschlossen, gänzlich auf die Dünnschichtzytologie (LBC) umzusteigen. Dort zeigen die letzten Ergebnisse, dass die Rate inadäquater Proben auf 2,9% gesunken ist. In den zehn Jahren davor, seit man dies aufzuzeichnen begann, waren es noch über 9% (2). Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass die Frauen innerhalb kurzer Zeit (2), binnen zwei Wochen (58), die Testergebnisse erfahren (2, 58).

Die Beurteilung zytologischer Abstriche erfolgt in den USA mittlerweile zu über 80% mit der Dünnschichtzytologie, mit dem ThinPrep®Test, der auch von der FDA geprüft und zugelassen wurde (75).

In Österreich wird die LBC-Methode meist mit dem ThinPrep®Test, ähnlich wie in Deutschland und der Schweiz, als Privatleistung durchgeführt. Dies wird teilweise von den Kassen refundiert (77). Seit Oktober 2009 ist in der Wahlordination von Frau Dr. Edith Beck (76, 77), als erste Praxis in Österreich, das Thinprep Imaging System mit dem Integrated Imager zum computerassistierten Screening für das Zervixkarzinom in Gebrauch. Durch den Imager erfolgt die densitometrische Messung des DNA-Gehaltes der vorhandenen Zellen. Folgend werden die 22 auffälligsten Zellen am vorgescreeenten Objektträger angezeigt. Damit soll eine

Optimierung des Screenings erreicht werden (76). Für den Test werden 35 Euro verrechnet (78).

Vorteile des Thinprep®Tests sind nicht nur die schon oben im Text erwähnte verbesserte Qualität und die daraus folgende Beurteilbarkeit (76), sondern auch die Möglichkeit, aus der vorhandenen Probenflüssigkeit auch auf HPV, Chlamydia Trachomatis, Neisseria Gonorrhoe und andere Marker zu testen (75).

HPV-Test

Für die Entstehung eines Zervixkarzinoms ist die persistierende Infektion mit High-Risk HPV-Typen eine wesentliche Voraussetzung. Bis es von der Erstinfektion zum Karzinom kommt, liegen mehrere Jahre Latenzzeit dazwischen. Diese Tatsache gibt einem negativen HPV-HR-Test einen hohen negativen Vorhersagewert (19), das heißt, dass durch einen negativen HPV-HR-Test das Risiko, in näherer Zukunft eine CIN zu entwickeln, sehr gering ist oder ausgeschlossen werden kann (19, 73) und auch eine Verlängerung des Screeningintervalles erlaubt (73).

Anwendungsgebiete

In vier verschiedenen Anwendungsgebieten geht man davon aus, dass der Einsatz des HPV-Tests einen Nutzen bringt (79):

- Primärscreeningmethode in Kombination mit der Zytologie oder alleine eingesetzt zur Detektion präkanzeröser Vorstufen (79).
- In der Triage von Frauen mit niedriggradiger Läsion im Pap-Abstrich, um herauszufinden, welche Frauen weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen benötigen (79).
- Um weiteren Aufschluss über Frauen zu geben, die zur Kolposkopie überwiesen wurden, dort aber unauffällig waren (79).
- Zum Follow-up nach Therapie von hochgradigen Läsionen (79).

Anwendungsgebiete in Österreich

In Österreich wird die HPV-HR Diagnostik derzeit bei der Triage von Pap III Befunden und als Follow-up nach der Therapie einer CIN eingesetzt (19). (s.

Kap.3.4.) Derzeit gibt es noch keine Empfehlung österreichischer Fachgesellschaften, den HPV-Test als primäre Screeningmethode zu verwenden (1).

HPV-Testverfahren

In den USA wurde der Hybrid Capture Test 2 (HC2-Test) als erster HPV-Test von der *Food and Drug Administration (FDA)* für das Zervixkarzinom-Screening zugelassen. Dieser darf nun für das Screening von Frauen ab dem 30. Lebensjahr in Kombination mit einem zytologischen Testverfahren, folgend den Richtlinien der *American Cancer Society*, eingesetzt werden (80).

Der HC2-Test zählt zu den semiquantitativen Tests und ist in der Lage, 13 HPV-Typen der Hochrisikogruppe und 5 der Niedrigrisikogruppe zu detektieren, ist aber nicht fähig, einzelne Typen innerhalb einer Gruppe zu differenzieren (80).

Der Polymerase Chain Reaction (PCR) Test ist ebenfalls in der Lage, Hochrisikotypen zu identifizieren. Als Primer werden GP5+ und GP6+ verwendet (72).

Die Exaktheit von HPV-Proben muss nicht so groß sein wie jene beim zytologischen Abstrich. Dadurch könnten Frauen auch selbst einen vaginalen Abstrich für den HPV-Test entnehmen. Obwohl die Abstrichqualität nicht gleich gut ist, wie die von geschulten Fachleuten, erhofft man sich, auf diese Art die Teilnahme am Screening zu erhöhen. Bis jetzt ist diese Methode nicht in Gebrauch (79).

Vorteile und Nachteile

Die Sensitivität des HPV-Tests ist gegenüber der oft kritisierten geringen Sensitivität des Pap-Abstriches höher. Sie beträgt 94,6% im Gegensatz zu den 55,4% der Zytologie (1). Auch für das Adenokarzinom, welches in der Zytologie oft übersehen werden kann, zeigt der HPV-Test eine höhere Sensitivität und einen höheren negativen Vorhersagewert (55). Ein Nachteil des HPV-Tests ist jedoch die geringe Spezifität (94,1%), welche die 96,8% der Zytologie nicht erreicht (1).

Daraus ergibt sich auch, dass Läsionen entdeckt werden, die sich eigentlich spontan zurückbilden würden oder im Rahmen einer regelmäßigen Teilnahme am Screening, sei es auch im Intervall von 3-5 Jahren, zu keiner Gefährdung der Frau

führen würden (1). Die frühzeitige Entdeckung solcher Vorstufen birgt die Gefahr von unnötigen diagnostischen Maßnahmen und Übertherapien in sich, die natürlich auch mit einer vermehrten psychischen Belastung der Frauen einhergehen (1, 80). Diese Situation ist als Nachteil des HPV-Tests anzusehen. Die Richtlinien der EU versuchen, diese Mängel, welche die niedrige Spezifität mit sich bringt, auszumerzen, indem sie das Screeningalter für den HPV-Test auf 30 oder 35 anheben, eine zytologische Triage bei HPV-positiven Frauen und eine Wiederholung des Tests nach 6 bis 12 Monaten fordern (80).

Der HPV-Test als primärer Screeningtest

Der HPV-Test als alleinige Methode für das Primärscreening ist weniger spezifisch als die Zytologie. Dadurch werden auch mehr transiente Infektionen detektiert, die jedoch zu keiner zytologischen Veränderung geführt haben. Wie oben erwähnt, um vermehrte diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu vermeiden, soll der Test mit der höheren Spezifität (der Pap-Test) bei HPV-positiv getesteten Frauen nachfolgend durchgeführt werden. Für Frauen, die HPV positiv sind, in der Zytologie jedoch keine Auffälligkeiten aufweisen, ist das weitere Prozedere schwieriger zu gestalten. In Studien wird angenommen, dass beide Tests nach einem Jahr wiederholt werden können. Sind beide Tests negativ, können die Frauen wieder in das Routinescreening eingegliedert werden und Frauen mit positivem Test werden zur Kolposkopie überwiesen. Dieses Schema wird weiter untersucht. Für Frauen, die HPV positiv sind, aber eine normale oder grenzwertige Zytologie aufweisen, kann eine HPV-Typisierung oder die Untersuchung mittels Biomarker (auf die später im Text eingegangen wird) für das weitere Management von Nutzen sein (79).

