

Aus der Klinik für Gynäkologie und gynäkologischer Onkologie  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Nachsorge und Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie bei non-in-sano  
Konisation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Jana Katharina Schmidt  
aus Hamburg

Datum der Promotion: 27. Februar 2015

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Abstract</b> .....	<b>1</b>
1.1 Deutsch .....	1
1.2 Englisch .....	2
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)</b> .....	<b>4</b>
2.1.1 Allgemeines .....	4
2.1.2 Definition der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) .....	4
2.1.3 Einteilung der CIN nach Schweregrad, Zytologie und Histologie .....	6
2.1.4 Spontanremission der CIN .....	9
2.1.5 Genese der CIN .....	9
2.1.6 Humanes Papillomavirus (HPV).....	10
<b>2.2 Diagnostik</b> .....	<b>13</b>
2.2.1 Zytologie im Screening .....	13
2.2.2 Kolposkopie und Biopsie/Endozervikale Kürettage .....	13
2.2.3 HPV-Test.....	15
<b>2.3 Therapie</b> .....	<b>17</b>
2.3.1 Operative Maßnahmen.....	17
<b>2.4 Screening und Procedere bei Dysplasie</b> .....	<b>19</b>
<b>2.5 Rezidive nach non-in-sano Konisation</b> .....	<b>20</b>
<b>2.6 Nachsorgeempfehlungen</b> .....	<b>21</b>
<b>2.7 Fragestellung und Inhalt der Arbeit</b> .....	<b>24</b>
2.7.1 Hintergrund der Arbeit .....	24
2.7.2 Zielsetzung der Arbeit .....	24
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1 Patientinnenkollektiv/Datenerhebung</b> .....	<b>25</b>
<b>3.2 Retrospektive Fall-Kontroll Studie-Sonderform: Matched-pair-Analyse</b> .....	<b>26</b>
<b>3.3 Einschlusskriterien</b> .....	<b>26</b>
<b>3.4 Ausschlusskriterien</b> .....	<b>27</b>
<b>3.5 Präoperative Diagnostik</b> .....	<b>27</b>
<b>3.6 Konisation</b> .....	<b>27</b>
<b>3.7 Histologische Auswertung</b> .....	<b>27</b>
<b>3.8 Postoperativer Verlauf</b> .....	<b>28</b>
<b>3.9 Fragebogen</b> .....	<b>28</b>
<b>3.10 Auswertung</b> .....	<b>30</b>

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientinnen</b>	<b>31</b>
4.1.1	Altersverteilung	31
4.1.2	Geburtenanamnese	31
<b>4.2</b>	<b>HPV-Status präoperativ</b>	<b>32</b>
<b>4.3</b>	<b>Präoperativer histologischer bzw. zytologischer Befund</b>	<b>33</b>
<b>4.4</b>	<b>Histologie des Konus</b>	<b>34</b>
4.4.1	Übereinstimmung des präoperativen Befundes mit der Histologie des Konus	35
<b>4.5</b>	<b>Histologische Beurteilung der Resektionsränder</b>	<b>36</b>
4.5.1	Ektozervikaler Resektionsrand	36
4.5.2	Endozervikaler Resektionsrand	37
<b>4.6</b>	<b>Konustiefe</b>	<b>38</b>
<b>4.7</b>	<b>Nachsorge</b>	<b>39</b>
4.7.1	Histologische Ergebnisse: Probeentnahme (PE)/endozervikale Kürettage (ECC)/Abrasio	39
4.7.2	Rekonisation	41
4.7.3	Hysterektomie	43
4.7.4	Zervixstenose	44
4.7.5	Zusammenfassung: Histologische Ergebnisse	44
4.7.6	Zusammenhang zwischen erneuter Intervention/Rezidivauftreten und der Lage des Resektionsrandes (endozervikal vs. ektozervikal)	45
4.7.7	Zytopathologische Ergebnisse	47
4.7.8	Postoperativer HPV-Status	49
<b>4.8</b>	<b>Schwangerschaft</b>	<b>51</b>
4.8.1	Schwangerschaftskomplikationen	52
4.8.2	Frühgeburten	53
4.8.3	Geburtsmodus	53
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>54</b>
<b>5.1</b>	<b>CIN</b>	<b>54</b>
5.1.1	Diagnostik der CIN	54
5.1.2	Korrelation des präoperativen Befundes mit der Histologie des Konus	54
5.1.3	Spontanremission der CIN II und CIN III	55
<b>5.2</b>	<b>Resektionsrand</b>	<b>57</b>
5.2.1	Endozervikaler Resektionsrand	57
5.2.2	Ektozervikaler Resektionsrand	57
<b>5.3</b>	<b>Rezidive in Abhängigkeit einer in-sano bzw. non-in-sano Konisation</b>	<b>58</b>

<b>5.4 Nachsorge</b> .....	<b>60</b>
5.4.1 Histologisch gesicherter Verbleib einer CIN bzw. gesichertes Rezidiv .....	60
5.4.2 Zusammenhang zwischen erneuter Intervention, dem Rezidivaufreten und der Lage des Resektionsrandes (endozervikal vs. ektozervikal).....	62
5.4.3 HPV-Eradikation bzw. Persistenz nach non-in-sano und in-sano Konisation .....	63
5.4.4 Schwangerschaft.....	65
<b>5.5 Vergleich von bisherigen Nachsorgeleitlinien und unseren Empfehlungen unter Einbeziehung dieser Studie und der Literatur</b> .....	<b>67</b>
<b>6 Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>71</b>
<b>7 Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>72</b>
<b>8 Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>73</b>
<b>9 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>74</b>
<b>10 Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>85</b>
<b>11 Lebenslauf</b> .....	<b>86</b>
<b>12 Danksagung</b> .....	<b>87</b>

## **1 Abstract**

### **1.1 Deutsch**

Nachsorge und Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie bei non-in-sano Konisation

Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) bilden die Vorstufen zum Zervixkarzinom und werden bei etwa 1 % der deutschen weiblichen Bevölkerung diagnostiziert. Die Inzidenz der CIN liegt bei 29 pro 1000 im Alter zwischen 20 bis 24 Jahren und ist damit eine Erkrankung junger Frauen im gebärfähigen Alter. Diese Zahlen illustrieren die wichtige Bedeutung einer effektiven Vorsorge, Therapie und Nachsorge, wobei letztere das Thema dieser Arbeit darstellte.

Das therapeutische Ziel, das dysplastische Areal vollständig zu entfernen (in-sano-Resektion) wird in 9-23 % jedoch nicht erreicht, sodass dysplastische Zellen in den Resektionsrändern verbleiben (non-in-sano-Resektion).

Ziel der Arbeit war es, zu erarbeiten, inwieweit eine konservative Behandlung im Vergleich zu invasiven Maßnahmen bei non-in-sano Konisationen vertretbar oder sogar überlegen ist. Hintergrund dieser Untersuchung ist, dass bei vielen Rekonisationen keine Dysplasien mehr nachweisbar sind.

Aufgrund der unterschiedlichen Nachsorgeregime nach non-in-sano Resektionen wurde das Patientengut der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Berlin Charité Campus Mitte und Campus Benjamin Franklin im Hinblick auf die Therapie und Nachsorge nach stattgehabter non-in-sano Konisation untersucht. Die Daten wurden durch Befragung der Patientinnen und niedergelassener Frauenärzte sowie durch erhobene Befunde in der Dysplasiesprechstunde ermittelt.

Es wurden Patientinnen untersucht, die sich im Zeitraum von Januar 2001 bis Mai 2010 einer Konisation unterzogen haben. Aus diesem Patientinnenkollektiv (n=801) wurde eine Fallgruppe (non-in-sano, n=147) und eine Kontrollgruppe (in-sano, n=147) mithilfe des Matched-pair-Design gebildet. Entsprechend wurden die Ergebnisse mit Tests der Matched-pair-Analyse berechnet.

172 Patientinnen (Fallgruppe: n=86; Kontrollgruppe: n=86) konnten in die Studie eingeschlossen werden.

Der Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs bei non-in-sano konisierten Patientinnen war nicht signifikant ( $p=0,109$ ).

Die Patientinnen mit einer endozervikalen non-in-sano Konisation hatten signifikant häufiger ein Rezidiv als die ektozervikal non in-sano konisierten Patientinnen ( $p=0,017$ ). Bei 69 % der Patientinnen gelang eine HPV- Eradikation.

Die Schwangerschaften waren zu 30 % mit Komplikationen verbunden. Bei 18 % traten Frühgeburten auf.

Da die Rezidive nicht mit der Beschaffenheit des Resektionsrandes assoziiert sind, sollte eine unmittelbare Rekonisation nach einer non-in-sano-Resektion nur in Ausnahmefällen (z.B. mangelnde Compliance, hohes Alter der Patientin in Verbindung mit endozervikaler CIN II/III) erwogen werden.

Die ausgelöste Entzündungsreaktion durch die Konisation kann zur Remission beitragen. Es erscheint vertretbar, drei Monate abzuwarten, bevor die Indikation zur Rekonisation gestellt werden sollte. Bei einer ektozervikalen CIN I oder II kann ein Zuwarten bis zu 12 Monaten unter dreimonatiger Kontrolle toleriert werden, während die Indikation zur Rekonisation bei endozervikalen Dysplasien großzügiger gestellt werden sollte (siehe dazu Abb.13).

## **1.2 Englisch**

Follow-up and therapy in patients with cervical intraepithelial lesions after conization histologically presenting involved resection margins

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) are premalignant stages of invasive cervical cancer. Up to 1 % of German females are diagnosed with cervical intraepithelial dysplasia. The incidence of CIN in women aged 20 to 24 years is 29 per 1000 inhabitants. Thus, CIN affects mostly young females in their reproductive years.

These rates reflect the importance of prevention programmes, efficient treatment and follow-up. This study deals with treatment and follow-up of patients with CIN.

CINs are treated by completely removing the dysplastically affected transformation zone. In up to 23 % histologically affected resection margins can be found.

The study aims to investigate the management of incomplete excision of dysplastic cervical tissue. It can be either by conservative follow-up or by recurrent surgery.

The study was investigated against the background of no residual disease found in many specimen of subsequent conization.

Follow-up data was acquired in two university hospitals (Charité Berlin Campus Mitte and Campus Benjamin Franklin).

Patients and their gynaecologists were interviewed. Recorded data of the dysplasia out patients clinic was analysed, too.

Patients who had undergone conization between 01/2001 and 05/2010 were included in this study.

801 patients were identified, thereof a case group of 147 women with involved margins were found. These patients were pair matched to 147 patients with clear resection margins. Relatively, the results were calculated with tests of matched-pair-analysis.

Alltogether 172 patients (86 each group) could be included in this study.

The differences between case and control group according persistent or residual disease at patients with involved margins were not significant ( $p=0,109$ ).

Residual disease was found significantly more often in patients with affected endocervical resection margins than with affected ectocervical resection margins ( $p=0,017$ ).

In 69 % of the patients HPV was eradicated after conization. Pregnancies resulted 18 % in preterm delivery and were accompanied by complications in 30 % of cases.

There is no association between recurrent disease and affected resection margins. Therefore an immediate re-conization should only be considered in cases of patients with no compliance or endocervical CIN II/III in elderly patients.

The inflammatory reaction caused by conization might contribute to remission of dysplasia. It seems reasonable waiting three months before a re-conization is indicated. In case of ectocervical CIN I or II, conservative follow-up every three months is tolerable, whereas in cases of endocervical dysplasia, recurrent operation should be indicated more generously.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)**

#### **2.1.1 Allgemeines**

Die CIN bildet die Vorstufe zum Zervixkarzinom und ist vornehmlich eine Erkrankung junger Frauen im gebärfähigen Alter. Der Erkrankungsgipfel einer CIN III liegt bei 36 Jahren (1). Durch das 1971 in Kraft getretene gesetzliche Krebsvorsorgeprogramm besteht eine Möglichkeit, die Präkanzerosen (CIN) frühzeitig zu diagnostizieren und zu therapieren.

Das gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm, das die klinische Untersuchung des äußeren und inneren Genitales (Spekulumeinstellung, bimanuelle Palpation) und die Entnahme eines zytologischen Abstriches nach Papanicolaou beinhaltet, ermöglicht die Identifikation von höhergradigen Präkanzerosen. Somit kann bei rechtzeitiger Therapie die Kanzerogenese zum invasiven Karzinom verhindert werden. Demzufolge liegen die Inzidenzen der höhergradigen Präkanzerosen aufgrund der Früherkennungsmöglichkeiten etwa um das 100-fache höher als diejenigen eines invasiven Tumors (2, 3). Entsprechend finden sich in der deutschen weiblichen Bevölkerung zirka 1 %, bei denen zervikale Präkanzerosen diagnostiziert werden (4). Die Inzidenzen der zervikalen intraepithelialen Neoplasien werden in der Literatur zwischen 18,8-28,8 pro 1000 Frauen im Alter von 15-19 Jahren und 28,8/1000 im Alter von 20 bis 24 Jahren angegeben (5).

Das gesetzliche Krebsvorsorgeprogramm führte zwar zu einem erheblichen Rückgang der invasiven Karzinome zwischen 1971 und dem Beginn der 90er Jahre, mittlerweile wird jedoch eine Stagnation der Inzidenz- und Mortalitätsraten bei Patienten mit Zervixkarzinom beobachtet. Dies wird mit fehlender Teilnahmemotivation begründet. Nur etwas mehr als die Hälfte der Teilnahmeberechtigten nehmen die sekundäre Präventionsmaßnahme wahr (6, 7).

#### **2.1.2 Definition der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN)**

Unter einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie ist eine Läsion der Zervix uteri zu verstehen, bei der das Epithel ganz oder teilweise durch Zellen unterschiedlicher Atypiegrade ersetzt ist. Es finden sich Störungen in der Ausreifung und Differenzierung des originären Epithels (8).

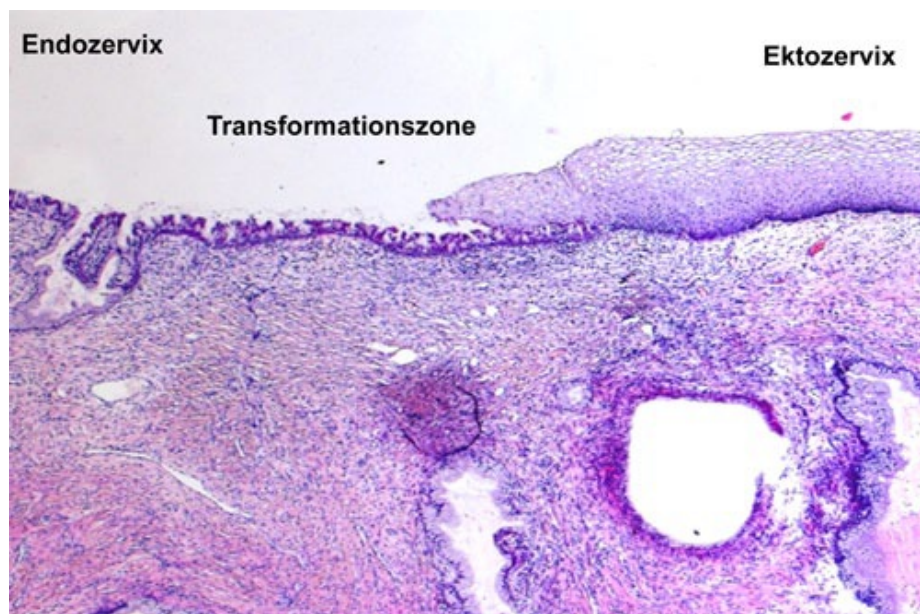


An keinem anderen Gewebe des Menschen ist die Karzinomentwicklung morphologisch so intensiv erforscht wie am Plattenepithel der Zervix (9). Um die Prozesse an der Zervix uteri zu erläutern, wird im Folgenden ein kurzer Überblick über den histologischen Aufbau der Zervix gegeben. Man unterscheidet die Ektozervix, die von unverhorntem Plattenepithel bedeckt ist und den vaginalwärtigen Teil der Zervix bildet, von der Endozervix. Letztere ist von einem einreihigen Zylinderepithel bedeckt und befindet sich uteruswärts hauptsächlich im Zervixkanal.

Voraussetzung für die Entstehung einer Neoplasie bildet die Metaplasie, also die Umwandlung von ektopem vulnerablerem einschichtigem Zylinderepithel der Endozervix in das resistenterere Plattenepithel der Ektozervix. Hierbei findet sich die Metaplasiezone etwa doppelt so häufig an der vorderen Muttermundslippe als an der hinteren (8).

Die Grenze zwischen den beiden Epithelien bildet die sogenannte Transformationszone (=Übergangszone). Diese Zone mit ihrer physiologisch gesteigerten Proliferationsaktivität ist prädestiniert für die Manifestation von Dysplasien. 75 % der gesamten CIN-Läsionen - unabhängig vom Dysplasiegrad - und annähernd 100 % der CIN III entstehen innerhalb dieser Transformationszone (10) (vgl. Abb.1).

Präkanzeröse Veränderungen gehen im Unterschied zur Invasion nicht über die Basalmembran hinaus und können nicht metastasieren.



**Abb.1:** Transformationszone im Übergang zwischen Endo- und Ektozervix. Horn LC, Klostermann K. Präkanzerosen der Cervix uteri. Morphologie und Molekularpathologie. Pathologie 2011; 32 Suppl 2:242-54 (11).

Nach dem Ausmaß der Einsehbarkeit der Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze unterscheidet man die T1, T2 und T3 Transformationszone. T1 entspricht einer vollständigen zirkulären Einsehbarkeit. Von einer T2-Zone spricht man, wenn die Transformationszone nur mithilfe von Manipulation der Zervix sichtbar gemacht werden kann. Die Transformationszone T3 kann man auch mittels Manipulation nicht vollständig oder gar nicht einsehen (12).

Die Transformationszone verschiebt sich im Laufe des Lebens einer Frau aufgrund der hormonellen Einflüsse: Bei der Geburt liegt diese Grenze intrazervikal, mit Beginn der Geschlechtsreife kommt es zu einer Ektropionierung auf die Portiooberfläche und schließlich peri- und postmenopausal wieder zu einer intrazervikalen Verlagerung.

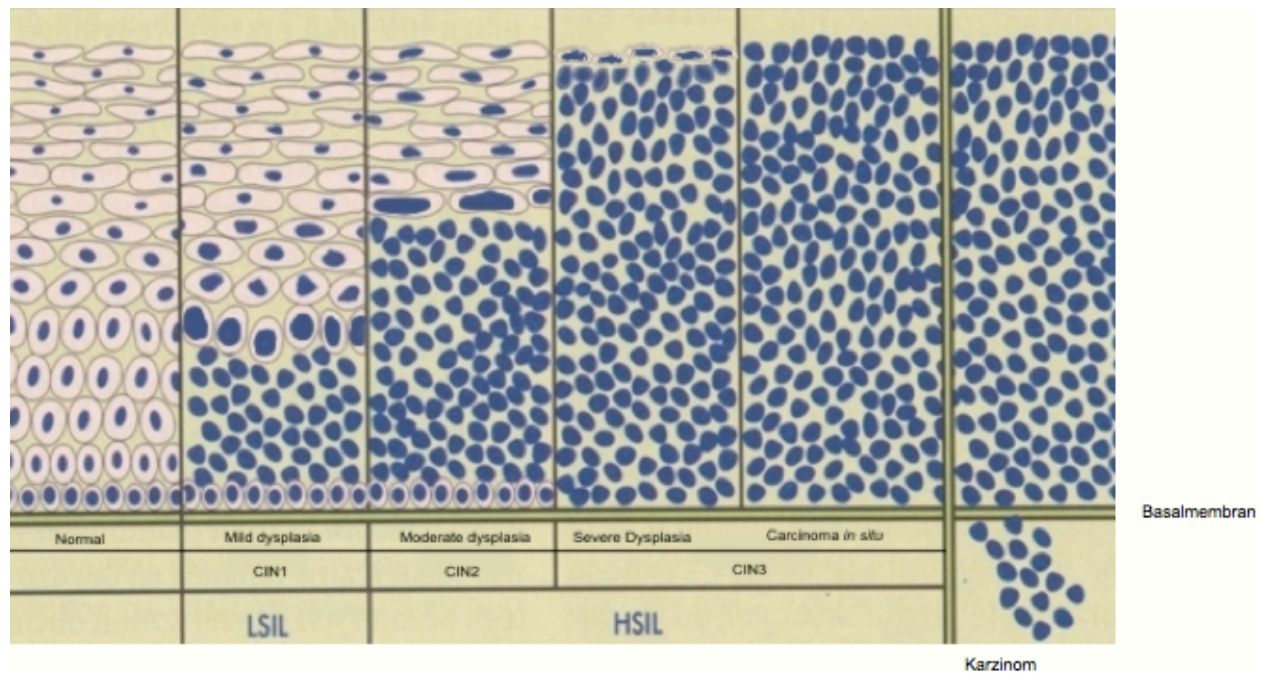
### 2.1.3 Einteilung der CIN nach Schweregrad, Zytologie und Histologie

Man unterscheidet je nach Schweregrad der Epithelveränderungen drei Dysplasiegrade unter den Präkanzerosen: CIN I, CIN II und CIN III.

Die leichtgradige Dysplasie (CIN I, low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL-Tab.2) ist der morphologische Ausdruck einer HPV-Infektion. Hierbei ist nur das basale Drittel des Epithels von der Proliferation atypischer Zellen betroffen, die Zellkerne sind etwas vergrößert und ungleich groß (9, 13).

In die Gruppe der CIN I fallen auch die Kondylome. Da die Unterscheidung zwischen flachen Kondylomen und leichten Dysplasien an der Zervix schwierig bis unmöglich ist, wurden die Kondylome und die CIN I in der Bethesda-Klassifikation unter LSIL subsumiert (13).

Die CIN II und CIN III zählen zu den höhergradigen Dysplasien (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL- Tab.2). Bei der CIN II reichen die Atypien über die basalen zwei Drittel des Epithels hinaus. Die CIN III ist dadurch gekennzeichnet, dass die Epithelschichtung weitgehend aufgehoben ist, die Atypien bis in die Oberfläche des Epithels reichen und lediglich in den ganz oberflächlichen Zellen eine gewisse Ausreifung erkennbar ist. Es finden sich zahlreiche Mitosen. Die Abgrenzung zur Invasion besteht in der intakten Basalmembran (Abb. 2).



**Abb. 2:** Schematische Darstellung der LSIL und HSIL. Coleman DV, Domagala W. The concept of cervical cancer as a multi-stage disease. (Accessed September 2011, by <http://www.eurocytology.eu/static/eurocytology/ENG/cervical/LP1ContentCcontD.html>) (14).

Es wird angenommen, dass höhergradige CIN-Läsionen aus einem kleinen Herd innerhalb einer leichtgradigen Dysplasie hervorgehen, größer werden und schließlich die CIN I bzw. CIN II ersetzen (12).

Die zytologische Einteilung der CIN erfolgt in Deutschland nach der Münchener Nomenklatur von 1975 in die Pap- Gruppen I-V (15).

Die bevorzugt im angloamerikanischen Raum angewandte Bethesda-Nomenklatur von 1989 teilt die präkanzerösen Läsionen in Epithelveränderungen unklarer biologischer Bedeutung „atypical squamous intraepithelial lesion of undetermined significance“ (ASCUS, AGUS) und in „atypical squamous intraepithelial lesions (SIL) of low grade“ (LSIL) und „high grade“ (HSIL) ein. Hierbei werden in der Gruppe der LSIL CIN I-Läsionen und Portiokondylome zusammengefasst, während die HSIL alle CIN II- und CIN III-Veränderungen erfasst (2).

Eine Übersicht zum Vergleich der zytologischen (Münchener und Bethesda Nomenklatur) mit der histologischen (WHO) Nomenklatur zeigt Tabelle 1.

**Tab. 1:** Vergleich der verschiedenen Nomenklaturen (nach der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften=AWMF) (2).

