

Aus dem
Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

Inaugural-Dissertation

**Vergleich der Behandlungsindikatoren und des
Behandlungsergebnisses einer universitären
Dysplasieeinheit – eine retrospektive monozentrische
Datenerhebung**

**zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Hanczuk, Tatjana Marina geb. Raff

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatterin: Privatdozentin Dr. M. Henes

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Amend

Tag der Disputation: 01.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Entstehung des Zervixkarzinoms	1
1.2.1 Anatomie.....	1
1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.2.3 Vorstufen des Zervixkarzinoms.....	3
1.2.4 Histologie des Zervixkarzinoms	5
1.3 Prävention.....	5
1.4 Früherkennung.....	5
1.4.1 PAP-Abstrich.....	6
1.4.2 HPV-Test	10
1.4.3 Kolposkopie	10
1.5 Therapie.....	14
1.5.1 Exzision	14
1.5.2 Hysterektomie, Trachelektomie.....	16
1.6 Zertifizierung	17
1.7 Fragestellung	18
2 Material und Methoden.....	20
2.1 Patientinnen	20
2.2 Datenerhebung	20
2.2.1 Allgemeine Patientinnendaten	20
2.2.2 Daten zur Kolposkopie.....	21

2.2.3	Daten zur Exzision	22
2.2.4	Daten zu Re-Leep-Exzision, Hysterektomie, Trachelektomie	22
2.2.5	Daten zu Kontrolluntersuchungen	23
2.3	Dateneinteilung	23
2.3.1	Zytologie	23
2.3.2	Histologie	24
2.3.3	Vergleich Biopsie und LEEP-Histologie	25
2.3.4	Kombination von Zytologie und Biopsie	25
2.4	Statistische Auswertung	25
3	Ergebnisse	27
3.1	Charakteristiken der Studienpopulation	27
3.1.1	Risikofaktoren	27
3.1.2	Zytologie	29
3.1.3	Kolposkopie	31
3.1.4	LEEP-Exzision	32
3.1.5	Re-LEEP, Hysterektomie, Trachelektomie	34
3.2	Risikofaktoren	36
3.2.1	Einfluss des Alters	38
3.3	Vergleich der Kolposkopiebefunde	40
3.3.1	Kolposkopie und Zytologie	40
3.3.2	Kolposkopie und Biopsie	41
3.3.3	Kolposkopie und T-Zone	44
3.3.4	Kolposkopie und LEEP-Histologie	45
3.3.5	Biopsie und LEEP-Histologie	48
3.3.6	Über- oder Unterdiagnose der Biopsie	49
3.3.7	CIN 2+ LEEP-Histologie bei niedriggradiger Biopsie	54

3.3.8	Übereinstimmung von Zytologie und LEEP-Histologie.....	59
3.3.9	Kombination von Zytologie und Biopsie	62
3.4	Resektionsstatus LEEP-Exzision	65
3.4.1	Kontrollen und Therapie bei R1-Resektion	67
3.5	Verlauf.....	70
3.5.1	Kolposkopie im Verlauf	70
3.5.2	LEEP-Exzision im Verlauf	73
3.5.3	Biopsie und LEEP-Histologie	77
3.5.4	Risikofaktoren im Verlauf	78
4	Diskussion.....	82
4.1	Risikofaktoren und LEEP-Histologie	82
4.2	Kolposkopie	84
4.3	Biopsie	87
4.4	Zytologie	92
4.5	Resektionsstatus.....	95
4.6	Verlauf und Zertifizierung.....	98
4.7	Schlussfolgerung.....	103
5	Zusammenfassung.....	105
6	Literatur.....	107
	Eigenanteilserklärung.....	119
	Veröffentlichungen	120
	Danksagung	121
	Anhang.....	122

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Adulte und congenitale PZG und die sich daraus ergebende T-Zone (Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature aus Kühn W., Kolposkopie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. Pathologie 2011, Heft 6, S. 498, Abb.1 (6))	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung der verschiedenen CIN und deren Progression (O'Leary JJ et al. Cervical screening: A new way forward. HRB Open Res 2018 (24)).....	4
Abbildung 3: Schemazeichnung und Bild von grober Punktierung (oben) und groben Mosaik (unten). (Bild mit freundlicher Genehmigung von Ch. Kořagk (51), Schemazeichnung angelehnt an Kühn W. Kolposkopie in Klinik und Praxis, 2011, S. 55 (50))	11
Abbildung 4: Schema zur Einteilung der LEEP-Histologie nach HSIL in der Biopsie in drei Gruppen.....	24
Abbildung 5: Balkendiagramm mit Anzahl der Zytologie-Ergebnisse ex domo (n=1567) und in domo (n=1565).....	30
Abbildung 6: Balkendiagramm mit der Anzahl der Biopsie-Ergebnisse (n=1468)	32
Abbildung 7: Boxplot mit der maximalen Ausdehnung der Läsion in mm nach LEEP-Exzision (n=1276)	33
Abbildung 8: Boxplot mit Alter bei LEEP in Jahren und dem Typ der T-Zone (n=1556).....	39
Abbildung 9: Balkendiagramm mit Zytologie in domo und dem jeweiligen Kolposkopiebefund (n=1557)	40
Abbildung 10: Balkendiagramm mit der Zytologie in domo und dem Grad des abnormen Befundes in der Kolposkopie (n=1462)	41
Abbildung 11: Anzahl der Biopsien und jeweiliger Anteil der Übereinstimmung von Biopsie und LEEP (gewertet wurde nach zwei histologischen Gruppen opB/CIN 1 und CIN 2+; n=1418)	44
Abbildung 12: Balkendiagramm mit dem Kolposkopiebefund und den Anteilen der T-Zone (n=1556)	45

Abbildung 13: Balkendiagramm mit Anzahl der Kolposkopiebefunde und der LEEP-Histologie (n=1562).....	45
Abbildung 14: Balkendiagramm mit Anzahl der abnormen Kolposkopiebefunde und der LEEP-Histologie (n=1467).....	46
Abbildung 15: Boxplot mit maximaler Ausdehnung der Läsion in der LEEP-Histologie in mm und der jeweiligen Kolposkopiebefunde (n=1251)	47
Abbildung 16: Anteil der Zytologie in domo bei Über- oder Unterdiagnose und Übereinstimmung zwischen HSIL in der Biopsie und dem histologischen Ergebnis in der LEEP-Exzision (n=1182).	52
Abbildung 17: Boxplot mit Verteilung der maximalen Ausdehnung der Dysplasie bei Über-, Unterdiagnose oder Übereinstimmung nach HSIL in der Biopsie (n=1003).....	53
Abbildung 18: Anzahl der Biopsie-Ergebnis und der Zytologie ex domo für alle CIN 2+ in der LEEP-Histologie (n=1240).....	55
Abbildung 19: Anzahl der Biopsie-Ergebnis und der Zytologie in domo für alle CIN 2+ in der LEEP-Histologie (n=1250).....	55
Abbildung 20: Aufteilung der Typen der Transformationszone für die jeweilige Biopsie bei CIN 2+ in der LEEP-Histologie (n=1245)	58
Abbildung 21: Boxplot mit Größe der CIN 2+ der LEEP-Histologie und dem Biopsie-Ergebnis (n=1099).....	58
Abbildung 22: Balkendiagramm mit ausgewählter Zytologie ex domo und Histologie der LEEP-Exzision (n=790, opB=Normalbefund)	61
Abbildung 23: Balkendiagramm mit ausgewählter Zytologie in domo und Histologie der LEEP-Exzision (n=813, opB=Normalbefund)	61
Abbildung 24: Balkendiagramm mit Verteilung der Platten- und Adenokarzinome nach LEEP und der Zytologie in domo (n=43).....	62
Abbildung 25: Anteil der R0- und R1-Resektionen der jeweiligen LEEP-Histologie (n=1465)	65
Abbildung 26: Boxplot mit der Altersverteilung für den jeweiligen R-Status der LEEP-Exzision (n=1465)	66
Abbildung 27: Boxplot mit der Verteilung der maximalen Ausdehnung der Läsion des R-Status (n=1274).....	67

Abbildung 28: Anzahl der LEEP-Exzisionen nach Jahren	70
Abbildung 29: Verlauf der Biopsie-Ergebnisse (n=1468, opB=Normalbefund) .	73
Abbildung 30: Verlauf der LEEP-Histologie (opB=Normalbefund).....	74
Abbildung 31: Anteil der R-Status im Verlauf der Jahre bei LEEP-Exzisionen mit CIN2+ (n=1362).....	76
Abbildung 32: Verlauf der Biopsie-Ergebnisse für alle Patientinnen mit CIN 2+ in der LEEP-Histologie (opB=Normalbefund) (n=1259)	78
Abbildung 33: HPV-Status im Verlauf der Jahre.....	79
Abbildung 34: Anteil der Patientinnen mit der Einnahme der Pille und keinen hormonellen Kontrazeptiva im Verlauf der Jahre (n=1305)	81
Abbildung 35: Erhebungsbogen Gynäkologische Dysplasie-Einheit, Seiten 3-6 (72).....	125
Abbildung 36: Kennzahlenbogen Dysplasie-Einheit 2019 (72).....	129
Abbildung 37: Zertifikat der Dysplasieeinheit der Universitätsfrauenklinik Tübingen	130
Abbildung 38: Kolposkopieforschungspreis der AGCPC und DGGG vom 16.09.2021	131

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die PAP-Gruppen nach München III, der histologischen Definition, der Handlungsempfehlung der AGCPC und dem Korrelat im Bethesda System (39, 40).....	6
Tabelle 2: Abklärungsdiagnostik für auffällige Befunde im Rahmen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) (43).....	9
Tabelle 3: Kolposkopische Nomenklatur der Cervix uteri nach Rio de Janeiro 2011 (53).....	12
Tabelle 4: Performance Standards der European Federation of Colposcopy (76)	18
Tabelle 5: Verteilung der Charakteristiken der Studienpopulation. Durch teilweise fehlende Angaben für einzelne Variablen ergibt sich nicht immer die volle Anzahl von 1596. Die Anzahl der jeweils fehlenden Daten für die Variablen ist in der Spalte „Fehlend“ vermerkt.	28
Tabelle 6: Zytologie der PAP Abstriche ex- und in domo.	29
Tabelle 7: Verteilung der Typen der T-Zone (n=1556)	31
Tabelle 8: Befunde der Kolposkopie nach der IFCCPC Nomenklatur (n=1562) .	31
Tabelle 9: Endgültige Histologie nach LEEP-Exzision (n=1596)	33
Tabelle 10: R-Status nach LEEP-Exzision und Ort der Randbeteiligung bei R1 (n=1465).....	34
Tabelle 11: Histologie und Resektionsstatus von Re-LEEP, Hysterektomie und Trachelektomie.....	35
Tabelle 12: Vergleich der verschiedenen Risikofaktoren mit der Histologie nach LEEP. (Horm.Kontr = Hormonelle Kontrazeptiva, Immunmodul. = Immunmodulator) Prozentangabe bei Horm.Kontr. für Anteil der Patientinnen prämenopausal. Prozentangabe bei HPV-positiv entsprechend dem Anteil der Patientinnen, bei denen ein Testergebnis bekannt war.....	37
Tabelle 13: Korrelation nach Pearson zwischen Alter und BMI/ Gravida/ Para/ Größe CIN. ***p<0.001	39
Tabelle 14: Vergleich der Kolposkopiebefunde mit dem histologischen Ergebnis der Biopsie (n=1455).....	42

Tabelle 15: Vergleich der Kolposkopiebefunde mit der Biopsie nach opB/CIN 1 und CIN 2+ (n=1455).....	42
Tabelle 16: Anzahl der Biopsien und durchgeführte ECC mit Anteil an Über-/Unterdiagnosen oder Übereinstimmung von Biopsie und LEEP-Histologie. (Gewertet wurde nach den histologischen Kategorien opB/CIN1/CIN2/CIN3/ACIS/Karzinom; n=1418).....	43
Tabelle 17: Vergleich der Kolposkopiebefunde mit der LEEP-Histologie nach opB/CIN1 und CIN 2+ (n=1562)	47
Tabelle 18: Vergleich von Biopsie und LEEP-Histologie (n=1468).....	48
Tabelle 19: Vergleich Biopsie und LEEP-Histologie nach Gruppenbildung (n=1468).....	49
Tabelle 20: Vergleich der T-Zone mit der Über- oder Unterdiagnose einer HSIL in der Biopsie (n=1178)	50
Tabelle 21: Über- und Unterdiagnose bei HSIL in der Biopsie und den Kolposkopiebefunden (n=1182)	50
Tabelle 22: Vergleich der Risikofaktoren mit der Über- oder Unterdiagnose einer HSIL in der Biopsie. (Horm.Kontr. = Hormonelle Kontrazeptiva) Prozentangabe bei Horm.Kontr. für Anteil der prämenopausalen Patientinnen. Prozentangabe bei HPV-positiv entsprechend dem Anteil der Patientinnen, bei denen ein Testergebnis bekannt war.	51
Tabelle 23: Vergleich der Risikofaktoren mit der jeweiligen Biopsie bei allen Patientinnen mit CIN 2+ in der LEEP-Histologie (opB=Normalbefund, Horm. Kontr. = Hormonelle Kontrazeptiva, Anteil HPV-positiv entspricht allen auf HPV getesteten Patientinnen, Prozentangabe bei Horm.Kontr. für Anteil der prämenopausalen Patientinnen) (n=1259)	56
Tabelle 24: Vergleich der Kolposkopiebefunde mit der jeweiligen Biopsie bei allen Patientinnen mit CIN 2+ in der LEEP-Histologie (n=1250).....	57
Tabelle 25: Vergleich von Zytologie ex domo und LEEP-Histologie (n=1567). .	59
Tabelle 26: Vergleich von Zytologie in domo und LEEP-Histologie (n=1565). .	60
Tabelle 27: Logistische Regressionsanalyse für die Prognose einer CIN 3 in der LEEP-Exzision mit Fokus auf eine CIN 3 in der Biopsie und/oder einem PAP IVa-p in- oder ex-domo. Model 1: Univariate Analyse. Model 2: Biopsie und PAP	

als gemeinsames Modell. Model 3: Interaktion zwischen Biopsie und PAP.	
Model 4: Kombinationsmöglichkeiten von Biopsie und PAP als gemeinsames Modell. Model 5: Multivariate Analyse mit Model 4 und den Risikofaktoren Alter, BMI, Gravida, Einnahme hormoneller Kontrazeptiva oder Postmenopause im Vergleich zu keinen hormonellen Kontrazeptiva, T-Zone Typ 2 oder Typ 3 im Vergleich zu Typ 1, Rauchen. (OR=Odds Ratio; KI=Konfidenzintervall)	63
Tabelle 28: Resektionsstatus für die jeweilige LEEP-Histologie (n=1465)	65
Tabelle 29: Der R-Status der jeweiligen Transformationszone (n=1431)	66
Tabelle 30: Grenze der Läsion, Kontrollen und direkte Therapie bei R1 in der LEEP-Histologie (n=171)	68
Tabelle 31: Histologie der Re-LEEP, Hysterektomie und Trachelektomie nach R1-Resektion (n=145)	69
Tabelle 32: Anteil der vor der LEEP-Exzision durchgeführten Kolposkopien, dokumentierten T-Zonen bei Kolposkopie in domo, Biopsien und Abstriche im Verlauf der Jahre	71
Tabelle 33: Ergebnis der Biopsie im Verlauf der Jahre (n=1468)	72
Tabelle 34: Ergebnis der LEEP-Histologie im Verlauf der Jahre	74
Tabelle 35: Der R-Status im Verlauf der Jahre (n=1465) und bei CIN 3 in der LEEP-Histologie (n=1005)	75
Tabelle 36: Anteil der Re-LEEP-Exzisionen (n=98) und Hysterektomien (n=88) im Verlauf der Jahre	76
Tabelle 37: Verlauf der Über-/Unterdiagnose und Übereinstimmung einer HSIL-Biopsie mit der LEEP-Histologie (n=1195)	77
Tabelle 38: Risikofaktoren im Verlauf der Jahre	80
Tabelle 39: Liste der als immunmodulierend oder immunsuppressiv gewerteten Wirkstoffe	132
Tabelle 40: Histologie der während der Kolposkopie entnommenen Biopsie.	132
Tabelle 41: Maximale Ausdehnung der Läsion in mm nach LEEP-Histologie (n=1276)	132
Tabelle 42: Alter der Patientinnen in Jahren nach T-Zone (n=1556)	133
Tabelle 43: Zytologie in domo und der Kolposkopiebefund (n=1557)	133
Tabelle 44: Zytologie ex domo und der Kolposkopiebefund (n=1536)	133