Erhoffte Vorteile des HPV-Primärscreenings (79):

- Die Zytologische Untersuchung kann auf HPV-positive Frauen reduziert werden (79).
- Weitere Abklärungen für HPV-negative Frauen mit ASCUS/LSIL Befund werden nicht benötigt (79).
- Die Screeningintervalle können weiter ausgedehnt werden, ohne die Sicherheit und Gesundheit der Frauen zu gefährden, was auch eine Einsparung an Kosten mit sich bringt (79).

In verschiedenen Studien, die in Form eines Randomised Clinical Trials in Europa und eine in Kanada durchgeführt wurden, sind die Langzeiteffekte des HPV-Tests untersucht worden. Obwohl die Studiendesigns leicht voneinander divergierten, kamen die Studien einstimmig zu dem Resultat, dass die Detektionsrate von CIN2+ Läsionen eindeutig mittels HPV-Tests höher ist als mit dem Standard Screening (72).

Eine randomisierte Studie (81) wurde in Südfinnland im Rahmen des organisierten Screenings durchgeführt. Dabei sollte evaluiert werden, wie der HPV-Test, kombiniert mit zytologischer Triage, als Primärscreeningmethode im Vergleich zur konventionellen Zytologie abschneidet. Als Endpunkte wurden das Zervixkarzinom und schwergradige Präkanzerosen gewählt. Die Resultate der Studie ergaben, ähnlich der Ergebnisse anderer Studien, dass die Sensitivität des HPV-Tests als primäre Screeningmethode in Kombination mit zytologischer Triage in der Detektion von CIN III+ Läsionen in allen Altersgruppen höher war als die der konventionellen Zytologie alleine. Um mehr Informationen darüber zu erhalten, wie effektiv diese Form des Primärscreenings tatsächlich ist, und in welcher Form dieses in Bezug auf Altersgruppen und Screeningintervallen abzuhalten ist, wird die Studie fortgesetzt. Zu beachten ist, dass die Studie im Rahmen eines gut organisierten Screeningprogrammes durchgeführt wurde (81).

Laut Meinung einiger Fachleute (82) liegt es nicht daran, zu überlegen ob, sondern in welcher Weise der HPV-Test in ein Screeningprogramm eingeführt werden soll (82).

Durch die Implementierung des HPV-Tests im Primärscreening wird eine Verbesserung des Screenings erhofft (83).

Dabei ist es wichtig, zu evaluieren, ob die Langzeiteffekte eines Screenings (Reduktion der Inzidenz und Mortalität und verbesserte Lebenserwartung) mit dem HPV-Test alleine oder in Kombination mit der Zytologie eine medizinische, aber auch eine ökonomische Verbesserung der Screeningsituation bringen (83).

In einem aktuellen HTA-Bericht (Health Technologie Assessment) (83) wurde diese Frage für Deutschland evaluiert.

Die Modellanalyse ergab, dass aus medizinischer und ökonomischer Sicht ein Screening in Deutschland mittels Pap-Tests ab dem 25. Lebensjahr bis zum 29.

Lebensjahr in einem Intervall von zwei Jahren und einem Screening mit dem HPV-Test ab dem 30. Lebensjahr effektiver als die Zytologie alleine ist (83).

Diese Strategie kann auch als kosteneffektiv angesehen werden. Bei hoher Teilnahmerate und bei Frauen, die kein erhöhtes Risiko tragen, können die Intervalle auch auf drei Jahre erweitert werden. Ein Anheben des Screeningbeginns auf das 25. Lebensjahr hat keinen negativen Einfluss auf die Effektivität, kann aber somit Ressourcen einsparen. Um eine solche neue Screeningstrategie erfolgreich einzuführen, wäre es ratsam, diese mit der Einführung eines organisierten Screenings zu verbinden, um auch eine Qualitätssicherung zu gewährleisten (83).

Da Österreichs Screeningpolitik jener Deutschlands sehr ähnlich ist (2, 54), könnte vermutet werden, dass die Einführung des HPV-Tests in das Primärscreening auch in Österreich die aktuelle Situation verbessern könnte. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass ein jedes Land neue Methoden an sich und vor Einführung solcher in ein bestehendes Screening-System, diese eigens untersuchen und überprüfen soll, da sich die Screeningprogramme und die Situationen in jedem Land unterscheiden (81). Somit wäre es wichtig, sei es mit Hilfe einer ähnlich konzipierten Modellanalyse (83) oder mit Hilfe eines Pilotprojektes (55, 80, 81), diese neuen Methoden oder Strategien für das jeweilige Land und somit auch für das österreichische Screeningprogramm zu prüfen und auszuwerten. Dabei stellen sich wichtige Fragen nach dem Screeningintervall, der Altersgrenze, der Kombination mit anderen Testverfahren, der Vorgehensweise nach HPV-positiven Befunden, etc. (80).

Seitens der EU-Leitlinien (55) wird das Einführen des HPV-Tests als primäre Screeningmethode in ein opportunistisches Screeningprogramm nicht empfohlen, da die regelmäßige Teilnahme am Screening und somit die Qualitätskontrolle nicht gesichert ist (55, 80).

Nach den Leitlinien der EU (55) sollen Frauen unter 30 Jahren nicht auf HPV gescreent werden, da die Prävalenz der HPV-Infektionen, aber auch die HPV-Clearance, hoch ist (55). Bevor es zu einer Neueinführung des HPV-Tests im

Primärscreening kommt, sollen Pilotprojekte mit Monitoring in organisierten Screeningsystemen gestartet werden, um zu evaluieren, ob positive Ergebnisse medizinischer wie auch ökonomischer Art, in Form der Kosteneffektivität, erzielt werden können. Erst dann soll die neue Screeningstrategie ausgeweitet werden (55, 80).

Zu bedenken ist zudem, dass sich die Screeningsituation mit der HPV-Impfung auch verändern wird. Der positive Vorhersagewert des Zervixkarzinom-Screenings wird sinken, da durch die Impfung weniger high-grade Läsionen bei Frauen mit zytologischen Veränderungen gesehen werden. Zukünftig kann der HPV-Test als primäre Screeningmethode, richtig eingesetzt, sehr wichtig sein. Eine HPV-Typisierung könnte anzeigen, ob es zu einem Durchbruch von HPV 16 oder 18 gekommen ist, oder ob andere HPV-Typen die Infektion verursachen (79).

HPV-Genotypisierung

Die HPV-Genotypisierung kann durchgeführt werden, um das Risiko je nach HPV-Typ einschätzen zu können. Die Genotypisierung kann auch als zusätzliche Methode für das Follow-up eingesetzt werden und evaluieren, ob eine Viruspersistenz vorliegt (73, 84) oder ob es sich um eine neu erworbene Infektion handelt (84).

In einer Studie (84) wurden insgesamt 408 Frauen untersucht. Dabei wollte man einen neuen HPV-Genotypisierungs-Test CAPH (Clinical Arrays Papillomavirus Humano; Genomica S.A.U., Madrid, Spain), der einfache oder gemischte HPV Infektionen auf 35 HPV Typen, davon 20 High-Risk und 15 Low-Risk Typen, aufsuchen kann, mit dem Hybrid Capture II Test (HC-II) und dem normalen Pap-Abstrich vergleichen. Der CAPH-Test wurde bei Frauen angewendet, die im HC-II-Test HPV positiv getestet wurden oder zytologische Auffälligkeiten zeigten. Dabei zeigte sich, dass Frauen mit Risiko, ein Zervixkarzinom zu entwickeln, mit dem Pap-Abstrich, dem HC-II-Test und dem nachfolgend durchgeführten CAPH-Test sehr gut herausgefiltert werden konnten. Zudem konnten mit dem CAPH-Test 10% mehr Frauen erfasst werden, welche eine Infektion mit High- oder Low-Risk HPV-

Typen hatten, obwohl der HC-II-Test negativ und nur der Pap-Test auffällig war. Aufgrund der HPV-Genotypen konnte auch das Progressionsverhalten besser vorhergesagt werden (84).