	Münchener Nomenklatur (Pap)	WHO-Nomenklatur; zervikale intraepitheliale Neoplasie	Bethesda-System; Squamous intraepithelial lesion
I	Normales Zellbild		
II	Leicht entzündliche, degenerative oder metaplastische Veränderungen		
IIID	Leichte oder mäßige Dysplasie	CIN I (leichte Dysplasie)	LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion)
		CIN II (mäßige Dysplasie)	HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion)
IVa	Schwere Dysplasie	CIN III (schwere Dysplasie)	
IVb	Schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen		
V	Invasives Karzinom		
III	Unklarer Befund : schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen, auffällige Drüsenzellen; eine Dysplasie, ein Carcinoma in situ oder (in seltenen Fällen) ein Karzinom können nicht ausgeschlossen werden		ASC-US:atypische platteneitheliale Zellen unbestimmter signifikanz; ASC-H: atypische platteneitheliale Zellen, HSIL nicht auszuschließen

#### 2.1.4 Spontanremission der CIN

Zahlreiche Studien haben den natürlichen Verlauf der CIN untersucht und gezeigt, dass es eine spontane Remission der CIN-Läsionen gibt (1, 8, 16). Bei der CIN I wurden Remissionen von 60 % beobachtet, Persistenzen von 20-40 % und Progressionen zur CIN III von 10-15 % (8). Bei den höhergradigen Dysplasien (CIN II/III) wurden Remissionen mit 20-40 %, Persistenzen mit 35-70 % und Progressionen mit 20-70 % festgestellt (8). Ein systematisches Review hat Beobachtungsstudien zum natürlichen Verlauf der Dysplasien von 40 Jahren zusammengefasst (16) (Tab.2).

**Tab. 2:** Remissionen, Persistenz und Progression von LSIL bzw. HSIL (16).

	Remission	Persistenz	Progression zur CIN III	Progression zur Invasion
CIN I	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN II	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN III	32 %	56 %	-	12 %

Zu der Spontanremission nach non-in-sano Konisationen gibt es folgende Erklärungsversuche (17):

- Zerstörung der CIN während der Konisation durch die provozierte Gewebsnekrose oder die einsetzende Blutgerinnung;
- Zerstörung der CIN durch die postoperativ einsetzende Entzündungsreaktion;
- Abtrennung des Konus in exakt der Linie zwischen physiologischem und dysplastischem Gewebe;
- Reduktion der dysplastischen Zellmasse mit konsekutiver Möglichkeit der Selbstheilung.

#### 2.1.5 Genese der CIN

Mittlerweile haben diverse Studien die signifikante Korrelation zwischen dem humanen Papillomavirus (HPV) und der Pathogenese der CIN herausgearbeitet (18, 19).

Harald zur Hausen gelang 1980 erstmals die Isolierung der HPV-Typen 16 und 18 aus an Zervixkarzinom erkranktem Gewebe. Demnach bilden eine HPV-Infektion und deren Persistenz eine notwendige Voraussetzung für die Kanzerogenese (20, 21). Obgleich in 99,7 % aller Zervixkarzinome HPV-DNA nachgewiesen wurde, entwickelt nur ein

Bruchteil der infizierten Frauen eine Dysplasie (4). Folglich muss es noch andere Risikofaktoren geben, die auf die Entstehung einer CIN Einfluss nehmen. Faktoren, die eine höhere Wahrscheinlichkeit mit sich bringen, sich mit HPV zu infizieren, sind die steigende Anzahl der Sexualpartner und Multiparität. Ein frühes Alter der ersten Kohabitarche birgt das Risiko eines frühen Beginns der HPV-Infektion (4). Häufig finden sich letzt genannte Risikofaktoren in niedrigeren sozioökonomischen Schichten, in denen eine geringe Teilnahmemotivation an den Screening-Programmen hinzukommt (4). Eine weitere Variable, die bei HPV-positiven Frauen das Fortschreiten der Karzinogenese begünstigt, ist der Nikotinabusus. Die im Zervixschleim identifizierten Benzopyrene der Zigaretten sind einer Studie zufolge in der Lage, die Titer von den high-risk HPV-Typen 16, 18 und 31 anzuheben (22). Dass immunologische Faktoren eine begünstigende Rolle für die HPV-Persistenz spielen, wurde am Beispiel von HIV-positiven Patientinnen und Patienten mit medikamentöser Immunsuppression nach Organtransplantation nachgewiesen (23).

Die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva scheint laut einer multizentrischen Studie kein unabhängiger Risikofaktor für die Infektion mit HPV und die Entwicklung einer CIN zu sein (24). Die „Pille“ spielt jedoch vor allem nach langjähriger Einnahme als Co-Faktor für die Entwicklung einer Dysplasie eine Rolle (25).

#### 2.1.6 Humanes Papillomavirus (HPV)

Bei dem humanen Papillomavirus handelt es sich um ein kleines doppelsträngiges epitheliotropes DNA-Virus, welches zur Gruppe der Papillomaviridae gehört. Mittlerweile sind über 100 Genotypen bekannt, von denen etwa 30 ausschließlich Haut und Schleimhaut des Anogenitaltraktes infizieren (13). Eingeteilt werden diese Viren in low-risk und high-risk HPV. Unter den low-risk Typen ( 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81) gelten v. a. die Typen 6 und 11 als Hauptverursacher der anogenitalen Warzen, den Condylomata acuminata. Die andere Gruppe bilden die high-risk HPV-Typen ( v.a. 16, 18, 31, 33, aber auch 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 und 82).

Im Falle einer Persistenz der HPV high-risk Infektion kann diese eine potentiell kanzerogene Wirkung haben (26). Bei der CIN finden sich vorwiegend die Genotypen 16,18, 31, 33 und 35 (27). Eine deutsche Studie konnte zeigen, dass 88 bis 95 % aller Patientinnen mit einer CIN II bzw. CIN III HPV high-risk positiv waren (28).

Die Übertragung des Virus erfolgt über Geschlechtsverkehr, was ein gehäuftes Vorkommen von HPV bei jungen Mädchen mit früher Kohabitarche und hoher Anzahl an wechselnden Sexualpartnern erklärt. Des Weiteren zählt die Infektion mit dem humanen Papillomavirus zu den am häufigsten sexuell übertragbaren Infektionskrankheiten, wobei im Gegensatz zu anderen Krankheiten auch Kondome keinen sicheren Schutz versprechen (29). Diskutiert werden neben der primär sexuellen Übertragung zudem die digitale, orale und die perinatale Übertragung sowie die Autoinokulation (4).

Der Häufigkeitsgipfel der HPV Infektion liegt zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr. Es wurde eine kumulative Inzidenz von 50 % mit Beginn der Kohabitarche und einer Beobachtungszeit von mehreren Jahren ermittelt (2). Die mediane Dauer einer HPV-Infektion wird mit 8 Monaten beziffert (2). 80 % der Infektionen remittieren spontan und 20 % persistieren. Bei den persistenten Infektionen schließen sich allerdings nur in 5-40 % zytologische Auffälligkeiten an. Unter dem Einfluss von sekundären Faktoren und nicht erfolgter Behandlung von Präkanzerosen kann die durch die HPV-Infektion verursachte CIN zum Zervixkarzinom progredieren (2).

Die Inkubationszeit des HPV beträgt mehrere Wochen bis Monate. Die Viruspartikel befallen die Basalzellen der zervikalen Transformationszone aufgrund der hohen Proliferationsaktivität und vermehren sich intrazellulär. Bei CIN II/III-Läsionen findet sich im Gegensatz zu CIN I-Läsionen eine Integration des HPV in die chromosomale DNA. Hierdurch entsteht das histologische Korrelat der Präkanzerosen (13).

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene molekulare Marker für eine Diagnose-Sicherung in der gynäkologischen Zytologie entwickelt. Diese Marker sollen die Einschätzung auffälliger Abstrichbefunde verbessern und dem Kliniker weitergehende Argumente zur Entscheidung über das richtige Procedere geben. Zu diesen molekularen Markern gehören (30):

- HPV-Bestimmung
- p16/Ki-67-Färbung (CINtec®PLUS)
- L1-Kapsid Bestimmung (Cytoactive®)

Es gibt weitere molekulare Marker wie die E6-/E7-Bestimmung bzw. die DNA-Zytometrie. Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf die drei molekulare Marker, die eine hohe klinische Relevanz aufweisen.

Das Wissen über die Kausalität von HPV für die Pathogenese von Zervixdysplasien war die Grundlage zur Forschung über Präventionsmaßnahmen. Mit den seit 2007 in Europa zugelassenen HPV-Impfstoffen Gardasil® (tetraivalent gegen HPV 16, 18, 6 und 11) und Cervarix® (bivalent gegen HPV 16 und 18) steht eine Möglichkeit der Primärprävention zur Verfügung (13).

Die Impfstoffe wurden speziell für die HPV-Typen 16 und 18 entwickelt, da diese für mehr als die Hälfte aller CIN II/III und für etwa 70 % aller Zervixkarzinome verantwortlich sind (31).

Zielgruppe der Primärprävention sind junge Mädchen vor dem ersten Geschlechtsverkehr - die aktuelle Empfehlung der STIKO besteht in einer generellen Impfung aller Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren (31).

Die Ergebnisse der aktuellen Studien FUTURE I und II zeigen eine 97-100 %ige Wirksamkeit der Impfung mit Gardasil® in Bezug auf die Verhinderung von HPV 16/18 assoziierten präkanzerösen Veränderungen der Zervix (CIN II/III). Weiterhin wurde herausgefunden, dass, solange vor der Impfung keine HPV Infektion bestand, auch die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebsvorstufen durch andere HPV Genotypen sank (32).

Eine äquivalente Studie (PATRICIA) wurde für den bivalenten Wirkstoff Cervarix® durchgeführt, der eine Wirksamkeit der Prävention von HPV 16 und 18 assoziierten CIN II/III-Läsionen von 93 % und eine 70 %ige Wirksamkeit gegen andere Genotypen zeigte, solange die Patientinnen bis zum Zeitpunkt der Impfung HPV-naiv waren (33). In allen Studien besteht der Konsens, dass im Falle einer bestehenden HPV-Infektion vor der Impfung ein deutlich schlechterer Nutzen zu verzeichnen ist (31).



## **2.2 Diagnostik**

### **2.2.1 Zytologie im Screening**

Das seit 1971 durchgeführte Krebsvorsorgeprogramm besteht unter anderem aus der Abnahme eines Abstrichs nach Papanicolaou, der auf der Beurteilung der Morphologie von Zellen von gefärbten Abstrichen des Muttermundes beruht. Hierbei handelt es sich um eine Exfoliativzytologie, die darauf gegründet ist, dass das Epithel durch ständige Regenerationsprozesse abgestoßen wird. Diese Zellen können schließlich mittels Spatel oder Bürstchen (Cytobrush®) gewonnen werden.

Um die Repräsentativität des Abstriches zu gewährleisten, sollte ein getrennter Abstrich von der Endo- und Ektozervix erfolgen. Es muss sichergestellt sein, dass die Transformationszone - der Ort der Entstehung der Dysplasien - mit erfasst ist (34).

Alternativ zur konventionellen Zytologie findet die sogenannte Dünnschichtzytologie (ThinPrep®) Anwendung, bei der der Abstrichträger in einer speziellen Flüssigkeit ausgewaschen wird, um die Fixierung zu optimieren und verfälschende Blut- und Schleimbestandteile zu beseitigen (35). Diese Methode bietet darüber hinaus den Vorteil, dass aus derselben Zellprobe mehrere Präparate hergestellt und verschiedene Tests (z.B. HPV) durchgeführt werden können (12).

Bei einer Sensitivität von 50 % des Einzelabstriches kumuliert die Sensitivität mit einer Serie von vier Abstrichen in jährlichen Abständen auf 93 % (2). Die Spezifität liegt bei 98 % (36).

### **2.2.2 Kolposkopie und Biopsie/Endozervikale Kürettage**

Die Kolposkopie ist ein gynäkologisches Untersuchungsverfahren, bei der mit einer Vergrößerungsoptik die Portio und Vulva betrachtet und beurteilt werden können.

Das originäre Plattenepithel stellt sich bedingt durch die vielen Zellschichten unter dem Kolposkop zart rosa dar, während das Zylinderepithel aufgrund der durchscheinenden Kapillaren tief rot erscheint.

Visualisiert werden die Veränderungen mithilfe von zwei Reaktionen. Bei der essigweißen Reaktion wird eine 3-5 %ige Essigsäure auf die Portio aufgetragen. Areale mit hoher Kerndichte erscheinen weiß. Daher ist die essigweiße Reaktion umso stärker, je schwerer die Dysplasie ist.

Bei der zweiten Probe handelt es sich um die Schiller'sche Jodprobe. Ein gesundes Plattenepithel färbt sich intensiv kastanienbraun, was auf der Fähigkeit des Glykogens

beruht, das Jod aufzunehmen. Dysplastische Zellen verlieren die Fähigkeit, Glykogen zu speichern, sodass dieser Effekt ausbleibt.

Die Differentialdiagnose zu atrophischem oder entzündlichem Epithel oder einer unreifen Transformationszone ist problematisch, da sich diese auch jodnegativ darstellen (12).

Weitere kolposkopische Charakteristika sind Gefäßphänomene wie die Punktierung und Mosaikbildung.

Die Einteilung in „minor bzw. major changes“ erfolgt gemäß der 2002 in Barcelona verabschiedeten Nomenklatur der „International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy“ (IFCPC) (37).

Unter „minor changes“ sind eine zarte essigweiße Reaktion, eine zarte Mosaikbildung und geringe Gefäßzeichnungen zu verstehen. Diese werden sowohl bei einer CIN I als auch bei unspezifischen Entzündungsreaktionen beobachtet (38).

„Major changes“ beinhalten eine starke essigweiße Reaktion, eine stärkere Mosaikbildung, eine schwache Anfärbarkeit durch die Jodprobe und grobe Gefäßzeichnungen (38). Derartige Phänomene finden sich bei einer CIN II/III.

Die Grenzen der Kolposkopie bestehen neben den unspezifischen „minor changes“ in der Nichteinsehbarkeit des Zervixkanals bei Stenosierung und einer T3-Transformationszone, was die Nachsorge der endozervikalen non-in-sano Konisationen erschwert (38).

Die ektozervikale CIN hingegen lässt sich mithilfe der Kolposkopie gut beobachten, sodass bei einer CIN I und II zunächst unter regelmäßiger Kontrolle abgewartet werden kann.

Kyrgiou et al. arbeiteten folgende Indikationen für eine kolposkopische Untersuchung heraus (39):

- Abklärung auffälliger Pap-Abstriche
- gezielte Entnahme einer Biopsie aus dem Kolposkopie gestützten Punktum maximum der Läsion
- Ausschluss eines invasiven Geschehens
- das Management und die Behandlung von präkanzerösen Läsionen von ambulanten Patienten
- postoperative Überwachung zur Erkennung von Therapieversagen oder Rezidiven.

Die aktuellen Indikationen zur Kolposkopie sind (39):

- 3 Abstriche in Folge mit grenzwertigen Kernveränderungen der Plattenepithelzellen
- 1 Abstrich mit grenzwertigen Kernveränderungen in endozervikalen Zellen
- 1-2 Abstriche mit leichter Dysplasie (CIN I)
- 1 Abstrich, der eine mäßige bis schwere Dysplasie (CIN II/III) vermuten lässt
- 1 Abstrich mit Invasionsverdacht oder glandulärer Neoplasie
- 3 aufeinander folgende inadäquate Abstriche
- jegliche Art von Dysplasie nach einer CIN-Behandlung
- 3 anormale Abstriche innerhalb von 10 Jahren
- suspekta klinische Symptome und abnorme Zervix.

Die Kolposkopie ist ein unersetzbares Hilfsmittel bei der Gewinnung von Probeentnahmen aus der Portio oder Vulva zur Darstellung des sog. Punktum Maximums der Läsion. Höhergradige Veränderungen der Portio liegen meist zervixkanalnah (12).

Vor Beginn einer weiteren Behandlung der zervikalen Dysplasie ist immer erst die diagnostische Kolposkopie mit Entnahme einer Biopsie angezeigt, um die Diagnose zu sichern. Eine Biopsie ist bei auffälligem Pap-Abstrich (persistierender Pap IIID, IVa, IVb, V), bzw. bei Auffälligkeiten in der Kolposkopie („minor und major changes“) indiziert. Die Konisation ohne histologische Sicherung des Befundes ist obsolet (34).

Zum Ausschluss von Dysplasien im Zervikalkanal schließt sich der Biopsie eine endozervikale Kürettage (ECC) an.

### 2.2.3 HPV-Test

Beim primären Screening wird durch die Kombination des HPV-Tests mit der Zytologie eine höhere Sensitivität erreicht. Allerdings finden sich vor allem bei jungen Frauen häufiger falsch positive Ergebnisse ohne Dysplasienachweis (4, 40). Der Vergleich der Sensitivität des Pap-Abstriches (34 %) mit derjenigen des HPV-Testes (89 %) zeigt einen klaren Vorteil des HPV-Tests bezüglich des Erkennens einer CIN II/III (4). Demgegenüber kommen Lellé et al. zu dem Schluss, dass der Einsatz des Testes bei einem zytologischen Dysplasieverdacht wenig sinnvoll ist, da er entweder zur Übertherapie (Pap IIID, HR-HPV pos.) oder zur Untertherapie (Pap IVa, HR-HPV neg.)

verleiten kann, insbesondere, wenn keine Möglichkeit der Kolposkopie vorhanden ist (40).

Einigkeit herrscht bei dem Einsatz des Testes zur Feststellung des Therapieerfolges nach der Konisation (4, 41, 42).

In Deutschland ist der HPV-Test bislang kein fester Bestandteil des Krebsvorsorgeprogramms und wird nach den AWMF-Leitlinien bei folgenden Indikationen empfohlen (2):

- Ergänzung zum zytologischen Primärscreening ab dem 30. Lebensjahr, da die Spezifität mit zunehmendem Alter steigt.
- Bei erstmaligem Pap III oder IIID ohne Verdacht auf glanduläre Atypien. Falls HPV-pos. → Kolposkopie; falls neg. → längerer Kontrollintervall.
- Nach invasiver Therapie. HPV-Negativität 6 Monate oder länger nach Therapie schließt Residuen annähernd sicher aus. Erneute Kontrolle von Zytologie und HPV-Test nach 12 Monaten.
- Bei kolposkopischen Auffälligkeiten (z.B. blutende Ektopie, essigweißes Areal).
- Bei nicht einsehbarer Portio und/oder nicht sondierbarem Zervixkanal.

Die S2-Leitlinie zur „Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitales“ empfiehlt folgendes Vorgehen zur weiteren Diagnostik nach zytologischem Befund und HPV-Testergebnis (2).

→ Pap III\*/IIID erstmalig: **HR-HPV neg.:** Pap-Kontrolle in 6 Monaten + erneuter HPV-Test

**HR-HPV pos.:** Pap-Kontrolle in 3-6 Monaten + erneuter HPV-Test, falls pos. → Dysplasiesprechstunde

→ Pap III\*/IIID wiederholt: **HR-HPV neg.:** Pap-Kontrolle in 6 Monaten + erneuter HPV-Test

**HR-HPV pos.:** sofortige Vorstellung in Dysplasiesprechstunde

→ Pap IVa und höher: unabhängig vom HPV-Ergebnis Vorstellung in Dysplasiesprechstunde.

## 2.3 Therapie

### 2.3.1 Operative Maßnahmen

Man unterscheidet ablative Methoden, zu denen die CO<sub>2</sub>-Laservaporisation gezählt wird, von den exzisionalen Verfahren. Über die Laservaporisation wird eine gezielte Zerstörung des Gewebes mittels eines über das Kolposkop steuerbaren Laserstrahls erreicht. Da bei dieser Methode kein histologisches Material zur Beurteilung einer vollständigen Resektion zur Verfügung steht, darf die Lasertherapie nur unter bestimmten Voraussetzungen zum Einsatz kommen. Zum einen muss die Transformationszone vollständig einsehbar und die dysplastische Läsion vollständig umschrieben sein, zum anderen darf kein Invasionsverdacht bestehen. In der Regel wird die CO<sub>2</sub>-Laservaporisation nur bei CIN I/II und Kondylomata angewandt (12).

Zu den exzisionalen Verfahren gehören die früher verbreitet eingesetzte Messerkonisation und die heute als Therapie der Wahl geltende Schlingenkonisation.

Bei der Konisation handelt es sich um einen operativen Eingriff am Muttermund unter kolposkopischer Sicht, bei dem ein Gewebskegel (=Konus) aus der Zervix entnommen wird, der einen Teil der Portiooberfläche und einen Teil des Zervixkanals enthalten sollte.

Ziel der Therapie ist die vollständige Entfernung der Transformationszone mitsamt allen dysplastischen Veränderungen, die zuvor kolposkopisch identifiziert wurden. Anzustreben ist die Eliminierung der zervikalen intraepithelialen Dysplasie unter Beachtung der geringst möglichen Invasivität, da mit der Größe des Konus das Risiko der Frühgeburtlichkeit und das von zervikalen Stenosen steigt. Das relative Risiko einer Frühgeburt nach einer Konisation liegt bei 1.5, ab einer Konustiefe von 12 mm liegt es schon bei 3.05 (38).

Bei der Exzision eines Konus mittels eines Skalpells oder abgewinkelten Messers werden neben stärkeren Blutungen die höchsten Schwangerschaftskomplikationen beobachtet (43). Daher kommt letztere Methode heute nur noch selten zum Einsatz.

Bei der Konisation mithilfe einer Hochfrequenzschlinge (LEEP: Loop electrosergical excisional procedure) wird die Transformationszone mit Hochfrequenzstrom reseziert und gleichzeitig eine Blutstillung mittels monopolarer Koagulation erreicht. Bei endozervikaler Ausdehnung wird in einem zweiten Schritt mit einer kleinen Schlinge ein endozervikaler Konus gewonnen (44). Anschließend erfolgt eine endozervikale

Kürettage, um sicher zu stellen, dass alle dysplastischen Zellen aus dem Zervixkanal entfernt sind (2).

Bei Frauen in der Geschlechtsreife wird eine flache Konisation durchgeführt, während bei postmenopausären Patientinnen aus Gründen der eher endozervikalen Lage der Transformationszone ein spitzer Konus entnommen wird (12).

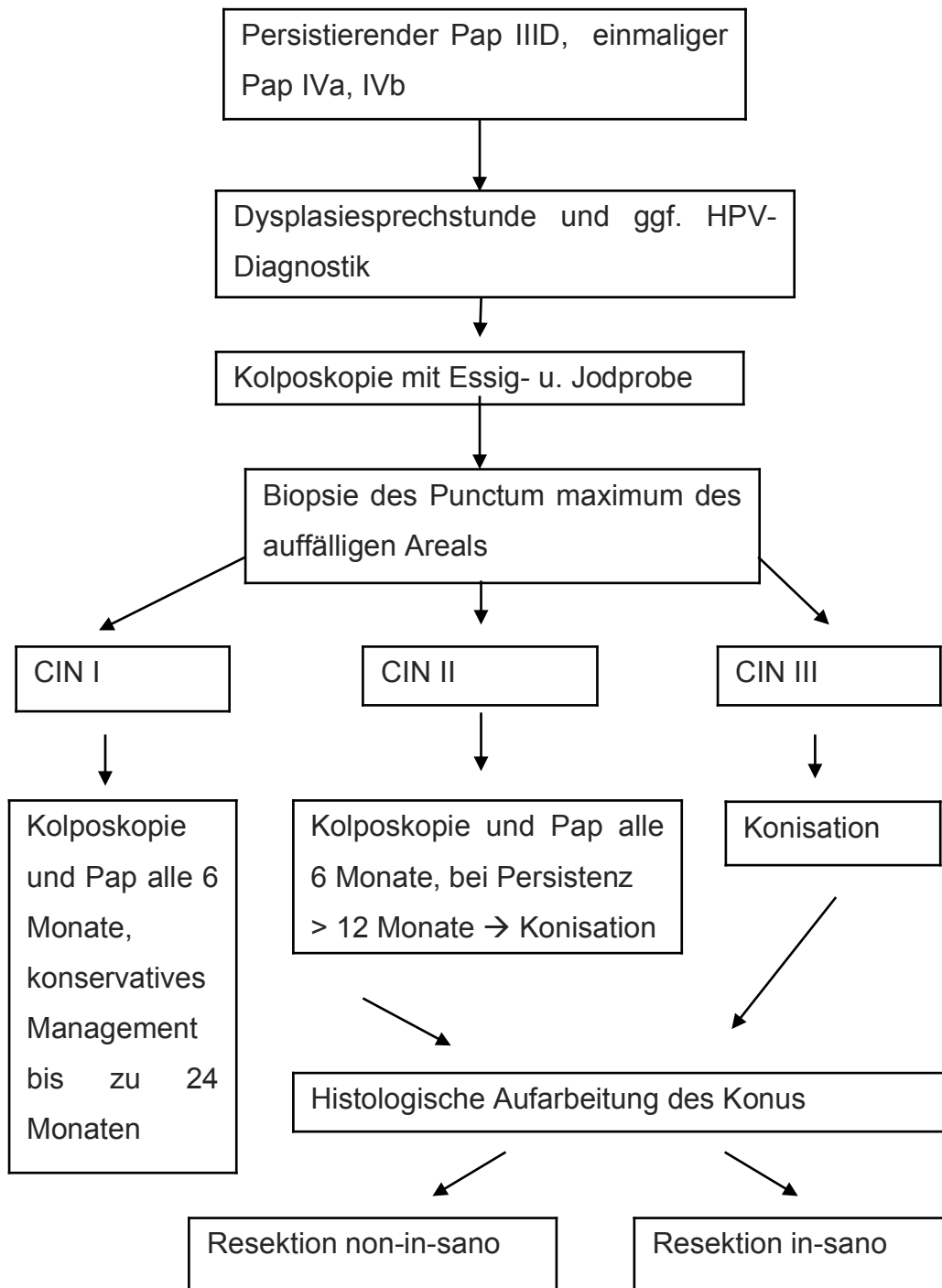
Indikationen zur Konisation sind eine CIN III, HSIL, eine persistierende CIN II > 12 Monate, ein Adenocarcinoma in situ und Mikrokarzinome (FIGO IA1) (34).