Tabelle 45: Anzahl der Biopsien und deren Übereinstimmung von Biopsie und LEEP (gewertet wurde jede histologische Kategorie nach opB/CIN 1 und CIN 2+) (n=1418).....	134
Tabelle 46: Vergleich Kolposkopiebefund, ECC und T-Zone (n=1556).....	134
Tabelle 47: Vergleich Kolposkopiebefund und LEEP-Histologie (n=1562).....	135
Tabelle 48: Vergleich maximale Ausdehnung der CIN in mm mit Kolposkopiebefund (n=1251, p<0.001)	135
Tabelle 49: Über- und Unterdiagnose bei HSIL in der Biopsie (Überdiagnose=LSIL oder Normalbefund in der Histologie, Unterdiagnose= Zervixkarzinom in der Histologie) im Vergleich zur Zyto in domo (n=1182)....	135
Tabelle 50: Über- und Unterdiagnose bei HSIL in der Biopsie (Überdiagnose=LSIL oder Normalbefund in der Histologie, Unterdiagnose= Zervixkarzinom in der Histologie) im Vergleich zur Zyto in domo (n=1172)....	136
Tabelle 51: Durchschnittliche Größe der CIN in mm anhand den Gruppen bei HSIL in der Biopsie (n=1003, p<0.001)	136
Tabelle 52: Zytologie in- (n=1250) und ex domo (n=1240) mit CIN2+ in LEEP-Histologie und Biopsie.....	136
Tabelle 53: Verteilung der T-Zonen (n=1244), Größe der Läsion in mm (n=1099) und Anzahl der Biopsien (n=1221) bei CIN2+ in LEEP-Histologie und jeweiliger Biopsie.....	137
Tabelle 54: Zytologie in- (n=43) und ex domo (n=45) und LEEP-Histologie bei Karzinom	137
Tabelle 55: Verteilung des Alters (n=1465) und der Größe der Läsion in mm nach dem R-Status der LEEP-Exzision (n=1274)	137
Tabelle 56: R-Status (n=1362) und Biopsie (n=1259) im Verlauf der Jahre bei CIN 2+ in der LEEP-Histologie	137
Tabelle 57: R-Status im Verlauf der Jahre bei CIN 3 in der LEEP-Histologie (n=1005).....	138
Tabelle 58: Vergleich von Biopsie und LEEP-Histologie im Verlauf der Jahre (n=1479).....	138

Abkürzungsverzeichnis

ACIS	Adenocarcinoma in situ
AGCPC	Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie
BMI	Body-Mass-Index
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasien
CIS	Carzinoma in situ
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECC	Endozervikale Kürettage
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomavirus
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion
HSV-2	Herpes Simplex Virus 2
IFCPC	International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy
LEEP	Loop electrosurgical excisional procedure
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion
oKFE-RL	Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme
OR	Odds Ratio
PAP	Zytologischer Abstrich nach Papanicolaou
PZG	Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze
SCJ	Squamocolumnar junction
STIKO	Ständige Impfkommission
T-Zone	Transformationszone
V.a.	Verdacht auf
VAIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) ist mit rund 570 000 Neuerkrankungen im Jahr 2018 weltweit die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und stand mit 311 000 Todesfällen 2018 an vierter Stelle der Mortalitätsraten bei einer Krebserkrankung (1).

In Deutschland haben sich die Erkrankungs- und Sterberaten des Zervixkarzinoms in den letzten 30 Jahren deutlich verringert, nicht zuletzt aufgrund des 1971 eingeführten zytologischen Screenings (2). Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten war das Zervixkarzinom mit 4380 Neuerkrankungen 2016 auf Platz fünf der häufigsten Krebserkrankungen der Frau mit einem mittleren Erkrankungsalter von 55 Jahren (3).

1.2 Entstehung des Zervixkarzinoms

1.2.1 Anatomie

Der Gebärmutterhals (Zervix) stellt das untere Drittel der Gebärmutter dar und ist ca. 2-3 cm lang. Die Portio (Muttermund) ragt als unterer Teil der Zervix in die Scheide und befindet sich am Übergang von Gebärmutter zu Vagina. Das hochprismatisch einschichtige Zylinderepithel der Zervix geht am äußeren Muttermund in das mehrschichtig unverhornte Plattenepithel der Vagina über. An solchen Übergangszonen können aufgrund der hohen Zellteilungsrate leichter Entartungen entstehen. (4, 5)

Die Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze (PZG; „squamocolumnar junction“, SCJ) liegt bei der Geburt ektozervikal. Während der Menarche stülpt sich diese Grenze weiter nach ektozervikal. Im weiteren Verlauf des Lebens durch hormonelle und traumatische Einflüsse, dem Alter und pH-Wert der Scheide wandert die (adulte) PZG wieder in Richtung endozervikal. Der Bereich zwischen der angeborenen PZG und der adulten PZG wird Transformationszone (T-Zone) genannt und ist in Abbildung 1 dargestellt. Diese T-Zone wird im Verlauf des Lebens durch die nach innen wandernde adulte PZG breiter und ist ca. 2 - 7mm breit. (6, 7)

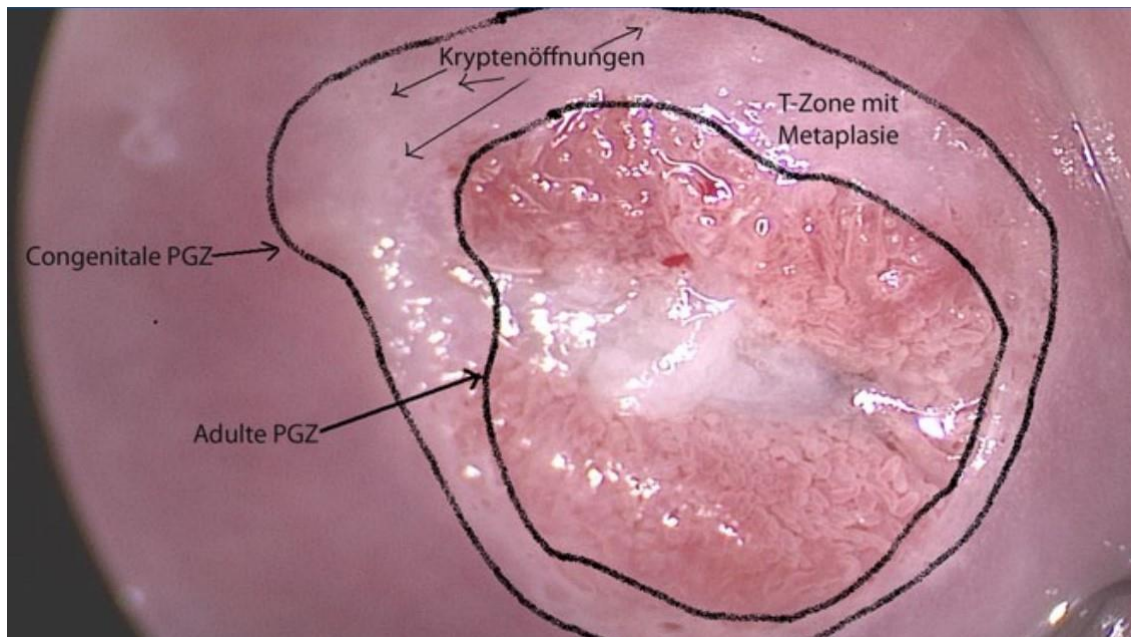


Abbildung 1: Adulte und congenitale PZG und die sich daraus ergebende T-Zone (Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature aus Kühn W., Kolposkopie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. Pathologie 2011, Heft 6, S. 498, Abb.1 (6))

1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die große Mehrzahl der Zervixkarzinome, je nach Studie 87-99,7%, sind positiv für Humane Papillomaviren (HPV) (8, 9). Bis heute sind über 200 verschiedene HPV Typen bekannt (10), davon sind 13 sogenannte High-Risk-Typen, wobei HPV 16 und HPV 18 zusammen für 70% aller Zervixkarzinome verantwortlich sind (11). Das Virus wird durch Geschlechtsverkehr übertragen und befällt die Stammzellen der Zervix, vor allem im Bereich der Transformationszone. Es kann sein Erbgut in den Zellkern der Stammzellen integrieren und bewirkt durch die Virusproteine E6 und E7 eine erhöhte Zellteilungsrate sowie eine Hemmung des programmierten Zelltodes (Apoptose). Durch die hierbei entstehenden Mutationsfehler kann es zu malignen Veränderungen der Zellen und im weiteren Verlauf zur Entstehung eines Zervixkarzinoms kommen. (11–13)

HPV-Infektionen stehen jedoch nicht nur in Zusammenhang mit Zervixkarzinomen. Bis zu 84% der vulvären intraepitheliale Neoplasien (VIN) (14), welche zu einem Vulvakarzinom führen können, bis zu 65% der vaginalen intraepitheliale Neoplasien (VAIN) (15), die zu einem Vaginalkarzinom führen können sowie 60-90% der Analkarzinome sind HPV assoziiert (16). Aber auch andere maligne Erkrankungen wie Karzinome im Mund und Rachenraum sowie

bei Männern das Peniskarzinom können mit einer HPV-Infektion assoziiert sein (12).

Eine HPV-Infektion führt jedoch nicht automatisch zu einem Zervixkarzinom. Der Großteil aller Frauen (ca. 80%) infiziert sich im Laufe ihres Lebens mit HPV (12) und mehr als 90% der Infektionen heilen nach 6-18 Monaten aus (11). Die Wahrscheinlichkeit ein Zervixkarzinom oder dessen Vorstufen zu entwickeln, steigt mit der Dauer der HPV-Infektion und weiteren Risikofaktoren. Hierzu gehören eine frühe Aufnahme des Geschlechtsverkehrs und oft wechselnder Sexualkontakt als Risiko für eine frühe HPV-Exposition. Weitere Risikofaktoren sind: Rauchen; Immunsuppression und Krankheiten, die das Immunsystem betreffen, wie Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV); hohe Geburtenzahl; Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Krankheiten, zum Beispiel mit *Chlamydia trachomatis* oder dem Herpes-Simplex-Virus-2 (HSV-2) und die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva. (17–21)

1.2.3 Vorstufen des Zervixkarzinoms

Persistierende HPV-Infektionen können über die Zeit zu Läsionen führen, die als Krebsvorstufen eingeteilt werden können. Betrifft die Läsion das Plattenepithel, so spricht man von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN), die je nach Schweregrad in die Stufen CIN 1 bis CIN 3 eingeteilt werden. Aus diesen Veränderungen kann sich ein Zervixkarzinom entwickeln (22). CIN 3 entspricht hier einer hochgradigen Dysplasie oder einem Carcinoma in situ (CIS), also einem lokal begrenztem Karzinom welches die Basalmembran noch nicht durchbrochen hat, wie in Abbildung 2 zu erkennen (23). Seit 2014 werden laut der World Health Organization (WHO) die CIN nach der Bethesda-Klassifikation zu zwei Gruppen zusammengefügt: CIN 1 entspricht hierbei einer „low grade squamous intraepithelial lesion“ (LSIL), CIN 2 und CIN 3 werden zur „high grade squamous intraepithelial lesion“ (HSIL) zusammengefasst, wobei beide Einteilungen weiterhin verwendet werden können und wegen der hohen Remissionsrate der CIN 2 bei jungen Frauen auch sollen (2).

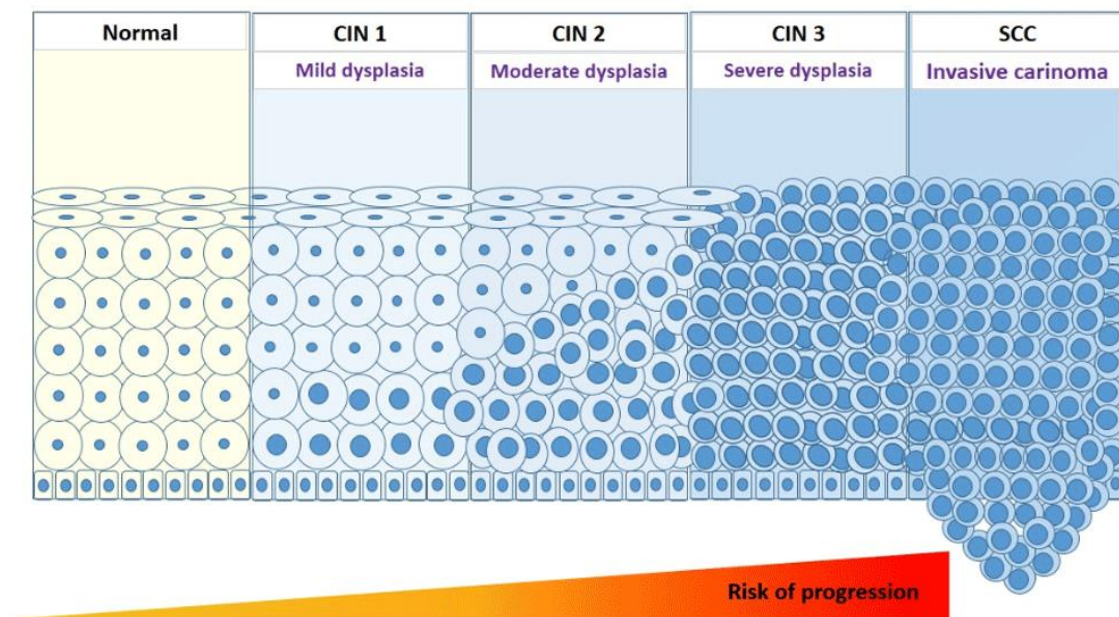


Abbildung 2: Schematische Darstellung der verschiedenen CIN und deren Progression (O'Leary JJ et al. Cervical screening: A new way forward. HRB Open Res 2018 (24))

Eine HPV Infektion kann auch das Zylinderepithel befallen und eine Präkanzerose begünstigen. Hier hat sich jedoch die Einteilung in verschiedene Schweregrade, aufgrund von mangelnder Reproduzierbarkeit und dem fehlenden Beweis eines schrittweisen Fortschreitens wie bei plattenepithelialen Vorläuferläsionen, nicht durchgesetzt. Als einzige obligate Präkanzerose für ein Adenokarzinom gilt hier das Adenokarzinoma in situ (ACIS), welches im Vergleich zu einer CIN 3 bis zu 100-mal seltener vorkommt, allerdings in 25-75 % mit einer CIN assoziiert sein kann. (25)

Die Wahrscheinlichkeit der Progression oder Regression einer CIN hängt von verschiedenen Faktoren ab. Wichtig ist der Schweregrad, wie lange die CIN bereits besteht, der HPV-Status und das Alter der Patientin (26). Je nach Literatur bildet sich eine CIN 1 in mehr als 60 % der Fälle zurück, bleibt zu 30% bestehen und entwickelt sich nur in 7-10 % der Fälle zu einer höhergradigen Läsion. Die CIN 2 hat eine Progressionsrate von 20 %, 40% persistieren und 40-50 % können sich zurückbilden. Vor allem junge Frauen unter 30 Jahren haben eine deutlich höhere Rückbildungsrate der CIN 2 mit bis zu 65 %. Mit 33 % Regression hat die CIN 3 die geringste Rückbildungsrate und in 12 % besteht die Möglichkeit der Entwicklung eines Zervixkarzinoms. (26–31)

1.2.4 Histologie des Zervixkarzinoms

Man unterscheidet vor allem zwischen dem häufig vorkommenden Plattenepithelkarzinom (80%), welches sich aus dem Plattenepithel des äußeren Muttermundes oder aus der Transformationszone entwickelt und dem Adenokarzinom (15%), ausgehend von endozervikalem Drüsengewebe. Außerdem gibt es noch seltene Tumore wie adenosquamöse Karzinome oder neuroendokrine, kleinzellige Karzinome, auf die hier nicht weiter eingegangen wird. (23)

1.3 Prävention

Als wichtigste präventive Maßnahme, abgesehen von der Abstinenz, gilt die Vermeidung einer HPV-Infektion durch die wirksame und sehr gut verträgliche HPV-Impfung (32, 33). Der Zweifachimpfstoff (Cervarix®) ist seit 2007 in Deutschland verfügbar und schützt vor den High-Risk-Typen 16 und 18. Seit 2006 gibt es einen Vierfachimpfstoff (Gardasil®4), seit 2015 einen Neunfachimpfstoff (Gardasil® 9), der zusätzlich vor den High-Risk-Typen 31, 33, 45, 52 und 58 und den Low-Risk-Typen 6 und 11 schützt (34). Durch diesen Neunfachimpfstoff wird erwartet, dass bis zu 90 % aller Zervixkarzinome verhindert werden können (2). Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt aus diesem Grund die HPV-Impfung allen Mädchen und seit 2018 auch Jungen zwischen 9 und 14 Jahren vor dem ersten Geschlechtsverkehr (35, 36). Die Impfraten bei den Mädchen sind über die Jahre kontinuierlich gestiegen, trotzdem war die Impfquote für eine vollständige HPV-Immunsierung niedrig und lag 2018 für 15-jährige Mädchen bei 43 %. Bei den 18-Jährigen waren immerhin 51.1 % vollständig geimpft. Die Durchimpfungsrate für Jungen konnte aufgrund der kurzen Zeit noch nicht bewertet werden. (36) Da die Impfung nicht gegen alle krebserregenden HPV-Typen schützt, wird den Frauen weiterhin die Teilnahme an der Krebsfrüherkennung bei niedergelassenen Frauenärzt:innen empfohlen (37).