Die *ATHENA-Studie (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics)* (85, 86) für den cobas® 4800 HPV Test untersuchte mehr als 47.000 Frauen. Diese von Roche Diagnostics in Auftrag gegebene Studie (86) soll die größte Zulassungsstudie in den USA sein (85) und wurde im Zeitraum von Mai 2008 bis August 2009 von der McGill Universität in Montréal, Kanada, durchgeführt (86). Dabei wurde der Genotypisierungstest beim Zervixkarzinom-Screening eingesetzt. Der cobas® 4800 HPV Test ist in der Lage, 12 High-Risk HPV-Typen zusammengefasst, wie auch die Typen 16 und 18 einzeln nachzuweisen. 2009 wurde dieser Test von der Firma Roche mit dem CE-Zeichen herausgebracht. In den USA wird er derzeit durch die *Food and Drug Administration (FDA)* im Pre-Market Approval untersucht (85).

In der *ATHENA-Studie* (85) wurde herausgefunden, dass mit Hilfe der Genotypisierung für die Typen 16 und 18 präkanzeröse Läsionen entdeckt werden, die der Pap-Test nicht erfasst. Dies war bei einer von zehn Frauen, welche mindestens 30 Jahre alt waren und innerhalb der Studie mit dem cobas® 4800 HPV Test untersucht wurden, der Fall. Laut dieser Studie besteht für diese Frauen dasselbe Risiko wie für Frauen, welche im Pap-Test einen ASCUS Befund aufweisen und für einen HPV-Typ der 14 High-Risk Typen positiv sind. Diese Roche-Studie soll zeigen, dass das Screening mit dem Pap-Test als alleinige Methode Grenzen aufweist, die mit neuen Verfahren in der Detektion von karzinomatösen Vorstufen verbessert und überwunden werden können (85).

Da 50% der Krebsvorstufen an der Zervix mittels Pap-Tests nicht erkannt werden, erhofft man sich, dass in Kombination mit der Genotypisierung an die 90% dieser Vorstufen erkannt werden. Somit würde das Risiko, tatsächlich ein Zervixkarzinom zu entwickeln, sehr gering werden. Fällt der Befund der Genotypisierung negativ aus, können die Patientinnen sich sicher fühlen. Ist das Ergebnis positiv, werden weitere diagnostische Schritte und etwaige Behandlungen durchgeführt (86).

Auch im Hinblick auf die Kosten kann davon ausgegangen werden, dass sich die Kombination aus Pap-Test und Genotypisierung kosteneffektiv gestaltet. In Österreich werden für die Behandlung von Krebsarten, die mit HPV assoziiert sind, immerhin 25 Mio. Euro jährlich aufgewendet (86). Wie auch oben im Text

erwähnt, zeigt eine Berechnung für Deutschland (83), dass das Zervixkarzinom-Screening mit HPV-Tests in einem Intervall von drei Jahren ab dem 30. Lebensjahr kosteneffektiv ist. Die Kosten für diese Art von Screening machen 15 Mio. Euro jährlich aus, verhindern damit aber 90% an Sterbefällen und etwa 345 Krebsfälle im Jahr (86).

Im Jahr 2009 wurden zwei Tests zur HPV Diagnostik in den USA durch die FDA geprüft und für den klinischen Gebrauch zugelassen: Der Hybrid Capture®2 Test, unter dem Marketingnamen Cervista™ HPV HR veröffentlicht, und ein Test mit dem Namen Cervista™ HPV 16/18 zur Genotypisierung der HPV 16 und 18 Typen (87). Zurzeit wird der Cervista™ HPV HR-Test zusätzlich zur Zytologie bei Frauen über 30 Jahren und bei Frauen mit ASCUS Befunden angewendet. Nach den Leitlinien der *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)* (87, 88) soll die HPV-Genotypisierung für die Typen 16 und 18 bei Frauen ab 30 Jahren angewendet werden, deren Pap-Test einen normalen Befund aufweist, diese aber im HPV-Test positiv getestet wurden. Frauen, die HPV 16 oder 18 positiv sind, werden sofort zur Kolposkopie überwiesen. Fällt der Test negativ aus, werden sowohl der Pap-Test als auch der HPV-DNA-Test in 12 Monaten wiederholt (87, 88).

Die Leitlinien empfehlen nicht, die HPV-Genotypisierung in der Triage von Frauen mit ASCUS Befunden durchzuführen. Diese Untersuchung soll keinen weiteren klinischen Nutzen in diesem Management bringen. Grund für diese Annahme und Entscheidung war zum damaligen Zeitpunkt die Datenlage der ALTS-Studie. In einem Review dieser Ergebnisse kam heraus, dass das kumulative Risiko für eine CIN2+ für HPV 16/18 positive Frauen mit ASCUS Befund 40% beträgt und für Frauen, die mit einem anderen High-Risk HPV-Typen infiziert und den obigen Befund aufweisen, bei 20% liegt (87, 88). Dieses Ergebnis zur Risikoeinschätzung wurde anscheinend als nicht signifikant genug eingeschätzt, um hier einen großen Nutzen für den HPV-Genotypisierungstest zu sehen (88). Die Daten zu den Studien für den neuen Test, der von der FDA auch für den Einsatz bei Frauen mit ASCUS Befunden zugelassenen wurde, sind noch nicht veröffentlicht. Diese könnten aber durchaus die Leitlinien für das Management von ASCUS Befunden ändern und den Einsatz des Genotypisierungs-Tests beinhalten (87).

Biomarker

Einige Biomarker sind für das Zervixkarzinom-Screening vorgeschlagen worden, doch sind die meisten bis jetzt nur in einigen kleinen Studien analysiert worden, sodass bis dato deren überlegener Wert für das Screening nicht gänzlich beurteilt werden kann (89).

Geforscht wird in folgenden Bereichen: Detektion von E6/E7 HPV mRNA Transkripten, Alterationen des viralen Genoms und jenes des Wirtes, Alterationen im Methylierungsmuster einiger Gene, Detektion von Überexpression zellulärer Proteine, verursacht durch HPV infizierte Zellen (z.B.: p16ink4A s. Kap. 3.10.7) (89).

Da die Transformation der Basalzellen durch die deregulierte Expression von viralen Onkogenen E6 und E7 nach einer HPV-Infektion maßgeblich für die Karzinogenese ist, besteht großes Interesse, Biomarker für diesen Prozess zu entwickeln und zu untersuchen. Zu diesen Biomarkern zählen die HR-HPV mRNA, Proliferationsmarker wie MYC, Ki-67, Telomerase, TOP2A, MCM2, und p16, ein Marker für onkogene Aktivität HPV infizierter Zellen (73).

Bezüglich der Proliferationsmarker ist anzumerken, dass es zur Detektion der zwei Proteine (MCM2 und TOP2), welche durch die Proliferation überexprimiert werden, nun einen Test gibt. Dieser kann am Gewebe der Patienten oder an zytologischen Präparaten angewendet werden. Daten zum klinischen Gebrauch dieses Tests sind jedoch begrenzt (73).

Zu den Proliferationsmarkern MYC, Ki-67, Zykline und Survivin gibt es nur klein angelegte Studien. Ki-67 und MYC werden dazu verwendet, hochgradige Dysplasien zu detektieren (73).

In Zervixkarzinomen und karzinomatösen Vorläufern wird eine erhöhte Telomerase-Aktivität gefunden, die durch eine chromosomale Amplifikation von 3q ausgelöst werden kann. Dies wird als Marker angesehen und soll mittels in situ Hybridisierung ebenfalls hochgradige Dysplasien identifizieren. Zu diesem Test gibt es jedoch nur einige Studien zur Durchführbarkeit (73).