Der Vorteil der exzisionalen Verfahren besteht in der Möglichkeit einer genauen histologischen Untersuchung des entnommenen Gewebes und der Beurteilung der Resektionsränder.

Nachteile gegenüber der Laservaporisation sind größere Invasivität und dadurch mögliche Schwangerschaftskomplikationen und Zervikalkanalstenosen.

## 2.4 Screening und Procedere bei Dysplasie

Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach den Ergebnissen der Diagnostik und wird in folgendem Schema dargestellt.



**Abb. 3:** Schema: Vorgehen nach Diagnostik einer CIN (modifiziert nach den AWMF S2-Leitlinien (2)).

## **2.5 Rezidive nach non-in-sano Konisation**

Die Studienlage bezüglich des häufiger auftretenden Rezidivs nach einer non-in- sano Konisation gegenüber einer in-sano Konisation ist kontrovers.

Orbo et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen einer non-in-sano Konisation und dem Auftreten eines Rezidivs (45). Die Rezidive in dieser Studie traten hier nicht signifikant häufiger nach non-in-sano Konisationen auf als bei Patientinnen nach einer in-sano Konisation ( $p=0,7$ ) (45).

Eine weitere Studie untersuchte die histologischen Präparate nach stattgehabter non-in-sano Konisation und direkt anschließender Rekonisation oder Hysterektomie (46). Hierbei konnten in 67 % der Fälle keine Dysplasien mehr nachgewiesen werden (46). Wurden die Patientinnen konservativ nachgesorgt und erst nach zytologischen Auffälligkeiten rekonisiert, waren in 30 % keine Dysplasien nachweisbar. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,04$ ) (46).

Lapaquette et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass in 58 % der Fälle nach einer non-in- sano Konisation keine CIN mehr nachweisbar war (17). Wurden in der Rekonisation oder Hysterektomie Dysplasien gefunden, war in den meisten Fällen der endozervikale Resektionsrand befallen und eine CIN III diagnostiziert worden (17).

Dass der Befall des endozervikalen Resektionsrandes mit einem höheren Rezidivrisiko behaftet ist als der Befall des ektozervikalen Resektionsrandes, belegt auch ein systematisches Review (47).

Ghaem-Maghami et al. kamen in ihrer Metaanalyse von 66 Studien zu dem Fazit, dass nach einer non-in sano Konisation signifikant häufiger Rezidive auftreten als nach einer in-sano Konisation (48). Hier traten 16 % der Rezidive nach ektozervikaler non-in-sano Konisation, 21 % nach endozervikaler und 23 % nach sowohl ekto- als auch endozervikaler non-in-sano Konisation auf (48).

Paterson-Brown et al. fanden ebenfalls signifikant mehr Rezidive ( $p<0,0001$ ) nach non-in-sano Konisationen als bei Patientinnen mit freien Resektionsrändern (49). Wie bei Lapaquette et al. (17) war hier der endozervikale Befall des Resektionsrandes ein sensitiver Marker für die residuale CIN (82 % Residuum/Rezidiv vs. 12 % nach in-sano Konisation) (49).



## **2.6 Nachsorgeempfehlungen**

Im Folgenden werden die derzeitigen Nachsorgeempfehlungen sowohl für in-sano als auch schwerpunktmäßig für non-in-sano Konisation aus der Literatur und den Leitlinien beschrieben.

### HPV-Test und Zytologie in der Nachsorge

Ein negativer HPV-Test nach der Konisation hat einen hohen negativen prädiktiven Wert von 92,6 % nach drei Monaten und 100 % nach sechs Monaten und schließt somit eine Persistenz der CIN-Läsion nahezu aus (50). Die Persistenz einer CIN wird durch den HPV-Test besser erfasst als durch die Zytologie (39) und ist sensitiver als die Beschaffenheit des Resektionsrandes (Sensitivität 100 % vs. 33,3 % ) (41). Kreimer et al. kommen in ihrer Studie zu dem Fazit, dass die Kombination von HPV-Test und Zytologie in der Nachsorge eine hohe Sensitivität von 97 % hat (44).

### Nachsorge in-sano-Konisation

Die Leitlinien empfehlen bei freien Resektionsrändern nach sechs und zwölf Monaten einen HPV-Test in Kombination mit einem Pap-Abstrich. Sind alle HPV-Testergebnisse negativ, kann wieder zu den Routineintervallen übergegangen werden. Ist ein Testergebnis positiv, sollte sich eine zügige Kolposkopie anschließen. Eine Alternative bietet die kombinierte Zytologie und Kolposkopie (2).

Demgegenüber empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie & Kolposkopie (AG-CPC) eine abweichende Vorgehensweise. Bei einer in-sano Resektion wird eine Kombination aus Zytologie und Kolposkopie nach drei Monaten und nachfolgend halbjährliche Intervalle über fünf Jahre empfohlen.

Bei ungenügender Kolposkopie oder Zytologie sollte eine HPV-Diagnostik erfolgen. Im Falle von persistierenden pathologischen Befunden sind eine Biopsie und eine endozervikale Kürettage (ECC) indiziert. Wird hierbei eine CIN II/III diagnostisch gesichert, sollte eine Rekonisation erfolgen. Bei Wunsch der Patientin und abgeschlossener Familienplanung kann eine Hysterektomie in Betracht kommen (34).

Weiterhin besteht die Möglichkeit, die rein ektozervikal verbliebene CIN bei einer T1-Zone und hoher Expertise des Operateurs mit einer CO<sub>2</sub>-Laservaporisation zu therapieren (34).

### Nachsorge nach non-in-sano Konisation

Bei befallenen Schnitträndern ist den Leitlinien zufolge eine Nachsorge bestehend aus Zytologie, Kolposkopie und HPV-Test indiziert, die sechs Monate nach der Therapie erfolgen sollte. Entweder erfolgt bei Bestätigung der Persistenz der CIN durch eine Probeentnahme eine Rekonisation oder aber direkt im Anschluss der Primärtherapie nach einer non-in-sano Resektion (2). Erst nach drei aufeinanderfolgenden unauffälligen Testergebnissen und unauffälliger Kolposkopie erfolgt die Nachsorge wieder in Routineintervallen (2).

Nach den Empfehlungen der AG-CPC erfährt die non-in-sano Resektion bei einer CIN I in der ekto- und endozervikalen Absetzungsebene und einer CIN II/III im ektozervikalen Resektionsrand die gleiche Nachsorge wie die in-sano Resektion (34).

Bei endozervikaler non-in-sano Resektion, kolposkopischer T3-Zone und/oder suspekter Zytologie empfiehlt die AG-CPC die Durchführung einer ECC und gegebenenfalls einen HPV-Test (34).

In der Literatur finden sich entsprechend der Studienergebnisse abweichende Empfehlungen:

Orbo et al. empfehlen nach einer non-in-sano Konisation ein konservatives Management gegenüber der sofortigen Rekonisation (45). Die Nachsorge sollte jedoch mindestens zehn Jahre engmaschig sein (Intervalle wurden nicht angegeben), da in ihrer Untersuchung einzelne Rezidive auch noch nach zehn bzw. 16 Jahren auftraten (45).

Lapaquette et al. schlagen ebenfalls ein konservatives Follow-up vor: im ersten Jahr sollte alle vier, im zweiten Jahr alle sechs Monate und danach jährlich ein Pap-Abstrich erfolgen (17). Ist die Zytologie auffällig, sollte sich eine Kolposkopie mit Entnahme einer Biopsie und einer ECC anschließen. Das weitere Vorgehen - konservativ versus Reoperation - ist von dem Ergebnis der Untersuchung abhängig (17). Wenn eine CIN III in der endozervikalen Absetzungsebene nachweisbar ist, empfiehlt sich ein noch engeres Nachsorgeintervall und eine zügigere Entscheidung zur Intervention (17).

Paraskevaidis et al. untersuchten die Rolle des HPV-Testes in der Nachsorge und konkludieren, dass dieser in der Lage ist, früher Rezidive aufzudecken als der Pap-Abstrich (51). Zur Verifizierung falsch positiver oder falsch negativer Befunde sollten ergänzend ein Pap-Abstrich und eine Kolposkopie erfolgen (51).

Eine weitere Nachsorgeempfehlung besteht in der Durchführung eines Pap-Abstriches und der Kolposkopie nach drei, sechs und zwölf Monaten bei ektozervikaler

non-in-sano Konisation. Bei endozervikalem Befall des Resektionsrandes wird beim ersten Follow-up zusätzlich eine ECC empfohlen (47).

Demgegenüber raten Ghaem-Maghami et al. von der Durchführung einer ECC ab, da das entnommene Material oft unbefriedigend für die histologische Aufarbeitung ist (48). Sie empfehlen ein Management bestehend aus der Entnahme eines Pap-Abstriches und der Kolposkopie mindestens für zehn Jahre nach stattgehabter non-in-sano Konisation (48). Bei Frauen mit tiefem Befall der Ränder und abgeschlossener Familienplanung wird ggf. zu einer Rekonisation geraten (48).

Zwei Studien, die das Auftreten von Rezidiven speziell nach endozervikaler non-in-sano Konisation untersuchten, empfehlen entsprechend der hohen Rezidivwahrscheinlichkeit eine Rekonisation zur Evaluation (52, 53).

## **2.7 Fragestellung und Inhalt der Arbeit**

### 2.7.1 Hintergrund der Arbeit

Die CIN ist eine Erkrankung junger Frauen (1). Die Diagnosestellung fällt somit oftmals in die Zeit, in der sich die Patientinnen mit der Familienplanung auseinandersetzen. Daher bedarf jede Operation am Gebärmutterhals einer strengen Indikationsstellung, da eine Konisation die Verkürzung der Zervix zur Folge hat und sie somit eine höhere Frühgeburtlichkeitsrate in späteren Schwangerschaften nach sich ziehen kann. Da die Therapieempfehlungen bei der Behandlung der non-in-sano Konisationen in Expertenkreisen weit auseinander gehen, wurde in dieser Arbeit die Nachsorge bei non-in-sano Konisationen an der Charité untersucht.

### 2.7.2 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, ein möglichst gering invasives aber dennoch sicheres Nachsorgeregime für Frauen im gebärfähigen Alter nach non-in-sano Konisationen zu entwickeln.

Hierzu werden die Häufigkeiten der verbliebenen CIN bzw. des Auftretens eines Rezidivs bei Patientinnen mit non-in-sano Konisationen mit denen von in-sano Konisationen verglichen.

Anhand der vorliegenden Daten und der Literatur soll erarbeitet werden, inwieweit eine konservative Behandlung im Vergleich zu invasiven Maßnahmen bei non-in-sano Konisationen vertretbar oder sogar überlegen ist.

Die Arbeit soll verifizieren, ob Patientinnen mit non-in-sano Konisation ein erhöhtes Rezidivrisiko haben und ob sie einer konservativen Nachsorge zugeführt werden können. Hintergrund der Annahme ist, dass in der Rekonisation vielfach keine verbliebenen Dysplasien mehr nachweisbar sind (17, 53, 54).

Die Tatsache, dass die nicht therapierte CIN spontan remittieren kann, lässt den Schluss zu, dass die verbliebenen Dysplasien nach non-in-sano Konisation ebenfalls remittieren könnten, was in dieser Studie untersucht wird.

Weiterhin werden die Unterschiede der Rezidivhäufigkeit zwischen ektozervikaler und endozervikaler non-in-sano Konisation untersucht. Die Ergebnisse werden entsprechend in das Nachsorgeregime einbezogen. Es wird eruiert, inwieweit eine HPV-Eradikation durch die Konisation gelungen ist. Zudem werden Komplikationen in Schwangerschaften nach stattgehabter Konisation ermittelt und diese mit der Konustiefe und einer eventuell erfolgten Rekonisation in Zusammenhang gestellt.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Patientinnenkollektiv/Datenerhebung**

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand des Patientengutes der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Charité Berlin Campus Mitte und Campus Benjamin Franklin retrospektiv die Nachsorge, Diagnostik und Therapie bei Patientinnen mit stattgehabter non-in-sano Konisation aufgrund einer zervikalen intraepithelalen Neoplasie Grad II/III untersucht. Dabei wurden die Daten zum Krebsfrüherkennungsprogramm, zur Nachsorge, zu eventuell eingetretenen Schwangerschaften und deren Verlauf und das im Anschluss an die Operation erfolgte Management bei non-in-sano Konisation erhoben. Zum Vergleich wurden entsprechende Befunde von einer Kontrollgruppe mit in-sano Konisation ausgewertet. Diese Daten wurden mithilfe der Nachsorgebefunde der Dysplasiesprechstunde der Charité sowie durch die Befragung der Patientinnen und der niedergelassenen Frauenärzte ermittelt.

Seit 2005 wird diese Dysplasiesprechstunde im CervixCentrum der Charité durchgeführt. Im CervixCentrum befassen sich Experten der Fachgebiete Gynäkologie, Pathologie, Radiotherapie, Radiologie, Tumormimmunologie, Urologie, Molekularbiologie und Psychoonkologie schwerpunktmäßig mit der Vorbeugung und Behandlung von Neoplasien des Gebärmutterhalses.

Anhand des Operationsprogramms Opdis und der Patientenakten wurden die Befunde von Patientinnen, die sich im Zeitraum von Januar 2001 bis Mai 2010 in der oben genannten Einrichtung einer Therapie unterzogen haben, untersucht. Die Daten der Frauen wurden über die Informationsverwaltungsprogramme SAP und MedVision abgerufen. Dieses Patientinnenkollektiv umfasste 801 Frauen. Hieraus wurde eine Fall- und eine Kontrollgruppe gebildet.

Von den 801 Patientinnen erfüllten insgesamt 147 die unten genannten Einschlusskriterien der non-in-sano Konisationen. Entsprechend wurden 147 Patientinnen mit einer in-sano Konisation der Kontrollgruppe zugeordnet.

Zur Erhebung der Ergebnisse der Follow-up Untersuchungen wurden die Daten der Patientinnen herangezogen, die sich in unserer Dysplasiesprechstunde wieder vorstellten. Darüber hinaus wurden alle Frauen angeschrieben mit der Bitte, einen mitübersandten im Folgenden dargestellten Fragebogen (S. 28) auszufüllen. Bei nicht

zurückgesendeten Fragebögen wurden die Patientinnen und Frauenärzte telefonisch kontaktiert.

### **3.2 Retrospektive Fall-Kontroll Studie-Sonderform: Matched-pair-Analyse**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Fall- Kontroll Studie, die als Matched-pair-Analyse durchgeführt wurde. Entsprechend ist jeder Patientin der Fallgruppe (non-in-sano Konisation) eine Patientin der Kontrollgruppe (in-sano Konisation) nach folgenden Kriterien zugeordnet worden:

- dasselbe Jahr der Operation
- ein ähnliches Alter (+/- 1 bis 2 Lebensjahre)
- die gleiche präoperative Histologie.

Bei 61 Paaren konnten keine Daten mehr erhoben werden. Diese mussten daher aus der Auswertung herausgenommen werden.

Bei der Untersuchung von Unterschieden zwischen den beiden Gruppen erfolgte die Auswertung der Ergebnisse nach dem Matched-pair-Design (Tests für abhängige Stichproben). Die Auswertung innerhalb einer Gruppe erfolgte entsprechend einer Fall-Kontroll-Studie mit Tests für unabhängige Stichproben.

### **3.3 Einschlusskriterien**

*Fallgruppe:* eingeschlossen wurden alle Patientinnen im Alter von 18 bis 45 Jahren mit der präoperativen Diagnose einer CIN II/III, die sich einer Konisation unterzogen, welche non-in-sano erfolgte.

*Kontrollgruppe:* hier wurden Patientinnen im Alter von 18 bis 45 Jahren mit der präoperativen Diagnose einer CIN II/III ausgewählt, bei denen eine in-sano Konisation durchgeführt wurde.

Bezüglich des HPV-Status wurden alle Patientinnen in die Studie eingeschlossen (kein, positives oder negatives, high risk oder low risk HPV-Testergebnis). Für die Fallgruppe entscheidend war der ekto-, und/oder endozervikale non-in-sano Status, für die Kontrollgruppe der in-sano Status der Konisation.

### **3.4 Ausschlusskriterien**

Ein Alter der Patientinnen von < 18 und > 45 Jahren führte zum Ausschluss aus der Auswertung, da unter 18-jährige gesetzlich kein Einverständnis geben dürfen. Die obere Altersgrenze von 45 Jahren wurde gewählt, da Frauen untersucht werden sollten, bei denen die Inzidenz der CIN am höchsten ist, und die im gebärfähigen Alter sind. Weitere Ausschlusskriterien waren eine CIN I, da diese keine Indikation zur Konisation darstellt und die Behandlung mit einer Laservaporisation, da hier keine Histologie zur Bewertung der Läsion gewonnen wird. Weiterhin ausgeschlossen wurden Patientinnen mit der Diagnose eines Zervixkarzinoms oder eines Adenocarcinoma in situ (ACIS) in der endgültigen Histologie des Konus. Wurde ein ACIS in der Biopsie diagnostiziert, das im Konus jedoch nicht bestätigt werden konnte, wurde die Patientin mit eingeschlossen.

### **3.5 Präoperative Diagnostik**

Wurden in dem als Screening-Methode verwendeten PAP-Abstrich entweder wiederholt ein PAP IIID oder einmalig ein PAP IVa festgestellt, erfolgte eine Kolposkopie und in aller Regel eine HPV-Diagnostik (neg/pos; low risk/high risk HPV). Bei suspekten Befunden wurde eine histologische Sicherung mittels kolposkopisch gestützter Knipsbiopsie und endozervikaler Kürettage durchgeführt. Erst bei dem Nachweis einer CIN II/III erfolgte die Konisation. In einigen Fällen wurde aus nicht bekannten Gründen bei einem PAP IVa ohne histologische Sicherung konisiert.

### **3.6 Konisation**

Es wurden je 147 Patientinnen in der Fall- und Kontrollgruppe nach Konisation wegen einer CIN II und III in die Studie eingeschlossen. Die Konisation erfolgte mittels LEEP (loop electrosergical excision procedure). Anschließend wurde eine endozervikale Kürettage durchgeführt.

### **3.7 Histologische Auswertung**

Die pathologisch-anatomische Begutachtung des Konus und des Materials der endozervikalen Kürettage erfolgte in der Pathologie der Charité. In der Beurteilung wird Stellung zu den Zellen, dem Grad der CIN und zur Beschaffenheit der schnittbildgebenden Ränder bezogen. Hierbei wurden der ekto- und endozervikale Resektionsrand gesondert beschrieben. In einigen Befunden fehlte die Beschreibung des ekto- oder endozervikalen Resektionsrandes. In diesen Fällen wurde dann der

jeweils beschriebene Resektionsrand allein verwendet, um den in-sano bzw. non-in-sano Status zuzuordnen.

### **3.8 Postoperativer Verlauf**

Der postoperative Verlauf wurde anhand des Pap-Abstrichs, des HPV-Testes und der Kolposkopie kontrolliert. In den meisten Fällen wurde die erste Kontrolluntersuchung drei Monate nach der Konisation in der Dysplasiesprechstunde der Charité durchgeführt. In den anderen Fällen erfolgte die Kontrolle beim niedergelassenen Gynäkologen. Ein HPV-Test wurde in den meisten Fällen durchgeführt. Die weiteren Kontrollintervalle waren sehr unterschiedlich - die meisten Patientinnen wurden jedoch einmal jährlich nachgesorgt.

### **3.9 Fragebogen**

Folgender eigens erstellter Fragebogen wurde mit einem Anschreiben und einer Einverständniserklärung zur Verwendung der Daten in anonymisierter Form an die Patientinnen versandt.



## Fragebogen an die Patientinnen

1. Name:
2. Vorname:
3. Geburtsdatum:
4. Operationsdatum der 1. Konisation:
5. Waren Sie seitdem regelmäßig (1x jährlich) bei Ihrem/Ihrer Frauenarzt-/ärztin?  
 ja  nein  
Wie oft gehen Sie zu Ihrem/ Ihrer Frauenarzt-/ärztin?
6. Sind Ihre Krebsvorsorgeabstriche (PAP-Abstrich) derzeit in Ordnung?  
 ja  nein  
Wenn nein:                    Kennen Sie Ihren aktuellen Befund?
7. Wurden Sie nochmals operiert?  
 ja  nein  
Wenn ja:            Wann? Welche Operationen wurden durchgeführt?  
 Ausschabung des Gebärmutterhalses (endozervikale Kürettage)  
 erneute Konisation  
 Gebärmutterentfernung (Hysterektomie?)
8. Waren Sie vor der Operation HPV (humane Papilloma-Viren) positiv?  
 ja  nein  
Wenn ja:                    HPV high risk                    HPV low risk
9. Sind Sie aktuell HPV positiv?  
 ja  nein  
Wenn ja:                    HPV high risk                    HPV low risk
10. Sind Sie nach dem Eingriff schwanger gewesen?  
 ja  nein  
Wenn ja:            Wann?  
                          Wie oft?
11. War die Schwangerschaft komplikationslos?  
 ja  nein  
Falls nein, welche Komplikationen?
12. Wie war der Geburtsmodus?  
 spontan  Forceps/Vakuum  Sectio (Kaiserschnitt)
13. Ist Ihr Kind/Sind Ihre Kinder am errechneten Geburtstermin geboren?  
 ja  nein In welcher Schwangerschaftswoche ist/sind Ihr Kind/ Ihre Kinder geboren?
14. Gab es Komplikationen bei der Entbindung?  
 ja  nein    wenn ja, welche?

Ausgewertet wurden folgende Punkte: Alter bei Operation (OP), präoperative Diagnose (PAP bzw. CIN), Diagnose via Zytologie/Biopsie, Op-Modus, ECC ja/nein, postoperative Histologie, Konustiefe, Schnittrandbeschaffenheit ekto-/ endozervikal, HR-HPV präoperativ, Gravida/Para präoperativ, Nachsorge: PAP-Abstrichergebnis, HR-HPV-Status postoperativ sowie die Ergebnisse des Fragebogens.

### **3.10 Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Excel 2000 und der Analysesoftware SPSS 16.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*). Für die Auswertung wurden Häufigkeiten und Prozentzahlen berechnet. Die deskriptive Statistik kategorialer Merkmale erfolgte mittels Kreuztabellen. Boxplots wurden zur Übersicht der Verteilung metrischer Daten in den Untergruppen erstellt.

Um Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe oder innerhalb einer Gruppe statistisch zu testen, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder bei kleinen Fallzahlen Fishers exakter Test oder der T-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Der Chi-Quadrat-Test oder Fishers exakter Test kamen zur Anwendung, wenn kategoriale Daten miteinander verglichen wurden.

Der T-Test für unabhängige Stichproben wurde für quantitative Merkmale mit ausreichender Normalverteilung (unimodal, Betrag der Schleife kleiner als 1) verwendet.