1.4 Früherkennung

Zur Früherkennung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen gab es in Deutschland seit 1971 für Frauen ab 20 Jahren die Empfehlung zum jährlichen

Screening, bestehend aus gezielter Anamnese und gynäkologischer Untersuchung mit Durchführung eines zytologischen Abstriches (PAP-Abstrich) in der gynäkologischen Praxis. Seit dem 01.01.2020 wird die jährliche zytologische Untersuchung für Frauen zwischen 20 und 34 Jahren empfohlen. Ab 35 Jahren wird ein kombiniertes Primärscreening, bestehend aus zytologischem Abstrich und HPV-Testung, alle drei Jahre empfohlen. Unabhängig davon kann jährlich eine gynäkologische klinische Untersuchung in Anspruch genommen werden. Außerdem erfolgt seitdem die persönliche Einladung zum Screening durch die Krankenkasse mit Informationen zu Nutzen, Risiken und dem Untersuchungsablauf. Diese Einladung erhält jede Patientin zwischen 20 und 65 im Turnus von fünf Jahren. Auffällige Befunde werden der Patientin mitgeteilt und das weitere Vorgehen besprochen. (38)

1.4.1 PAP-Abstrich

Mittels einer Bürste oder eines Spatels werden dabei Zellen von der Transformationszone der Portio, suspekten Herden sowie dem Zervixkanal entnommen, auf einen Objektträger gestrichen und fixiert (23, 38). Diese Zellen werden anschließend nach Papanicolaou gefärbt, zytologisch untersucht und anhand ihres Veränderungsgrades nach der Münchner Nomenklatur III in sechs Gruppen eingeteilt. Diese Gruppen können Hinweise auf das Risiko eines eventuell vorhandenen Zervixkarzinoms oder einer Vorstufe geben (Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht über die PAP-Gruppen nach München III, der histologischen Definition, der Handlungsempfehlung der AGCPC und dem Korrelat im Bethesda System (39, 40)

Gruppe	Definition	Handlungsempfehlung	Bethesda
0	Unzureichendes Material	Abstrichwiederholung	Unsatisfactory for evaluation
I	Unauffälliger Befund	Abstrich im Vorsorgeintervall	NILM
II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert		
II-a	Unauffälliger Befund bei auffälliger Anamnese	Abstrich im Vorsorgeintervall, ggf. weitere klinische Diagnostik	NILM
II-e	Endometriumzellen bei Frauen >40 J. in der zweiten Zyklushälfte	Klinische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund	Endometrial cells

II-g	Zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, die über das Spektrum reaktiver Veränderungen hinausreichen	Ggf. Kolposkopie innerhalb von 24 Monaten bei Befundpersistenz und Risikoanamnese;	AGC endocervical NOS
II-p	Plattenepithelzellen mit geringgradigen Kernveränderungen als bei CIN 1	>30 Jahre Kolposkopie innerhalb von 12 Monaten	ASC-US
III Unklare bzw. zweifelhafte Befunde			
III-e	Abnorme endometriale Zellen	Weitere Diagnostik, ggf. Differentialkolposkopie	AGC endometrial
III-g	Ausgeprägte Atypien des Drüsenepithels, ACIS/invasives Adenokarzinom nicht auszuschließen	Differentialkolposkopie, Additive Methoden wie HPV-Test	AGC endocervical favour neoplastic
III-p	CIN 2/ CIN 3/ Plattenepithelkarzinom nicht auszuschließen	Differentialkolposkopie; ggf. zytologische Kontrolle unter optimierten Bedingungen	ASC-H
III-x	Zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs	Weitere Diagnostik, ggf. Differentialkolposkopie	AGC favor neoplastic
IIID Dysplasie mit größerer Regressionsneigung			
IIID1	Leichte Dysplasie analog <u>CIN 1</u>	Differentialkolposkopie für: <25 Jahre und Befundpersistenz 25-30 Jahre >30 Jahre und HPV positiv	LSIL
IIID2	Mäßige Dysplasie analog <u>CIN 2</u>	Differentialkolposkopie	HSIL
IV Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms			
IVa-p	Schwere Dysplasie/ Carcinoma in situ analog <u>CIN 3</u>	Differentialkolposkopie und Therapie	HSIL
IVa-g	<u>ACIS</u>		AIS
IVb-p	<u>CIN 3</u> , Invasion nicht auszuschließen		HSIL with features suspicious for invasion
IVb-g	<u>ACIS</u> , Invasion nicht auszuschließen		AIS with features suspicious for invasion
V Malignome			
V-e	Endometriales Adenokarzinom	Differentialkolposkopie und Therapie	Endometrial adenocarcinoma
V-g	Endozervikales Adenokarzinom		Endocervical adenocarcinoma
V-p	Plattenepithelkarzinom		Squamous cell carcinoma
V-x	Andere Malignome, auch unklaren Ursprungs		Other malignant neoplasms

Die Einteilung der Ergebnisse erfolgt seit 2014 nach der München III Nomenklatur. Die vorher gültige München II Nomenklatur war seit 1990 gebräuchlich und unterschied sich von München III vor allem dadurch, dass die Gruppe IIID nicht in IIID1 und IIID2 unterteilt wurde und somit keine Unterscheidung zwischen Verdacht auf (V.a.) CIN 1 und V.a. CIN 2, also einer Low-Grade und einer High-Grade Dysplasie, stattfand. In München II wurde außerdem in den Gruppen II, III, IVa, IVb und V nicht in Untergruppen zwischen glandulären oder plattenepithelialen Veränderungen unterschieden. Durch die neuen Subgruppen erhoffte man sich, falsch negative Befunde zu vermeiden und eine bessere Korrelation zwischen Zytologie und Histologie zu erreichen. Außerdem sollten die Befundkategorien der neuen Nomenklatur besser mit anderen international gebräuchlichen Terminologien wie die des Bethesda Systems übereinstimmen, um Daten deutscher Studien mit internationalen Studien vergleichen zu können. (39, 41)

Das Bethesda System zur Klassifizierung zervikaler Zytologien wurde 2001 in den USA unter der Mitwirkung von mehr als 20 Ländern entwickelt und im Verlauf mehrmals angepasst und überarbeitet. Es ist international anerkannt und vor allem in Studien die verwendete Nomenklatur (42). In Tabelle 1 ist die Entsprechung von München III Gruppen im Bethesda System dargestellt.

Anhand der München III Einteilung können, je nach Alter, zusammen mit dem klinischen Befund Rückschlüsse auf die eventuell vorhandene CIN-Läsion gezogen werden und dadurch verkürzte Abstrichintervalle, eine HPV-Testung oder eine Abklärungskolposkopie eingeleitet werden (41). Seit dem 01.01.2020 gibt es eine neue Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) des Zervixkarzinoms des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), welche einen klaren Algorithmus für auffällige Befunde im Primärscreening vorgibt und in Tabelle 2 dargestellt ist (43).

Tabelle 2: Abklärungsdiagnostik für auffällige Befunde im Rahmen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) (43)

Alter	Befund	Schritt 1	Schritt 2
ABKLÄRUNGSLGORITHMUS FÜR AUFFÄLLIGE BEFUNDE IM ZYTOLOGIE-SCREENING			
20 bis 29	II-p, II-g oder IIID1	Wiederholungen der Zytologie im sechs- bis zwölfmonatigen Intervall – bis längstens 24 Monate	Abklärungskolposkopie: nur wenn geringgradige Zellveränderungen über 24 Monate persistieren oder hochgradige Zellveränderungen auftreten
30 bis 34	II-p, II-g oder IIID1	HPV-Test nach sechs bis zwölf Monaten	Negativer Befund: erneute Teilnahme am Primärscreening Positiver Befund: Abklärungskolposkopie innerhalb von drei Monaten
20 bis 34	III-p, III-g, IIID2	Abklärungskolposkopie innerhalb von drei Monaten	
20 bis 34	IV, V	Abklärungskolposkopie soll unverzüglich erfolgen	
ABKLÄRUNGSLGORITHMUS FÜR AUFFÄLLIGE BEFUNDE IM KOMBINIERTEN SCREENING			
Ab 35			Unauffälliges Ergebnis: erneute Teilnahme am Primärscreening Ist
	Zytologiebefund der Gruppe I und positiver HPV-Test	Ko-Testung aus HPV-Test und Zytologie nach zwölf Monaten	mindestens ein Befund der Ko-Testung auffällig (mind. II-p oder HPV positiv): Abklärungskolposkopie innerhalb von drei Monaten
	II-p, II-g und negativer HPV-Test	Erneute Teilnahme am Primärscreening	
	IIID1 und negativer HPV-Test	Ko-Testung (Zytologie und HPV-Test) nach zwölf Monaten	Unauffälliges Ergebnis: erneute Teilnahme am Primärscreening Ist mindestens ein Befund der Ko-Testung auffällig (mind. II-p oder HPV positiv): Abklärungskolposkopie innerhalb von drei Monaten
	II-p, II-g oder IIID1 und positiver HPV-Test	Abklärungskolposkopie innerhalb von drei Monaten	
	III-p, III-g oder IIID2 (unabhängig von HPV-Test)	Abklärungskolposkopie innerhalb von drei Monaten	

IV oder V (unabhängig von HPV-Test)	Abklärungskolposkopie soll unverzögerlich erfolgen
---	---

1.4.2 HPV-Test

Ein HPV-Test soll im Rahmen des kombinierten Screenings ab 35 Jahren alle drei Jahre erfolgen oder wird aufgrund von auffälligen PAP-Abstrichen empfohlen (2). Hierbei ist es wichtig, dass dieser Test die 13 wichtigsten Hochrisiko-Typen abdeckt, eine hohe Reproduzierbarkeit und Sensitivität aufweist und weitere Kriterien, die in der Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses definiert sind, erfüllt (38). Es wird auch hier ein Abstrich von der Zervix entnommen und im Labor auf HPV-DNA oder mRNA mittels Polymerasekettenreaktion oder einem Hybridverfahren untersucht. Die HPV-Testung ist sensitiver als ein alleiniger PAP-Abstrich (90% vs. 30-70%), welcher unter anderem abhängig ist von der Qualität des Abstriches, des Labors, der Fixation und der Erfahrung der Zytolog:innen (44). Die Wahrscheinlichkeit bei einem positivem Testergebnis auch eine HPV-Infektion zu haben liegt bei annähernd 100%. Aufgrund der schlechteren Spezifität des HPV-Tests (90% vs. 96%) und der hohen HPV-Prävalenz bei jungen Frauen besteht jedoch die Gefahr der Überdiagnostik und damit unnötigen Behandlungen von eigentlich gesunden Frauen. Aus diesen Gründen wird der HPV-Test in Deutschland nicht als primäre Screening Methode und erst bei Frauen ab 35 in Kombination mit der Zytologie empfohlen. (44–47)

1.4.3 Kolposkopie

Die Kolposkopie ist eine Untersuchungsmethode um bei auffälligen zytologischen Befunden mit eventuell positivem HPV-Test eine CIN zu erkennen (Indikationen siehe Tabelle 1). Dabei werden der Muttermund, die Vagina sowie die Vulva mit einem Mikroskop 10-40fach vergrößert dargestellt, um die Oberfläche genauer zu beurteilen und einen zytologischen Abstrich an der T-Zone und/oder auffälligen Herden abnehmen zu können (23, 48). Um zwischen normalen und dysplastischen Veränderungen unterscheiden zu können, wird bei der Differentialkolposkopie die Portio mittels Essig- und ggf. Jodprobe, der Randbeschaffenheit eventueller Läsionen und dem Aussehen vorhandener

Gefäße beurteilt. Beim Betupfen der Portio mit 3-5%iger Essigsäure kommt es zur Dehydratation der Zellen, wodurch diese kleiner und dichter werden. Gewebe mit einer hohen Zellkerndichte erscheint dadurch weißlich und nicht mehr rosa. Gesundes ausgereiftes Plattenepithel färbt sich nicht an, metaplastisches unausgereiftes Plattenepithel kann sich ebenso wie niedriggradige Dysplasien leicht anfärben und höhergradige Dysplasien färben sich aufgrund der hohen Zellkerndichte besonders stark an. Außerdem kommt es durch das Wachstum des Epithels zu Gefäßveränderungen, die an der Oberfläche nach Betupfen mit Essigsäure als Punkte oder Mosaik sichtbar werden. Die Punkte entstehen durch Kapillarschlingen, die bis an die Oberfläche reichen und können zart bis grob imponieren. Durch die Proliferation von Kapillaren entstehen zarte bis grobe Mosaik. Die durch diese Untersuchung entstehenden Mosaik oder Punktierungen, Farbveränderungen oder Niveauänderungen wie Erhebungen oder Einsenkungen, können Hinweise zur Ausprägung von Dysplasien geben. In Abbildung 3 sind zur Verdeutlichung der Entstehung der Veränderungen jeweils eine Schemazeichnung sowie ein Bild mit der jeweiligen groben Ausführung dargestellt. Die Geschwindigkeit, mit der die Veränderungen durch die Essiglösung sichtbar werden, spielt ebenfalls eine Rolle in der Einschätzung des Schweregrades. (49, 50)

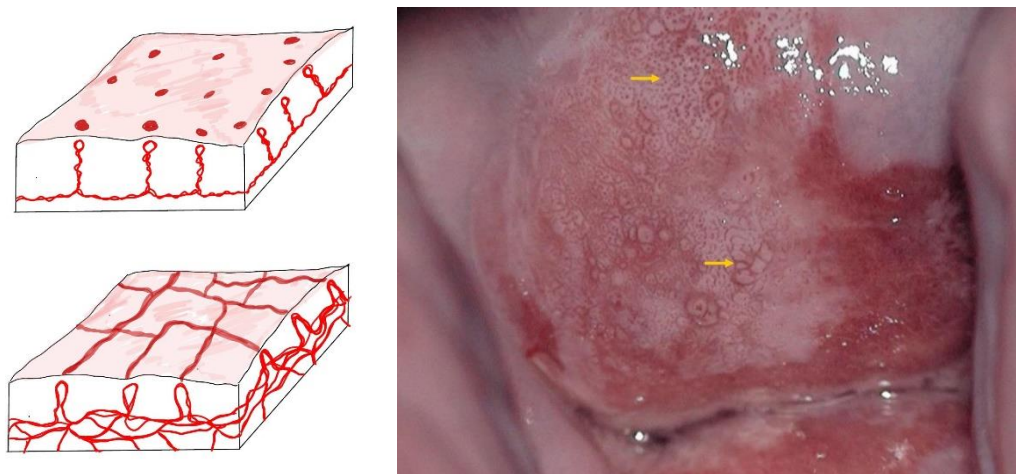


Abbildung 3: Schemazeichnung und Bild von grober Punktierung (oben) und groben Mosaik (unten). (Bild mit freundlicher Genehmigung von Ch. Košagk (51), Schemazeichnung angelehnt an Kühn W. Kolposkopie in Klinik und Praxis, 2011, S. 55 (50))

Wird gesundes Plattenepithel mit einer Kalium-Jodid-Lösung betupft, färbt es sich aufgrund des Glykogengehaltes braun. Drüsenzellen sowie atypisches Epithel enthalten kein bis wenig Glykogen und färben sich somit kaum, wodurch Ausdehnung und Lage eventueller Dysplasien an einer fehlenden Färbung erkannt werden können. Stark braun gefärbtes Epithel schließt eine Dysplasie aus. Allerdings erkennt die Kolposkopie alleine nur ungefähr zwei Drittel aller HSIL (52), weswegen anschließend Biopsien aus auffälligen Bereichen entnommen und histologisch auf Veränderungen untersucht werden. (6, 40, 49)

Die Befunddokumentation bei der Differentialkolposkopie erfolgt nach der Nomenklatur Rio 2011 und beinhaltet unter anderem die Durchführbarkeit der Kolposkopie, den Status der T-Zone und auffällige kolposkopische Befunde, die mithilfe der Nomenklatur in Kategorien eingeteilt werden können, wie in Tabelle 3 zu erkennen. (53)

Tabelle 3: Kolposkopische Nomenklatur der Cervix uteri nach Rio de Janeiro 2011 (53)