Marker wie LOH (Verlust der Heterozygotie), Aneuploidie, Methylierungsmarker, und HPV-Integration sind Folge der chromosomalen Instabilität, welche durch die Transformation hervorgerufen wird (73).

Das Testen auf HPV L1 Capsid Protein soll zwischen harmlosen Infektionen und solchen, welche zu einer onkogenen Transformation führen können, unterscheiden. Die Detektion des L1 Proteins erfolgt mit dem Cytoaktiv™ Test. Es gibt jedoch nur wenig publizierte Daten und der HPV-DNA-Test soll dadurch nicht ersetzt werden (73).

Derzeit gibt es noch keinen Methylierungsmarker, der für das Zervixkarzinom-Screening oder für die Triage von verdächtigen Befunden eingesetzt werden kann (90).

Wie oben erwähnt, sind die meisten der hier angeführten Marker oft in nur kleinen Studien untersucht worden, weshalb die Datenlage den Routineeinsatz dieser Methoden bis zum Erscheinen der Daten von hoch qualifizierten Studien nicht empfehlen und rechtfertigen kann (73, 89).

Zwei bis jetzt viel versprechende Biomarker sollen kurz näher vorgestellt werden:

Die Detektion viraler Gen Expression soll eine höhere Spezifität für klinisch relevante Infektionen mit dem HP-Virus zeigen als der HPV-DNA-Test. Die Detektion kann direkt virale mRNA Transkripte und das zelluläre Protein p16 erfassen (89).

HPV E6 und E7 mRNA

Zwei HPV mRNA Tests sind erhältlich. Der PreTect HPV Proofer (Norchip) und der APTIMA® HPV Test (GenProbe) (89). Ersterer detektiert onkogene mRNA von fünf HPV Typen und der zweitgenannte die mRNA von 14 High-Risk HPV Typen (73).

Cattani et al. (91) untersuchten in ihrer Studie nicht nur Proben von high-grade Läsionen sondern auch Borderline oder zytologisch normale Proben. In allen konnten E6 und E7 Transkripte detektiert werden. Die Tatsache lässt vermuten, dass hrHPV-Typen onkologisch auch schon aktiv sind, bevor Veränderungen in

der Zelle stattfinden, die erfasst werden können. E6 und E7 Transkripte könnten somit sensitiver und früher Auskunft über eine persistierende Infektion mit folglich schwergradigen Läsionen geben (91).

Für Frauen mit normaler Zytologie oder LSIL, könnte der mRNA Test als diagnostische Methode spezifischer sein und eine bessere Vorhersage in Bezug auf die Läsions-Progression geben, als der HPV-DNA-Test. Um diese Resultate gänzlich zu untermauern, bedarf es weiterer Studien (91).

Zelluläres p16 INK4a (p16)

P16 steht auf zellulärer Ebene in Wechselbeziehung mit der gesteigerten Expression der onkogenen E6 und E7 mRNA (89).

In HPV infizierten Zellen ist der Rb-E2F Pfad durch E7 gestört. Dadurch wird p16 überexprimiert und dieses sammelt sich in den Zellen an (89). (s. Kap.3.10.7)

In vielen Studien konnte eine Überexpression von p16 in den meisten hochgradigen präkanzerösen Läsionen und invasiven Zervixkarzinomen nachgewiesen werden. Die Expression von p16 dürfte direkt mit der transformierenden Aktivität des viralen Onkoproteins E7 zusammenhängen. Eine Überexpression dieses zellulären Proteins könnte ein Marker, mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität, für die Inaktivierung des Tumorsuppressors pRb in infizierten Zellen sein (92).

Schon in der unter Kap.3.10.7 angeführten Studie (52) konnte gezeigt werden, dass p16INKA4a mit einem nukleären Scoring-System verbunden, in der Detektion von höhergradigen CIN unter zytologischen Befunden einer LSIL oder eines ASCUS, eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist (52).

In einer neueren Studie (92) wurden 810 LBC-Proben, mit vorhandenen Follow-up Biopsie Proben, nachträglich mittels CINtec p16 Cytology Test (mtm Laboratorien, Heidelberg, Deutschland) untersucht. Die Studie zeigte, dass die CINtec p16 Zytologie für die Triage von ASCUS und LSIL Pap-Zytologie Befunden herangezogen werden könnte. Die Sensitivität, unter diesen Befunden high-grade Läsionen zu finden, ist hoch und zeigt auch eine signifikant höhere Spezifität als der HPV-Test (92).

Der CINtec Test kann an histologischen und zytologischen Proben für die Detektion von p16 angewendet werden. Viele Pathologen wenden p16 Färbungen an, um Aufschluss über verdächtige Befunde zu bekommen. Diese Methode kann die Identifikation abnormaler Zellen in zytologischen Präparaten erleichtern und zur Triage verdächtiger Befunde eingesetzt werden. Zukünftig könnte die Quantifizierung von p16 mit ELISA einen Ansatz auf biochemischer Ebene bieten, um eine Risikoeinschätzung durchführen zu können (73).

Vor allem die Evaluierung von HPV-positiven Frauen, die aber in der Zytologie keine Auffälligkeiten zeigen, stellt im weiteren Management eine große Herausforderung dar. Gerade in diesem Kontext könnten die Biomarker und die HPV-Typisierung eine entscheidende Rolle spielen (79). Sie könnten für die Abschätzung des Progressionsverhaltens der Läsionen herangezogen werden. Mögliche notwendige Therapien können damit besser beurteilt und unnötige Therapiemaßnahmen reduziert bzw. verhindert werden (1).

5.3 HPV-Impfung

In Österreich gilt die Empfehlung, Mädchen und Buben, bevor der erste sexuelle Kontakt stattfindet, zu impfen. Die HPV-Impfung ist zwar im Impfplan vorhanden, doch vergütet wird sie nicht. Bis auf drei Bundesländer, die eine Aktion anbieten, werden die Kosten für die Impfung in Österreich nicht übernommen, während alle westeuropäischen Länder mittlerweile Impfprogramme eingeführt haben oder im Begriff sind, diese einzuführen und auch die Kosten teilweise oder vollständig zu übernehmen (9). England zum Beispiel hat ein HPV-Impfprogramm im Jahr 2008 eingeführt, welches mit einem nationalen Schul-Impfprogramm (2) eine Durchimpfungsrate von 80% erreicht hat (93).

Eine Empfehlung der WHO (94) für die Impfung ist ebenfalls ausgesprochen worden. Dadurch erwartet man sich eine weitere Senkung der Inzidenz des Zervixkarzinoms. Dies könnte mit einer hohen Durchimpfungsrate von über 70% erreicht werden. Diese Entwicklung erhofft man sich auch für andere

Krebserkrankungen, die mit den zu impfenden Stämmen vergesellschaftet sind (94).

Die Impfung stellt nicht nur eine Chance dar, die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms auch in Österreich mit Hilfe einer hohen Durchimpfungsrate zu senken, sondern auch die Rate von Condylomen zu senken, vor allem, wenn auch die männliche Bevölkerung mitgeimpft wird. Abgesehen von diesen zwei wichtigen Faktoren kann auch davon ausgegangen werden, dass die Zahl der Konisationen sinken wird (9). In Österreich werden pro Jahr noch immer an die 6000 Konisationen vorgenommen (37).

Wenn man bedenkt, dass Österreich das erste Land war, welches die Impfpflicht ausgesprochen hat und diese auch in den nationalen Impfplan einbezogen hat, ist es verwunderlich, dass bis heute die Kosten für die Impfung nicht getragen werden (9).