Für die Matched-pair-Analysen wurde der McNemar-Test für den Vergleich kategorialer Variablen und der T-Test für verbundene Stichproben für den Vergleich quantitativer Merkmale mit ausreichender Normalverteilung der Differenzwerte angewendet. Der Chi-Quadrat-Test und McNemar Test kamen zur Anwendung, wenn kategoriale Daten miteinander verglichen wurden.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha=0,05$  festgelegt. Es wurde keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen.

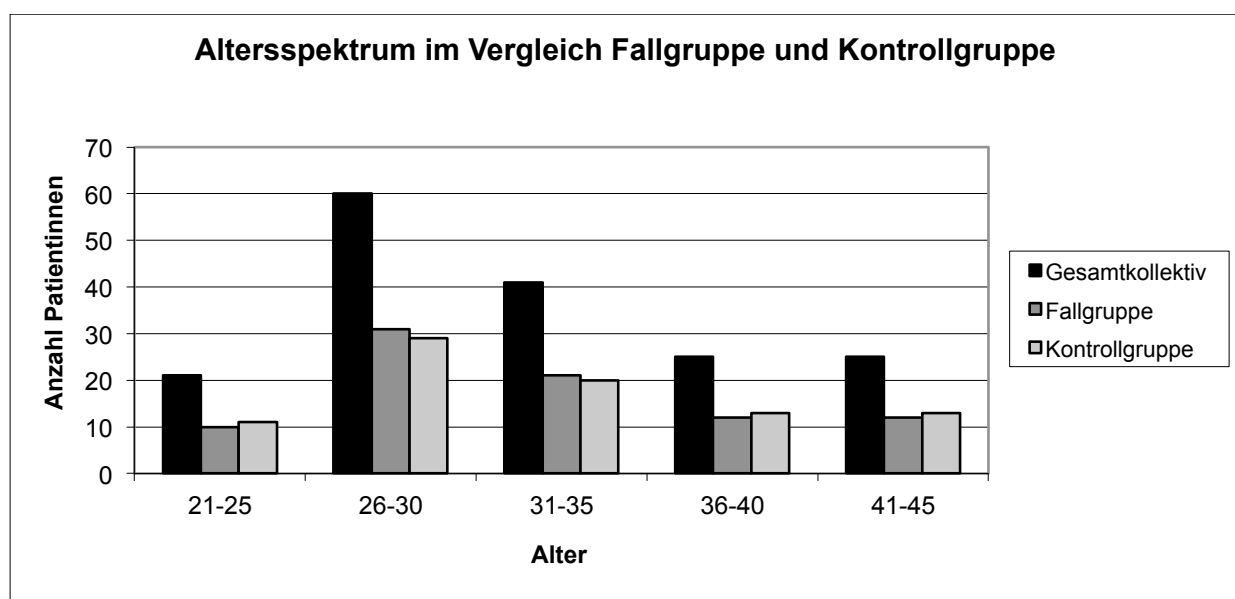
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientinnen

Es wurden 294 Patientinnen (147 Paare) in die Studie eingeschlossen. Bei einem lost to follow up von 61 Paaren bilden die Daten von 86 Paaren (172 Patientinnen) die Grundlage der folgenden Berechnungen.

#### 4.1.1 Altersverteilung

Abbildung vier zeigt die Altersverteilung im Vergleich.

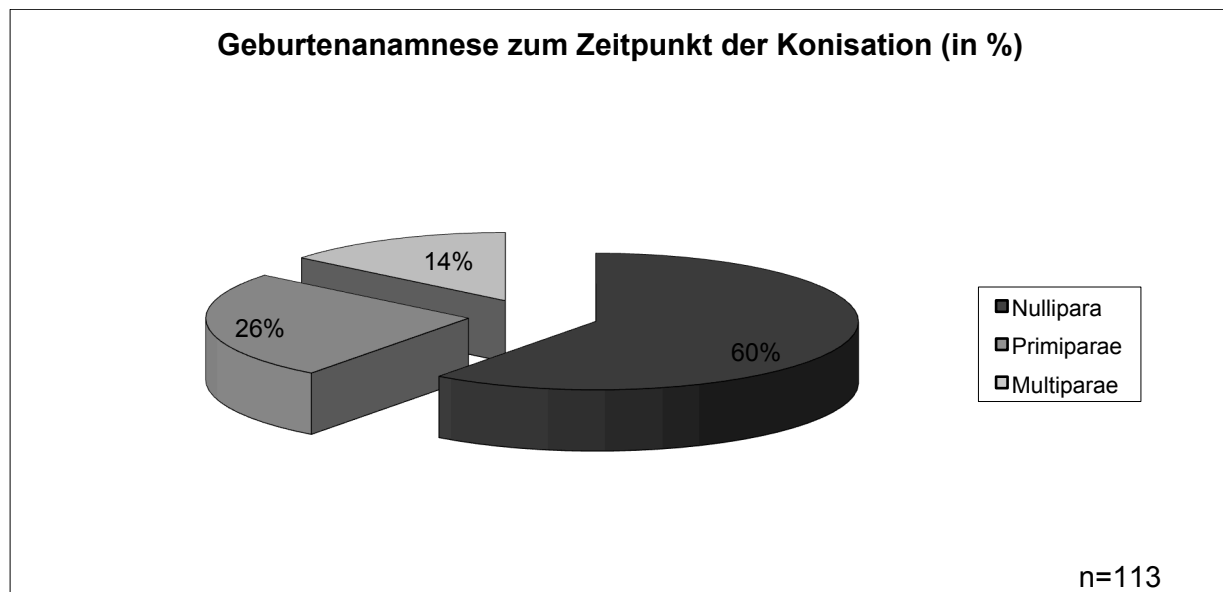


**Abb. 4:** Altersverteilung im Vergleich Fallgruppe und Kontrollgruppe

Der Altersmedian der Patienten zum Zeitpunkt der Konisation lag in beiden Gruppen bei 31 Jahren. Das Interquartil der Patientinnen mit stattgehabter non-in-sano Konisation (Fallgruppe) reichte vom 28. bis zum 36. Lebensjahr. Das Interquartil der Frauen mit in-sano Konisation (Kontrollgruppe) reicht vom 28. bis zum 37. Lebensjahr. Das bedeutet, dass 50 % aller Patientinnen im Alter zwischen 28 und 36 bzw. 37 Jahren waren.

#### 4.1.2 Geburtenanamnese

Von den 172 eingeschlossenen Patientinnen waren 68 (40%) bis zum Zeitpunkt der Konisation Nullipara, 29 (17%) Primiparae und 16 (9%) Multiparae. Von 59 (34%) Patientinnen konnten bezüglich der geburtshilflichen Anamnese keine Daten erhoben werden (Abb. 5).



**Abb. 5:** Geburtenanamnese bis zum Zeitpunkt der Konisation

#### 4.2 HPV-Status präoperativ

63 % aller Patientinnen waren vor der Operation high-risk HPV positiv. 6 % hatten ein negatives high-risk HPV-Testergebnis. In 31 % war der HPV- Status unbekannt (Tab.3).

**Tab. 3:** High-risk HPV-Infektion vor Konisation

HPV-Status (high-risk)	Gesamtkollektiv n=172	Fallgruppe n=86	Kontrollgruppe n=86
	n (%)	n (%)	n (%)
Positiv	108 (62.8 %)	56 (65.1 %)	52 (60.5 %)
Negativ	10 (5.8 %)	2 (2.3 %)	8 (9.3 %)
Keine Angabe	54 (31.4 %)	28 (32.6 %)	33 (30.2 %)
Gesamt	172 (100 %)	86 (100 %)	86 (100 %)

Der Unterschied des high-risk HPV-Status zwischen Fall- und Kontrollgruppe wurde in der Matched-pair-Analyse mithilfe des McNemar Test berechnet. Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,625$ ).

### 4.3 Präoperativer histologischer bzw. zytologischer Befund

Der präoperative Befund wurde in 116 von 172 Fällen (67 %) über die kolposkopisch gesteuerte Biopsie (PE=Probeentnahme) und endozervikale Kürettage gesichert. Bei 53 von 172 Patientinnen (31 %) erfolgte die Konisation aufgrund eines auffälligen Pap-Abstriches (rezidivierender Pap IIID und höher) ohne die Entnahme einer Biopsie. Bei drei von 172 Frauen (2 %) konnte der präoperative Befund retrospektiv nicht mehr eruiert werden (Tab.4).

**Tab. 4:** Präoperativer Befund nach PE bzw. Zytologie

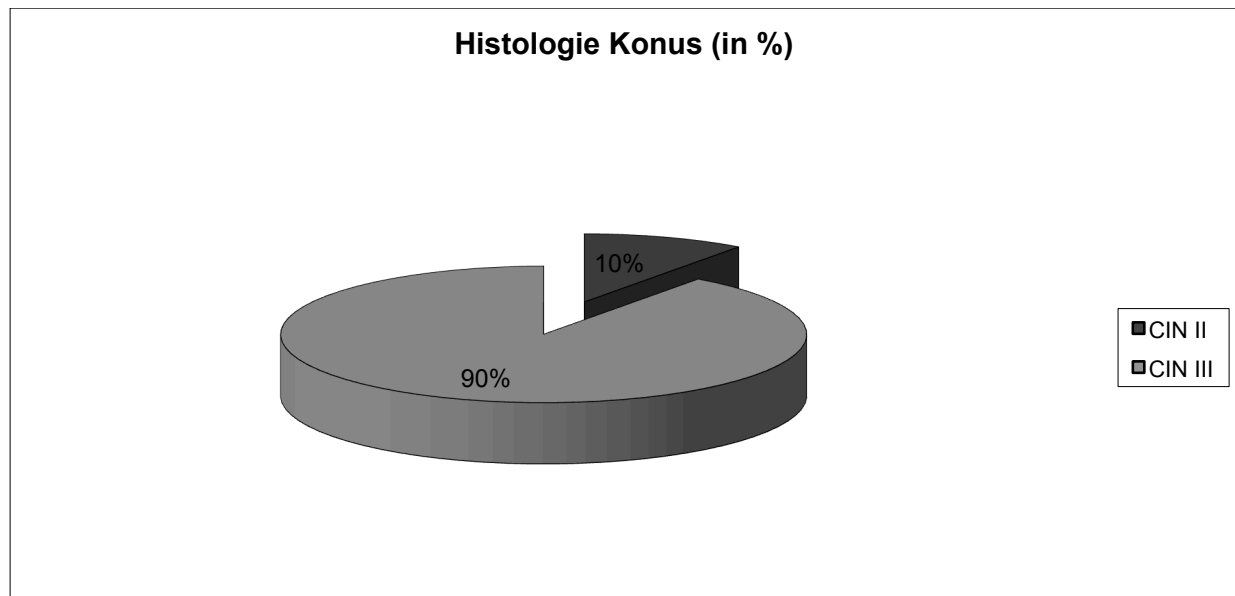
Präoperative Diagnose	Gesamtkollektiv n=172	Fallgruppe n=86	Kontrollgruppe n=86
Nach PE:	n (%)	n (%)	n (%)
CIN II	22 (12.8 %)	11 (12.8 %)	11 (12.8 %)
CIN III	94 (54.7 %)	43 (50 %)	51 (59.3 %)
Gesamt PE:	116 (67.5 %)	54 (62.8 %)	62 (72.1 %)
Nach Pap:	n (%)	n (%)	n (%)
rez. Pap IIID	5 (2.9 %)	4 (4.7 %)	1 (1.2 %)
Pap IVa	42 (24.4 %)	22 (25.5 %)	20 (23.2 %)
Pap IVb	6 (3.5 %)	5 (5.8 %)	1 (1.2 %)
Gesamt Pap:	53 (30.8 %)	31 (36.1 %)	22 (25.6 %)
Keine Angabe	3 (1.7 %)	1 (1.2 %)	2 (2.3 %)

Bei 94 von 172 Patientinnen (55 %) wurde präoperativ eine CIN III bioptisch gesichert und bei 22 Frauen (13 %) eine CIN II.

In den Fällen, in denen allein der Pap-Abstrich Grundlage der anschließenden Konisation war, ist bei fünf von 172 Patientinnen (3 %) ein rezidivierender Pap IIID, in 42 von 172 Frauen (25 %) ein Pap IVa und in sechs von 172 Patientinnen ein Pap IVb diagnostiziert worden.

#### 4.4 Histologie des Konus

Die histologische Untersuchung des Konus erfolgte durch die Pathologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Abbildung sechs und Tabelle fünf zeigen eine Übersicht über die Befunde.



**Abb. 6:** Histologie Konus

**Tab. 5:** Histologischer Befund des Konus

Histologie Konus	Gesamtkollektiv n=172	Fallgruppe n=86	Kontrollgruppe n=86
	n (%)	n (%)	n (%)
CIN II	18 (10.5 %)	10 (11.6 %)	8 (9.3 %)
CIN III	154 (89.5 %)	76 (88.4 %)	78 (90.7 %)
Gesamt	172 (100 %)	86 (100 %)	86 (100 %)

90 % der Zervixdysplasien waren eine CIN III (n.i.s.: 76/86 Pat.; i.s.: 78/86 Pat.) und 10 % (n.i.s.: 10/86 Pat.; i.s.: 8/86 Pat.) eine CIN II.

#### 4.4.1 Übereinstimmung des präoperativen Befundes mit der Histologie des Konus

Tabelle sechs zeigt die Übereinstimmung von dem präoperativen Befund und der Histologie des Konus.

**Tab. 6:** Übereinstimmung präoperativer Befund und Histologie des Konus

Präoperativer Befund	Anzahl Pat.	Histologie Konus	Anzahl Pat.
CIN II	22	CIN II CIN III	10 12
CIN III	94	CIN III CIN II	89 5
Pap IIID	5	CIN II CIN III	1 4
Pap IVa	42	CIN II CIN III	1 41
Pap IVb	6	CIN III	6
k.A.	3	CIN II CIN III	1 2

Die Bestätigung des Befundes der präoperativen Biopsie durch die folgende Konisation erfolgte in insgesamt 85,3 % der Fälle. Während sich bei der CIN III eine 94,7 %ige Übereinstimmung der Biopsie mit dem Befund der LEEP zeigte, wurde im Falle einer CIN II in der Biopsie im Konisat in 55,5 % der Fälle abweichend eine CIN III gesichert. Die Korrelation des präoperativen Befundes mit der endgültigen Histologie des Konus-Präparates wurde mithilfe des Cohens Kappa berechnet. Hierbei wurden jedoch nur jene Fälle berücksichtigt, bei denen ein präoperativer histologischer Befund vorlag (n=116). Der Cohens Kappa beträgt 0,431 bei einem p-Wert von < 0,001. Dies bedeutet eine mäßige Übereinstimmung bezogen auf die 116 Fälle mit einer CIN II oder CIN III. Die Patientinnen, bei denen der zytologische Befund Grundlage der Konisation darstellte, sind deskriptiv in der Tabelle sechs aufgeführt.

#### 4.5 Histologische Beurteilung der Resektionsränder

Für die Zuordnung der Patientinnen in die Fall- bzw. Kontrollgruppe war die Beurteilung der Resektionsränder ausschlaggebend. Der non-in-sano Gruppe wurden diejenigen Patientinnen zugeordnet, die entweder ektozervikal, endozervikal oder sowohl endo- als auch ektozervikal non-in-sano reseziert wurden, unabhängig von dem Grad der CIN. Es wurde zwischen ekto- und endozervikalem Resektionsrand und dem Schweregrad der Dysplasie in den Rändern unterschieden.

18 (15 %) Konisationen sind sowohl ekto- als auch endozervikal nicht im Gesunden reseziert worden. Diese wurden der Übersicht halber in der Auswertung den endozervikalen non-in-sano Konisationen zugeordnet. Bei drei Patientinnen mit ektozervikaler non-in-sano Konisation war der endozervikale Befund aufgrund von thermischen Artefakten nicht sicher zu beurteilen.

##### 4.5.1 Ektozervikaler Resektionsrand

In der Fallgruppe sind 20 von 86 (23 %) Patientinnen ektozervikal in sano und 66 von 86 (77 %) non-in-sano konisiert worden, wobei in 34 % der Fälle eine CIN III in den Resektionsrändern nachgewiesen wurde.

In 21 % reichte eine CIN I und in 22 % der Fälle eine CIN II in den ektozervikalen Resektionsrand hinein (Tab.7).

**Tab. 7:** Ektozervikaler Resektionsrand

Resektionsrand ektozervikal	Gesamtkollektiv n=172 n (%)	Fallgruppe n=86 n (%)	Kontrollgruppe n=86 n (%)
In-sano	106 (61.6 %)	20 (23.3 %)	86 (100 %)
Non-in-sano (CIN I)	18 (10.5 %)	18 (20.9 %)	0 (0 %)
Non-in-sano (CIN II)	19 (11 %)	19 (22.1 %)	0 (0 %)
Non-in-sano (CIN III)	29 (16.9 %)	29 (33.7 %)	0 (0 %)
Gesamt	172 (100 %)	86 (100 %)	86 (100 %)



#### 4.5.2 Endozervikaler Resektionsrand

In der Fallgruppe sind 34 von 86 Patientinnen (40 %) endozervikal nicht im Gesunden operiert worden. Hier war in 30 % eine CIN III, in 6 % eine CIN II und in 4 % der Fälle eine CIN I in der endozervikalen Absetzungsebene nachweisbar. Bei drei von 86 Frauen war der endozervikale Resektionsrand aufgrund von thermischen Artefakten abschließend nicht beurteilbar (Tab.8).

**Tab. 8:** Endozervikaler Resektionsrand

Resektionsrand endozervikal	Gesamtkollektiv n=172	Fallgruppe n=86	Kontrollgruppe n=86
	n (%)	n (%)	n (%)
In-sano	135 (78.5 %)	49 (57 %)	86 (100 %)
Non-in-sano (CIN I)	3 (1.7 %)	3 (3.5 %)	0 (0 %)
Non-in-sano (CIN II)	5 (2.9 %)	5 (5.8 %)	0 (0 %)
Non-in-sano (CIN III)	26 (15.1 %)	26 (30.2 %)	0 (0 %)
Keine Beurteilbarkeit*	3 (1.7 %)	3 (3.5 %)	0 (0 %)
Gesamt	172 (100 %)	86 (100 %)	86 (100 %)

\* durch zu starke Koagulation der Ränder oder fragmentierte Gewebestücke war der Resektionsrand nicht mehr zu beurteilen

#### 4.6 Konustiefe

Um die im Nachsorgezeitraum eventuell aufgetretenen Komplikationen und Frühgeburtsbestrebungen in einer Schwangerschaft mit dem Ausmaß des resezierten Gewebekegels zu vergleichen, wurde die Konustiefe ermittelt.

Im Mittel betrug die Tiefe des Konus 9 mm ( $\pm 5$  SD) mit einem Minimum von 3 mm und einem Maximum von 20 mm in der Fallgruppe und einem Minimum von 3 mm und maximal 22 mm in der Kontrollgruppe (Tab.9). Bei 15 von 172 Patientinnen wurde in der pathologischen Stellungnahme keine Angabe zur Tiefe des Konus gemacht.

**Tab. 9:** Konustiefe

Konustiefe	Gesamtkollektiv n=172	Fallgruppe n=86	Kontrollgruppe n=86
Mittelwert/SD (in mm)	9 $\pm$ 5	9 $\pm$ 5	9 $\pm$ 5
Minimum (in mm)	3	3	3
Maximum (in mm)	22	20	22
Keine Angabe (Anzahl Pat.)	15	5	10

Wie schon in der Tabelle ersichtlich, zeigt auch der T-Test (für verbundene Stichproben) keinen signifikanten Unterschied in der Konustiefe zwischen der Fall- und Kontrollgruppe ( $p=0,897$ ). Die mittlere Differenz beträgt 0,097 mm, sodass die Konustiefe in den Gruppen annähernd gleich ist.

#### Korrelation der Konustiefe mit dem Alter

Mithilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Konisation und der Konustiefe besteht. Der Korrelationskoeffizient beträgt in der Fallgruppe  $r=0,138$  ( $p=0,821$ ) und in der Kontrollgruppe  $r=0,026$  ( $p=0,220$ ). Es besteht demnach kein signifikanter Unterschied zwischen dem Alter und der Konustiefe.

#### 4.7 Nachsorge

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Mittel 32 Monate (zwischen 3 Monaten und 10 Jahren). Nachfolgend sind lediglich die Fälle aufgeführt, bei denen sich Auffälligkeiten in der Diagnostik zeigten.

Bei 26 von 172 Patientinnen wurde während des Nachsorgezeitraumes eine Intervention vorgenommen (in Form einer Biopsieentnahme, einer Rekonisation, Aufweitung einer Zervixstenose oder Hysterektomie). Zehn von diesen 26 Patientinnen hatten einen auffälligen Befund.

Darüber hinaus lagen zum Zeitpunkt der Datenerhebung fünf von 172 auffällige Pap-Abstrichergebnisse vor.

Alle anderen Patientinnen (157/172) hatten im Verlauf unauffällige Pap-Abstrichergebnisse und dementsprechend keine weitere Diagnostik bzw. Therapie.

Im Folgenden sind die auffälligen Befunde im Einzelnen aufgeführt.

##### 4.7.1 Histologische Ergebnisse: Probeentnahme (PE)/endozervikale Kürettage (ECC)/ Abrasio

In dem betrachteten Nachsorgezeitraum traten im Mittel nach 12 Monaten (3 bis 36 Monate) bei sechs Patientinnen suspektae zytopathologische Abstriche (Pap IIk, IIID, IVa) auf. Diese wurden durch die Entnahme einer Gewebeprobe oder einer ECC evaluiert. Bei einer Patientin wurde zwei Wochen nach einer ektozervikalen *non-in-sano* Konisation eine Abrasio durchgeführt.

Der Verlauf der einzelnen Patientinnen ist in Tabelle 10 wiedergegeben.

Bei zwei von sechs Frauen wurde eine verbliebene bzw. erneute Dysplasie (fett gedruckt in der Kasuistik, Tab.10) diagnostiziert. Die anderen Befunde ergaben keinen Hinweis für eine Dysplasie.

Bei der Patientin (Ident.-Nr.:800) mit einer *non-in-sano* Konisation bei einer CIN III wurden drei Monate später aufgrund eines Pap IVa eine Biopsie und ECC durchgeführt. Die Probeentnahme ergab eine CIN I, die ECC keine Dysplasie. Fünf Monate darauf ergab die Zytologie erneut ein Pap IIID und sowohl die PE als auch die ECC eine CIN II. Hier ist eine erneute Konisation angedacht worden (Ende des Follow ups).

Bei der Patientin (Ident.-Nr.:415) mit einer *in-sano* Konisation bei einer CIN II wurden ein Jahr nach der Operation ein Pap IIID und eine erneute HPV- high risk Infektion festgestellt. Die Biopsie ergab eine CIN I. Seitdem hat die Patientin unauffällige Pap-Abstriche.

**Tab. 10:** Verlauf der Patientinnen mit erneuter Diagnostik ( PE, ECC, Abrasio) (n=6/172), Dysplasienachweis: **fett**

Pat. (Ident.-Nr.)	Jahr der Konisation	Diagnose	Schnittrandebene bei non- in- sano	1. Follow up	Ergebnis	2. Follow up	Ergebnis	Aktuell (Stand 03/ 2011)
<b>Fallgruppe:</b>								
264	08/ 2007	CIN III HPV* pos.	endozervikal (CIN III)	11/ 2007 ECC	o.p.B.	2009 Pap, HPV- Test	Pap II HPV* neg	Pap II HPV* neg.
800	05/ 2010	CIN III HPV* pos.	endozervikal (CIN III)	08/ 2010 Pap, PE, ECC	Pap IVa, PE: CIN I, ECC: o.p.B.	01/ 2011 Abstrich, PE, ECC	Pap IIID, CIN II in PE+ ECC	Pap IIID CIN II in PE+ ECC→ Konisation geplant
483	02/ 2009	CIN III HPV* pos.	ektozervikal (CIN III)	02/ 2009 Abrasio	o.p.B.			Pap II
334	01/ 2008	CIN III HPV* pos.	ektozervikal (CIN II)	2011 Pap, PE, ECC	Pap IIk, keine Dysplsie			Pap II, HPV* neg.
<b>Kontrollgruppe:</b>								
361	03/ 2008	CIN III HPV* neg.		10/ 2009 Pap, HPV- Test, PE, ECC	Pap IIID, HPV* pos., keine Dysplasie	06+09/ 2010 Pap, HPV- Test, PE, ECC	Pap II, HPV* neg., keine Dysplasie	Pap II, HPV* neg.
415	08/ 2008	CIN II HPV* nicht getestet		09/ 2009 Abstrich, HPV- Test, PE	Pap IIID, HPV* pos., CIN I			Pap II

\* HPV= HPV high risk

#### 4.7.2 Rekonisation

Neun von 86 Patientinnen mit einer non-in-sano Konisation wurden innerhalb der nächsten sechs bis acht Wochen (8/9 Pat.) bzw. nach zehn Monaten (1/9 Pat.) rekonisiert.