Kolposkopische Nomenklatur der Cervix uteri (IFCPC 2011)		
Grundsätzliches		<ul style="list-style-type: none"> - adäquat/inadäquat: Begründung: z.B.: Entzündung, Blutung, Narben - Zylinder-Plattenepithel-Grenze (ZPG): vollständig/teilweise/nicht einsehbar - Transformationszone (Typ 1, 2, 3)
Normale Befunde		Originäres Plattenepithel <ul style="list-style-type: none"> - reif - atroph Zylinderepithel <ul style="list-style-type: none"> - Ektopie Metaplastisches Plattenepithel <ul style="list-style-type: none"> - Ovula Nabothii - Drüsenausführungsgänge Deziduose in der Schwangerschaft
Abnorme Befunde	Grundsätzliches	Lokalisation der Läsion: <ul style="list-style-type: none"> - innerhalb oder außerhalb der TZ Größe der Läsion: <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der betroffenen Quadranten - Prozent der Zervix
	Grad 1 „minor changes“	<ul style="list-style-type: none"> - zartes essigweißes Epithel - zartes Mosaik, zarte Punktierung

Grad 2 „major changes“	<ul style="list-style-type: none"> - intensiv essigweißes Epithel - grobes Mosaik, grobe Punktierung - prominente Drüsenausführungsgänge - scharfe Grenzen - „inner border sign“, „ridge sign“ - rasche Essigsäurewirkung
Nicht spezifisch	<ul style="list-style-type: none"> - Leukoplakie (Keratose, Hyperkeratose) - Erosion - Lugol'sche Probe (Schiller-Test)
Verdacht auf Invasion	<ul style="list-style-type: none"> - Atypische Gefäße - Zusätzliche Befunde: auf Berührung blutende Gefäße, unregelmäßige Oberfläche, exophytische Läsion, Nekrose, Ulkus, Tumor
Verschiedene Befunde	<ul style="list-style-type: none"> - kongenitale Transformationszone (KTZ), kongenitale Anomalie - Kondylome (Papillome) - Endometriose - Polypen (ektozervikal, endozervikal) - Entzündung - Stenose - postoperative Veränderung (vernarbte Portio, Scheidenblindsack)

Bei der Einteilung der T-Zone in drei Typen spielt die Einsehbarkeit der innen liegenden, adulten PZG eine entscheidende Rolle. Kann die T-Zone in ihrem vollen Umfang eingesehen werden und liegt ektozervikal, entspricht dies einem Typ 1. Hat die T-Zone einen endozervikalen Anteil, kann aber mit einem Hilfsmittel wie zum Beispiel einem Zervixspreizer komplett eingesehen werden, so liegt ein Typ 2 vor. Wenn sie nicht eingesehen werden kann und komplett endozervikal liegt, liegt ein Typ 3 vor. (7) Es besteht die Gefahr, dass höhergradige Läsionen nicht erkannt werden, weil sie aufgrund der endozervikalen Lage nicht einsehbar sind. T-Zonen von Typ 3 betreffen häufig postmenopausale Frauen. In diesen Fällen wird ggf. eine endozervikale Kürettage (ECC) empfohlen. (6, 38)

Sensitivität und Spezifität bei der Kolposkopie sind sehr heterogen und abhängig von verschiedenen Faktoren. Die Erfahrung und Ausbildung des Untersuchenden spielen hierbei eine große Rolle, aber auch der Typ der T-Zone. Kleinere Läsionen werden schwerer erkannt als Läsionen über 10 mm. LSIL und ACIS können ebenfalls leichter übersehen werden als eine HSIL. Im Schnitt reicht die Sensitivität von 68-95 %, die Spezifität von 35-75 % und können jeweils durch

die Entnahme von gezielten Biopsien, der Kenntnis von vorherigen Untersuchungen, dem Verlauf, der klinischen Symptomatik und der Zusammenschau mit der Zytologie und dem HPV-Status positiv beeinflusst werden. (6, 40, 54, 55)

1.5 Therapie

Bei der Therapieentscheidung spielen der HPV-Status, die Ergebnisse der PAP-Abstriche, der Kolposkopien und der Gewebeproben, die individuellen Risikofaktoren und die Krankheitsgeschichte sowie der Patientinnenwunsch eine Rolle. Die Therapie der Wahl bei einer histologisch gesicherten CIN 3 oder persistierender CIN 2 ist die Exzision, vor allem bei jüngeren Frauen kann jedoch auch ein konservatives Verhalten mit engmaschigen zytologischen und kolposkopischen Kontrollen bei Befunden bis CIN 2 erfolgen. Neben der Exzision gibt es ablativ Verfahren wie die CO₂-Laservaporisation oder Kryotherapie, bei der die Oberfläche der Zervix destruiert wird. Diese können z.B. bei einer CIN 2 mit gut einsehbarer T-Zone zum Einsatz kommen. (2, 49)

1.5.1 Exzision

Die Exzision (früher Konisation) ist in Deutschland mit ca. 90 000 pro Jahr eine der häufigsten operativen Eingriffe an Frauen (56). Bei der loop electrosurgical excisional procedure (LEEP) wird unter kolposkopischer Sicht mithilfe einer Drahtschlinge, die gleichzeitig schneidet und koaguliert, die Transformationszone sowie die auffälligen Bereiche mit der Dysplasie der Portio entfernt. Weiterhin gibt es die Möglichkeit der Exzision mit einem Messer oder CO₂-Laser. (23, 48, 57) Für die LEEP zeigen Studien einen Vorteil bezüglich der Gefahr einer Frühgeburt in folgenden Schwangerschaften und eine geringere Komplikationsrate (58, 59). Die WHO empfiehlt aus diesem Grund die LEEP-Exzision bei CIN 2 oder höher vor der Messer- oder Laserexzision, vor allem die Messerkonisation ist obsolet und auch an der Universität Tübingen ist die LEEP-Exzision die Therapie der Wahl bei der Indikation zu einer Exzision an der Portio (60).

Das entnommene Exzidat wird anschließend histologisch auf Schweregrad, Größe, eventuelle Invasion und Ausdehnung der Dysplasie untersucht.

Außerdem sollte klar werden, ob die Transformationszone komplett erfasst wurde. Eine wichtige Rolle spielt die Angabe, ob an den Resektionsrändern gesundes Epithel oder ein Teil der Dysplasie liegt. Aufgrund des Ergebnisses kann eingeschätzt werden, ob die CIN komplett entfernt wurde (R0) oder ein Rest eventuell nicht entfernt wurde (R1) (61). Bei einem R1-Status besteht eine erhöhte Gefahr, dass sich erneut eine CIN oder gar ein Karzinom entwickelt. Dieses Risiko hängt von verschiedenen Faktoren ab. Wenn der betroffene Resektionsrand endozervikal oder gemischt endo- und ektozervikal liegt, steigt das Rezidivrisiko. Allerdings liegt die Rate an Frauen, die bei positivem Resektionsrand ein Rezidiv entwickeln, bei ca. 25% und somit besteht bei sofortiger erneuter Exzision die Gefahr einer Übertherapie. (62) Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach erfolgter LEEP-Exzision hängt mit verschiedenen Faktoren zusammen, wie der anatomischen Lokalisation des Resektionsrandes, dem HPV-Status und vorhandenen Komorbiditäten, wie Autoimmunerkrankungen oder HIV-Infektionen. Wichtig hierbei sind vor allem der Resektionsstatus und die Lage des befallenen Resektionsrandes. Während für ektozervikal gelegene CIN 2+ die Rezidivrate bei 7.2 % liegt, ist sie für endozervikale CIN 2+ bei 16.3 % und liegt für endo- und ektozervikale Ränder bei 18.9 %. Zudem lassen sich aus einem persistierenden High-Risk-HPV-Status Rückschlüsse auf nicht komplett entfernte Läsionen ziehen (63). Die histologischen Ergebnisse sind nicht immer eindeutig, sodass auch ein unklarer Resektionsstatus vorliegen kann. Die Abwägung der verschiedenen histologischen Faktoren, der individuellen Risikofaktoren und der Ergebnisse von engmaschigen Kontrolluntersuchungen entscheiden über das weitere Vorgehen bei unklarem Resektionsstatus, um eine unnötige Therapie wie erneute LEEP-Exzision oder die Entfernung der Gebärmutter (Hysterektomie) zu vermeiden. Gleichzeitig darf die Gefahr der Entwicklung eines Zervixkarzinoms oder einer CIN 2+ nicht unterschätzt werden. (62–64)

Wie jede Operation birgt auch die LEEP-Exzision unerwünschte Nebenwirkungen wie Blutungen, Infektionen oder Verletzungen von anderen Organen. Für ältere Frauen besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Zervixstenose und dadurch bedingte erschwerte Untersuchungsbedingungen in

den Kontrolluntersuchungen (65). Als wichtigste Nebenwirkung ist, vor allem für jüngere Frauen, die Gefahr der Frühgeburt im zweiten Trimester einer folgenden Schwangerschaft zu nennen. Dieses Risiko erhöht sich mit Tiefe und Volumen des Konus und steigt durch wiederholte LEEP-Exzision um das Dreifache an, weswegen die Indikationsstellung einer Re-LEEP-Exzision bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht zu großzügig gestellt werden sollte. Als Ursache werden verschiedene Faktoren, wie eine durch die Exzision bedingte Zervixinsuffizienz aber auch immunologische Ursachen, wie eine erhöhte Infektionsanfälligkeit, diskutiert. (66–69)

1.5.2 Hysterektomie, Trachelektomie

Bei einem Zervixkarzinom gehört die Hysterektomie fast immer zur Therapie der Wahl. Die Entfernung der Gebärmutter und ggf. der Eileiter kann sich somit an eine LEEP-Exzision anschließen, wenn dabei ein Zervixkarzinom diagnostiziert worden ist. Bei der histopathologischen Untersuchung des Uterus wird die Portio abgetrennt und wie nach einer Exzision genau aufgearbeitet (61). Bei wenig fortgeschrittenen Karzinomen kann für Frauen mit Kinderwunsch alternativ die (Re-)LEEP-Exzision oder die Trachelektomie erfolgen. Bei der Trachelektomie wird mithilfe einer Schlinge die Endozervix bis zum inneren Muttermund entfernt, sodass bei einer darauffolgenden Schwangerschaft die Zervix oder der komplette Muttermund verschlossen werden muss. Aufgrund des Rezidivrisikos wird eine rasch eintretende Schwangerschaft angestrebt. Nach abgeschlossener Familienplanung wird die anschließende Hysterektomie empfohlen, um ein Rezidiv zu vermeiden. (61, 70)

Bei einer CIN 3 mit positiven Resektionsrändern und dem Wunsch der Patientin nach maximaler Sicherheit hinsichtlich eines Rezidivs, kann ebenfalls eine Hysterektomie erfolgen. Als Ausnahme wird das ACIS gesehen, da es die Drüsen befällt und somit eine R0-Resektion schwieriger macht und selbst eine R0-Resektion keine Garantie für zurückbleibende Anteile des ACIS darstellt. Hier wird analog zum Zervixkarzinom bei abgeschlossener Familienplanung die Hysterektomie empfohlen, die Re-LEEP-Exzision oder Trachelektomie bei R1 und bestehendem Kinderwunsch. (2)

1.6 Zertifizierung

Die Universitätsfrauenklinik Tübingen hat sich 2014 als national siebte Dysplasieeinheit über ein Zertifizierungssystem, entwickelt aus einer Kooperation der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (AGCPC), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), zertifizieren lassen. Die Zertifizierung erfolgt über OnkoZert, ein unabhängiges Zertifizierungsinstitut der deutschen Krebsgesellschaft. (71, 72)

Die AGCPC ist ein Verein bestehend aus Ärzt:innen verschiedener Fachrichtungen in Deutschland mit dem Ziel, die Krebsfrüherkennung, Behandlung und somit Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms und dessen Vorstufen zu senken. Sie gibt unter anderem regelmäßig Empfehlungen zu den Leitlinien, vermittelt neue wissenschaftliche Erkenntnisse und kooperiert mit anderen Institutionen wie die European Federation of Colposcopy (EFC) sowie der International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC). Seit 2014 gibt es in Deutschland eine einheitliche Zertifizierung von Dysplasieeinrichtungen, um Qualitätsstandards einzuführen und zu überprüfen. Dysplasieeinheiten haben dabei andere Voraussetzungen als Dysplasiesprechstunden, etwa höhere Fallzahlen sowie die Vorgabe zur Teilnahme und Durchführung wissenschaftlicher Studien. (73)

Um sich als Dysplasieeinheit zertifizieren zu können, müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein, wie der Erwerb eines Kolposkopiediploms der in der Einheit tätigen untersuchenden Ärzt:innen, regelmäßige Fort- und Weiterbildungen sowie wissenschaftliche Forschung, Kooperation mit einem gynäkologischen Krebszentrum und Teilnahme an Tumorkonferenzen. Außerdem müssen unter anderem mindestens 300 Differentialkolposkopien und 100 Exzisionen pro Jahr durchgeführt und nach genauen Vorgaben dokumentiert werden. Die Zertifizierung gilt für drei Jahre und ist an die Einrichtung und die benannten Untersucher:innen gebunden. Zur Qualitätskontrolle werden die oben

erwähnten Kennzahlen sowie Angaben zu den Befunden jährlich erfasst und gemeldet. Ziel sind zum Beispiel über 80% R0-Resektionen bei CIN 3 und über 85% der Resektionen mit mindestens CIN 2. Außerdem wird klar definiert, dass mehr als 95% der Patientinnen eine Abklärungskolposkopie vor einer Exzision erhalten sollten. Der Erhebungsbogen und der Kennzahlenbogen für Dysplasieeinheiten sind im Anhang auf S.125 und S. 129 zu finden. Zudem findet alle drei Jahre ein Audit mit Begehung und Überprüfung vor Ort statt. (72, 74, 75)

Auch die EFC hat Qualitätsstandards für die Kolposkopie und Exzisionen formuliert, die teilweise mit den Anforderungen der AGCPC übereinstimmen, (Tabelle 4) um europaweit einheitliche und bestmögliche Ergebnisse in Kolposkopie und CIN-Behandlungen zu erzielen (76).

Tabelle 4: Performance Standards der European Federation of Colposcopy (76)

Identified targets	Target
For cervical colposcopy transformation zone (TZ) type (1,2 or 3) should be documented	100%
% cases having a colposcopic examination prior to treatment for abnormal cervical cytology	100%
% of excisional treatments/conizations having a definitive histology of CIN 2+. Definitive histology grade from any diagnostic or therapeutic biopsies	85%
% clear margins in excisional treatment biopsies	80%
N of colposcopies personally performed each year for a low-grade/minor abnormality on cervical cytology	>50
N of colposcopies personally performed each year for a high-grade/major abnormality on cervical cytology	>50

1.7 Fragestellung

Durch die Zertifizierung der Universitätsfrauenklinik Tübingen als Dysplasieeinheit 2014 mit dem Ziel der Qualitätsverbesserung sollte nun retrospektiv überprüft werden, ob sich dadurch nachweislich die Qualität der LEEP-Exzisionen in den Jahren 2013 bis 2018 verbessert hat. Hauptsächlich in Hinblick auf Behandlungsindikatoren zur LEEP-Exzision (Zytologie, Kolposkopie mit Biopsie, Risikofaktoren, HPV-Status), den Behandlungsergebnissen

(LEEP-Histologie, R-Status, Re-LEEP-Exzisionen) sowie deren Übereinstimmung. Dabei wurden die histologischen Ergebnisse der LEEP-Exzision mit den Ergebnissen der jeweiligen Kolposkopie-, Biopsie- und Zytologiebefunden verglichen. Eventuelle Einflussfaktoren, die zu einer Über- oder Unterdiagnose bei einer HSIL Biopsie führten wurden betrachtet sowie HSIL LEEP-Exzisionen mit niedriggradiger Dysplasie in der Biopsie. Weiterhin sollte dargestellt werden, wie hoch die Wahrscheinlichkeit einer CIN 3 in der LEEP-Exzision bei einer CIN 3 Biopsie oder einem PAP IVa-p bzw. der Kombination der beiden Faktoren für unsere Patientinnen war. Außerdem wurden die Resektionen mit R1-Status und deren weiterer Verlauf genauer betrachtet, um auch hier Einflussfaktoren, die zu einer R1-Resektion bei unseren Patientinnen geführt haben könnten, identifizieren zu können.

In der anschließenden Diskussion sollten die Ergebnisse dann mit der aktuellen Literatur verglichen werden und eine Aussage bezüglich der Behandlungsindikatoren und des Behandlungsergebnisses für LEEP-Exzisionen und der damit verbundenen Qualität und Entwicklung einer Dysplasieeinheit getroffen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientinnen

Grundlage der retrospektiven Datenanalyse waren 1650 Patientinnen, an denen in den Jahren 2013 bis 2018 am Department für Frauengesundheit der Universitätsfrauenklinik Tübingen eine LEEP-Exzision der Zervix durchgeführt wurde. Ausgeschlossen wurden die Datensätze von Re-LEEP-Exzisionen, die aufgrund des histologischen Ergebnisses der ersten Exzision stattfanden. Es ergab sich ein Datensatz von 1596 Patientinnen mit einer LEEP-Exzision. Das Vorhaben wurde von der Ethik-Kommission der Universität Tübingen geprüft und genehmigt unter der Projektnummer 278/2019BO2.