Kritische Stimmen (95) werden auch außerhalb Österreichs laut, so zum Beispiel in Finnland. Dort ist die HPV-Impfung noch nicht einmal in den nationalen Impfplan aufgenommen worden. Als Grund wird das äußerst effiziente Screeningprogramm angegeben und die Notwendigkeit einer prospektiven Langzeit-Studie (Phase IV Effektivität), die bereits eingeführt wurde, um den bivalenten Impfstoff zu evaluieren. Kritiker sagen jedoch, dass das Screeningsystem nach seiner Einführung in Finnland das wohl effizienteste für die darauf folgenden drei Jahrzehnte war. Doch lässt sich seit 1992 ein Trend erkennen, dass das Zervixkarzinom in Finnland wieder zunimmt. Umso größer ist das Unverständnis der heimischen Fachleute für die finnische Regierung, die Impfung nicht in das Impfprogramm aufzunehmen. Durch diese Verzögerung verlieren ganze Geburtsjahrgänge die Möglichkeit auf eine primäre Krebsprävention (95).

Eine wichtige Fragestellung für jeden Staat hinsichtlich der Implementierung eines neuen Programms scheint neben dem medizinischen Nutzen immer die Kosten-Nutzen-Rechnung zu sein. Zu den Kosten zählen das Screening, das weitere Management bei verdächtigen Befunden und die Behandlung vom Karzinom und seiner Vorstufen. Viele europäische Länder haben diese angestellt und einige haben aufgrund der Ergebnisse die Kosten für eine definierte Altersgruppe übernommen (Frankreich, Dänemark, Belgien, Niederlande, Irland,

Großbritannien). Natürlich muss für jedes Land eine eigene Analyse angestellt werden, da die Screeningpolitik und das Gesundheitssystem sowie dessen Ressourcen nicht ident sind (9).

Auch für Österreich wurde in einem Health Technologie Assessment im Jahr 2007 evaluiert, ob die Einführung der Impfung kosteneffektiv ist. Dieser Bericht bestätigte im Gegensatz zu den anderen Ländern und deren Berichten nicht, dass die Einführung und die Kostenübernahme der HPV-Impfung kosteneffektiv sind. Das Ergebnis könnte Folge der angenommenen Modellparameter, die zur Berechnung herangezogen wurden, sein, wobei unter anderem der Faktor der Virusdynamik und der berechnete Zeithorizont zum negativen Ergebnis beigetragen haben können (9).

In zwei Artikeln (96, 97) wird darauf hingewiesen, dass die Impfung 12 jähriger Mädchen zusätzlich zum normalen Screeningprogramm auf einen längeren Zeitraum hin und aus gesellschaftlicher Sicht kosteneffektiv zu sein scheint. Für einen kürzeren Zeitraum und aus der Sicht des Zahlenden, sowie die Impfung von Burschen, scheint nicht kosteneffektiv zu sein, wenn nicht der Preis der Impfung gesenkt wird (96). Eine weitere Senkung der Inzidenz und Mortalität kann von der Einführung der Impfung erwartet werden. Doch ist die Senkung, welche mit diesem Modell errechnet wurde, geringer als angenommen. So würde im Jahr 2060 die Inzidenz um 27% und die Mortalität um 43% sinken, wenn nur Mädchen geimpft werden würden. Würde man Mädchen und Buben impfen, so würde die Inzidenz um 37% und die Mortalität um 45% sinken. Grund dafür sind verschiedene Faktoren wie eine geringe Durchimpfungsrate und der lange Zeitraum, der nötig ist, bis die gesamte Gesellschaft von der Impfung den maximalen Nutzen hätte. Angesichts limitierter Ressourcen, die für die weitere Senkung der Inzidenz und der Mortalität des Zervixkarzinoms in Österreich zur Verfügung stehen, wird darauf hingewiesen, die Impfung gegen eine Verbesserung des Screeningprogrammes abzuwägen (97).

Eine 2009 angestellte neue Berechnung mit anderen Parametern kam jedoch zu dem Ergebnis, dass die HPV-Impfung auch für Österreich kosteneffektiv wäre. Würden 85% der 12 jährigen Mädchen durchgeimpft werden, so würden die Inzidenz um 69% und die Mortalität um 63% sinken. Die CIN I würde um 27%

sinken, die CIN II um 46% und die CIN III um 49%. Der Benefit ist natürlich nicht sofort zu sehen, doch längerfristig kann Österreich nicht nur aus medizinischer Sicht, sondern auch aus ökonomischer Sicht, davon profitieren (9).

Die Kombination einer primären und sekundären Prävention stellt eigentlich das Optimum in der Vermeidung einer Krankheit dar. Deshalb ist auch der Kostenersatz für die Impfung von großer Bedeutung, da auf Grund des hohen Preises, der in Österreich dafür verlangt wird, nicht jede Frau dazu in der Lage ist, sich diese Dreifach-Impfung zu leisten. Um einen positiven Effekt zu erzielen, ist eine hohe Durchimpfungsrate wichtig. Um die entsprechende Altersgruppe zu erreichen, wären Schulprogramme von großem Nutzen (9).

Oft wird wegen der noch bestehenden Ungewissheit über die Langzeitwirkung gegen die Kostenübernahme der Impfung diskutiert. Doch würde die Impfung auch nur für 20 oder 30 Jahre anhalten, so würde sie damit trotzdem einen positiven Effekt auf die Vermeidung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen haben. Nicht zu vergessen, dass die Gefahr einer Infektion mit den HP-Viren im Alter abnimmt, da unter anderem auch die Anzahl der Partner abnimmt (9).

Die Angst, dass dadurch Jugendliche sorgloser mit Sexualität umgehen und die Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Krankheiten zunehmen, ist durchaus berechtigt. Hier wird es nötig sein, vermehrt Aufklärungsarbeit zu leisten, auch im Hinblick darauf, dass das Screening trotz Impfung weitergeführt und regelmäßig daran teilgenommen werden muss (9).

6 Zusammenfassung

Auf Grundlage der aus der Literaturrecherche erhaltenen und dort ausgewiesenen Informationen sollen hier die relevanten Ergebnisse der Diskussion von Kapitel 5 zusammengefasst werden (Literatur dazu siehe Diskussion).

Obwohl auch von staatlicher Seite versucht wird, mit Hilfe von Vorsorgeprogrammen die Inzidenz und die Mortalität des Zervixkarzinoms weiterhin zu senken, weichen diese Zahlen innerhalb Europas zum Teil stark voneinander ab. Österreich hat seit Anbeginn dieser Art von Vorsorge, dem Zervixkarzinom-Screening, ein opportunistisches System und liegt mit seiner Inzidenz und Mortalität für das Zervixkarzinom im so genannten Mittelfeld, wobei eine Abgrenzung zwischen Mittelfeld und Spitzenfeld nicht klar vorgenommen werden kann. Eine große Diskrepanz hinsichtlich dieser Abweichung ist zwischen den alten und neuen EU-Mitgliedsstaaten zu beobachten, wobei in den neuen Mitgliedsstaaten meist eine hohe Inzidenz wie auch Mortalität herrscht. Die neuen Leitlinien der EU gehen ebenfalls dahin, Screeningsysteme zu vereinheitlichen, nämlich diese in Form von organisierten Zervixkarzinom-Vorsorgeprogrammen abzuhalten und damit auch die Qualität zu standardisieren.

Davon könnte auch das österreichische System profitieren, da die geringe jährliche Teilnehmerate an der Vorsorgeuntersuchung dadurch erhöht werden könnte.

Verbesserungen für das Screening in Österreich JA, aber trotzdem sollte der bisherige Erfolg des Screenings nicht minder geschätzt werden, da immerhin eine hohe Reduktion der Mortalität und der Inzidenz erzielt werden konnte. Diese Raten könnten jedoch noch weiter gesenkt werden, wie es auch das Beispiel Finnland zeigt, indem das Screening in Österreich verbessert wird.