Drei Patientinnen waren primär *endozervikal* non-in-sano (CIN III) konisiert worden. In allen drei Fällen wurde eine verbliebene (2/3) bzw. eine erneute höhergradige Dysplasie (1/3) nachgewiesen.

Drei der neun Frauen sind primär *ektozervikal* nicht im Gesunden reseziert worden (CIN III). In einem Fall konnte im Konus der Rekonisation keine Dysplasie mehr nachgewiesen werden und in einem weiteren Fall lag der histologische Befund nicht vor.

Die dritte Patientin hatte drei Monate nach der ersten Konisation einen Pap IVa und war HR-HPV positiv. Die folgende Biopsie ergab eine CIN III, die Rekonisation ließ eine CIN II aufgrund von thermischen Schäden am Konisat nur vermuten. Die nachfolgenden Pap-Abstrichergebnisse waren unauffällig.

Zwei Konisationen waren sowohl *ekto-* als auch *endozervikal* non-in-sano (CIN III).

Bei einer Patientin ergab die Histologie des Konus ektozervikal eine CIN I, der andere Befund war unauffällig.

Zusammenfassend wurden in vier von acht Rekonisationen eine CIN II/III und in einem Fall eine CIN I bestätigt. Zwei Histologien ergaben keine Dysplasie und in einem weiteren Fall lag der Befund nicht vor (Tab.11).

Bei einer Patientin mit stattgehabter in-sano Resektion und postoperativem Pap III zeigte sich in der Rekonisation elf Monate später ein ACIS. Daraufhin wurde aufgrund eines bestehenden Kinderwunsches eine radikale Trachelektomie durchgeführt (Ident.-Nr.:460).

Tab. 11: Verlauf der Patientinnen mit Rekonisation, Dysplasienachweis: **fett**

Pat. (Ident.-Nr.)	Jahr der primären Konisation	Diagnose	Schnitttrandebe ne bei n.i.s.	1. Follow	Rekonisation	Befund	2. Follow up	Aktuelles Follow up (Stand 03/2011)
<b>Fallgruppe:</b>								
163	01/ 2007	CIN III HPV* nicht getestet	endo- u. ektozervikal CIN III		02/ 2007	keine Dysplasie		Pap II
342	02/ 2008	CIN III HPV* neg.	endo-u. ektozervikal CIN III		03/ 2008	CIN I ektozervikal		Pap II
234	06/ 2007	CIN III HPV* nicht getestet	endozervikal CIN III		06/ 2007	CIN II im portiozervikal en Übergang		Pap II
680	11/ 2009	CIN III HPV* pos.	endozervikal CIN III		12/ 2009	CIN II endozervikal		Pap II, HPV* neg.
404	07/ 2008	CIN III HPV* pos.	endozervikal CIN III	05/ 2009 Pap IVa	1. 05/ 2009 2. 09/ 2010	1. CIN I 2. CIN III	11/ 2009: Pap IVa 01/ 2010: Pap IIID, HPV* pos.	Pap II, HPV* neg.
496	02/ 2009	CIN III HPV* nicht getestet	ektozervikal CIN III		03/ 2009	keine Dysplasie		kein Follow up
544	05/ 2009	CIN III HPV* pos.	ektozervikal CIN III	08/ 2009 Pap IVa, HPV* pos., PE: CIN III	09/ 2009	nicht beurteilbar, CIN II denkbar	12/ 2009 Pap II, HPV* pos.	Pap II, HPV* neg.
513	03/ 2009	CIN III HPV* pos.	ektozervikal CIN II		05/ 2009	kein Befund		Pap II, HPV* neg.
<b>Kontrollgruppe:</b>								
460	12/ 2008	CIN III in Konus (in Biopsie CIN III+ ACIS) HPV* pos.		01/ 2009: Pap II, HPV* neg. 02/ 2009: Lymphaden-ektomie o.p.B.	12/ 2009 (11/2009 Pap III, HPV* pos., PE: o.p.B.)	ACIS n.i.s.	02/ 2010 : Trachel-ektomie kein ACIS/ keine CIN	Pap II, HPV* neg., in diversen PE's keine Dysplasien

\* HPV= HPV high risk

### 4.7.3 Hysterektomie

Zehn von 172 Frauen (6 %) wurden im Verlauf hysterektomiert, sechs der 86 aus der Fallgruppe und vier der 86 aus der Kontrollgruppe. Es lagen lediglich sieben Befunde (Fallgruppe: 5; Kontrollgruppe: 2) der Hysterektomien zur Auswertung vor.

Bei drei Patientinnen der Fallgruppe mit einer non-in-sano Konisation bei einer CIN III konnte in dem Hysterektomiepräparat keine Dysplasie mehr nachgewiesen werden. Bei den anderen zwei Patientinnen der Fallgruppe konnte eine Persistenz der Dysplasie bestätigt werden.

In der Kontrollgruppe erfolgten die Hysterektomien bei abgeschlossener Familienplanung aufgrund von persistierenden Beschwerden. Die Histologien ergaben einen Uterus myomatosus und einen Adenomatoidtumor (Tab.12).

**Tab. 12:** Verlauf der Patientinnen mit Hysterektomie (Dysplasienachweis: **fett**)

Pat. (Ident.-Nr.)	Jahr der Konisation	Diagnose	Schnittrandebene bei n.i.s.	Hysterektomie	Befund
Fallgruppe:					
<b>408</b>	<b>07/2008</b>	<b>CIN III</b>	<b>endo- u. ektozervikal CIN III</b>	<b>10/2008</b>	<b>endozervikal CIN III</b>
<b>486</b>	<b>02/2009</b>	<b>CIN III</b>	<b>ektozervikal CIN III</b>	<b>03/2009</b>	<b>evt. fokal CIN II</b>
420	09/2008	CIN III (in Biopsie V.a. Mikroinvasion)	endozervikal CIN III	11/2008	keine Dsyplasie
430	10/2008	CIN III	endozervikal CIN III	12/2008	keine Dsplasie
435	11/2008	CIN III	ektozervikal CIN III	02/2009	keine Dysplasie
Kontrollgruppe:					
226	05/2007	CIN III		12/2007	Adenomatoid-Tumor
397	07/2008	CIN III		2008	Uterus myomatosus

#### 4.7.4 Zervixstenose

Bei einer Patientin mit in-sano Resektion wurde ein halbes Jahr nach der Konisation eine Zervixstenose mittels einer kleinen Schlingenkonisation therapiert und dabei keine CIN festgestellt.

#### 4.7.5 Zusammenfassung: Histologische Ergebnisse

Im Folgenden sind die Patientinnen mit erneuter Intervention und die dabei gewonnenen histologische Ergebnisse zusammengefasst (Tab.13).

**Tab. 13:** Zusammenfassung der histologischen Ergebnisse nach erneutem Eingriff

Eingriff	Fallgruppe	Kontrollgruppe
1. PE/ECC/Abrasio:	n=4 → 1 x CIN II → 3 x keine Dysplasie (k.D.)	n=2 → 1 x CIN I → 1 x k.D.
2. Rekonisation	n=8 → 4 x CIN II/III 1 x CIN I → 2 x k.D. → 1 x kein Befund	n=1 → keine CIN (ACIS)
3. Hysterektomie	n=5 → 2 x CIN II/III → 3 x k.D	n=2 → k.D.
4. Zervixstenose	---	n=1 → k.D.
gesamt Dysplasien:	n=8 → 7 x HSIL → 1 x LSIL	n=2 → 1 x LSIL → 1 x ACIS

Obwohl in der Fallgruppe mehr verbliebene bzw. erneute Dysplasien nachgewiesen wurden als in der Kontrollgruppe (8 vs. 2), ist der Unterschied nicht signifikant



( $p=0,109$ ). Die Berechnung der Signifikanz erfolgte innerhalb der Matched-pair-Analyse mithilfe des McNemar-Tests.

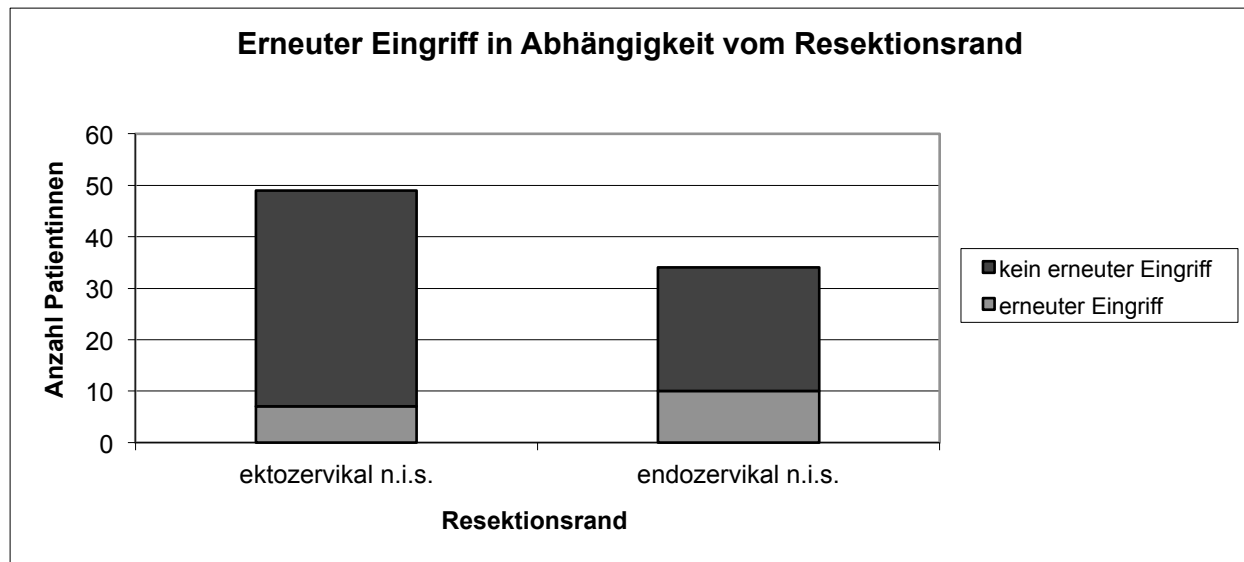
#### 4.7.6 Zusammenhang zwischen erneuter Intervention/Rezidivauftreten und der Lage des Resektionsrandes (endozervikal vs. ektozervikal)

Im Folgenden wird innerhalb der Fallgruppe die Häufigkeit einer erneuten Intervention zwischen den endozervikal und den ektozervikal nicht im Gesunden resezierten Patientinnen verglichen.

In der Gruppe der endozervikal non-in-sano resezierten Patientinnen hatten 29 % (10/34 Pat.) einen erneuten Eingriff (PE, ECC, Rekonisation, Hysterektomie), während die ektozervikal non-in-sano konisierten Patientinnen in 14 % (7/49 Pat.) der Fälle einer erneuten Intervention zugeführt wurden. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt ein p-Wert von 0,093 und somit keinen signifikanten Unterschied. (vgl. Tab.14; Abb.7).

**Tab. 14:** Zusammenhang: Erneuter Eingriff in Abhängigkeit vom Resektionsrand

Resektionsrand non-in-sano		Erneuter Eingriff		Total
		nein	ja	
ekto- zervikal	n	42	7	49
	%	85,7 %	14,3 %	100,0 %
endo- zervikal	n	24	10	34
	%	70,6 %	29,4 %	100,0 %
Total	n	66	17	83
	%	79,5 %	20,5 %	100,0 %



**Abb. 7:** Zusammenhang: Erneuter Eingriff in Abhängigkeit vom Resektionsrand

**Anmerkung:** ektozervikal n.i.s. = rein ektozervikal

endozervikal n.i.s. = rein endozervikal + endo- und ektozervikal n.i.s.

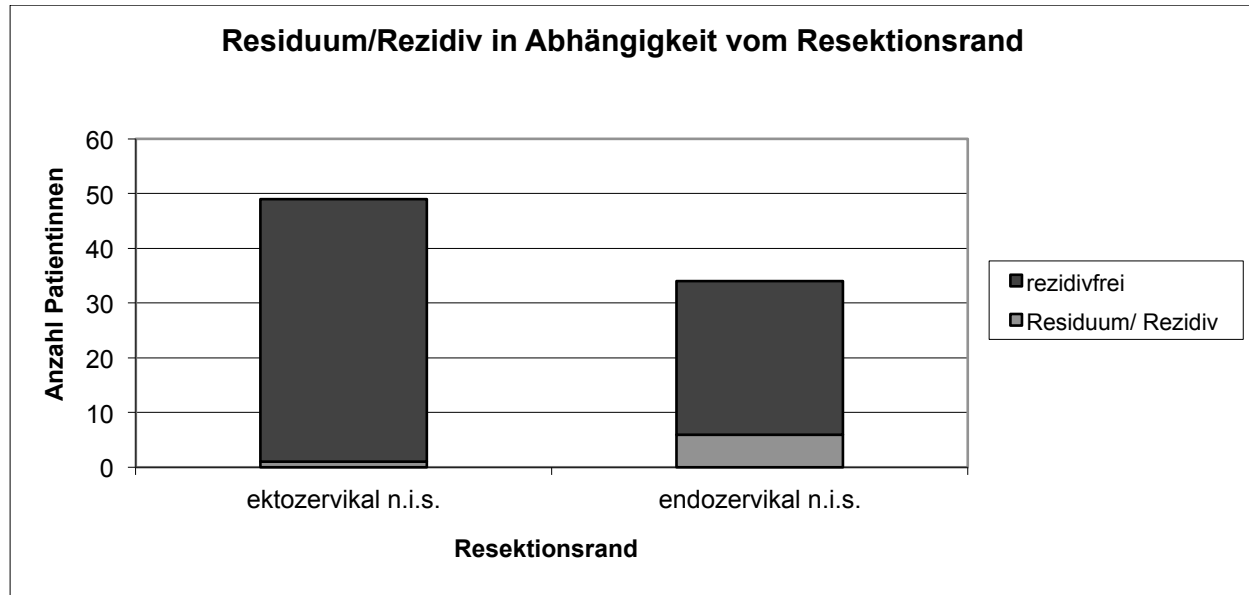
Vergleicht man die Häufigkeit des Auftretens eines Residuums bzw. Rezidivs zwischen den endozervikal und den ektozervikal non-in-sano resezierten Patientinnen, so erhält man das in Tabelle 15 wiedergegebene Ergebnis.

**Tab. 15:** Zusammenhang zwischen Auftreten eines Residuums/Rezidivs und dem Resektionsrand

Resektionsrand non-in-sano		Residuum/Rezidiv		Total
		nein	ja	
ekto- zervikal	n	48	1	49
	%	98,0 %	2,0 %	100,0 %
endo- zervikal	n	28	6	34
	%	82,4 %	17,6 %	100,0 %
Total	n	76	7	83
	%	91,6 %	8,4 %	100,0 %

Mithilfe des Fisher's Exact Tests wurde ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Residuen bzw. Rezidiven zwischen den endozervikal (17,6 %) und den ektozervikal (2 %) non-in-sano konisierten Patientinnen festgestellt ( $p=0,017$ ).

Abbildung acht soll den Unterschied veranschaulichen.



**Abb. 8:** Zusammenhang: Residuum/Rezidiv in Abhängigkeit vom Resektionsrand

#### 4.7.7 Zytopathologische Ergebnisse

Mithilfe des aktuellen Pap-Abstrichs wurde untersucht, welche Frauen am Ende des Follow-ups im März 2011 zytologisch auffällig bzw. unauffällig waren.

97 % (167/172) aller Patientinnen wiesen zuletzt unauffällige (Pap I,II) Abstrichergebnisse auf. Lediglich bei drei (4 %) Patientinnen der Fallgruppe und zwei (2 %) Patientinnen der Kontrollgruppe wurden pathologische (rez. Pap IIID, IVa) Pap-Ergebnisse gefunden, die kolposkopisch abgeklärt werden sollten (Ende des Follow-up). Bei sieben Frauen, die einer Hysterektomie zugeführt wurden, gibt es kein zytologisches Follow-up.

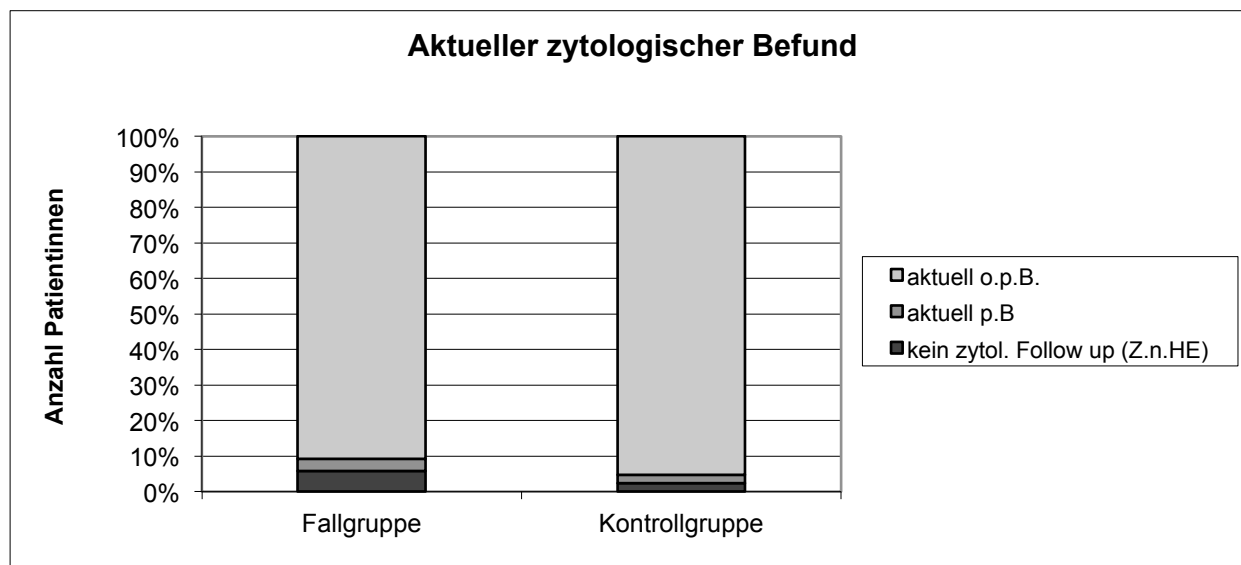
Bei den Frauen, die im Verlauf einmalig einen kontrollbedürftigen Abstrich hatten (einmalig Pap IIID, Pap IIw, IIk), der in der Folge wieder unauffällig war, wurde von einer Dysplasiefreiheit ausgegangen (Tab.16, Abb.9).

**Tab.16:** Postoperativer letzter zytologischer Befund

Follow-up: Letzter Pap Befund	Gesamtkollektiv n=172 n (%)	Fallgruppe n=86 n (%)	Kontrollgruppe n=86 n (%)
Unpathologisch*	160 (93 %)	78 (90.7 %)	82 (95.4 %)
Pathologisch*	5 (2.9 %)	3 (3.5 %)	2 (2.3 %)
Keine Zytologie	7 (4.1 %)	5 (5.8 %)	2 (2.3 %)
Gesamt	172 (100 %)	86 (100 %)	86 (100 %)

\*unpathologisch: Pap I und II, einmalig Pap IIID, IIw, IIk bei sich anschließender unauffälliger Kontrolle

pathologischer Befund: persistierender Pap IIID, Pap IVa, IVb, V



\*unpathologisch (o.p.B.): Pap I und II, einmalig Pap IIID, IIw, IIk bei sich anschließender unauffälliger Kontrolle

pathologischer Befund (p.B.): persistierender Pap IIID, Pap IVa, IVb, V

HE: Hysterektomie

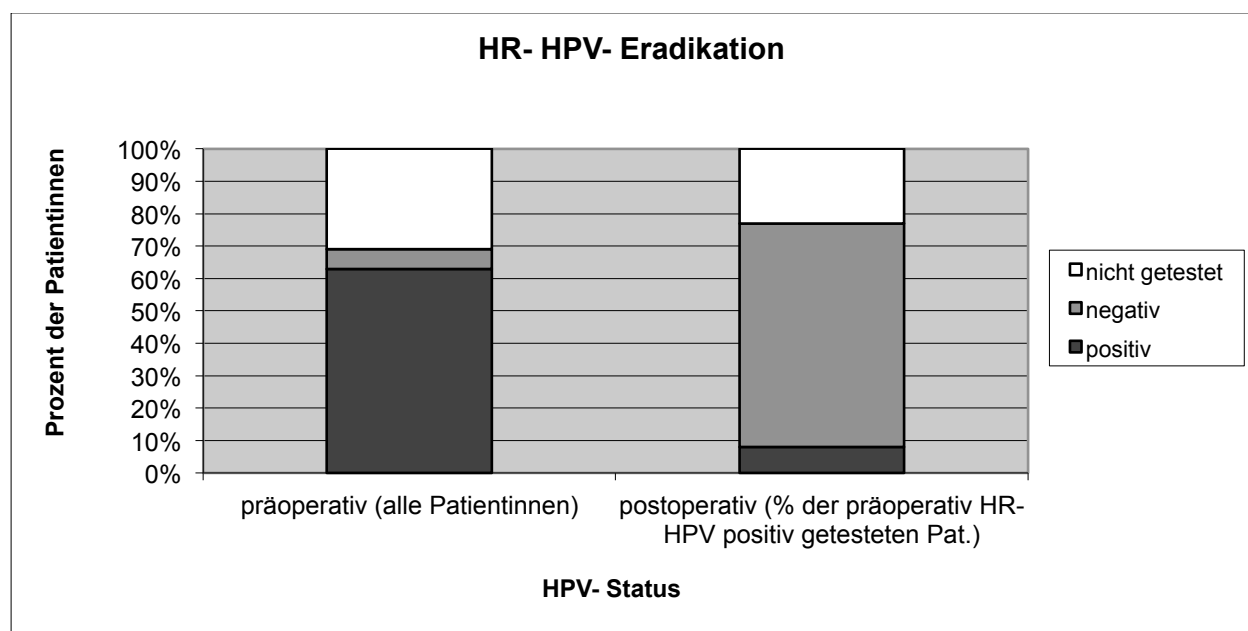
**Abb. 9:** Aktueller zytologischer Befund (Stand: 03/11)

Vergleicht man die pathologischen Pap-Abstrichergebnisse der Fall- und der Kontrollgruppe miteinander (3 vs. 2), ergibt sich aufgrund der geringen Fallzahl statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=1.000$  in McNemar Test; Matched-pair-Analyse).

#### 4.7.8 Postoperativer HPV-Status

Von den insgesamt 108 HR-HPV positiv getesteten Patientinnen der Fall- und Kontrollgruppe sind postoperativ insgesamt 74 Frauen HPV negativ (69 %) getestet, davon 38 von 86 Patientinnen in der Fallgruppe und 36 von 86 in der Kontrollgruppe. Der Zeitpunkt des postoperativen HPV-Testes bewegte sich zwischen sechs und 18 Monaten, je nach Handhabung der jeweiligen Frauenärzte. Neun der 108 Patientinnen blieben HR-HPV positiv (8 %) (Fallgruppe: 6 Pat.; Kontrollgruppe: 3 Pat.). Bei 25 von 108 Frauen (23 %) erfolgte postoperativ kein HPV-Test (Abb.10).

Eine der sechs Patientinnen der Fallgruppe mit einem postoperativ positiven HR-HPV-Status hatte auffällige Befunde im Follow up (1 CIN III in Rekonisation, 1 Pap IIID). Alle drei Patientinnen der Kontrollgruppe hatten trotz eines HPV-Befundes keine pathologischen Befunde im Nachsorgeintervall.