2.2 Datenerhebung

Teile der bereits aus dem SAP-Programm der Universität Tübingen gesammelten Informationen zu allen durchgeführten LEEP-Exzisionen von 2013-2018 wurden von Frau PD Dr. Melanie Henes in Form von Excel-Tabellen zur Verfügung gestellt. Diese wurden in einer Datenerhebungstabelle mit Microsoft Excel für Office 365 zusammengefügt und die Spalten für Namen, Geburtsdatum und Operationsdatum übernommen. Die restlichen Variablen wurden mithilfe des SAP-Programms der Universität Tübingen erhoben.

2.2.1 Allgemeine Patientinnendaten

Mithilfe des Anästhesie Prämedikationsprotokolls und des Anamnesebogens der Frauenklinik vor der LEEP-Exzision wurden, wenn vorhanden, folgende Daten erfasst:

- Alter am Tag der Operation in Jahren
- Größe in m
- Gewicht in kg
- Angaben zur Menopause
- Anzahl der Kinder
- Anzahl der Fehlgeburten
- Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche
- Art der hormonellen Kontrazeption

- Raucherstatus zum Operationszeitpunkt
- Einnahme von immunmodulierenden oder immunsupprimierenden Medikamenten (genaue Auflistung der vorkommenden Medikamente Tabelle 39 im Anhang)
- Humanes-Immundefizienz-Virus (HIV)-Status

2.2.2 Daten zur Kolposkopie

Anhand des Befundes der zuletzt vor der Operation stattgefundenen Kolposkopie und des zugehörigen Pathologiebefundes wurden folgende Daten erfasst:

- Typ der T-Zone (Typ 1, 2 oder 3)
- Probeentnahme und histologisches Ergebnis der Probe
 - o ohne pathologischen Befund, CIN 1-3, ACIS oder Zervixkarzinom
- Ergebnis des PAP-Abstriches nach München III ab 2015, davor laut München II keine Unterscheidung zwischen IIID1 und IIID2
 - o Abstrich Ergebnis bei Kolposkopie in domo
 - o Letzter Abstrich bei Frauenarzt oder -ärztin und Einweisungsgrund (ex domo)
- Datum und Ort einer eventuell früher stattgefundenen Exzision
- Gleichzeitiges Vorhandensein einer vaginalen intraepithelialen Neoplasie (VAIN 1-3) oder Vaginalkarzinom
- Gleichzeitiges Vorhandensein einer vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN 1-3) oder Vulvakarzinom
- HPV-Status. Hierbei wurde nicht unterschieden zwischen High- oder Low-Risk-HPV-Typen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass der Großteil der HPV-positiven Testergebnisse einen High-Risk-Typen nachgewiesen hat. Da bei einigen Patientinnen nicht klar hervorging, um welchen HPV-Typ es sich gehandelt hat, wurde nur ein positives Testergebnis erfasst ohne die Angabe des Typs.
- Stattgefundene HPV-Impfung
- Eventuell anderer Grund für eine Exzisionsbehandlung, wie der Wunsch der Patientin aufgrund eines maximalen Sicherheitsbedürfnisses bei auffälligen PAP-Ergebnissen oder starken Kontaktblutungen

Die Erhebung folgender Daten aus dem SAP-Programm zur Kolposkopie erfolgte durch die Aushilfe Leon Henes und wurden mir zur Auswertung zur Verfügung gestellt:

- Befund nach der IFCPC Nomenklatur mit Major oder Minor changes
- Anzahl der entnommenen Biopsien und eine eventuell durchgeführte ECC

2.2.3 Daten zur Exzision

Die histologischen Ergebnisse der LEEP-Exzision wurden anhand des Pathologiebefundes erfasst:

- Ohne pathologischen Befund, CIN 1-3, ACIS oder Zervixkarzinom
 - o Plattenepithel- oder Adenokarzinom
- Maximale Ausdehnung der CIN in mm
- R-Status: R0 oder R1. Bei einem nicht eindeutigen Resektionsstatus in der Histologie wurden anhand der folgenden Kontrolluntersuchungen die Patientinnen zu endgültigen R1 oder R0 eingeteilt. Dies war der Fall, wenn in der Histologie fragmentierte Anteile mit einer CIN, die nicht ihrem Ursprungsort zugeordnet werden konnten, vorgefunden wurden; die Grenzen oder das gesamte Gewebe teils stark thermisch geschädigt waren und somit keine eindeutige Aussage möglich war, oder die T-Zone nicht komplett erfasst wurde und dies im Befund festgehalten wurde. Bei zwei Patientinnen konnte kein Resektionsstatus bestimmt werden, da die Histologie der Läsion den obigen Kriterien entsprach und eine Kontrolluntersuchung nicht mehr möglich war, da die Patientinnen in dieser Zeit aus anderen Gründen verstorben waren.
 - o Ort der Randbildung endo-, ekto- oder endo- und ektozervikal

2.2.4 Daten zu Re-Leep-Exzision, Hysterektomie, Trachelektomie

Außerdem wurden anhand von weiteren Pathologie- und Operationsbefunden Daten zur eventuellen Weiterbehandlung erfasst:

- Re-LEEP aufgrund des Ergebnisses der ersten LEEP
 - o Histologischer Befund der Re-LEEP: ohne pathologischen Befund, CIN 1-3, ACIS oder Zervixkarzinom

- R-Status: R0 oder R1
- Hysterektomie aufgrund des Ergebnisses der LEEP
 - Histologischer Befund der Hysterektomie: ohne pathologischen Befund, CIN 1-3, ACIS oder Zervixkarzinom
- Trachelektomie aufgrund des Ergebnisses der LEEP
 - Histologischer Befund der Trachelektomie: ohne pathologischen Befund, CIN 1-3, ACIS oder Zervixkarzinom

2.2.5 Daten zu Kontrolluntersuchungen

Bei Patientinnen mit unklarem oder R1-Resektionsstatus nach LEEP wurde die weitere Behandlung mit Kontrolluntersuchungen erfasst anhand von darauffolgenden Kolposkopien:

- Wurde eine Kontrollkolposkopie empfohlen und von der Patientin wahrgenommen oder fand direkt eine Re-LEEP oder Hysterektomie statt
- Ergebnis der Kolposkopie: PAP-Ergebnis, Major oder Minor change, T-Zone, Biopsie-Ergebnis, HPV-Status

2.3 Dateneinteilung

2.3.1 Zytologie

Zur besseren Auswertbarkeit wurden die Ergebnisse der Zytologie, die nach München III oder München II erfasst waren, in Gruppen aufgeteilt.

PAP I und IIa wurden als eine Gruppe gewertet, da bei beiden histologisch ein unauffälliger Befund vermutet wird. Wenn nur Angaben über die Hauptgruppe (PAP II und IV, PAP IIID) gemacht wurden, weil es sich noch um die München II Nomenklatur handelt, wurden diese separat erfasst. PAP IIg und IIp wurde zusammengefasst, da hier eine Veränderung geringgradiger als CIN 1 vermutet wird. Die Ergebnisse PAP IVa, IVa-g, IVa-p sowie PAPIVb, IVb-p, IVb-g ergeben jeweils eine Gruppe, da bei dem Zusatz „b“ eine Invasion nicht ausgeschlossen werden kann. PAP IIIg und IIIp werden separat erfasst, genauso wie IIID1 und IIID2, bei der entweder eine CIN 1 oder CIN 2 vermutet wird. Bei PAP V mit V.a. Malignom wurden die Untergruppen ebenfalls zu einer Gruppe zusammengefasst.

2.3.2 Histologie

Es wurden für unterschiedliche Fragestellungen die Ergebnisse der Histologie in Gruppen eingeteilt: Normalbefund, LSIL (CIN 1), HSIL (CIN 2, CIN 3 und ACIS) und Karzinom.

Da Kolposkopie und endgültige Histologie nicht immer übereinstimmen, wurde untersucht, welche Faktoren eine Rolle in der Über- oder Unterdiagnose bei der Biopsie gespielt haben könnten. Dazu wurden alle CIN 2+ in der Biopsie ausgewählt und anhand der endgültigen LEEP-Histologie in Über- oder Unterdiagnose aufgeteilt, wie in Abbildung 4 zu erkennen. Eine Überdiagnose fand dann statt, wenn in der endgültigen Histologie ein Normalbefund oder eine CIN 1 vorhanden war. Bei einer Unterdiagnose war in der LEEP ein Zervixkarzinom festgestellt worden. Lag eine CIN 2, CIN 3 oder ein ACIS in der endgültigen Histologie vor, konnte von einer Übereinstimmung ausgegangen werden.

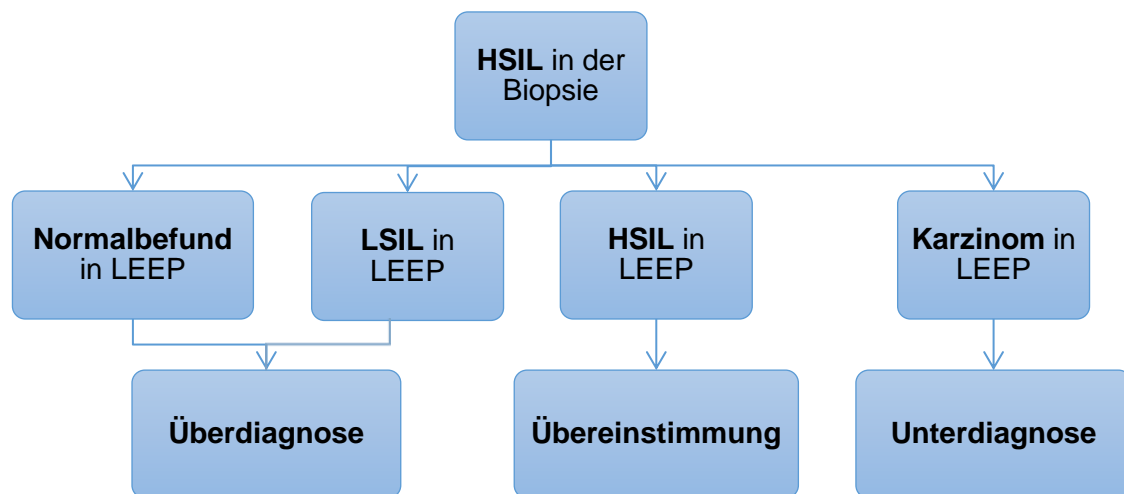


Abbildung 4: Schema zur Einteilung der LEEP-Histologie nach HSIL in der Biopsie in drei Gruppen

2.3.3 Vergleich Biopsie und LEEP-Histologie

Um die Interrater-Reliabilität nach Cohens Kappa für das Biopsie- und LEEP-Ergebnis zu berechnen, wurden vergleichbare Gruppen erstellt, da es keine Biopsie mit dem Verdacht auf ein Karzinom gab.

- Normalbefund,
- CIN 1 bzw. LSIL,
- CIN 2+ mit CIN 2, CIN 3 und Plattenepithelkarzinom, da dies alles Läsionen sind, die histologisch nacheinander entstehen und eine Therapie nach sich ziehen, wenn sie in der Biopsie entdeckt werden,
- ACIS+ mit ACIS und Adenokarzinom, da diese Läsionen auch histologisch nacheinander entstehen und eine Therapie nach sich ziehen

2.3.4 Kombination von Zytologie und Biopsie

Um die Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine CIN 3 in der LEEP-Exzision bei PAP IVa-p (in- oder ex-domo) und CIN 3 Biopsie zu berechnen, wurde eine logistische Regressionsanalyse nach verschiedenen Modellen durchgeführt. Ausgewählt wurden alle Patientinnen ab 2015, da vorher noch die Nomenklatur München II geläufig war und die Untergruppe IVa-p nicht vergeben wurde.

Für das Model 4 wurde eine neue Variable mit vier Kategorien erstellt: Patientinnen ohne CIN 3 Biopsie oder PAP IVa-p; Patientinnen mit PAP IVa-p und keiner CIN 3 Biopsie; Patientinnen mit CIN 3 Biopsie und keinem PAP IVa-p; Patientinnen mit CIN 3 Biopsie und PAP IVa-p.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der anonymisierten Daten erfolgte mithilfe des Programmes IBM SPSS Statistics 25. Unterstützt wurde die Auswertung durch Frau Dr. You-Shan Feng vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des Universitätsklinikum Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit verschiedenen Methoden. Eingesetzt wurden:

- Deskriptive Statistik zur Darstellung der allgemeinen Patientinnencharakteristiken

- Chi-Quadrat Unabhängigkeitstest nach Pearson für nominale Variablen
- Kontingenzkoeffizient nach Pearson zur Auskunft über den statistischen Zusammenhang von nominalen Variablen
- Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) und Post-Hoc-Test nach Tukey bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben und Normalverteilung der Variablen
- T-Test für unabhängige Stichproben bei zwei unabhängigen Stichproben und Normalverteilung der Variablen
- Korrelationskoeffizient nach Pearson für zwei metrische Variablen
- Cohens Kappa für die Interrater-Reliabilität zwischen PAP in domo und ex domo sowie für die Biopsie und LEEP-Histologie
- Univariate und multivariate logistische Regressionsanalyse für die Vorhersage einer CIN 3 LEEP-Exzision bei PAP IVa-p und CIN 3 Biopsie

Das Signifikanzniveau zur Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf 5 % festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristiken der Studienpopulation

Insgesamt wurden 1591 Patientinnen in die Analyse mit aufgenommen, die zwischen 2013 und 2018 eine LEEP-Exzision an der Universitätsfrauenklinik Tübingen erhalten hatten. Fünf Patientinnen hatten jeweils zwei Exzisionen erhalten die unabhängig voneinander waren, sodass sich ein Datensatz von 1596 LEEP-Exzisionen ergab.

3.1.1 Risikofaktoren

Die Charakteristiken der Patientinnen, vor allem auch in Hinblick der Risikofaktoren, sind in Tabelle 5 dargestellt. Das mittlere Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der LEEP-Exzision lag bei 36.6 Jahren und der Anteil der Patientinnen, die sich bereits in der Postmenopause befanden, lag bei 8.4 %. Der Body-Mass-Index (BMI) war im Mittel bei 19.9 kg/m² und damit im normalgewichtigen Bereich. Die Anzahl an Geburten und Schwangerschaften reichte von keiner bis zu sechs, die Mehrzahl der Patientinnen war zum Zeitpunkt der Operation mindestens einmal schwanger gewesen (60.4 %) oder hatte ein Kind geboren (56.1 %).

Der Anteil der Verwendung von hormonellen Kontrazeptiva lag bei 42.3 %, mit der Pille als mit Abstand häufigste Art der Verhütung (32.8 %). Insgesamt 40.3 % der Patientinnen gaben an, zum Zeitpunkt der Operation zu rauchen, 2.8 % nahmen immunmodulierende oder immunsupprimierende Medikamente ein.

Der HPV-Status der Patientinnen war in 618 Fällen (38.7 %) nicht bekannt. Zehn Patientinnen gaben an, bereits eine HPV-Impfung erhalten zu haben, zumeist mit dem Impfstoff Gardasil®4. Es war nicht immer bekannt um welche Impfung es sich handelte, wann diese verabreicht wurde und ob ein komplettes Impfschema erfolgt war. Wenn ein HPV-High-Risk-Abstrich erfolgte, war er in 94.3 % der Fälle positiv. Eine begleitende VIN oder ein Vulvakarzinom lag bei 1.3 % der Patientinnen vor, 1.1 % hatten eine begleitende VAIN. Sieben Patientinnen gaben an, HIV-positiv zu sein. In 1.6 % der Fälle hatte bereits mindestens sechs Monate zuvor eine LEEP-Exzision in- oder ex domo stattgefunden.

Tabelle 5: Verteilung der Charakteristiken der Studienpopulation. Durch teilweise fehlende Angaben für einzelne Variablen ergibt sich nicht immer die volle Anzahl von 1596. Die Anzahl der jeweils fehlenden Daten für die Variablen ist in der Spalte „Fehlend“ vermerkt.