Ansätze, auch seitens der Politik, hat es bereits gegeben, um ein organisiertes Screening einzuführen, doch wurde dieses Projekt bis jetzt nicht in die Tat umgesetzt.

Aufgrund der zu geringen Sensitivität des Pap-Abstriches wurden verschiedene Initiativen in Österreich gestartet, um die Qualität des Krebsabstriches zu verbessern.

Neue Methoden für das Screening erscheinen viel versprechend, um das Vorsorgeprogramm weiterhin zu verbessern. Ein Trend scheint in Richtung HPV-Testung zu gehen. Kritisch zu bewerten ist jedoch, dass der HPV-Test zwar eine höhere Sensitivität als die konventionelle Zytologie besitzt, doch die Spezifität geringer ist. Dies bedeutet nämlich, dass dadurch mehr HPV-Infektionen und zervikale Läsionen entdeckt werden, die klinisch aber nicht relevant sind und sich von selbst wieder zurückbilden würden. Vor allem jüngere Frauen weisen vermehrt HPV-Infektionen auf. Diese Tatsache birgt, abgesehen von der psychischen Belastung für die Frauen, ein hohes Risiko an Übertherapien. Verschiedene Studien laufen, um einen passenden Algorithmus für den HPV-Test zu finden. Andere Methoden, wie die HPV-Genotypisierung, können gezielter klinisch relevante Infektionen und zervikale Veränderungen detektieren, da sie die HPV High-Risk Typen 16 und 18 erfassen.

Große Hoffnung setzt man auch in die HPV mRNA Testung und in Biomarker, die bis jetzt in Studien eine höhere Spezifität als der HPV-DNA-Test aufweisen und unter anderem für die Triage von ASCUS Befunden vielleicht besser geeignet wären. Die Frage stellt sich natürlich, inwieweit diese neuen Methoden auch einen Vorteil als primäre Screeningmethode bringen würden.

Vor dem Hintergrund, dass sich die Screeningsituation durch die HPV-Impfung vermutlich verändert, ist davon auszugehen, dass es weniger high-grade Läsionen geben wird und dadurch der positive Vorhersagewert des Zervixkarzinom-Screenings ebenfalls abnehmen wird. Künftig kann also ein richtig eingesetzter HPV-Test im primären Screening sehr erfolgreich sein.

Ob ein medizinischer und auch ein ökonomischer Nutzen daraus und aus anderen Methoden zu ziehen ist, muss für das österreichische Screeningprogramm eigens geprüft werden. Dazu und vor Einführung einer neuen Methode würden sich Pilotprojekte eignen, die auch seitens der EU empfohlen werden.

Im Hinblick auf die HPV-Impfung, die zur primären Prävention zu zählen ist, hat sich die Situation in Österreich nicht verändert. Diese ist zwar im Impfprogramm vorhanden, doch wird sie bis dato nicht vergütet.

7 Schlussfolgerung

Nach Auswertung der einschlägigen Literatur komme ich zu der Schlussfolgerung, dass das Zervixkarzinom von allen Krebsarten wohl am besten vermieden werden kann. Zum einen gibt es die HPV-Impfung und zum anderen erscheint mir ein gut etabliertes funktionierendes Screening, das eine hohe Teilnahmerate von Frauen aus allen Bevölkerungsschichten erreicht, unumgänglich. In dieser Hinsicht ist das Zervixkarzinom-Screening, meiner Meinung nach, verbesserungswürdig. Aus diesem Grund glaube ich, dass besonderes Augenmerk auf das Screening an sich und auf eine Erhöhung der Teilnahmerate gelegt werden sollte. Vielleicht bedarf es dazu, neben der Einführung eines organisierten Screenings, auch mehr an Aufklärungsarbeit und Informationskampagnen.

Meiner Ansicht nach erscheint es sinnvoll, auch die neuen Methoden für das Screening im österreichischen Kontext zu evaluieren.

Ein organisiertes Screening soll 2011 vom Bundesministerium für Gesundheit für die Brustkrebsvorsorge eingeführt werden. Da bleibt zu hoffen, dass in nächster Zeit auch ein organisiertes Zervixkarzinom-Screening eingeführt wird. Letztendlich wird dies auch eine Entscheidung, so glaube ich, der Politik sein, die wohl von den dafür zur Verfügung stehenden budgetären Ressourcen und Ergebnissen zur Kosten-Nutzen-Rechnung abhängen wird.

8 Literaturverzeichnis

1. Breitenecker G. Zervixkarzinom-Screening: Gestern-heute-morgen. Pathologe 2009; [Suppl 2] 30:128–35.
2. Antilla A, Ronco G, Working Group on the Registration and Monitoring of Cervical Cancer Screening Programmes in the European Union, within the European Network for Information on Cancer (EUNICE). Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. Eur J Cancer 2009; 45(15):2685–708.
3. Breitenecker G, Dinges HP, Regitnig P, Wiener H, Vutuc Ch. Cytopathology in Austria. Cytopathology 2004; 15(2):113–8.
4. Haidinger G, Waldhoer T, Vutuc Ch. Self-reported Pap smear screening in Austria. Wien Med Wochenschr 2008; 158/7-8:222–6.
5. Österreichische Gesellschaft für Zytologie, Komitee für Qualitätssicherung in der Zytologie. Leitlinien zur Beteiligung an der freiwilligen Selbstkontrolle zytologischer Laboratorien mit Definition zur Beurteilung der Abstrichqualität.; 2008 [cited 2010 Dec 11]. Available from: URL: <http://www.cytology.at/pdf/Leitfaden2008.pdf>
6. STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 08. 09. 2010) Erstellt am: 18. 10. 2010. Gebärmutterhals (C53) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983 [cited 2010 Nov 27]. Available from: URL: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/gebaermutterhals/021716.html.
7. STATISTIK AUSTRIA, Österreichische Todesursachenstatistik. Erstellt am: 18. 10. 2010. Gebärmutterhals (C53) - Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983 [cited 2010 Nov 27]. Available from: URL: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/gebaermutterhals/021717.html.
8. Six L, Joura EA. Zervixkarzinom - Österreichischer Impfausschuss empfiehlt HPV-Impfung. Wien Med Wochenschr 2007; 157/5-6:130–2.
9. Kunze U, Böhm G. Public Health Analyse. Humane Papillomviren. Analyse der Daten und Fakten für Österreich. Aus der Reihe "Public Health Analysen",

Institut für Sozialmedizin, Medizinische Universität Wien 2010 [cited 2011 Nov 4]:1–95. Available from: URL:

<http://www.meduniwien.ac.at/sozialmedizin/PDF/PublicHealthAnalyseHPV.pdf>

10. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Hrsg. Pathologie. 3. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2004. p. 935, 934, 932, 933, 14-15.
11. Petru E, Fink D, Jonat W, Köchli O, Hrsg. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 81, 79, 86, 87, 85, 89, 88, 94, 91, 90, 93.
12. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007; 370(9590):890–907.
13. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [cited 2010 Oct 7]. Available from: URL:
<http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>.
14. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [cited 2010 Oct 7]. Available from: URL:
<http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>.
15. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A, Hrsg. Gynäkologie und Geburtshilfe: 117 Tabellen. 5., aktualisierte und überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008. p.173,174, 189, 190-196, 235, 234, 39, 45,46, 48-50.
16. Stauber M, Weyerstahl T, Hrsg. Gynäkologie und Geburtshilfe. 3., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. (Duale Reihe). p. 232, 241, 242, 247-251, 253, 234, 143, 144, 146, 147.
17. Thomas C, Hrsg. Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik. 14., neu bearb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2006. p. 244.
18. Arbeitsgemeinschaften für gynäkologische Onkologie (AGO) und Kolposkopie (AGK) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG). Leitlinien der ÖGGG zum Management zervixzytologischer Befunde [cited 2010 Sep 23]. Available from: URL:
http://www.cytology.at/download/oeggg_leitlinien.pdf.