**Abb. 10:** High-risk HPV-Eradikation nach Konisation

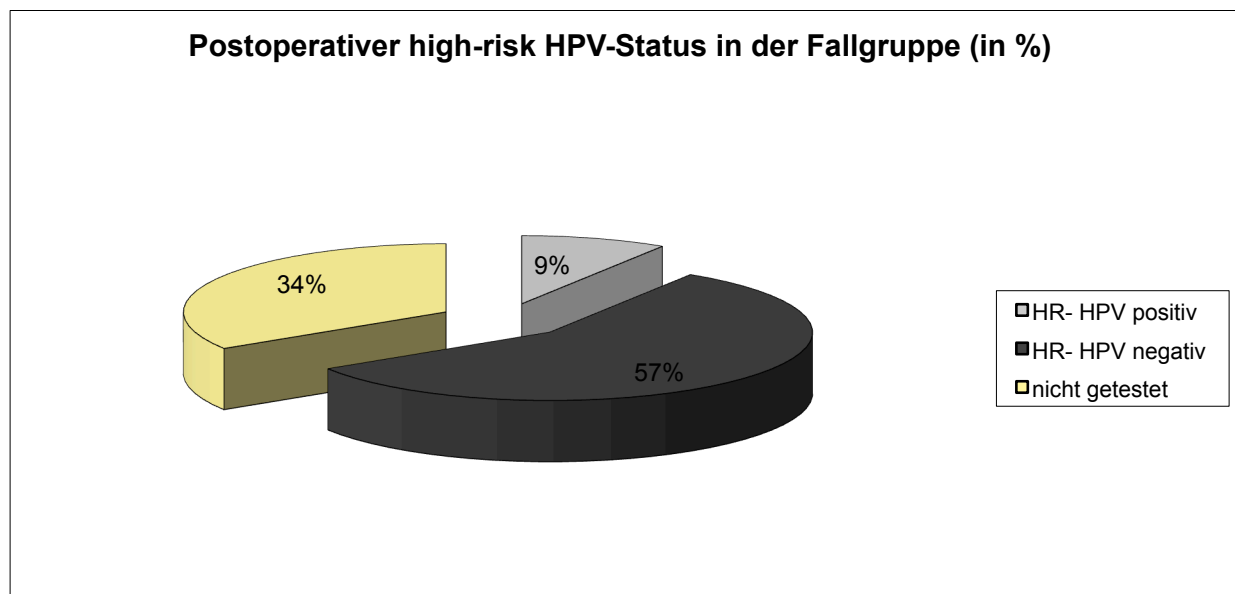
Unabhängig vom präoperativen HPV-Status, waren postoperativ insgesamt rund 60 % der Patientinnen HR-HPV negativ (Fallgruppe: 49/86; Kontrollgruppe: 55/86). 7 % blieben postoperativ HR-HPV positiv ( Fallgruppe: 8/86; Kontrollgruppe: 4/86). Bei 33 % der Patientinnen wurde kein HPV-Test mehr durchgeführt.

Der durch den McNemar-Test (Matched-pair-Analyse) ermittelte p-Wert beträgt 0,754. Es besteht somit kein statistisch signifikanter Unterschied des postoperativen HR-HPV-Status zwischen der Fall- und Kontrollgruppe.

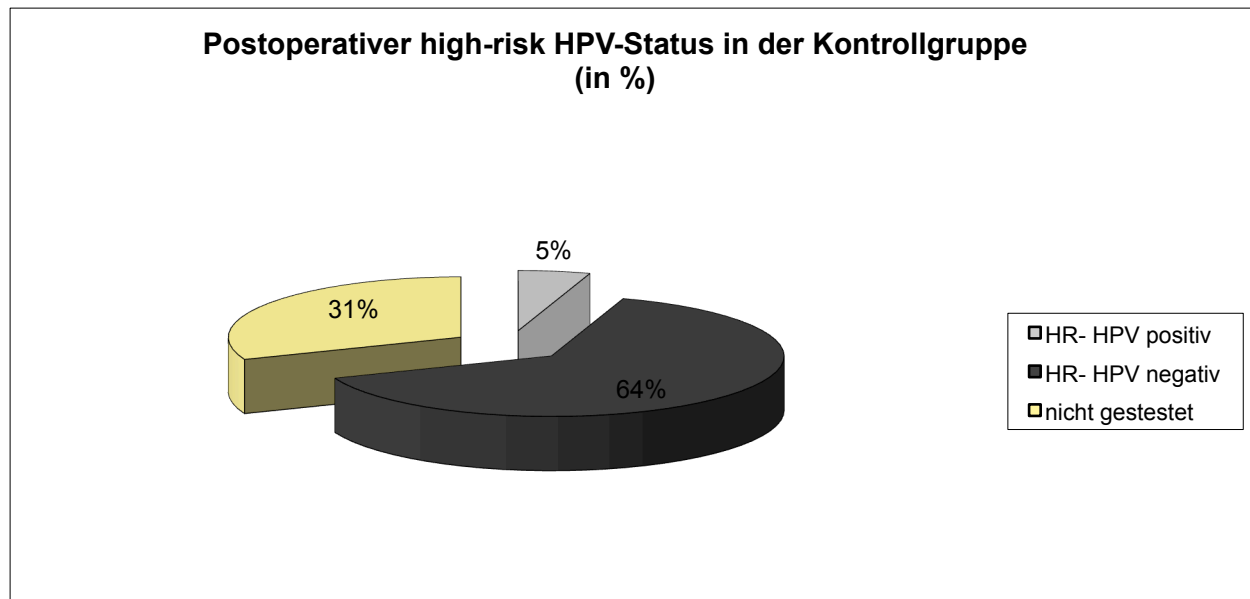
Eine Übersicht der Befunde zeigen Tabelle 17 und die Abbildungen 11 und 12.

**Tab.17:** Postoperativer HR-HPV-Status

Follow-up: HPV-Status	Gesamtkollektiv n=172 n (%)	Fallgruppe n=86 n (%)	Kontrollgruppe n=86 n (%)
Positiv	12 (7 %)	8 (9.3 %)	4 (4.6 %)
Negativ	104 (60.5 %)	49 (57 %)	55 (64 %)
Nicht getestet	56 (32.5 %)	29 (33.7 %)	27 (31.4 %)
Gesamt	172 (100 %)	86 (100 %)	86 (100 %)



**Abb. 11:** Postoperativer high-risk HPV-Status in der Fallgruppe (non-in-sano)



**Abb. 12:** Postoperativer high-risk HPV-Status in der Kontrollgruppe (in-sano)

#### 4.8 Schwangerschaft

Insgesamt wurden 19 % der Patientinnen (33/172) nach der Konisation schwanger. Es wurden eventuelle Komplikationen, die Schwangerschaftswoche bei Entbindung und der Geburtsmodus ermittelt. Als Komplikationen während der Schwangerschaft wurden in erster Linie vorzeitige Wehen, ein vorzeitiger Blasensprung und vorzeitige Zervixreifung betrachtet. Es wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen den Schwangerschaftskomplikationen und der Konustiefe und einer ggf. erfolgten Rekonisation besteht (Tab.18).

**Tab. 18:** Postoperative Schwangerschaft ja/nein

Follow-up: Schwangerschaft	Gesamtkollektiv n=172 n (%)	Fallgruppe n=86 n (%)	Kontrollgruppe n=86 n (%)
Ja	33 (19.1 %)	21 (24.4 %)	12 (14 %)
Nein	137 (79.7 %)	63 (73.3 %)	74 (86 %)
Keine Angabe	2 (1.2 %)	2 (2.3 %)	0 (0 %)
Gesamt	172 (100 %)	86 (100 %)	86 (100 %)

#### 4.8.1 Schwangerschaftskomplikationen

In 30 % aller Schwangerschaften (10/33) traten Komplikationen (vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen und Zervixreifung) auf. Bei 15 % der Frauen konnte keine Angabe gemacht werden, weil die Schwangerschaft beendet wurde (Abruptio oder Abort) oder zum Zeitpunkt der Befragung noch bestand (Tab.19).

**Tab. 19:** Komplikationen während der Schwangerschaft nach stattgehabter Konisation

Follow-up: Komplikationen in Schwangerschaft	Gesamtkollektiv (Schwangerschaften) n=33 n (%)	Fallgruppe (Schwangerschaften) n=21 n (%)	Kontrollgruppe (Schwangerschaften) n=12 n (%)
Ja	10 (30.3 %)	6 (28.6 %)	4 (33.3 %)
Nein	18 (54.5 %)	11 (52.4 %)	7 (58.3 %)
Keine Angabe*	5 (15.2 %)	4 (19 %)	1 (8.3 %)
Gesamt	33 (100 %)	21 (100 %)	12 (100 %)

\* derzeitige Schwangerschaft oder Abruptio/Abort

#### Zusammenhang von Schwangerschaftskomplikationen und der Konustiefe

Die Konustiefe bei den Patientinnen mit Komplikationen während der Schwangerschaft betrug im Durchschnitt 8.5 mm (3-17 mm), was dem Mittel aller Konisierten entspricht. Der durch den T-Test ermittelte p-Wert beträgt 0,320. Demnach ist die Konustiefe bei Patientinnen mit Schwangerschaftskomplikationen nicht signifikant anders als bei den Patientinnen ohne Komplikationen.

#### Zusammenhang von Schwangerschaftskomplikationen und stattgehabter Rekonisation

Zwei der 10 Frauen (20%) mit Komplikationen während der Schwangerschaft hatten eine Rekonisation. Von allen 11 rekonisierten Patientinnen sind jedoch nur zwei (18 %) postoperativ schwanger geworden. Aufgrund der kleinen Fallzahl wäre ein statistisches Ergebnis nicht auswertbar.



#### 4.8.2 Frühgeburten

Sechs Patientinnen (18 %) Patientinnen der 33 Schwangeren wurden vor der 37 + 0 Schwangerschaftswoche entbunden (Tab.20).

**Tab. 20:** Schwangerschaftswoche bei Entbindung

Follow-up: Geburtstermin	Gesamtkollektiv n=33 n (%)	Fallgruppe n=21 n (%)	Kontrollgruppe n=12 n (%)
≥ 37 + 0 SSW	21 (63.6 %)	14 (66.7 %)	7 (58.3 %)
≤ 37 + 0 SSW	6 (18.2 %)	2 (9.5 %)	4 (33.3 %)
Keine Angabe*	6 (18.2 %)	5 (23.8 %)	1 (8.3 %)
Gesamt	33 (100 %)	21 (100 %)	12 (100 %)

\*derzeitige Schwangerschaft oder Abruption/Abort

#### Zusammenhang von vor dem errechneten Termin Geborenen mit der Konustiefe und ggf. stattgehabter Rekonisation

Nur eine der Frauen mit einer vorzeitigen Entbindung (< 37 + 0 SSW) wurde rekonisiert, sodass hier kein Zusammenhang festgemacht werden kann. Auch mit der Tiefe des Gewebekonus, der im Mittel 9 mm (3-20 mm) tief war, lässt sich in diesem Kollektiv kein Zusammenhang mit der Frühgeburlichkeit feststellen.

#### 4.8.3 Geburtsmodus

58 % aller Geburten erfolgten spontan, in zwei Fällen (6 %) per Forceps und in 15 % per Sectio caesarea, wobei hier nicht zwischen primären und sekundären Eingriffen unterschieden wurde. Bei 21 % der Patientinnen, die nach dem Eingriff spontan schwanger wurden, erfolgte keine Angabe zum Geburtsmodus (zum Zeitpunkt der Befragung noch bestehende Schwangerschaft, Abort oder Abruption).

## 5 Diskussion

### 5.1 CIN

#### 5.1.1 Diagnostik der CIN

Der Pap-Abstrich ist eine sensitive Methode um eine CIN zu diagnostizieren (2). Bei einem persistierenden Pap IIID, einem Pap IVa und höher schließen sich die Kolposkopie sowie die Entnahme einer Biopsie an (12). In der vorliegenden Studie erfolgte die Konisation bei 67 % der Patientinnen aufgrund einer CIN II/III in der Biopsie. In 31 % wurde die Operation aufgrund eines pathologischen Abstrichs durchgeführt, was nicht leitliniengerecht ist (2).

Die Persistenz einer HPV-Infektion bildet die Voraussetzung für eine Kanzerogenese an der Zervix (20, 21). Über den Einsatz des HPV-Tests herrscht Uneinigkeit unter den praktizierenden Gynäkologen, obgleich es klare Empfehlungen der AWMF gibt (2). Unter den Patientinnen waren 63 % HR-HPV positiv und 6 % negativ. Bei den negativen Testergebnissen wäre ein falsch negatives Ergebnis zu diskutieren, da die Pathogenese der CIN eindeutig durch die HPV-Infektion nachgewiesen ist (18, 19).

Bei 31 % der Patientinnen erfolgte kein HPV-Test. In diesen Fällen ist aus oben genanntem Grund von einem positiven Testergebnis auszugehen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Diagnostik trotz klarer Leitlinien nicht immer standardisiert ist.

#### 5.1.2 Korrelation des präoperativen Befundes mit der Histologie des Konus

Der histologische Befund der Biopsie wurde mit dem des Konus verglichen. Es zeigte sich eine mäßige Übereinstimmung mit einem Cohens Kappa von 0.431 ( $p < 0.001$ ). Die Befunde stimmten in insgesamt in 85,3 % der Fälle überein.

Andere Autoren fanden in ihren Untersuchungen eine 85 %ige Übereinstimmung der Biopsie mit dem histopathologischen Befund des Konus (1, 56).

Allerdings waren Unterschiede im Schweregrad der CIN zu verzeichnen.

In der vorliegenden Studie wurde die präoperative Diagnose einer CIN III in 94,7 % der Fälle in der folgenden Konisation bestätigt, was mit den Ergebnissen von Duesing et al. vergleichbar ist (95,1 %ige Übereinstimmung bei einer CIN II/III) (56).

Bei der CIN II hingegen fand sich nur eine 45,5 %ige Bestätigung des präoperativen Befundes (in 55,5 % der Fälle wurde eine CIN III im Konus gesichert).

Aus diesen und aus den vorliegenden Beobachtungen lässt sich das Fazit ziehen, dass die Biopsie bei einer CIN III eine geeignete Methode darstellt, den Befund vor der Konisation zu sichern.

Dass sich hinter der präoperativ gesicherten CIN II in dieser Untersuchung in über der Hälfte der Fälle eine CIN III verbarg, ist nicht sicher zu erklären. Es ist anzunehmen, dass die Biopsie nicht aus dem Punktum maximum gewonnen wurde. Die Möglichkeit einer Progression der CIN II zur CIN III ist aufgrund der im Einzelnen nicht mehr nachvollziehbaren Intervalle zwischen Biopsie und Konisation ebenfalls in Betracht zu ziehen.

Weiterhin wurden die zytologischen Befunde mit dem histologischen Befund verglichen. Es zeigte sich bei allen Patientinnen eine HSIL im Konus, bei denen der Pap-Abstrich Grundlage der Konisation war.

Kietpeerakool et al. haben die in der „American Society for Colposcopy and Cervical Pathology“ (ASCCP) alternative Vorgehensweise „see and treat“ untersucht, bei der sofort im Anschluss eines HSIL-Pap-Abstriches die LEEP erfolgt (57). In 90 % wurde in der auf den Pap-Abstrich folgenden LEEP eine CIN II/III oder ein Zervixkarzinom diagnostiziert. Trotz der hohen Übereinstimmung einer HSIL im Pap-Abstrichergebnis und der Bestätigung einer CIN II/III im Konus ist die Gefahr einer Übertherapie (CIN I, keine CIN) gegeben. Darüber hinaus wird bei diesem Vorgehen die Möglichkeit einer Spontanremission nicht berücksichtigt.

In Deutschland spielt das Vorgehen „see and treat“ keine Rolle.

Trotz der Tatsache, dass in dem hier untersuchten Kollektiv alle pathologischen Pap-Abstriche eine HSIL in der Konisation ergeben haben, ist nach Meinung des Verfassers die Biopsieentnahme vor der Durchführung der LEEP ein obligater und wesentlicher diagnostischer Schritt.

### 5.1.3 Spontanremission der CIN II und CIN III

Östör, A. hat Regression und Persistenz der CIN II mit jeweils 40 %, die Progression mit 20 % und Invasionstendenz mit 5 % beziffert (16). Eine weitere Studie hat ebenfalls gezeigt, dass eine CIN II in einem Zeitraum von zwei Jahren in 40 % der Fälle remittieren kann, die Tendenz zur Regression allerdings mit dem Vorhandensein einer HPV 16-Infektion stärker abnimmt im Vergleich zu anderen Genotypen (58).

Munk et al. haben in ihrer Studie bei 61 Patientinnen die biopsische Sicherung einer

CIN III mit der Histologie der sich anschließenden Konisation verglichen (1). Sie fanden heraus, dass die Anzahl der persistierenden CIN II/III-Läsionen mit der Länge des Intervalls zwischen Biopsie und Konisation sank. Dies spricht für die Möglichkeit, dass eine CIN III remittieren kann (1). Die Regressionsrate betrug hier 16 %, die Persistenzrate entsprechend 84 % bei einem Beobachtungsintervall von durchschnittlich sieben Wochen. In der Studie von Trimble et al. betrug das mittlere Intervall zwischen Biopsie und Konisation 15 Wochen (59). Hier wurde die Regressionsrate mit 28 % beziffert. In einem systematischen Review werden die Regressionsrate der CIN III mit 32 %, eine Persistenz mit 56 % und die Entwicklung zum Karzinom mit 12 % der Fälle angegeben (16).

Die Erkenntnisse der Literatur zeigen, dass selbst die höhergradige CIN eine Tendenz zur Regression hat (1, 16, 59).

Diese Tatsache lässt die Vermutung zu, dass verbliebene Dysplasien in den Resektionsrändern ebenfalls spontan remittieren können.

Im hier untersuchten Kollektiv konnte bei acht von 86 Patientinnen (9 %) mit einer non-in-sano Konisation ein Verbleib der CIN bzw. ein Rezidiv bestätigt werden. Daraus folgt im Umkehrschluss, dass sich 91 % aller verbliebenen Dysplasien in den Resektionsrändern der Frauen mit einer non-in-sano Konisation zurückgebildet haben.

Die Remission der CIN nach einer Schlingenkonisation kann durch zwei Phänomene begründet werden: Zum einen könnte die vermeintlich nicht gänzlich entfernte CIN bereits durch die thermal ausgelöste Zerstörung des umgebenen Gewebes durch die Elektroschlinge eliminiert worden sein. Zum anderen könnte die Remission der CIN auf die lokal ausgelöste Immunreaktion in der entstandenen Läsion zurückzuführen sein (46, 53, 54, 60, 61).

Zusammenfassend ist vermutlich eine Kombination aus den letzt genannten Beobachtungen dafür verantwortlich, dass sich nach einer non-in-sano Konisation nur in wenigen Fällen eine residuale CIN bzw. ein Rezidiv bestätigen lässt.

## **5.2 Resektionsrand**

In dem ursprünglichen Kollektiv von 801 Patientinnen sind 147 Konisationen (18 %) non-in-sano erfolgt.

In der Literatur bewegt sich der Anteil der non-in-sano Konisationen zwischen 8,7 % und 23 % (45, 46, 48, 62). Damit entspricht die Rate der non-in-sano Konisationen in dem untersuchten Kollektiv derjenigen Rate anderer Studien.

### **5.2.1 Endozervikaler Resektionsrand**

Der Anteil der endozervikal nicht im Gesunden entfernten CIN reicht Studien zufolge von 53 % bis zu 82 % der non-in-sano Konisationen (59,62-64). Damit reicht die CIN häufiger in die endozervikale Absetzungsebene hinein als in die ektozervikale.

In der Fallgruppe (non-in-sano) waren bei 40 % der Patientinnen endozervikale Dysplasien in der Absetzungsebene nachweisbar, was verglichen mit der Literatur den geringeren Anteil der non-in-sano Konisationen ausmachte.

In der Untersuchung von Maluf et al. war signifikant häufiger der endozervikale (34,9 %) als der ektozervikale Resektionsrand betroffen ( $p=0,001$ ).

### **5.2.2 Ektozervikaler Resektionsrand**

66 von 86 Patientinnen (77 %) der Fallgruppe hatten einen rein ektozervikalen Befall der Resektionsränder, was im untersuchten Kollektiv die Mehrzahl aller non-in-sano Konisationen ausmachte.

In der Studie von Lapaquette et al. hatten lediglich 15 der 93 Patientinnen mit einer non-in-sano Resektion eine rein ektozervikale CIN in der Absetzungsebene (17). Auch Kietpeerakool et al. haben eine weitaus geringere Rate an ektozervikaler non-in-sano Konisation (30 %) festgestellt als in der vorliegenden Untersuchung beobachtet wurde (52).

Diese Diskrepanz liegt eventuell an der Technik der LEEP-Resektion, bei der in dem untersuchten Kollektiv ektozervikal bewusst weniger Gewebe abgetragen wurde als bei anderen Studien.

### **5.3 Rezidive in Abhängigkeit einer in-sano bzw. non-in-sano Konisation**

Inwieweit die Beschaffenheit der Resektionsränder für das Risiko einer verbliebenen CIN bzw. für die Rezidivwahrscheinlichkeit ausschlaggebend ist, wird kontrovers diskutiert.

Unabhängig davon, ob die Konisation in-sano oder non-in-sano erfolgt, haben Frauen mit einer HSIL (CIN II/III) ein mittleres Risiko von 15 % (5-25 %), dass die CIN entweder nicht vollständig entfernt wird oder ein Rezidiv auftritt (51, 63-67).

In einer Langzeitstudie von Kocken et al. entwickelten 76 von 435 Patientinnen (17 %) nach der Behandlung einer CIN II/III mittels LEEP ein Rezidiv. Die mittlere Zeit bis zur Diagnose dieses Rezidivs betrug 15,5 Monate (68).

In der vorliegenden Studie konnten im Nachsorgezeitraum (1-10 Jahre) in 10 von 172 Fällen (6 %) - unabhängig von der Resektion im Gesunden oder nicht Gesunden - ein Verbleib der CIN oder ein Rezidiv beobachtet werden, womit das untersuchte Kollektiv unter dem Durchschnitt der Patientinnen mit einem erneuten Dysplasienachweis liegt.

Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs/Residuums betrug 14,8 Monate (1-60 Monate).

Mehrere Studien, die das Rezidivrisiko nach einer CIN-Behandlung evaluierten, zeigten ein signifikant höheres Risiko bei non-in-sano Konisationen (48, 49, 69, 70).

Ghaem-Maghami et al. haben die Rezidive nach einer non-in-sano Konisation mit einem ekto-, endozervikalen und beidseitigem Befall der Resektionsränder untersucht. Die Resektionsränder sind in 16 % der Fälle ektozervikal, in 21 % endozervikal und in 23 % der Fälle beidseitig non-in-sano konisiert worden (48).

Tyler et al. bestätigten ein signifikant höheres Rezidivrisiko für Frauen mit involvierten endozervikalen Rändern als für diejenigen mit einer Resektion ohne endozervikalen Befall (54 % vs. 4 %) (70). Dieses Risiko wurde umso größer, je tiefer die positiven Ränder waren (87 % der Frauen mit tiefreichenden positiven Rändern hatten ein Rezidiv).

Auch Paterson-Brown et al. wiesen in ihrer Studie ein signifikant höheres Risiko für ein pathologisches Pap-Abstrichergebnis bzw. eine verbliebene CIN bei einer erneuten Operation nach einer non-in-sano Konisation auf (49).

Auf der anderen Seite widerlegten andere Studien die oben ausgeführten Beobachtungen. So untersuchte eine norwegische Studie bei 459 Patientinnen, die sich aufgrund einer CIN II/III einer Konisation unterzogen haben, den Stellenwert des Befalls der Resektionsränder zum Risiko eines Verbleibs der CIN bzw. das eines Rezidivs (45).

Dabei konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer non-in-sano Resektion und einem erhöhten Rezidivrisiko festgemacht werden. Darüber hinaus war unter denjenigen Patientinnen, die im Verlauf eine Mikroinvasion entwickelten, keine mit positiven Resektionsrändern (45).

In der Studie von Costa et al. wurden die Faktoren untersucht, die mit einem Verbleib der CIN nach der Konisation vergesellschaftet sind. Hier zeigte sich ebenfalls keine Assoziation mit der Beschaffenheit des Resektionsrandes. So wurde bei 5,3 % der in-sano konisierten und 5,9 % der non-in-sano konisierten Patientinnen ein Verbleib der CIN beobachtet (71).

In der vorliegenden Studie konnte in der Fallgruppe (non-in-sano) bei acht von 86 (9 %) Frauen ein Verbleib der CIN bzw. ein Rezidiv nachgewiesen werden. In der Kontrollgruppe hatten zwei der 86 Patientinnen (2 %) auffällige Histologien in der Nachsorge. Zwar traten mehr Residuen bzw. Rezidive in der Fallgruppe auf (8 vs. 2), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,109$  in McNemar-Test).