Variable	Anzahl n %	m (SD)	Fehlend
Alter [Jahre]		36.6 (9.83)	
BMI [kg/m ²]		19.9 (4.02)	
Postmenopause	134 8.4		8
Schwangerschaft		1.26 (1.37)	2
Multigravida	962 60.4		
Geburten		1 (1.09)	2
Multipara	895 56.1		
Interruptio		0.09 (0.36)	2
Abort		0.17 (0.51)	2
Hormonelle Kontrazeptiva	675 42.3		1
Pille	524 32.8		
Hormonspirale	77 4.8		
Vaginalring	47 2.9		
3 Monats Spritze	15 0.9		
Verhütungsstäbchen	12 0.8		
Immunmodulator	45 2.8		
HIV-positiv	7 0.4		
Rauchen	643 40.3		
HPV-positiv	922 57.8		618
HPV Impfung	10 0.6		
VIN/Vulva-Karzinom	21 1.3		
VIN 1	2 0.1		
VIN 2	3 0.2		
VIN 3	15 0.9		
Karzinom	1 0.1		
VAIN	18 1.1		
VAIN 1	4 0.3		
VAIN 2	8 0.5		
VAIN 3	6 0.4		

Frühere LEEP	26 1.6
In domo	10 0.6
Ex domo	16 1.0

3.1.2 Zytologie

In Tabelle 6 sind die Verteilungen der PAP-Ergebnisse jeweils bei Einweisung (ex domo) und dem während der Kolposkopie durchgeführten Abstrich (in domo) vor der LEEP-Exzision dargestellt. Bei knapp 98.2 % der Patientinnen waren die Zytologie-Ergebnisse bei Einweisung bekannt und bei 98.1 % wurde ein Abstrich vor der Exzision durchgeführt.

Tabelle 6: Zytologie der PAP Abstriche ex- und in domo.

PAP	Ex domo n %	In domo n %
I, IIa	16 1.0	70 4.5
II	10 0.6	27 1.7
IIg, IIp	8 0.5	29 1.9
III, IIIg	54 3.4	39 2.5
IIIp	78 5.0	110 7.0
IIID	171 10.9	99 6.3
IIID1	91 5.8	92 5.9
IIID2	271 17.3	222 14.2
IV	1 0.1	0
IVa, IVa-g, IVa-p	840 53.6	863 55.1
IVb, IVb-p, IVb-g	20 1.3	8 0.5
V, Vp	7 0.4	6 0.4
Gesamt	1567 98.2	1565 98.1

Den mit Abstand häufigsten Einweisungsgrund (55.0 %) und Befund in der in domo durchgeführten Zytologie (55.6 %) stellte die Gruppe IV dar, also V.a. unmittelbare Vorstufen des Zervixkarzinoms, hierbei vor allem die Untergruppen

mit Invasionsverdacht nicht auszuschließen. Die Gruppe IIID2 folgte mit jeweils 17.3 % und 14.2 % an zweiter Stelle. Am seltensten wurde ein V.a. Malignom (Gruppe V) festgestellt mit 0.4 %, sowohl ex- als auch in domo. In Abbildung 5 sind die jeweilige Anzahl der PAP-Ergebnisse für ex- und in domo als Diagramm zur besseren Übersicht dargestellt. Die Übereinstimmung zwischen der Zytologie ex domo und in domo in den oben genannten Gruppen betrug nach Cohens Kappa 35 % ($\kappa=0.352$, $p<0.001$).

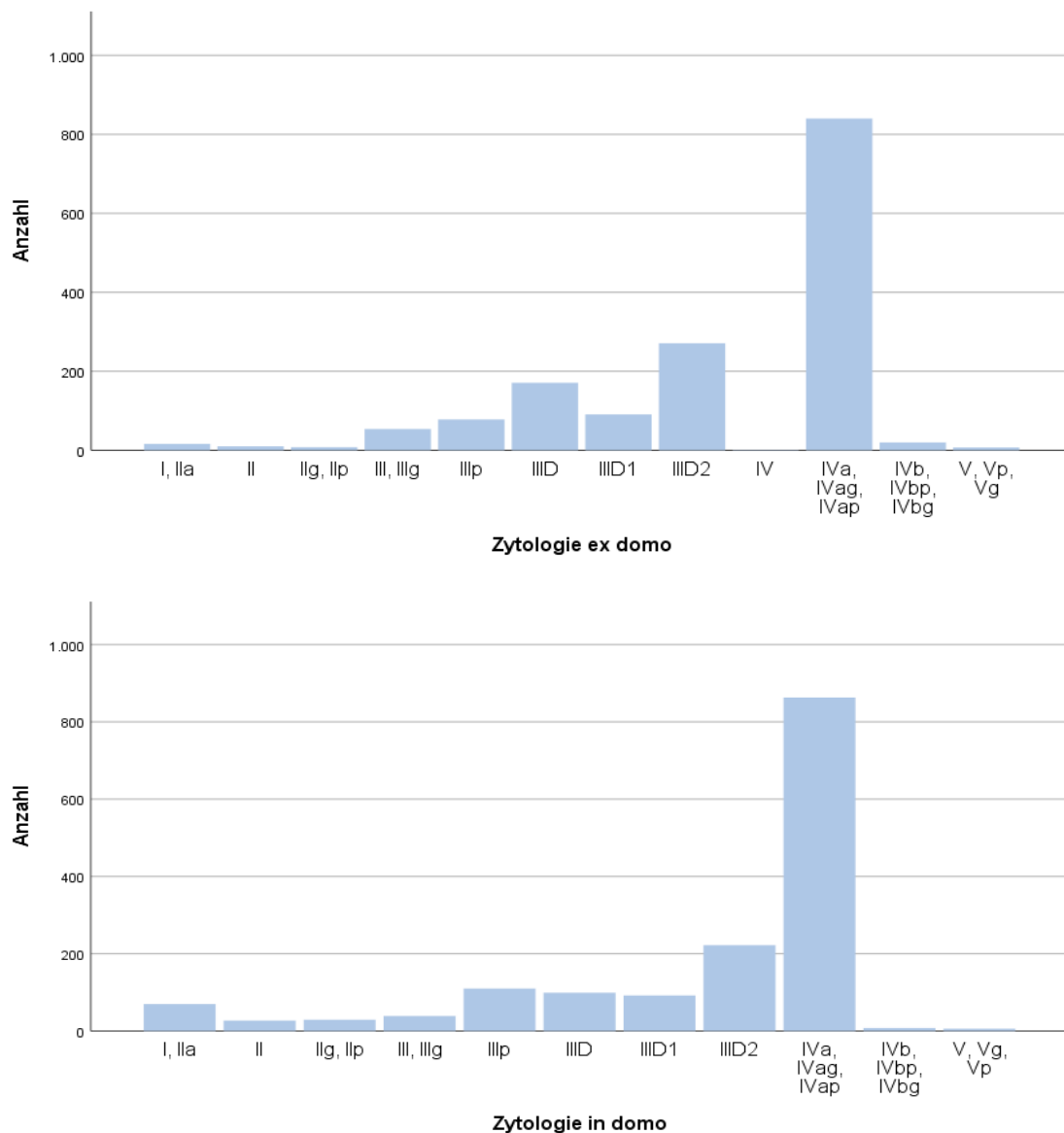


Abbildung 5: Balkendiagramm mit Anzahl der Zytologie-Ergebnisse ex domo (n=1567) und in domo (n=1565)

3.1.3 Kolposkopie

Bei den 1596 Exzisionen wurde in 99.0 % der Fälle eine Kolposkopie vor der Operation durchgeführt. Der Großteil davon (97.9 %) erfolgte in domo, 18 Kolposkopien wurden außerhalb der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Von den 1562 in domo durchgeführten Kolposkopien war bei 1556 Patientinnen der Typ der T-Zone bei der letzten Kolposkopie bekannt. Bei zwei Patientinnen konnte aufgrund starker Kontaktblutungen keine Beurteilung erfolgen und bei vier Patientinnen wurde die T-Zone nicht dokumentiert. In Tabelle 7 ist zu erkennen, dass in 59.8 % der Fälle eine T-Zone vom Typ 1, 22.1 % ein Typ 2 und in 18.1 % ein Typ 3 vorherrschte.

Tabelle 7: Verteilung der Typen der T-Zone (n=1556)

T-Zone	n %
T1	931 59.8
T2	344 22.1
T3	281 18.1

Die Befunde der Kolposkopien sind in Tabelle 8 dargestellt. Bei 93.9 % der Patientinnen, bei denen eine Kolposkopie in domo vor der LEEP-Exzision stattgefunden hatte, wurde ein abnormer Befund festgestellt. Etwas mehr als die Hälfte davon hatten Major changes, etwa 40 % Minor changes und bei 56 Patientinnen lagen nicht spezifische abnorme Befunde vor. Bei 86 Patientinnen lag ein normaler Befund vor und bei neun der Verdacht auf eine Invasion.

Tabelle 8: Befunde der Kolposkopie nach der IFCPC Nomenklatur (n=1562)

Befund Kolposkopie	n %
Normaler Befund	86 5.5
Abnormer Befund	1467 93.9
Major changes	825 56.2
Minor changes	586 39.9
Nicht spezifisch	56 3.8
Verdacht auf Invasion	9 0.6

Bei 92 % wurde während der Kolposkopie eine oder mehrere Biopsien entnommen und histologisch untersucht, in 2.9 % der Fälle geschah dies ex domo. Bei vier Patientinnen wurde im Rahmen einer fraktionierten Abrasio die Diagnose einer CIN gestellt und es wurde keine zusätzliche Biopsie durchgeführt. In domo wurden von 1422 Patientinnen im Mittel 1.96 (SD 0.61) Biopsien entnommen, minimal eine und maximal sechs, bei 404 von ihnen (25.3 %) wurde eine ECC durchgeführt. Die Histologie der Biopsien in und ex domo ist in Abbildung 6 und Tabelle 40 im Anhang dargestellt. Insgesamt zeigte sich eine CIN 2+ bei 81.3 %. Am häufigsten lag eine CIN 3 vor (62.5 %), gefolgt von CIN 2 (16.8 %). Ein ACIS fand sich in 2.0 % der Biopsien. Eine CIN 1 kam in 7 % der Fälle vor und bei 170 Patientinnen (11.6 %) lag eine unauffällige Biopsie vor.

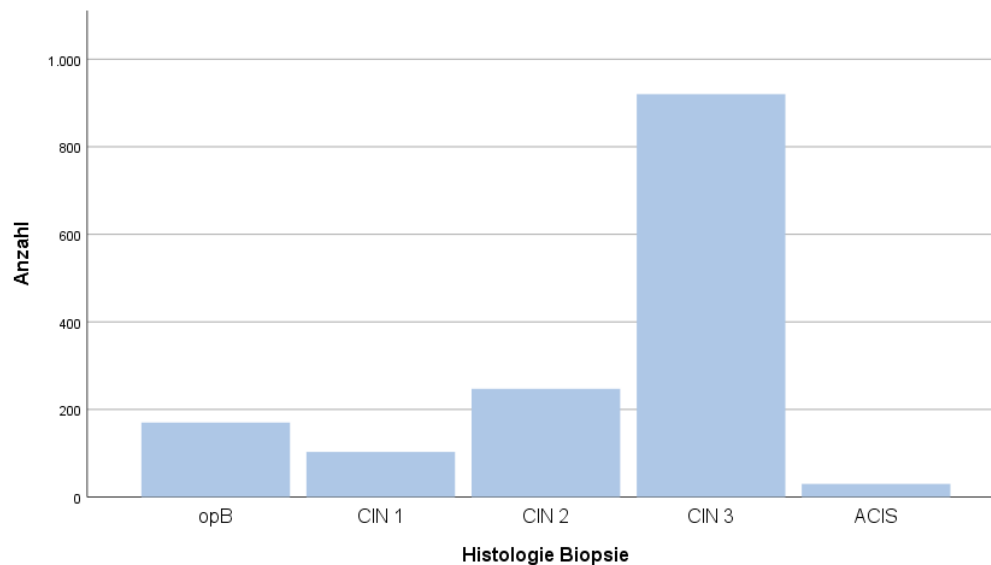


Abbildung 6: Balkendiagramm mit der Anzahl der Biopsie-Ergebnisse (n=1468)

3.1.4 LEEP-Exzision

Die endgültige Histologie wurde anhand des Exzidats der LEEP-Exzision gestellt. Hier handelte es sich in der Mehrheit um CIN 3 (63.1 %) und CIN 2 Läsionen (16.2 %), wie in Tabelle 9 zu sehen. Der Anteil an CIN 2+ Resektionen lag bei 85.4 %. Eine CIN 1 oder gar ein Normalbefund lag zusammen genommen in 14.6 % der Fälle vor.

Tabelle 9: Endgültige Histologie nach LEEP-Exzision (n=1596)

Histologie LEEP	n %
Normalbefund	129 8.1
CIN 1	103 6.5
CIN 2	259 16.2
CIN 3	1007 63.1
ACIS	53 3.3
Karzinom	45 2.8
Plattenepithelkarzinom	36 2.3
Adenokarzinom	9 0.6

Der größte gemessene Durchmesser einer vorhandenen CIN oder eines Karzinoms lag im Median bei 3 mm und reichte in der Spannweite von 0.1 – 15 mm (n=1276). In Abbildung 7 und Tabelle 41 im Anhang ist die Verteilung der maximalen Größe der jeweiligen Läsionen als Boxplot dargestellt. Es lässt sich erkennen, dass die höhergradigen Läsionen im Mittel einen größeren Durchmesser hatten als eine CIN 1 oder CIN 2.

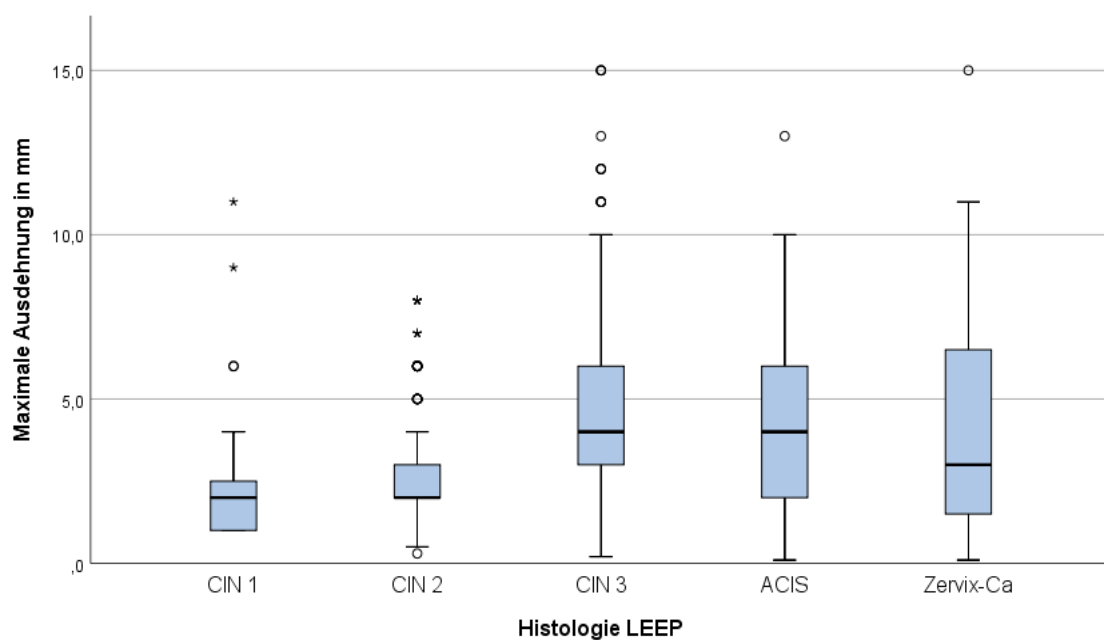


Abbildung 7: Boxplot mit der maximalen Ausdehnung der Läsion in mm nach LEEP-Exzision (n=1276)

Eine durchgeführte ANOVA zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Größen der Gruppen ($F(4,1271)=36.368$; $p<0.001$). In der Post-Hoc Analyse zeigte sich ein signifikanter Größenunterschied von CIN 1 und CIN 2 ($m=2.1$ und 2.7 mm) im Vergleich zu einer CIN 3, einem ACIS oder einem Karzinom ($m=4.4$; 4.3 und 4.1 mm).

Eine eventuelle Randbeteiligung der Läsionen wurde im histologischen Befund angegeben und ist in Tabelle 10 dargestellt. Bei einem Großteil der Patientinnen (88.3 %) wurde die Läsion komplett entfernt, in 11.7 % konnte eine Randbeteiligung festgestellt werden und somit eine Resektion im Gesunden nicht garantiert werden. Die Mehrheit der Randbeteiligung fand sich endozervikal (73.7 %), jeweils 13 % hatten eine ektozervikale Beteiligung oder beide Ränder waren betroffen. Bei zwei Patientinnen konnte der endgültige Resektionsstatus nicht bestimmt werden, wie bereits in den Methoden auf S.22 beschrieben, weshalb diese Patientinnen nicht in die Auswertung des R-Status einfließen. Bei einer Patientin konnte der genaue Ort der Randbeteiligung nicht festgestellt werden.