19. AGK (Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie in der ÖGGG), AGO (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie in der ÖGGG). Leitlinie - Abklärung des auffälligen PAP-Abstrichs: Leitlinie für die Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien (CIN) und Mikrokarzinomen der Cervix uteri [cited 2010 Sep 23]. Available from: URL: http://www.gynonko.at/front_content.php?idcat=27.
20. von Sonnleithner C, Clad A. Laservaporisation mit niedriger Eindringtiefe vs. Schlingenkonisation: Langzeitergebnisse nach Therapie von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN). *Frauenarzt* 2008; 49(3):223–5.
21. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:a1284.
22. Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phillips MG, Boardman LA. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20(5):269–74.
23. Reich O. Ist die frühe Kohabitarche ein Risikofaktor des Zervixkarzinoms? *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 2005; 45:251–6.
24. Berrington de González A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2004; 90(9):1787–91.
25. Klostermann K, Fahr K, Dornhöfer N, Kühndel K, Horn L-C. Zytologische Befunde bei Patientinnen bis zum 20. Lebensjahr in einer Dysplasiesprechstunde: Young Women in a Center for Cervical Dysplasia. *Geburtsh und Frauenheilk* 2010; 70:117–22.
26. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 10:K1-16.
27. Beller FK, Holzgreve W, (Hrsg). Gynäkologische Krebsvorsorge bei Heranwachsenden. *Frauenarzt* 2005; 46(6):475–80.
28. Kühn W. Zytologie, Kolposkopie, HPV-Test: Wie lässt sich die Zervixkarzinom-Mortalität senken? *Frauenarzt* 2003; 44(1):60–7.

29. Deutsche Gesellschaft für Zytologie. Primäres Screening auf HPV derzeit nicht indiziert: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zytologie. *Frauenarzt* 2003; 44(11):1158–9.
30. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338(7):423–8.
31. Mouglin C, Dalstein V, Prétet JL, Gay C, Schaal JP, Riethmuller D. [Epidemiology of cervical papillomavirus infections. Recent knowledge]. *Presse Med* 2001; 30(20):1017–23.
32. Georgieva S, Iordanov V, Sergieva S. Nature of cervical cancer and other HPV - associated cancers. *J BUON* 2009; 14(3):391–8.
33. AWMF online. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Nr. 032/033: Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms [cited 2010 Sep 27]. Available from: URL: <http://www.uni-düsseldorf.de/awmf/II/032-033.htm>.
34. Medizinische Universität Wien. Zervixkarzinom (Gebärmutterhalskrebs) [cited 2010 Sep 27]. Available from: URL: http://www.gynonko.at/front_content.php?idcat=26.
35. Ewald-Riegler N, Harter P, Buhrmann C, Heitz F, Kommos S, Haberstroh M et al. Durchführbarkeit der Radiochemotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom: Klinische Realität außerhalb prospektiver Studien. *Geburtsh Frauenheilk* 2010; 70:385–90.
36. Joura EA. Cervical cancer and vaccination - an overview. *Eur J Cancer* 2009; 45 Suppl 1:457–8.
37. Sevelde P, Joura E. Die HPV-Impfung. Ein Meilenstein in der Krebsprävention. *JATROS Medizin für die Frau. Fachmedium für Gynäkologie und Geburtshilfe* [Sonderpublikation]. Wien: Universimed-Verl.; 2008:3-6.
38. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9580):2161–70.

39. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow S-N, Apter D et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374(9686):301–14.
40. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369(9574):1693–702.
41. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper D, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356(19):1928–43.
42. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen O, Hernandez-Avila M et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c3493.
43. Nauth HF. Gynäkologische Zytodiagnostik: 18 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2002. p. 102-6.
44. Kühn W. Die Kolposkopie-Empfehlungen der AG Zervixpathologie und Kolposkopie: Wolfgang Kühn für den Vorstand der AG-CPC. *Frauenarzt* 2010; 51(5):434–40.
45. Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie & Kolposkopie. Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie bei Erkrankungen des unteren Genitaltraktes der Frau; 2008 [cited 2010 Sep 15]. Available from: URL: <http://www.ag-cpc.de/media/empfehlungen.pdf>.
46. ÖGZ. Leitlinien der ÖGZ zur Nomenklatur und zervixzytologischen Befundwiedergabe: Vorstandsbeschluss der ÖGZ vom 23.05.2005 [cited 2010 Sep 14]. Available from: URL: http://www.cytology.at/pdf/Leitlinien_Nomenklatur.pdf
47. Schomann P. Münchner Nomenklatur II: D. Klassifikation zytologischer Befunde [Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie. Sektion der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe] [cited 2010 Sep

- 15]. Available from: URL: <http://www.ag-cpc.de/pages/weiterbildung/muenchner-nomenklatur-ii.php>.
48. Schädel D, Coumbos A, Willrodt RG, Roggan A, Jochum T, Müller G et al. Digitale Kolposkopie bei Läsionen der Cervix uteri - Eine Pilotstudie unter Berücksichtigung telematischer Fragestellungen. *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64:1205–12.
49. Bayer-Pietsch E, Flenker H. Gynäkologische Zytologie mit der PapSpin-Technik: Eine Alternative zum konventionellen Abstrich nach Papanicolaou? *Frauenarzt* 2004; 45(11):1057–62.
50. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Rådberg T, Ryd W. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program: A prospective randomized study. *Cancer* 2007; 111(5):285–91.
51. Universitätsklinikum Heidelberg. Angewandte Tumorbiologie: Tumorbiologie HPV-induzierter Tumoren. Pathogenese von Papillomvirus-assoziierten Karzinomen, Früherkennung von Zervixkarzinomen [cited 2010 Sep 22]. Available from: URL: http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Pathogenese-HPV.atb_ag50.0.html.
52. Wentzensen N, Bergeron C, Cas F, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Triage of women with ASCUS and LSIL cytology: use of qualitative assessment of p16INK4a positive cells to identify patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 2007; 111(1):58–66.
53. Linos A, Riza E. Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union. *Eur J Cancer* 2000; 36(17):2260–5.
54. Antilla A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45(15):2649–58.
55. Arbyn M, Antilla A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N et al. European Guidelines For Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition - Summary Document. *Ann Oncol* 2010; 21(3):448–58.
56. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Antilla A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009; 45(15):2640–8.

57. Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM, Fender M, Becker N, O'Reilly M et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009; 45(15):2671–8.
58. NHS Cervical Screening Programme. Cytology improvement guide - achieving a 14 day turnaround time in cytology [cited 2010 Dec 31]. Available from: URL: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/14-tat.html>.
59. Polteraue S, Leodolter S. Initiativen zur Verbesserung - Zytologische Zervixkarzinomvorsorge. *Gyn-Aktiv* 03/08 [cited 2010 Dec 10]. Available from: URL: http://www.medmedia.at/medien/gyn-aktiv/artikel/2008/07/5332_03-08_Zytologische_Zervixkarzinomvorsorge.php.
60. Wissenschaftszentrum Gesundheitsförderung/Prävention der VAEB, Hrsg. Vorsorgeuntersuchung NEU. Wissenschaftliche Grundlagen; 2005 [cited 2011 Jan 6]. Available from: URL: http://www.sozialversicherung.at/mediaDB/MMDB89423_arztmanual_gesamt.pdf
61. Dinges HP, Regitnig P, Ropp E, Fladerer H, Moinfar F, Breitenecker G. Früherkennung des Zervixkarzinoms: Das Kärntner Qualitätssicherungsprogramm: Ergebnisse der Nachkontrolle gynäkologisch-zytologischer Abstriche von Patientinnen mit invasiven Zervixkarzinomen. *Frauenarzt* 2006; 47(8):724–9.
62. Menton M. Das jährliche integrative gynäkologische Vorsorgemodell: Ein Vorbild für Europa oder ein deutsches Auslaufmodell? *Frauenarzt* 2007; 48(6):532–6.
63. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(2):99–119.
64. APA. OTS Original Text Service. Kdolsky: Kampf gegen Gebärmutterhalskrebs forcieren: Gesundheitsministerium erarbeitet Präventionsprogramm mit Fokus auf PAP-Abstrich; 2008 [cited 2011 Jan 7]. Available from: URL: http://www.ots.at/presseaussendung/OTS_20080128_OTS0182/kdolsky-kampf-gegen-gebaermutterhalskrebs-forcieren.