Ähnliche Zahlen zeigten sich bei Eijsink et al.: Hier entwickelten knapp 11 % der Frauen nach non-in-sano Konisation und gut 5 % nach in-sano Konisation ein Rezidiv (54).

Zusammenfassend gab es im untersuchten Kollektiv in ca. 6 % der Fälle Auffälligkeiten im Sinne einer residualen CIN bzw. eines Rezidivs während der mittleren Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten.

Die Mehrzahl anderer Studien zeigt – wie die vorliegende – eine stärkere Tendenz zu der Entwicklung auffälliger Befunde nach einer durchgeführten non-in-sano Konisation im Vergleich zur in-sano Konisation. Dennoch ist in vielen Fällen keine statistische Signifikanz des Unterschiedes zwischen in-sano und non-in-sano Resektionen vorhanden.

Auf die Rezidivfälle wird detaillierter im nächsten Kapitel eingegangen.

## 5.4 Nachsorge

### 5.4.1 Histologisch gesicherter Verbleib einer CIN bzw. gesichertes Rezidiv

Während der mittleren Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten (3 Monate-10 Jahre) wurde bei 26 der 172 Patientinnen (15 %) eine Intervention in Form von Biopsieentnahmen, Kürettagen, Rekonisationen oder Hysterektomien vorgenommen.

In der Studie von Eijsink et al. wurde bei 16 % der Patientinnen während der mittleren Nachsorgezeit von 53 Monaten eine Histologie gewonnen (54). Hier lässt sich ein ähnlicher Anteil der Frauen festmachen, bei denen nach der Konisation ein erneuter Eingriff zur Evaluierung eines Residuums bzw. Rezidivs durchgeführt wurde.

Von insgesamt 23 ausgewerteten Histologien wurde in sieben Fällen (30 %) eine HSIL (alle in der Fallgruppe), in zwei Fällen eine LSIL (9 %) (1 in Fallgruppe; 1 in Kontrollgruppe) und in einem Fall ein ACIS (4 %) (in Kontrollgruppe) diagnostiziert.

Entsprechend war in der hiesigen Untersuchung in 13 Fällen (57 %) keine Dysplasie nachweisbar.

Eijsink et al. konnten bei der Mehrzahl der Patientinnen (51 %) ebenfalls keine CIN nach der Primärkonisation nachweisen. 16 % der Histologien wiesen eine LSIL und 26 % eine HSIL auf (54).

Zusammenfassend sind in der vorliegenden Studie bei fünf der sieben Hysterektomien und bei vier von neun Rekonisationen keine bzw. leichtgradige (CIN I) Dysplasien gefunden worden. Von den sechs Biopsien war nur in einem Fall eine hochgradige (CIN II) Dysplasie nachweisbar. Während die Frauen mit einer Biopsieentnahme weniger unter langfristigen Nebenwirkungen des Eingriffs leiden, wurden die Patientinnen mit einer sofortigen Rekonisation und fehlendem Dysplasienachweis unnötig dem Risiko eventueller Folgeschäden (z.B. Frühgeburtlichkeit) ausgesetzt.

Narducci et al. haben in ihrer Studie 505 Patientinnen mit stattgehabter Konisation, von denen 71 (14,1 %) non-in-sano erfolgten, untersucht (46). 12 Patientinnen unterzogen sich direkt im Anschluss einer Hysterektomie, die restlichen 59 Frauen wurden konservativ nachgesorgt (3, 6, 12 Monate nach Konisation).

In 66,7 % der sich unmittelbar an die non-in-sano Konisation anschließenden Hysterektomie konnte keine Dysplasie mehr nachgewiesen werden (46), was sich mit den hier beschriebenen Beobachtungen deckt. Demgegenüber wurden bei den Patientinnen mit sekundärer Reoperation nach einem auffälligen Pap- und/oder Kolposkopiebefund bei lediglich 29,4 % der Histologien keine CIN gefunden (46).



Von 47 Patientinnen mit involvierten Resektionsrändern hatten 28 eine persistierende oder rekurrende CIN, während 19 rezidivfrei blieben (46). Narducci et al. kamen zu dem Fazit, dass die konservative Nachsorge mithilfe des Pap-Abstrichs und der Kolposkopie sensitiv Residuen/Rezidive erkennt und unnötige operative Interventionen vermeidet (46).

Hingegen haben Siriaree et al., die Frauen mit endozervikaler non-in-sano Konisation nachgesorgt haben, die Empfehlung für eine erneute diagnostische Exzision ausgesprochen, da in ihrem Kollektiv annähernd 50 % der Patientinnen residuale CIN-Läsionen aufwiesen und bei 7 % sogar ein zuvor nicht diagnostiziertes Plattenepithelkarzinom erkannt wurde (53). In dieser Studie ist allerdings zu berücksichtigen, dass alle operativen Eingriffe innerhalb von 12 Wochen nach der endozervikalen non-in-sano Konisation erfolgten (53). Somit gab es keine Möglichkeit der Spontanremission, wozu vor allem niedriggradige Dysplasien in bis zu 60 % der Fälle neigen (1, 16). Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass das mittlere Alter mit 48,5 Jahren (53) wesentlich höher ist als das hier untersuchte mit einem Mittel von 32 Jahren. Viele Studien zeigen, dass Frauen höheren Alters eher zu Rezidiven neigen als jüngere (41, 62).

In der durchgeführten Studie war das mittlere Alter der Frauen mit Rezidiv mit 34,5 Jahren etwas höher als bei den Frauen ohne Rezidiv (32,3 Jahren).

Sankasem et al. beobachteten in ihrer Untersuchung ebenfalls eine hohe Anzahl unnötiger Hysterektomien nach non-in-sano Konisationen (60). Hier sind von 95 non-in-sano Konisationen 61 % direkt im Anschluss hysterektomiert worden. Bei 31 % war eine Dysplasie nachweisbar. Bei den 39 %, die konservativ nachgesorgt wurden, ist lediglich in einem Fall ein Rezidiv aufgetreten (60).

Dass in den meisten Histologien (Biopsie, Rekonisation oder Hysterektomie) keine Dysplasie nachweisbar war, zeigt zum einen, dass in vielen Fällen voreilig zu weiteren operativen Maßnahmen nach einer non-in-sano Konisation gegriffen wird. Zum anderen sind die Pap-Abstrichergebnisse in einigen Fällen falsch positiv.

In der oben erwähnten Studie von Eijnsink et al. sind 54,5 % der HSIL innerhalb der ersten zwei Jahre und 45,5 % nach zwei Jahren aufgetreten (54).

In der vorliegenden Studie sind die meisten postoperativen Dysplasien in den unmittelbar im Anschluss stattgehabten Rekonisationen/Hysterektomien gefunden

worden: Neun von zehn (90 %) der Residuen/Rezidive traten binnen des ersten Jahres und 100 % binnen der ersten zwei Jahre nach der Primärkonisation auf.

Fazit der Literatur und der vorliegenden Beobachtungen ist, dass viele im Nachhinein medizinisch nicht indizierte operative Eingriffe direkt im Anschluss einer non-in-sano Konisation erfolgen.

Zwei der insgesamt zehn Residuen bzw. Rezidive stellten eine LSIL dar, die konservativ behandelt werden (2).

Es ist anzunehmen, dass selbst einige der diagnostizierten HSIL im Laufe der Zeit spontan remittiert wären. Durch die LEEP werden Zellen über den Resektionsrand hinaus zerstört, was einen zusätzlichen Vorteil der Methode bietet. Zu einer Remission einer ggf. verbliebenen CIN kann zum einen die thermal ausgelöste Zerstörung des umgebenden Gewebes durch die Elektroschlinge und zum anderen die lokal ausgelöste Immunreaktion in der entstandenen Läsion führen.

Trotz einer Ausdehnung der CIN bis in die Absetzungsebene sind in vielen Fällen kurze Zeit später keine Dysplasien mehr nachweisbar, was auf die letzt genannte Pathophysiologie zurückzuführen ist (46, 53, 54, 60, 61).

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse werden in Punkt 5.5 die Therapieempfehlungen bei non-in-sano Konisationen diskutiert.

#### 5.4.2 Zusammenhang zwischen erneuter Intervention, dem Rezidivaufreten und der Lage des Resektionsrandes (endozervikal vs. ektozervikal)

29 % der Patientinnen mit endozervikaler non-in-sano Konisation hatten einen erneuten Eingriff (PE, ECC, Rekonisation, Hysterektomie), dagegen nur 14 % der Frauen mit ektozervikaler non-in-sano Konisation ( $p=0.093$ ).

Wurde das Auftreten eines Residuums/Rezidivs mit der Lage des Resektionsrandes verglichen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der endozervikalen Lage mit 17,7 % Rezidiven und der ektozervikalen Lage mit 2 % Rezidiven ( $p=0.017$ , Fisher's Exakt-Test).

In der Untersuchung von Paterson-Brown et al. wurde speziell der endozervikale Befall als sensitiver Vorhersagemarker hervorgehoben, der in 29 % der Fälle mit einem pathologischen Abstrichergebnis und in 82 % mit dem Verbleib der CIN assoziiert war (49). Eine weitere Studie hat die Faktoren untersucht, die mit einem Verbleib der CIN bzw. mit dem Auftreten eines Rezidivs assoziiert sind (72). Hier ist der einzig

signifikante Zusammenhang zwischen dem endozervikal involvierten Resektionsrand und dem Schweregrad der CIN mit dem Auftreten eines Residuum/Rezidiv festgestellt worden (72).

Zwei weitere Studien haben sich speziell mit dem endozervikalen Befall der Resektionsränder beschäftigt.

So kamen Kietpeerakool et al. zu dem Fazit, dass nur die ausgiebige Beteiligung endozervikaler Zellen in der Absetzungsebene (3-4 Quadranten) ein signifikant höheres Risiko für ein Rezidiv darstellt. Diese Frauen haben ein 14-fach erhöhtes Risiko für einen Verbleib der CIN (52). Siriaree et al. zeigten, dass knapp 50 % der Patientinnen mit endozervikalem Randbefall verbliebene Dysplasien in der Reoperation aufwiesen. In 7 % der Fälle wurde darüber hinaus ein bisweilen nicht diagnostiziertes Plattenepithelkarzinom identifiziert (53).

Reich et al. stellten heraus, dass die meisten Residuen/Rezidive auftraten, wenn beide Resektionsränder (52 %) betroffen waren. Beim alleinigen ektozervikalen Befall traten bei 17 % Residuen/Rezidive auf, beim endozervikalen Befall 21 % (73).

Zusammenfassend überwiegen in den zitierten Studien wie auch in der vorliegenden Studie die Rezidive nach endozervikalem Befall der Resektionsränder. Dieser Sachverhalt wird in den Nachsorgeempfehlungen in 5.5 berücksichtigt.

#### 5.4.3 HPV-Eradikation bzw. Persistenz nach non-in-sano und in-sano Konisation

Um evaluieren zu können, inwieweit der HPV-Test ein geeignetes Instrument ist, eine verbliebene CIN bzw. ein Rezidiv zu erkennen, wurde in dieser Studie das HPV-Testergebnis vor und nach der Konisation miteinander verglichen. 63 % der Patientinnen waren vor dem operativen Eingriff HR-HPV positiv, 6 % hatten ein negatives Testergebnis und in 31 % war der HPV-Status unbekannt. Von den 108 Frauen mit einer HR-HPV-Infektion waren postoperativ 74 HPV negativ (69 %). Neun der 108 positiv getesteten Patientinnen (8 %) blieben HPV positiv, sechs mit non-in-sano Konisation und drei mit in-sano Konisation. Bei 25 von 108 (23 %) Frauen erfolgte postoperativ kein HPV-Test.

Dass die meisten Frauen mit einer höhergradigen CIN HR-HPV positiv sind, belegen zahlreiche Studien (4, 53, 74, 75). In der Untersuchung von Baloglu et al. waren nach der Konisation 30 % der Patientinnen mit präoperativer HR-HPV-Infektion weiterhin positiv (76). Bei Kocken et al. hatten nach 6 Monaten 21 % einen positiven HPV-Test (68). Verglichen mit den vorliegenden Daten sind die HPV-Persistenzraten in der

Literatur mehr als doppelt so hoch. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sowohl prä- als auch postoperativ bei bis zu 31 % der Patientinnen kein HPV-Testergebnis vorlag, sodass hier keine Aussagen über eine etwaige HPV-Persistenz getroffen werden können.

Die Tatsache, dass in den meisten Fällen sowohl in der Literatur als auch in diesem Kollektiv eine HPV-Eradikation gelungen ist, zeigt, dass die Konisation ein kausales Therapieverfahren darstellt.

Bezüglich des Rezidivverhaltens und der Anwesenheit von HPV sind sich die Studien weitestgehend einig. So waren bei Kocken et al. 72 von 79 Patientinnen mit Rezidiv/Residuum HPV positiv (68). In einer Untersuchung von Verguts et al. waren postoperativ 21 Patientinnen HPV positiv und 51 HPV negativ. Sechs Patientinnen mit einer persistierenden HPV-Infektion bekamen ein Rezidiv, während alle Frauen mit negativen HPV-Testergebnis rezidivfrei blieben (41). In der Studie von Alonso et al. wurde nach sechs Monaten bei 26 von 47 (55,3 %) der Patientinnen mit positiven HPV-Testergebnis ein Rezidiv festgestellt (77).

Die vorliegenden Daten zeigen lediglich in 7 % der Fälle ein positives HPV-Testergebnis nach der Konisation. Von den sechs Patientinnen mit non-in-sano Konisation und persistierender HPV-Infektion hatte eine Frau eine verbliebene CIN III und eine weitere einen rezidivierenden Pap IIID. Alle drei Patientinnen mit in-sano Konisation und HPV-Positivität blieben im untersuchten Zeitraum rezidivfrei.

In der vorliegenden Untersuchung wurden postoperativ insgesamt in 10 von 172 Fällen verbliebene oder rekurrende Dysplasien diagnostiziert. Hierbei erfolgte bei sechs von acht Residuen/Rezidiven der Fallgruppe kein HPV-Test. In den anderen zwei Fällen lag ein positives HR-HPV-Testergebnis vor. In der Kontrollgruppe (2 Rezidive) war der HPV-Test im Fall der CIN I positiv und im Fall des ACIS negativ. Aufgrund der geringen Fallzahl der Rezidive und der nicht durchgeführten HPV-Tests kann hier nur ein Trend zur HR-HPV-Persistenz bei dem Auftreten von Dysplasien in der Nachsorge festgestellt werden.

Die Beobachtungen von Elfgrén et al., dass non-in-sano Konisationen mit einer persistenten HPV-Infektion von 69 % der Fälle einhergeht, konnte daher nicht bestätigt werden (75).

Das Fazit ist, dass ein positiver HPV-Test eng mit dem Vorhandensein einer CIN zusammenhängt. Daher ist es nach Ansicht der Verfasserin sinnvoll, sowohl prä- als auch postoperativ einen HPV-Test durchzuführen, um den Therapieerfolg

(= Eradikation des HPV) evaluieren zu können. Hierauf wird in Punkt 5.5 ausführlicher eingegangen.

#### 5.4.4 Schwangerschaft

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Konisation das Risiko von Frühgeburten steigert (78-82). Ørtoft et al. stellten bei Frauen nach stattgehabter Konisation ein fünffach erhöhtes Risiko einer extremen Frühgeburt (< 28+0) fest. Sind die Patientinnen bereits zweimal konisiert worden, stieg das Risiko gegenüber Frauen, die sich keiner Konisation unterzogen hatten, um das Zehnfache (79). Für die Geburt < 37+0 war das Risiko nach einer Konisation etwa dreifach erhöht; nach Rekonisation ebenfalls etwa zehnfach (79). Darüber hinaus wurde ein 2,8-fach erhöhtes Risiko für perinatale Mortalität bei einer Geburt < 28+0 festgestellt (79). Auch Shanbag et al. haben ein signifikant höheres Risiko einer Frühgeburt von Frauen nach einer CIN III-Behandlung mittels LEEP im Vergleich zu Frauen ohne CIN bestätigt, wobei das Risiko nach der CIN-Behandlung bei 11 % und ohne Behandlung bei 6 % lag (80). Eine skandinavische Studie beobachtete ein dreifach erhöhtes Frühgeburtsrisiko für Frauen mit einer stattgehabten Konisation und eine fünffach erhöhte Wahrscheinlichkeit für Frauen mit bereits zwei oder mehr CIN-Behandlungen (81). Hierbei gab es keine Assoziation mit dem Alter und der Parität der Gebärenden. Allerdings konnte gezeigt werden, dass das Frühgeburtsrisiko insbesondere für die Frauen erhöht war, die zuvor noch keine Frühgeburt hatten (81). Albrechtsen et al. kamen auf ein relatives Risiko von 4,0 für einen späten Abort bei Frauen nach einer CIN-Behandlung gegenüber Frauen ohne Konisation (82). Wie auch bei Ørtoft et al. zeigte sich hier die höchste Signifikanz eines erhöhten Frühgeburtsrisikos < 28+0 SSW (82).

Noehr et al. untersuchten die Korrelation von Konustiefe und postoperativen Frühgeburten. Die Ergebnisse zeigten ein umso höheres Frühgeburtsrisiko, je tiefer und größer der Gewebekonus war, wobei das Risiko um 6 % für jeden einzelnen Millimeter stieg (78). Weiterhin wurde eruiert, inwieweit der Schweregrad der CIN und die Zeitspanne zwischen Konisation und Schwangerschaft mit dem Frühgeburtsrisiko korreliert. Diese Parameter zeigten jedoch keine Assoziation mit dem Zeitpunkt der Geburt (78).

In der vorliegenden Studie wurden ebenfalls Daten bezüglich postoperativer Schwangerschaft, Schwangerschaftskomplikationen und dem Geburtstermin erhoben. Es wurde untersucht, inwieweit die Konustiefe mit einer erlebten Frühgeburt korreliert

und, ob die Frauen mit einer Frühgeburt ggf. mehr als eine Konisation hatten. 33 von 172 Patientinnen (19 %) wurden nach der LEEP schwanger. Davon hatten 10 Frauen Komplikationen in der Schwangerschaft (vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Zervixreifung).

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Konustiefe mit einem Durchschnitt von 8.5 mm (3-17 mm) und dem Auftreten von Komplikationen ( $p=0.320$  im T-Test).

Da von den neun rekonisierten Patientinnen postoperativ nur zwei schwanger wurden, konnte hier aufgrund der geringen Fallzahl kein Zusammenhang festgestellt werden.

Von den 33 Frauen hatten 13 % eine Frühgeburt, was in etwa mit der Literatur übereinstimmt, die die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt nach einer Konisation mit 11- 17 % beziffert (80, 82).

Vergleicht man die vorzeitige Entbindung mit der Konustiefe, so liegt diese nicht über dem Mittel aller Konisierten mit 9 mm. In diesem Punkt konnten die Ergebnisse von Noehr et al. nicht bestätigt werden (78). Letzteres ist mit der geringen Fallzahl der Schwangerschaften nach der Konisation zu erklären.

Aufgrund der Tatsache, dass der Gipfel der CIN-Diagnose bei Frauen im gebärfähigen Alter liegt, ist die Indikation für eine invasive Therapie zurückhaltend zu stellen. Oben erwähnte Autoren raten aufgrund der eindeutig nachgewiesenen Risikosteigerung, eine Frühgeburt zu erleiden, tendenziell zu einem eher abwartendem Verhalten („wait and see“) bei einer höhergradigen CIN. Falls die Indikation zur Konisation besteht, sollte der Konus zwar entsprechend der Transformationszone (T1=flach; T2=tiefer; T3=noch tiefer), jedoch so flach wie möglich sein (78-82).

Diese Empfehlungen kollidieren mit dem Ziel, die CIN in-sano zu entfernen und führen daher in manchen Fällen zu einer non-in-sano Resektion. Folge der non-in-sano Konisation ist oftmals eine voreilige Rekonisation, die zu vermeidbaren Risikosteigerungen einer Frühgeburt führen.

Nicht zuletzt aus diesem Grund wurde in dieser Studie untersucht, inwieweit ein konservatives gegenüber dem operativen Vorgehen bei non-in-sano Konisation vertretbar oder sogar überlegen ist.

Zusammenfassend ist der Zusammenhang zwischen der Frühgeburtlichkeit und einer stattgehabten Konisation eindeutig geklärt (78-82).

Auch in unserer Studie fand sich eine Frühgeburtsrate von 18 %. Zudem traten in 30 % der Schwangerschaften Komplikationen wie z.B. vorzeitige Wehen, ein vorzeitiger Blasensprung oder eine vorzeitige Zervixreifung auf.

### **5.5 Vergleich von bisherigen Nachsorgeleitlinien und unseren Empfehlungen unter Einbeziehung dieser Studie und der Literatur**

Nach Vergleich der Nachsorgeergebnisse der non-in-sano und in-sano konisierten Patientinnen mit anderen Studien, wird im Folgenden ein Konzept für die Nachsorge der Patientinnen mit non-in-sano Konisation erstellt.

International gibt es keinen Konsens über die Nachsorge nach einer CIN-Behandlung (83, 84). Kocken et al. ermittelten in ihrer prospektiven Langzeitstudie ein Fünfjahresrisiko für die Entwicklung einer CIN III oder eines invasiven Karzinoms von 8,6 % nach Konisation und ein 10-Jahres-Risiko von 9,2 % (68). Die Studie hat jedoch nicht zwischen in-sano und non-in-sano Resektionen unterschieden, sodass bezüglich unterschiedlicher Rezidivraten und folgend unterschiedlicher Nachsorgestrategien keine Aussage getroffen werden kann. Zahlreiche Studien zeigten, dass die meisten Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Konisation auftreten, was mit den vorliegenden Ergebnissen vereinbar ist (85-87). Die meisten Rezidive (90 %) in dem untersuchten Kollektiv traten innerhalb des ersten Jahres nach der Primärkonisation auf.

Die aktuellen Leitlinien der AWMF raten von einer sofortigen Rekonisation aufgrund der niedrigen Anzahl an Residuen nach einer non-in-sano Konisation ab (2). Die meisten Studien stimmen hiermit überein. So zeigten Ørbo et al. keine Assoziation zwischen der Beschaffenheit des Resektionsrandes und einem Rezidivaufreten und empfehlen daher, speziell bei jungen Frauen, zurückhaltend mit einer sofortigen Reoperation umzugehen (45). Ebenso unterstützen Lapaquette et al. die konservative Nachsorge nach non-in-sano Konisation, um unnötige Rekonisationen oder Hysterektomien zu vermeiden. Patientinnen mit einer CIN III in der *endozervikalen* Absetzungsebene bedürfen einer besonders engmaschigen Kontrolle (17).

Eine thailändische Studie, die das Management nach endozervikal non-in-sano erfolgter Konisation untersucht hat, kommt hingegen zu dem Fazit, dass Frauen mit einer HSIL in der endozervikalen Absetzungsebene einer weiteren Exzision zur Evaluation bedürfen (53).

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie unter Einbeziehung der Literatur wird eine sofortige Rekonisation oder gar einer Hysterektomie aufgrund der geringen Anzahl an Residuen/Rezidiven nach non-in-sano Konisationen generell vom Verfasser für nicht indiziert gehalten. Ausnahmen können individuell diskutiert werden. So kann bei Frauen höheren Alters mit abgeschlossener Familienplanung und endozervikaler CIN III in der

Absetzungsebene aufgrund der schlechteren konservativen Nachsorgemöglichkeiten bei endozervikaler Lage der Dysplasie im Einzelfall eine sofortige Rekonisation bzw. Hysterektomie erwogen werden. Des Weiteren haben ältere Frauen eine wesentlich niedrigere Rückbildungstendenz der präkanzerösen Veränderungen (50-80 %) als jüngere Frauen (>90 %) (88), sodass hier gerade bei endozervikaler non-in-sano Konisation die Indikation zur Rekonisation aus oben genannten Gründen großzügiger gestellt werden sollte.

Die American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) empfiehlt bei endozervikaler non-in-sano Konisation die unmittelbare Rekonisation (89). Wenn diese nicht zu realisieren ist, ist auch eine Hysterektomie zu akzeptieren (89). Diese Vorgehensweise wird durch keine deutsche Leitlinie gestützt und ist nach Auffassung der Verfasserin nur in den oben genannten individuell zu diskutierenden Ausnahmen indiziert.