Tabelle 10: R-Status nach LEEP-Exzision und Ort der Randbeteiligung bei R1 (n=1465)

R-Status	n %
R0	1294 88.3
R1	171 11.7
Randbeteiligung	
endozervikal	126 73.7
ektozervikal	22 12.9
endo- und ektozervikal	22 12.9
unbekannt	1 0.6

3.1.5 Re-LEEP, Hysterektomie, Trachelektomie

Bei 6.1 % der Patientinnen fand aufgrund des Ergebnisses der LEEP-Exzision eine Re-LEEP-Exzision statt, 5.5 % erhielten eine Hysterektomie und 0.3 % eine Trachelektomie. Bei fünf Patientinnen fand sowohl eine Re-LEEP als auch eine

Hysterektomie statt. Der histologische Befund und der Resektionsstatus sind in Tabelle 11 dargestellt. Bei etwa einem Viertel der Re-LEEP-Exzisionen und Hysterektomien wurde eine HSIL diagnostiziert, 22.4 % und 23.9 % hatten eine CIN 3. Über die Hälfte der Re-LEEP-Exzisionen, Hysterektomien und Trachelektomien ergaben einen Normalbefund. Die Resektionen erfolgten, bis auf neun Patientinnen mit Re-LEEP-Exzision, ohne Randbeteiligung.

Tabelle 11: Histologie und Resektionsstatus von Re-LEEP, Hysterektomie und Trachelektomie.

Histologie	Re-LEEP n %	Hysterektomie n %	Trachelektomie n %
Normalbefund	56 57.1	57 64.8	3 60.0
CIN 1	6 6.1	2 2.3	0
CIN 2	7 7.1	1 1.1	0
CIN 3	22 22.4	21 23.9	0
ACIS	1 1.0	3 3.4	0
Karzinom	6 6.1	4 4.5	2 40.0
Gesamt	98	88	5
Resektionsstatus			
R1	9 21.4	0	0

3.2 Risikofaktoren

Wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, gibt es mehrere Risikofaktoren, die die Entstehung eines Zervixkarzinoms begünstigen können. Es sollte nun untersucht werden, ob diese Risikofaktoren auch bei unseren Patientinnen eine Rolle in der Entstehung einer HSIL oder eines Karzinoms gespielt haben könnten und somit bestimmte Charakteristiken bei höhergradigen CIN stärker oder weniger stark ausgeprägt waren.

In Tabelle 12 wurden die Risikofaktoren nach der endgültigen LEEP-Histologie aufgeteilt und die p-Werte bestimmt. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es beim Alter der Patientinnen ($F(4,1591)=31.345$; $p<0.001$). Während im Mittel die Patientinnen mit Normalbefund 44.5 Jahre alt waren, waren die Patientinnen mit einer HSIL im Mittel 10 Jahre jünger ($p<0.001$). Patientinnen mit einem ACIS unterschieden sich vom Alter von Patientinnen mit Normalbefund signifikant ($p<0.001$) indem Patientinnen mit einem ACIS jünger waren als Patientinnen mit Normalbefund (37.8 und 44.5 Jahre). Zwischen den Patientinnen mit LSIL und einem Karzinom gab es keinen signifikanten Altersunterschied ($p=1.0$). Beim Menopausen-Status gab es einen signifikanten Unterschied ($p<0.001$) mit einem hohen Anteil an postmenopausalen Patientinnen mit Normalbefund (26.6 %) im Vergleich zu 5.5 % mit einer HSIL. Der Anteil der postmenopausalen Patientinnen mit einem Karzinom lag mit 15.9 % ähnlich hoch wie mit einer LSIL (17.6 %). Die Anzahl der Schwangerschaften ($F(4,1589)=10.206$; $p<0.001$) und Geburten ($F(4,1589)=8.189$; $p<0.001$) unterschied sich signifikant zwischen den einzelnen Gruppen. Während die Patientinnen mit einer HSIL im Mittel 1.2 Gravida hatten, hatten in der Gruppe mit Normalbefund die Patientinnen 1.8 Gravida im Mittelwert ($p<0.001$). Mit 0.9 Schwangerschaften im Mittel lag das ACIS an letzter Stelle und unterschied sich nicht signifikant von Patientinnen mit einer HSIL. Patientinnen mit einem Karzinom unterschieden sich nicht signifikant von allen anderen Gruppen in Bezug auf Schwangerschaften und Geburten ($p>0.05$). Zwischen Normalbefund und LSIL fand sich kein signifikanter Unterschied ($p>0.05$).

Eine ANOVA zeigte beim BMI keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bei der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva unterscheiden sich die Gruppen signifikant ($p=0.005$) voneinander. Betrachtet man den Anteil unter den prämenopausalen Patientinnen verhüteten 28.4 % mit Normalbefund hormonell, während es bei HSIL und ACIS 47.7 bzw. 53.2 % aller Patientinnen taten. Hierbei spielte die Pille als Verhütungsmittel mit Abstand die größte Rolle.

Unterschiede ($p<0.001$) gab es auch im HPV-Status. Von den getesteten Patientinnen hatten fast alle mit einer HSIL (97.5 %) oder einem Karzinom (100 %) in der LEEP-Histologie einen positiven HPV-Nachweis, wohingegen die Häufigkeit bei LSIL und Normalbefund geringer war.

Beim Raucherstatus fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0.005$). Die meisten Raucherinnen fanden sich unter den HSIL (42.3 %), während bei LSIL oder Normalbefund weniger Patientinnen angaben zu rauchen (38.8 % und 31.8 %) und rund ein Fünftel der Patientinnen mit einem ACIS waren zum Zeitpunkt der LEEP-Exzision Raucherinnen.

Tabelle 12: Vergleich der verschiedenen Risikofaktoren mit der Histologie nach LEEP. (Horm.Kontr = Hormonelle Kontrazeptiva, Immunmodul. = Immunmodulator) Prozentangabe bei Horm.Kontr. für Anteil der Patientinnen prämenopausal. Prozentangabe bei HPV-positiv entsprechend dem Anteil der Patientinnen, bei denen ein Testergebnis bekannt war.

Histologie nach LEEP m (SD) oder n %						
	Normal	LSIL	HSIL	ACIS	Karzinom	p-Wert
Alter [Jahre]	44.5 (12.1)	40.0 (10.7)	35.5 (9.0)	37.8 (9.6)	39.6 (10.4)	<0.001
BMI [kg/m ²]	20.8 (5.2)	20.3 (4.4)	19.9 (3.9)	19.6 (3.5)	19.6 (3.1)	0.09
Postmeno- pause	34 26.6	18 17.6	69 5.5	6 11.3	7 15.9	<0.001
Gravida	1.8 (1.6)	1.6 (1.6)	1.2 (1.3)	0.9 (1.2)	1.5 (1.6)	<0.001
Multigravida	99 76.7	72 69.9	736 58.2	25 47.2	30 66.7	<0.001
Para	1.5 (1.1)	1.2 (1.1)	0.9 (1.1)	0.7 (0.9)	1.1 (0.9)	<0.001
Horm. Kontr.	27 28.4	36 42.4	571 47.7	25 53.2	16 42.1	0.005
Pille	20 21.1	30 35.3	443 37.0	19 40.4	12 31.6	

Spirale	4 4.2	5 5.9	65 5.4	1 2.1	2 5.3	
Vaginalring	2 2.1	1 1.2	40 3.3	3 6.4	1 2.6	
3-M.S.	0	0	14 1.2	0	1 2.6	
Stäbchen	1 1.1	0	9 0.8	2 4.3	0	
Immunmodul.	4 3.1	3 2.9	32 2.5	2 3.8	4 8.9	0.155
HIV-positiv	0	0	7 0.6	0	0	0.766
Rauchen	41 31.8	40 38.8	535 42.3	11 20.8	16 35.6	0.005
HPV-positiv	54 70.1	61 83.6	752 97.5	32 94.1	23 100	<0.001
VIN	7 5.4	2 1.9	11 0.9	0	1 2.2	<0.001
VIN 1	1 0.8	0	1 0.1	0	0	
VIN 2	2 1.6	1 1.0	0	0	0	
VIN 3	3 2.3	1 1.0	10 0.8	0	1 2.2	
Karzinom	1 0.8	0	0	0	0	
VAIN	4 3.1	6 5.8	7 0.6	1 1.9	0	<0.001
VAIN 1	0	2 1.9	2 0.2	0	0	
VAIN 2	0	4 3.9	3 0.2	1 1.9	0	
VAIN 3	4 3.1	0	2 0.2	0	0	
Frühere LEEP	3 2.3	4 3.9	16 1.3	1 1.9	2 4.4	0.138
Gesamt	129	103	1266	53	45	

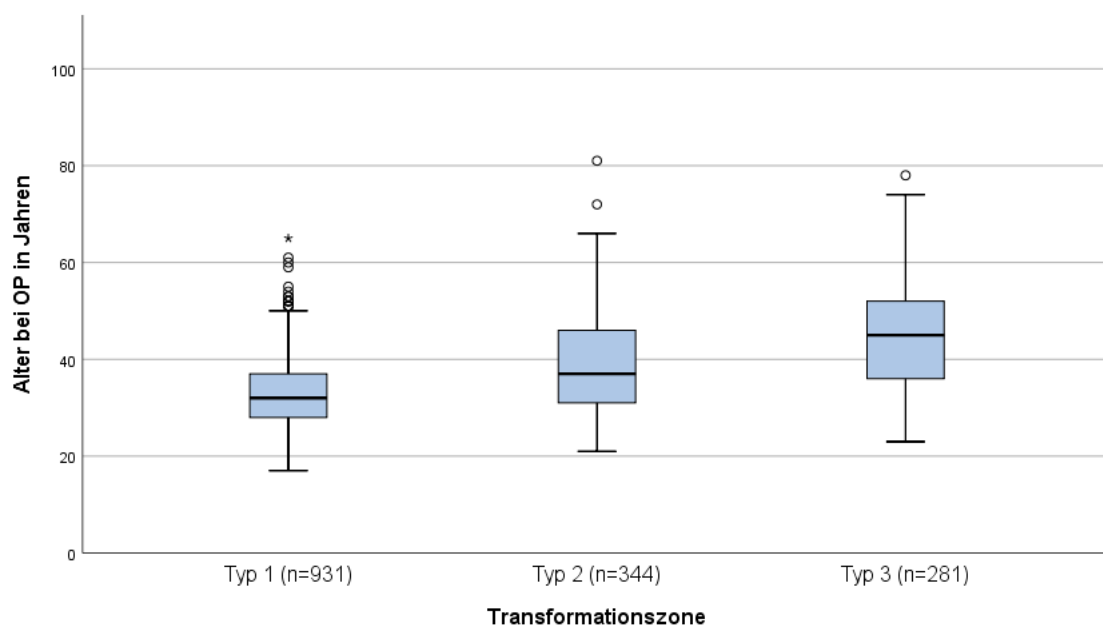
3.2.1 Einfluss des Alters

Um zu sehen, ob das Alter der Patientinnen einen Einfluss auf verschiedene Faktoren hatte, wurden mögliche Zusammenhänge in Tabelle 13 dargestellt. Die Korrelation nach Pearson zeigte zwischen Alter und BMI einen signifikanten, schwach positiven Zusammenhang ($r=0.124$). Zwischen dem Alter und der Größe der CIN bestand ebenfalls ein sehr schwacher, signifikanter, allerdings negativer Zusammenhang ($r=-0.107$). Betrachtet man die Anzahl der Schwangerschaften und Kinder, so bestand hier eine mittlere positive Korrelation mit dem Alter ($r=0.433$ und $r=0.472$).

Tabelle 13: Korrelation nach Pearson zwischen Alter und BMI/ Gravida/ Para/ Größe CIN. *** $p < 0.001$

	BMI	Gravida	Para	Größe CIN
Alter r	0.124 ***	0.433 ***	0.472 ***	-0.107 ***

Bei den verschiedenen T-Zonen gab es signifikante Unterschiede bezüglich des Altersdurchschnittes ($F(2,1553)=216,435$; $p < 0.001$), zu erkennen in Abbildung 8 und Tabelle 42 im Anhang. Eine durchgeführte Post-Hoc-Analyse nach Tukey zeigte signifikante Altersunterschiede zwischen allen drei Typen. Patientinnen mit einem Typ 3 waren im Mittel 44.9 Jahre alt ($SD=11.7$), mit einem Typ 2 im Mittel 38.9 Jahre alt ($SD=9.6$) und Patientinnen mit Typ 1 mit 33.2 Jahren im Mittel am jüngsten ($SD=6.9$).

Abbildung 8: Boxplot mit Alter bei LEEP in Jahren und dem Typ der T-Zone ($n=1556$)

3.3 Vergleich der Kolposkopiebefunde

Eine Kolposkopie sollte vor jeder LEEP-Exzision stattfinden, um vorhandene Dysplasien zu sichern und deren Ausprägung zu erkennen. Die Ergebnisse der verschiedenen Faktoren der Kolposkopie führen schließlich zu der Entscheidung, ob eine LEEP-Exzision durchgeführt werden soll. Die bei der Kolposkopie erfassten Befunde sind im Folgenden miteinander verglichen worden.

3.3.1 Kolposkopie und Zytologie

In Abbildung 9 sind die Kolposkopiebefunde in Korrelation zur jeweiligen Zytologie in domo dargestellt. Die genauen Tabellen, auch mit den Ergebnissen für die Zytologie ex domo, sind im Anhang angefügt. Ein abnormer Befund, welcher bei 1467 Patientinnen vorlag, ging in 56.3 % der Fälle mit einem PAP der Gruppe IVa und bei 13.9 % mit einem IID2 PAP einher. Es ist zu erkennen, dass die Zytologie-Ergebnisse für normale kolposkopische Befunde heterogener verteilt waren als für abnorme Befunde oder bei Verdacht auf Invasion. Der Verdacht auf Invasion wurde bei neun Patientinnen gestellt und ging immer mit einem PAP der Gruppe IVa (bei 6 Patientinnen) oder V (bei 3 Patientinnen) einher. Bei 31 Patientinnen mit normalem Befund lag ein PAP der Gruppe IVa vor (36 %), gefolgt von der Gruppe IID2 mit 19 Patientinnen (22.1 %).

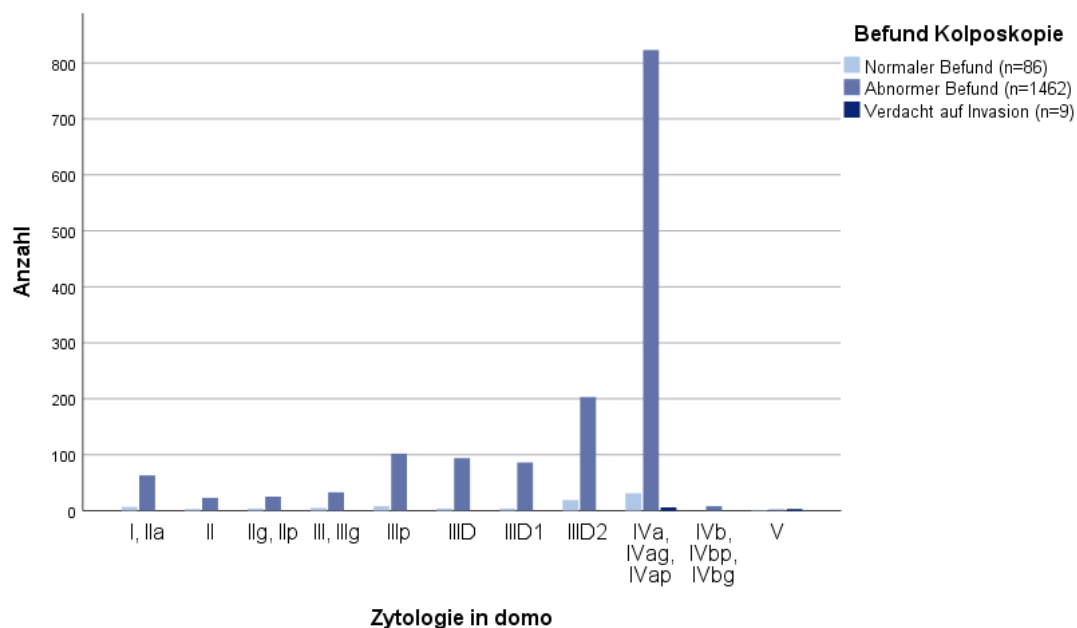


Abbildung 9: Balkendiagramm mit Zytologie in domo und dem jeweiligen Kolposkopiebefund (n=1557)

Die abnormen Befunde wurden in die verschiedenen Grade nach der kolposkopischen Nomenklatur eingeteilt und in Abbildung 10 mit der jeweiligen Zytologie dargestellt. Major changes gingen in 65 % der Fälle mit einem PAP der Gruppe IV einher. Bei nicht spezifischen abnormen Befunden lag häufiger ein niedrigerer PAP vor als bei Minor oder Major changes.