65. der Standard.at. Persönliche Einladung. Brustkrebs-Screening soll 2011 starten; 2010 [cited 2011 Jan 8]. Available from: URL: <http://derstandard.at/1291455032731/Persoenliche-Einladung-Brustkrebs-Screening-soll-2011-starten>.
66. Tempfer P. Österreichweites Brustkrebs-Screening: Wiener Zeitung; 2010 [cited 2011 Jan 8]. Available from: URL: <http://www.wienerzeitung.at/DesktopDefault.aspx?TabID=4109&Alias=wzo&cob=531981>.
67. Österreichische Initiative gegen Gebärmutterhalskrebs. Österreichische Initiative gegen Gebärmutterhalskrebs; 2008 [cited 2011 Jan 8]. Available from: URL: <http://www.gebaermutterhalskrebs.at/p1.php>.
68. Österreichische Initiative gegen Gebärmutterhalskrebs. Pap-Erinnerungssystem; 2008 [cited 2011 Jan 8]. Available from: URL: <http://www.gebaermutterhalskrebs.at/p9.php>.
69. Ehgartner B. "Wegen sexueller Übertragbarkeit ein Tabu"; 2010 [cited 2010 Dec 31]. Available from: URL: <http://derstandard.at/1276413437987/Wegen-sexueller-Uebertragbarkeit-ein-Tabu>.
70. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [cited 2011 Jan 19]. Available from: URL: http://globocan.iarc.fr/bar_site.asp?selection=4152&title=Cervix+uteri&sex=2&statistic=2&populations=6&>window=1&grid=1&info=1&orientation=1&color1=4&color1e=&color2=5&color2e=&submit=%A0Execute%A0.
71. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint Å et al. (2010) NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Prediction in the Nordic Countries, Version 3.7. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society (<http://www.ancr.nu>) [cited 2011 Jan 18]. Available from: URL: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan/English/frame.asp>
72. Lynge E, Antilla A, Arbyn M, Segnan N, Ronco G. What's next? Perspectives and future needs of cervical screening in Europe in the era of molecular testing and vaccination. Eur J Cancer 2009; 45(15):2714–21.
73. Wentzensen N, Klug SJ. Early Detection of Cervical Carcinomas: Finding an Overall Approach. Dtsch Arztebl Int 2008; 105(37):617–22.

74. Klug SJ, Neis K, Jordan B, Spieth S, Harlfinger W, Malter A et al. Eine randomisierte Studie zum Vergleich von konventioneller Zytologie und Dünnschichtzytologie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen: Die RheinSaar-Studie; 2010 [cited 2011 Jan 5]. Available from: URL: <http://www.gmds2010.de/cms/wordpress/wpcontent/uploads/fohlen/156.pdf>.
75. Hologic Deutschland GmbH. ThinPrep System: Einführung [cited 2011 Jan 5]. Available from: URL: http://www.hologic.de/index.php/thinprep/informationen_fur_die_arztin_den_arzt/einfuehrung.
76. Beck E. Erster Integrated Imager weltweit in Linz installiert [cited 2011 Jan 5]. Available from: URL: <http://www.zytolinz.at/news.htm>.
77. Beck E. Der ThinPrep Pap Test+ Computerassistiertes Screening [cited 2011 Jan 5]. Available from: URL: <http://www.zytolinz.at/patienteninfo.htm>.
78. OÖNachrichten. Ärztin propagiert besseren Krebs-Test; 2009 [cited 2011 Jan 5]. Available from: URL: <http://www.nachrichten.at/ratgeber/gesundheit/art114,294644>.
79. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand M et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. Vaccine 2008; 26 Suppl 10:K29-41.
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Hrsg. Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms: Berichtsplan [Version 1.0 vom 29.11. 2010]. Deutschland 2010:1–36.
81. Antilla A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. BMJ 2010; 340:c1804.
82. Boulet GAV, Horvath CAJ, Berghmans S, Bogers J. Human papillomavirus in cervical cancer screening: important role as biomarker. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(4):810–7.

83. Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, Lang K, Aidelsburger P, Wasem J et al. Decision-analytic modeling to evaluate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of HPV-DNA testing in primary cervical cancer screening in Germany. *GMS Health Technol Assess*. 2010; 6:Doc05.
84. García-Sierra N, Martró E, Castellà E, Llatjós M, Tarrats A, Bascuñana E et al. Evaluation of an array-based method for human papillomavirus detection and genotyping in comparison with conventional methods used in cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2009; 47(7):2165–9.
85. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Medienmitteilung: Basel, 8. Juli 2010 [cited 2011 Jan 3]. Available from: URL: http://www.roche.com/de/media/media_releases/med-cor-2010-07-08.htm.
86. Roche Diagnostics GmbH. Presseinformation: Wien, 7. Dezember 2010 [cited 2011 Jan 4]. Available from: URL: http://www.roche.at/fmfiles/re7124010/Medienmitteilungen_Diagnostics/PI_HP_V_HCV_Labordiagnostik_071210.pdf.
87. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). HPV Genotyping Clinical Update; 2009 [cited 2011 Jan 3]. Available from: URL: http://www.asccp.org/pdfs/consensus/clinical_update_20090408.pdf.
88. Indiana University. School of Medicine. Department of Obstetrics and Gynecology. ASCCP Genotyping Guidelines; 2011 [cited 2011 Jan 4]. Available from: URL: <http://obgyn.medicine.iu.edu/centers/national-center-of-excellence-in-women-s-health/women-s-health-thought-leadership/best-practices/cervical-cancer-screening-guidelines/asccp-genotyping-guidelines/>.
89. Cuschieri K, Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(10):2536–45.
90. Wentzensen N, Sherman ME, Schiffman M, Wang SS. Utility of methylation markers in cervical cancer early detection: appraisal of the state-of-the-science. *Gynecol Oncol* 2009; 112(2):293–9.
91. Cattani P, Siddu A, D'Onghia S, Marchetti S, Santangelo R, Vellone VG et al. RNA (E6 and E7) assays versus DNA (E6 and E7) assays for risk evaluation for women infected with human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 2009; 47(7):2136–41.

92. Denton KJ, Bergeron C, Klement P, Trunk MJ, Keller T, Ridder R. The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. *Am J Clin Pathol* 2010; 134(1):12–21.
93. Dorleans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J et al. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. *Euro Surveill.* 2010 [cited 2010 Dec 20]; 15(47):pii=19730. Available from: URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19730>.
94. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines WHO position paper: Weekly epidemiological record 2009 [cited 2010 Nov 24]; 84(15):117–32. Available from: URL: <http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf>.
95. Syrjänen KJ. Prophylactic HPV vaccines: the Finnish perspective. *Expert Rev Vaccines* 2010; 9(1):45–57.
96. Zechmeister I, Freiesleben de Blasio B, Garnett G, Neilson AR, Siebert U. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine* 2009; 27(37):5133–41.
97. Zechmeister I, Freiesleben de Blasio B, Garnett G. HPV-vaccination for the prevention of cervical cancer in Austria: a model based long-term prognosis of cancer epidemiology. *J Public Health* 2010; 18:3–13.