Darüber hinaus spielt die Einschätzung der Compliance der Patientin für ein konservatives Follow-up eine entscheidende Rolle. Eijsink et al. haben in ihrer prospektiven Studie Patientinnen sechs, 12 und 24 Monate nach durchgeführter Konisation mittels Pap-Abstrich kontrolliert und die Compliance untersucht. Hierbei sank letztere von 86,2 % beim ersten Nachsorgetermin auf 64,8 % beim zweiten und auf 51,2 % beim dritten Nachsorgetermin (54). Die vorliegende Studie hatte einen lost to follow-up von 61 (41,5 %) Paaren, wobei nicht nachvollziehbar ist, ob dies auf mangelnde Compliance, einen Wechsel des Arztes oder auf einen Wohnortwechsel zurückzuführen ist.

In welchen Abständen welche Nachsorgeuntersuchungen stattfinden sollten und welche Konsequenz die jeweiligen Ergebnisse haben, ist dem von der Verfasserin vorgeschlagenen Nachsorgeprogramm zu entnehmen (Abb.13).

Die Kombination aus der Entnahme eines Pap-Abstriches und der Durchführung eines HPV-Tests hat bei positiven Ergebnissen eine ähnliche Sensitivität eine CIN II/III zu diagnostizieren wie jeder Test für sich (90). Die Spezifität und der positive prädiktive Wert sind hingegen signifikant höher, wenn die Tests kombiniert werden als bei einzeln durchgeführten Tests (90).

Die Sensitivität und Spezifität des Pap-Abstriches betragen in der Studie von Aerssens et al. 75 % und 70,5 % (91). Wurde der Pap-Abstrich mit dem HPV-Test kombiniert,



konnte eine 84,6 %ige Sensitivität erreicht werden. Die Spezifität betrug in der Kombination der beiden Testverfahren 65 % (91).

Dass der HPV-Test sechs Monate nach der Konisation einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert hat, ist in zahlreichen Studien belegt (63, 67, 68). Auch in dieser Studie waren die Patientinnen mit Residuum bzw. Rezidiv bei vorliegendem HPV-Test HR-HPV positiv. Es trat kein Rezidiv im Zusammenhang mit einem negativen HPV-Test auf. Kocken et al. konnten zeigen, dass das Fünfjahresrisiko einer erneuten CIN III oder eines Karzinoms bei einem unauffälligen Pap-Abstrich und einem negativen HPV-Test sechs, 12 und 24 Monate nach der Konisation bei 0 % lag (68).

Paraskevaidis et al. kamen zu dem Ergebnis, dass durch den HPV-Test früher Rezidive aufgedeckt werden können, dass aber der Pap-Abstrich und die Kolposkopie weiterhin wichtige diagnostische Mittel sind, um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse verifizieren zu können (51).

Kyrgiou et al. stellten unter anderem die Indikation einer Kolposkopie zur postoperativen Überwachung um ein Therapieversagen oder Rezidive erkennen zu können (39).

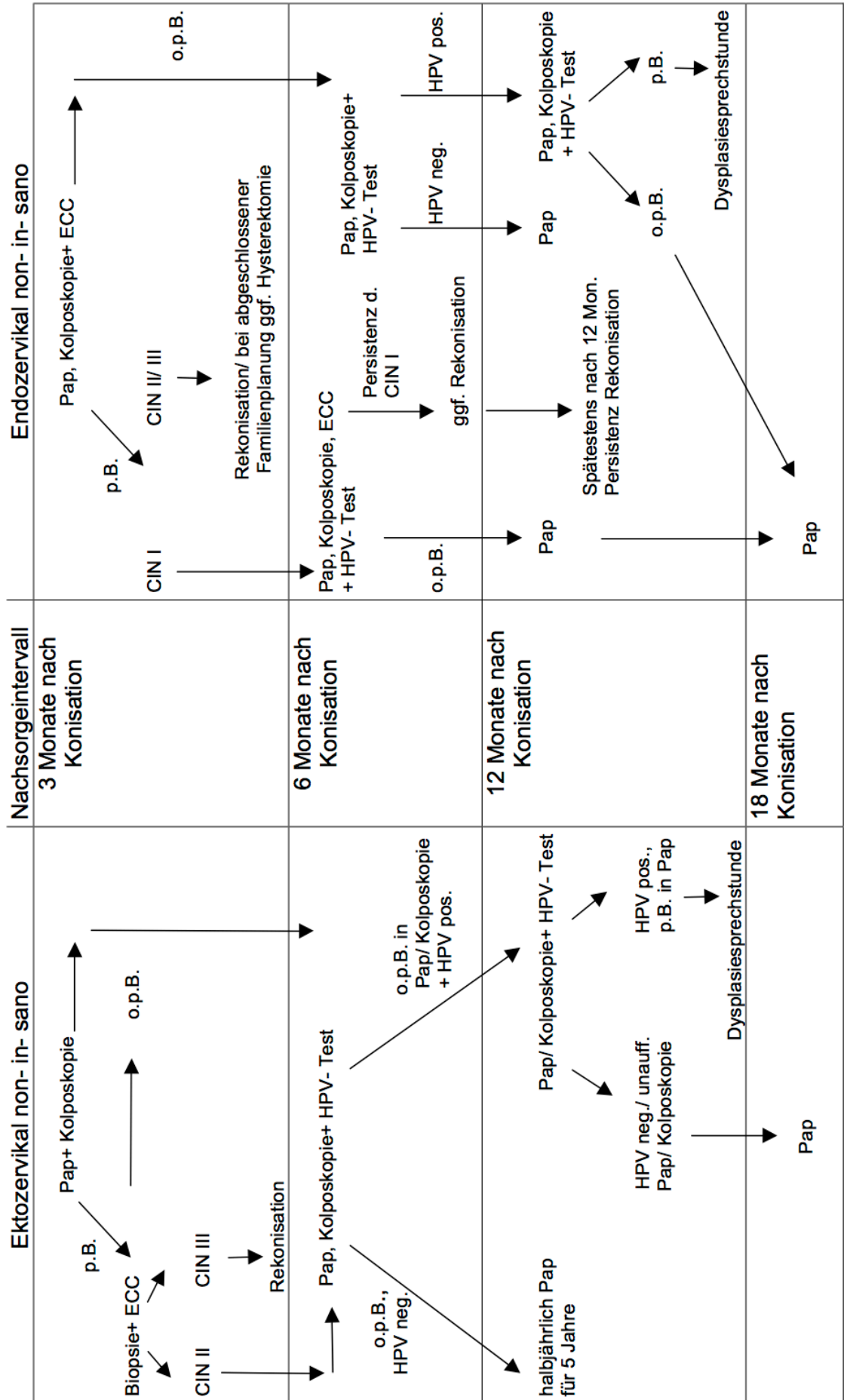
Aus diesen Gründen wird zur Durchführung eines HPV-Tests sechs und 12 Monate nach der Konisation verbunden mit einem Pap-Abstrich und einer Kolposkopie geraten (Abb. 13).

Jakus et al. empfehlen, dass die erste Nachsorge bei Patientinnen mit ektozervikaler non-in-sano Konisation einen zytologischen Abstrich und eine Kolposkopie umfassen sollte, während bei einer endozervikalen non-in-sano Konisation zusätzlich eine ECC durchgeführt werden sollte (47).

Diese Empfehlungen werden ebenfalls von der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie ausgesprochen (34). Auch dieser Studie nach wurden sie als sinnvolle Diagnostik erachtet, da besonders endozervikal verbliebene Dysplasien - vor allem bei einer T2-3-Zone - kolposkopisch übersehen werden können und die Zytologie bei nicht sachgerechter Probegewinnung falsch negativ sein kann.

Im Folgenden ist die Zusammenfassung der Nachsorgeempfehlungen nach in-sano und non-in-sano Konisation in der eigens erstellten Abbildung 13 dargestellt.

**Abb. 13:** Nachsorge nach non-in-sano Konisation: Vorschlag eines Protokolls



## 6 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACIS	Adenocarcinoma in situ
AG-CPC	Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie
ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
ASC-H	Atypical Squamous Cells-cannot exclude HSIL
AWMF	Arbeitsgemeinsaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
CIN (I,II,III)	Zervikale intraepitheliale Neoplasie (Grad I-III)
ECC	Endozervikale Kürettage
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HPV	Humanes Papillomavirus
HR-HPV	High-Risk HPV
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion
Ident.-Nr.	Identifikationsnummer
i.s.	in-sano
LEEP	Loop Electrosurgical Excisional Procedure
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion
neg.	negativ
n.i.s.	non-in-sano
o.p.B.	ohne pathologischen Befund
Pap	Papanicolaou (Abstrich)
Pat.	Patient(en)
p.B.	pathologischer Befund
PE	Probeentnahme
pos.	positiv
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
STIKO	Ständige Impfkommission
T 1-3	Transformationszone 1-3
Tab.	Tabelle
vgl.	vergleiche

## **7 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Transformationszone im Übergang zwischen Endo- und Ektozervix

Abbildung 2: Schematische Darstellung der LSIL und HSIL

Abbildung 3: Schema: Vorgehen nach Diagnostik einer CIN

Abbildung 4: Altersverteilung im Vergleich Fallgruppe und Kontrollgruppe

Abbildung 5: Geburtenanamnese bis zum Zeitpunkt der Konisation

Abbildung 6: Histologie Konus

Abbildung 7: Zusammenhang: Erneuter Eingriff in Abhängigkeit vom  
Resektionsrand

Abbildung 8: Zusammenhang: Residuum/Rezidiv in Abhängigkeit vom  
Resektionsrand

Abbildung 9: Aktueller zytologischer Befund

Abbildung 10: High-risk HPV-Eradikation nach Konisation

Abbildung 11: Postoperativer high-risk HPV-Status in der Fallgruppe (non-in-sano)

Abbildung 12: Postoperativer high-risk HPV-Status in der Kontrollgruppe (in-sano)

Abbildung 13: Nachsorge bei non-in-sano Konisationen: Vorschlag eines Protokolls

## **8 Tabellenverzeichnis**

- Tabelle 1: Vergleich der verschiedenen Nomenklaturen
- Tabelle 2: Remission, Persistenz und Progression von LSIL bzw. HSIL
- Tabelle 3: High-risk HPV-Infektion vor Konisation
- Tabelle 4: Präoperativer Befund nach PE bzw. Zytologie
- Tabelle 5: Histologischer Befund des Konus
- Tabelle 6: Übereinstimmung präoperativer Befund und Histologie des Konus
- Tabelle 7: Ektozervikaler Resektionsrand
- Tabelle 8: Endozervikaler Resektionsrand
- Tabelle 9: Konustiefe
- Tabelle 10: Verlauf der Patientinnen mit erneuter Diagnostik (PE, ECC, Abrasio)
- Tabelle 11: Verlauf der Patientinnen mit Rekonisation
- Tabelle 12: Verlauf der Patientinnen mit Hysterektomie
- Tabelle 13: Zusammenfassung der histologischen Ergebnisse nach erneutem Eingriff
- Tabelle 14: Zusammenhang: Erneuter Eingriff in Abhängigkeit vom Resektionsrand
- Tabelle 15: Zusammenhang zwischen Auftreten eines Residuums/Rezidivs und dem Resektionsrand
- Tabelle 16: Postoperativer letzter zytologische Befund
- Tabelle 17: Postoperativer HPV- Status
- Tabelle 18: Postoperative Schwangerschaft ja/nein
- Tabelle 19: Komplikationen während der Schwangerschaft nach stattgehabter Konisation
- Tabelle 20: Schwangerschaftswoche bei Entbindung

## 9 Literaturverzeichnis

1. Munk AC, Kruse AJ, Van Diermen B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 lesions can regress. *APMIS* 2007; 115: 1409–14.
2. 2k - Leitlinie Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Stand 01.2008 (Accessed September 2011, at [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-033l\\_S2k\\_Zervixkarzinom-ung.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033l_S2k_Zervixkarzinom-ung.pdf)).
3. Beckmann MW, Mehlhorn G, Thiel F, Freuel Ch, Fasching PA, Ackermann S. Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom. *Dtsch Arztebl* 102, 2005, A- 979 (Accessed September 2011, at <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=46160>).
4. Schneider A, Dürst M, Klug SJ, Kaufmann A, Jochmus I, Gissmann L. Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Onkologe* 2001; 7: 814-826.
5. Fischer U, Raptis G, Geßner W, Roschlau U, Dressel K. Epidemiologie und formale Pathogenese des Zervixkarzinoms. *Zentralbl Gynakol* 2001; 123:198-205.
6. Engel J, Schubert-Fritschle G. 2004. Epidemiologie des Zervixkarzinoms. In: Hillemanns P, Höß C, Kürzl R. Hrsg. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Zervixkarzinom. Dritte Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwert Verlag, 1-14.
7. Klug B, Blettner M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Stand der Dinge und Zukunftsperspektiven. *Dtsch Arztebl* 2003; 100(3): A-132. (Accessed September 2011, by <http://www.aerzteblatt.de/archiv/35199>).
8. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Hrsg: Pathologie. 3. Auflage. Urban &Fischer. 2004 S.929-935.

9. Riede UN, Werner M, Schaefer HE, Hrsg: Allgemeine und spezielle Pathologie. 5. Auflage. Thieme 2004 S.888-891.
10. Torhorst J, Freudenberg N. Cervix uteri. In: Allgemeine und spezielle Pathologie von U.-N. Riede und H.-E. Schaefer. 4. Auflage. Thieme 1999 S.872-879.
11. Horn LC, Klostermann K. Präkanzerosen der Cervix uteri. Morphologie und Molekularpathologie. Pathologie 2011; 32 Suppl 2:242-54.
12. Lellé RJ, Küppers V. Kolposkopie in der Praxis. Springer 2008.
13. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Pathologie. Urban und Fischer. 4. Auflage. 2008. S.956- 960.
14. Coleman DV, Domagala W. The concept of cervical cancer as a multi-stage disease. (Accessed September 2011, by <http://www.eurocytology.eu/static/eurocytology/ENG/cervical/LP1ContentCcontD.html>).
15. Deutsche Krebsgesellschaft. Pap-Test: Klassifikation nach Papanicolaou. 2011 (Accessed September 2011, by [http://www.krebsgesellschaft.de/re\\_pap\\_test,13315.html](http://www.krebsgesellschaft.de/re_pap_test,13315.html)).
16. Andrew G, Östör MD. Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Critical Review. International Journal of Gynecological Pathology 1993; 12: 186- 192.
17. Lapaquette TK, Dinh TV, Hannigan EV, Doherty MG, Yandell RB, Buchanan VS. Management of Patients With Positive Margins After Cervical Conisation. Obstetrics & Gynecology 1993; 82(3):440-3.
18. Lillo FB. Human papillomavirus infection and its role in the genesis of dysplastic and neoplastic lesions of the squamous epithelia. New Microbiol. 2005 ;28(2):111-8.
19. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189: 12-19.

20. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: Review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 543–553.
21. Harald zur Hausen and Ethel- Michele Villiers. Human Papillomaviruses. *Annual Review of Microbiology* 1994. 48;427-47.
22. Alam S, Conway MJ, Chen HS, Meyers C. Cigarette Smoke Carcinogen Benzo(a)pyrene Enhances Human Papillomavirus Synthesis. *J Virol* 2008; 82(2):1053-8.
23. Petry KU, Bode U, Kühnle H, Niesert ST. Neoplasien der Cervix uteri nach Organtransplantation: Humane Papillomviren und Immunsuppression als Kofaktoren. *Archives of Gynecology and Obstetrics* (1993); 254 (1-4): 1015-1016.
24. Longatto-Filho A, Hammes LS, Sarian LO et al. Hormonal contraceptives and the length of their use are not independent risk factors for high-risk HPV infections or high-grade CIN. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(2):93-103.
25. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 2002; 89(2):191-9.
26. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-527.
27. Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005; 166: 277-297.
28. Klug SJ, Hukelmann M, Hollwitz B, et al. Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany. *J Med Virol* 2007; 79: 616-625.
29. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl. J Med.* 2006; 354(25): 2645- 54.



30. Schmidt D. Der Biomarker p16/Ki- 67 in der Zervixkarzinom-Früherkennung. *Frauenarzt* 2011; 52(8): 792- 794.
31. RKI. Impfung gegen HPV - aktuelle Bewertung der STIKO. *Epidemiologisches Bulletin* 2009; 32: 319- 338 (Accessed September 2011, by [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/32\\_09.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/32_09.pdf?__blob=publicationFile)).
32. The FUTURE II Study Group: Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356 (19): 1915–1927.
33. Paavonen J, Naud P, Salmeron J et al.: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccines 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.
34. Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie& Kolposkopie. Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie bei Erkrankungen des unteren Genitaltraktes der Frau. 2008 (Accessed September 2011, by <http://www.ag-cpc.de/media/empfehlungen.pdf>).
35. Davey E, d'Assuncao J, Irwig L et al. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ* 2007;335:31-5.
36. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papilloma virus DNA testing for cervical screening. *BMJ* 2003;326:733–40.
37. Girardi F, Tirri BF, Küppers V, Menton M, Quaas J, Reich O. Neue kolposkopische IFCPC-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011). *Frauenarzt* 2012; 53 (11): 1064- 1066.

38. Kühn W. Die Kolposkopie-Empfehlungen der AG Zervixpathologie und Kolposkopie. *Frauenarzt* 2010; 51 (5): 434- 440.
39. Kyrgiou M, Shafi MI. Colposcopy and cervical intra-epithelial neoplasia. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 2010. Review.
40. Lellé RJ, Rehmsmeier C, Regidor M et al. HPV-Test nicht sinnvoll bei zytologischem Dysplasieverdacht. Korrelation von Zervixzytologie, Histologie und HPV-Status. *Frauenarzt* 2007; 48 (4): 356-359.
41. Verguts J, Bronselaer B, Donders G et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG* 2006;113:1303–1307.
42. Bornstein J, Schwartz J, Perri A, Harroch J, Zarfati D. Tools for Post LEEP Surveillance. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2004;59 (9): 663-668.
43. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489-498.
44. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 908-914.
45. ØrboT, Arnesen M, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecol Oncol*. 2004; 93(2):479-83.
46. Narducci F, Occelli B, Boman F, Vinatier D, Leroy JL. Positive Margins after Conization and Risk of Persistent Lesion. *Gynecol Oncol*. 2000; 76(3):311-4.

47. Jakus S, Edmonds P, Dunton C, King SA. Margin status and excision of cervical intraepithelial neoplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2000; 55(8):520-7.
48. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 985–93.
49. Paterson-Brown S, Chappatte OA, Clark SK, et al. The significance of cone biopsy resection margins. *Gynecol Oncol.* 1992; 46(2):182-5.
50. Jeong NH, Lee NW, Kim HJ, Kim T, Lee KW. High-risk human papillomavirus testing for monitoring patients treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35(4):706-11.
51. Paraskevidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 205–11.
52. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: is there any predictor for residual disease? *J Obstet Gynaecol Res.* 2007; 33(5):660-4.
53. Song SH, Lee JK, Oh MJ, et al. Persistent HPV infection after conization in patients with negative margins. *Gynecol Oncol.* 2006; 101(3):418-22.
54. Eijsink JJ, de Bock GH, Kuiper JL, et al. Routine follow-up intervals in patients with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and free excision margins can safely be increased in the first two years after Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ). *Gynecol Oncol.* 2009; 113(3):348-51.
55. Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D (Hrsg.): *Gynäkologische Onkologie Diagnostik, Therapie und Nachsorge - auf der Basis der AGO-Leitlinien.* 7. Auflage Schattauer 2002.

56. Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286(6):1549-54.
57. Kietpeerakool C, Buttura R, Srisomboon J. An audit of standards of the 'see and treat' approach in women with a high-grade squamous intraepithelial lesion on Pap smears. *J Obstet Gynaecol*. 2009; 29(5):430-3.
58. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol*. 2009 Jan;113(1):18-25.
59. Trimble CL, Piantadosi S, Gravitt P, et al. Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11:4717–23.
60. Sankasem A, Thavaramara T, Manusirivithaya S, Tangjitgamol S. Tumor Persistence in High Grade Squamous Intraepithelial Lesion Patients with Positive Surgical Margin Post Loop Electrosurgical Excision Procedure. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 (7): 934-40.
61. Frauchiger WL, De Frias DV, Cajulis RS, Yu GH. The immediate postconization endocervical smear: evaluation of its utility in the detection of residual dysplasia. *Acta Cytol*. 1998; 42(5):1139-43.
62. Paraskevaidis E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Fotiou S, Kitchener HC. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. *Obstet Gynecol*. 2000 Jun;95(6 Pt 1):828-31.
63. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 543–53.

64. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 721–28.
65. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006; 118: 2048–55.
66. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 908–14.
67. Prato B, Ghelardi A, Gadducci A, et al. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 90–94.
68. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 441–50.
69. Vedel P, Jakobsen H, Kryger-Baggesen N, Rank F, Bostofte E. Five-year follow up of patients with cervical intra-epithelial neoplasia in the cone margins after conization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993; 50(1):71-6.
70. Tyler LN, Andrews N, Parrish RS, Hazlett LJ, Korourian S. Significance of margin and extent of dysplasia in loop electrosurgery excision procedure biopsies performed for high-grade squamous intraepithelial lesion in predicting persistent disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Apr; 131(4):622-4.
71. Costa S, De Nuzzo M, Infante FE, et al. Disease persistence in patients with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrosurgical conization. *Gynecol Oncol.* 2002; 85(1):119-24.

72. Ramchandani SM, Houck KL, Hernandez E, Gaughan JP. Predicting persistent/recurrent disease in the cervix after excisional biopsy. *MedGenMed*. 2007, 30;9(2):24.
73. Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol*. 2002;99(2):193-6.
74. Jain S, Tseng CJ, Horng SG, Soong YK, Pao CC. Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 2001; 82:177-180.
75. Elfgren K, Jacobs M, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2002; 100:965-971.
76. Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 282(1):69-73.
77. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol*. 2006; 103(2):631-6.
78. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of Cervical Cone Removed by Loop Electrosurgical Excision Procedure and Subsequent Risk of Spontaneous Preterm Delivery. *Obstet Gynecol* 2009;114:1232–8.
79. Ortoft G, Henriksen T, Hansen E, Petersen L. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG* 2010;117:258–267.

80. Shanbhag S, Clark H, Timmaraju V, Bhattacharya S, Cruickshank M. Pregnancy Outcome After Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* 2009;114:727–35.
81. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Loop Electrosurgical Excision Procedure and the Risk for Preterm Birth. *Obstet Gynecol* 2009;114:504–10.
82. Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, Irgens LM, Iversen OE. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ*. 2008 Sep 18;337:a1343.
83. Paraskevoidis E, Arbyn M, Sotiriadis A et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN : a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 205-11.
84. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 516–23.
85. Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2008; 115: 1001–07.
86. Bais AG, Eijkemans MJ, Rebolj M, et al. Post-treatment CIN: randomised clinical trial using hrHPV testing for prediction of residual/recurrent disease. *Int J Cancer* 2009; 124: 889–95.
87. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001; 84: 796–801.
88. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102(5A (May 5)):3–8.

89. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS et al. and American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J ObstetGynecol* 2003;189: 295–304.
90. Sarian LO, Derchain SF, Andrade LA, Tambascia J, Morais SS, Syrjänen KJ. HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2004; 94(1):181-6.
91. Aerssens A, Claeys P, Beerens E et al. Prediction of recurrent disease by cytology and HPV testing after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cytopathology*.2009;20(1):27-35.



## **10 Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Jana Katharina Schmidt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Nachsorge und Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie bei non-in-sano Konisation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **11 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **12 Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Schneider für die freundliche Überlassung dieses Themas. Frau PD Dr. Mangler danke ich für die unkomplizierte Übernahme meiner Arbeit nach Emeritierung von Herrn Prof. Schneider.

Für die Betreuung und die Hilfe bei der Erstellung des Fragebogens danke ich Frau Dr. von Tucher. Für die weitere Betreuung danke ich Frau Dr. Lanowska, mit deren Hilfe ich die Arbeit zügig fertig stellen konnte.

Weiterer Dank gilt Frau Thurow für die Hilfestellung beim Versenden der Fragebögen an die Patientinnen.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei Frau Dr. Grittner für die gute statistische Beratung.

Schließlich danke ich meinen Eltern und meinem Freund Christoffer für die emotionale Unterstützung und die umfangreichen Korrekturen.