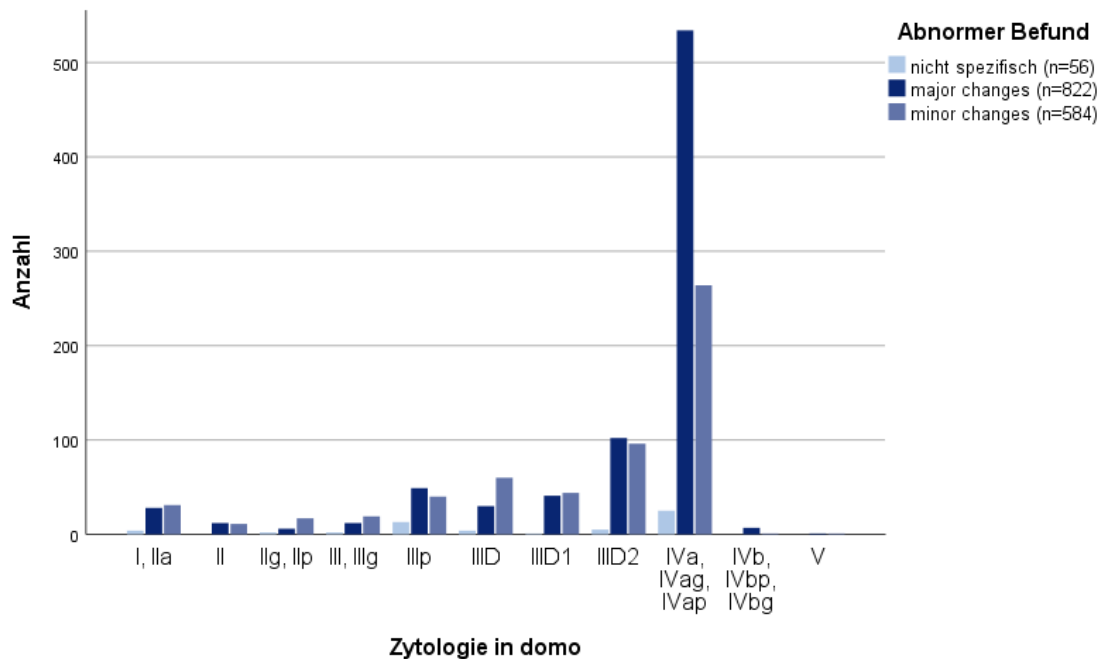


Abbildung 10: Balkendiagramm mit der Zytologie in domo und dem Grad des abnormen Befundes in der Kolposkopie (n=1462)

3.3.2 Kolposkopie und Biopsie

Das histologische Ergebnis der Biopsie und der Befund der Kolposkopie wurden in Tabelle 14 gegenübergestellt. Die Mehrheit der Patientinnen mit abnormem Befund hatten eine CIN 3 in der Biopsie (64.2 %) und bei allen Patientinnen mit Verdacht auf Invasion wurde in der Biopsie eine CIN 3 oder ein ACIS diagnostiziert. Betrachtet man die Grade der abnormen Befunde zeigt sich, dass bei Major changes häufiger eine CIN 3 in der Biopsie diagnostiziert wurde als bei Minor changes (74.2 vs. 53 %). Bei nicht spezifischen abnormen Befunden lag häufiger ein Normalbefund oder eine CIN 1 in der Biopsie vor als bei Minor oder Major changes. Bei einem normalen Befund in der Kolposkopie lag in 39 % der Fälle ein normaler Befund in der Biopsie vor. Bei einem abnormen Befund war dies bei 10.2 % der Patientinnen der Fall. Acht Patientinnen (10.4 %) mit einem

normalen Kolposkopiebefund hatten eine CIN 1 in der Biopsie im Vergleich zu 6.9 % mit abnormem Befund.

Tabelle 14: Vergleich der Kolposkopiebefunde mit dem histologischen Ergebnis der Biopsie (n=1455)

Kolposkopie n %	Histologie Biopsie					Gesamt
	Normal	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ACIS	
Normaler Befund	30 39.0	8 10.4	10 13.0	26 33.8	3 3.9	77
Abnormer Befund	140 10.2	95 6.9	231 16.9	879 64.2	25 1.8	1370
Major changes	49 6.5	28 3.7	108 14.3	562 74.2	10 1.3	757
Minor changes	78 13.9	61 10.9	110 19.6	297 53.0	14 2.5	560
Nicht spezifisch	13 24.5	6 11.3	13 24.5	20 37.7	1 1.9	53
Verdacht auf Invasion	0	0	0	6 75.0	2 25.0	8

In Tabelle 15 ist die Biopsie und der jeweilige Kolposkopiebefund anhand von zwei Gruppen (opB/CIN 1 und CIN 2+) dargestellt. Ein abnormer Befund zeigte sich in 96 % der Fälle bei CIN 2+ Biopsien im Vergleich zu 86.1 % bei opB/CIN 1 Biopsien. Es lagen häufiger Major changes bei CIN 2+ Biopsien vor als bei opB/CIN 1 Biopsien (59.9 % und 32.8 %). Eine unauffällige oder CIN 1 Biopsie entsprach in 13.9 % der Fälle einem Normalbefund in der Kolposkopie, im Vergleich zu 3.3 % bei CIN 2+ Biopsien.

Tabelle 15: Vergleich der Kolposkopiebefunde mit der Biopsie nach opB/CIN 1 und CIN 2+ (n=1455)

Kolposkopie	Biopsie n %	
	opB/CIN 1	CIN 2+
Normaler Befund	38 13.9	39 3.3
Abnormer Befund	235 86.1	1135 96.0
Major changes	77 32.8	680 59.9
Minor changes	139 59.1	421 37.1
Nicht spezifisch	19 8.1	34 3.0
Verdacht auf Invasion	0	8 0.7

Bei den meisten Patientinnen wurde mehr als eine Biopsie bei der Kolposkopie entnommen und bei einigen wurde zudem eine ECC durchgeführt. In Tabelle 16 sind die Anzahl der Biopsien und durchgeführten ECC mit ihrem Anteil an Über- und Unterdiagnosen sowie Übereinstimmungen zwischen dem histologischen Ergebnis der Biopsie und der LEEP-Histologie dargestellt. Eine Unterdiagnose lag vor, wenn die Histologie der Biopsie oder der ECC niedriggradiger als die LEEP-Histologie war und bei einer Überdiagnose lag eine höhere Biopsie oder ECC vor als in der LEEP-Histologie. Es wurden die histologischen Gruppen nach CIN 1, CIN 2 und CIN 3 gewertet. In Abbildung 11 wurde die Histologie zu opB/CIN 1 und CIN 2+ zusammengefasst, als Diagramm abgebildet und ist in Tabelle 45 im Anhang zu finden.

Tabelle 16: Anzahl der Biopsien und durchgeführte ECC mit Anteil an Über-/Unterdiagnosen oder Übereinstimmung von Biopsie und LEEP-Histologie. (Gewertet wurde nach den histologischen Kategorien opB/CIN1/CIN2/CIN3/ACIS/Karzinom; n=1418)

Anzahl Biopsien n %	Unterdiagnose	Übereinstimmung	Überdiagnose	Gesamt
1	79 29.6	146 54.7	42 15.7	267
2	216 22.5	598 62.4	144 15.0	958
3	56 31.5	95 53.4	27 15.2	178
4+	2 13.3	10 66.7	3 20.0	15
ECC n %	134 33.2	202 50.0	68 16.8	404

Bei den meisten Patientinnen wurden zwei Biopsien entnommen, bei 15 Patientinnen waren es vier oder mehr. Betrachtet man die histologischen Gruppen wie in Tabelle 16, lag bei 62.4 % der Patientinnen, bei denen zwei Biopsien entnommen wurden, eine Übereinstimmung mit der LEEP-Histologie vor. Wenn eine einzelne Biopsie entnommen wurde, lag in 54.7 % eine Übereinstimmung vor. Drei Biopsien hatten keinen höheren Anteil an Übereinstimmungen und bei vier oder mehr Biopsien waren es 66.7 %, was zehn Patientinnen entspricht. Wurde eine ECC durchgeführt so lag bei 50 % eine Übereinstimmung vor und 33.2 % hatten ein niedriggradigeres histologisches Ergebnis als bei der LEEP-Exzision.

Fasst man die histologischen Gruppen der LEEP-Exzision zu opB/CIN 1 und CIN 2+ zusammen, stiegen die Übereinstimmungsraten aller Biopsie-Gruppen. Bei einer Biopsie waren es 72.7 %, bei zwei Biopsien 85.7 % und bei vier oder mehr lag die Übereinstimmung bei 93.3 % und somit am höchsten. Eine Überdiagnose lag bei 9.7 % der Patientinnen mit einer Biopsie vor und damit anteilmäßig häufiger als bei den anderen Gruppen.

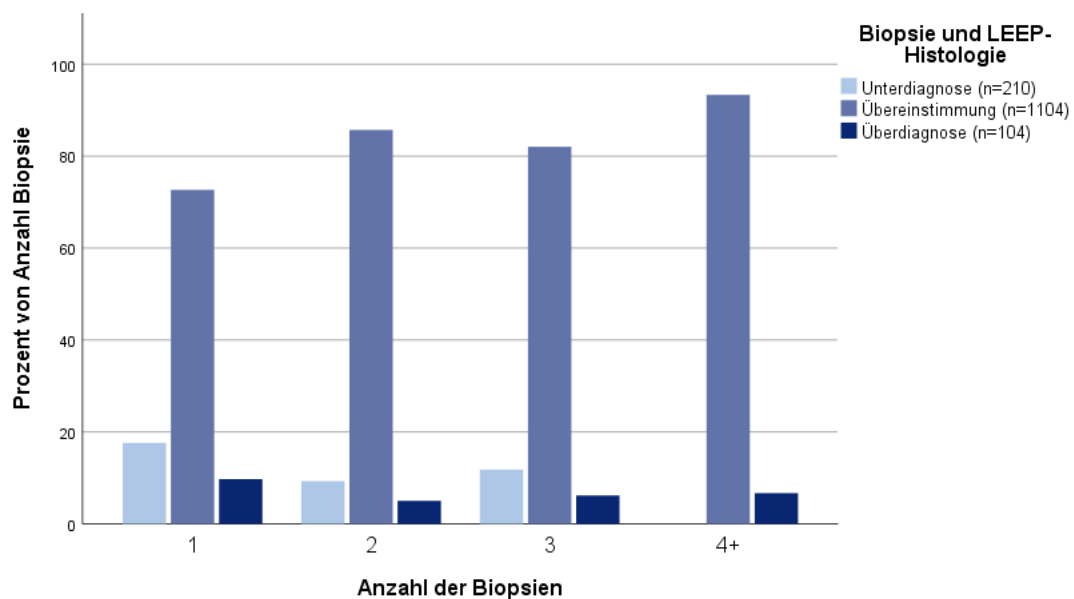


Abbildung 11: Anzahl der Biopsien und jeweiliger Anteil der Übereinstimmung von Biopsie und LEEP (gewertet wurde nach zwei histologischen Gruppen opB/CIN 1 und CIN 2+; n=1418)

3.3.3 Kolposkopie und T-Zone

Der Anteil der verschiedenen T-Zonen des jeweiligen Kolposkopiebefundes wurde in Abbildung 12 dargestellt. Es zeigte sich, dass bei einem normalen Befund in der Kolposkopie der Großteil der Patientinnen (89.5 %) eine nicht komplett einsehbare T-Zone aufwiesen. Bei einem abnormen Befund oder einem Verdacht auf Invasion lag dieser Anteil niedriger (13.9 % und 12.5 %). Wenn eine ECC durchgeführt wurde, lag bei 46.8 % der Patientinnen ein Typ 3 vor und bei 33.2 % ein Typ 2. Die genauen Zahlen finden sich in Tabelle 46 im Anhang.

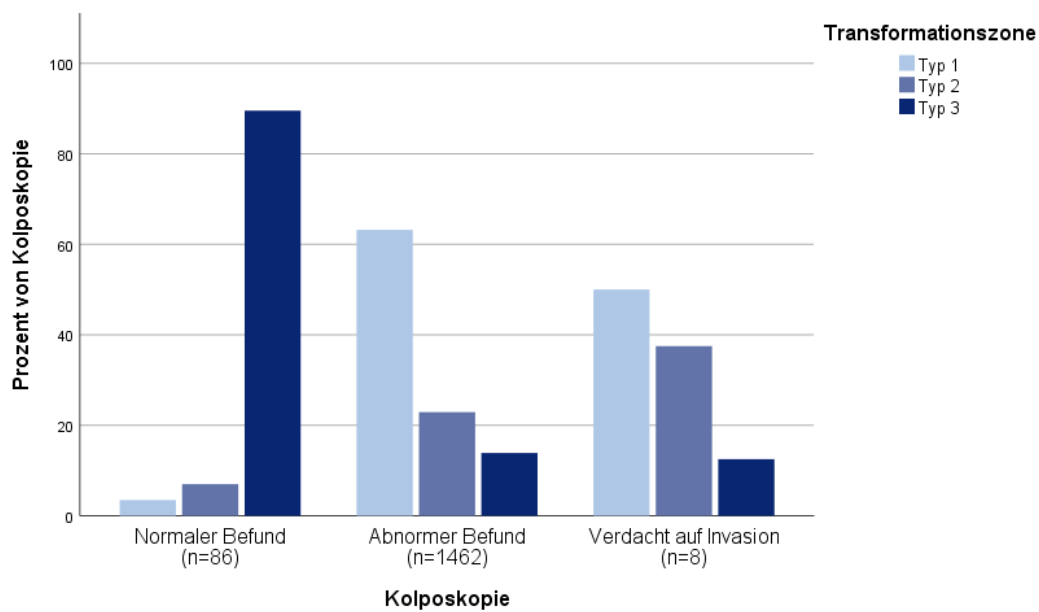


Abbildung 12: Balkendiagramm mit dem Kolposkopiebefund und den Anteilen der T-Zone (n=1556)

3.3.4 Kolposkopie und LEEP-Histologie

In Abbildung 13 sind die Kolposkopiebefunde der jeweiligen LEEP-Histologie dargestellt. Bei einem normalen Befund zeigte sich in 23.3 % der Fälle eine normale LEEP-Histologie, bei einem abnormen Befund lag dies in 7.0 % der Fälle vor und wenn der Verdacht auf Invasion gestellt wurde, gab es keine LEEP-Exzision mit einem Normalbefund.

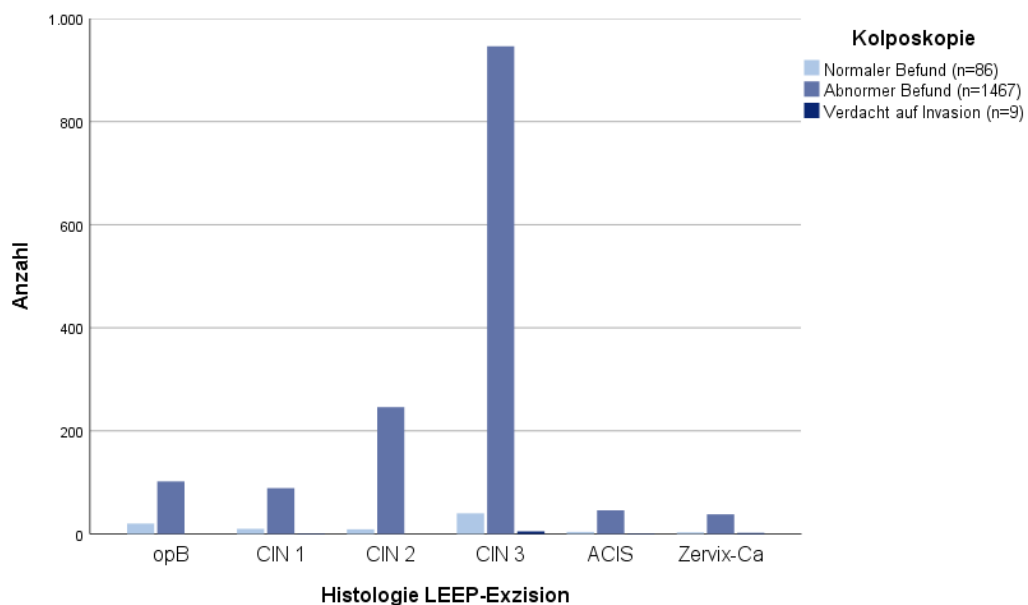


Abbildung 13: Balkendiagramm mit Anzahl der Kolposkopiebefunde und der LEEP-Histologie (n=1562)

Die Gruppe der abnormen Kolposkopiebefunde wurde in Abbildung 14 nach den Graden und ihrer jeweiligen LEEP-Histologie aufgeteilt dargestellt. Lagen Major changes in der Kolposkopie vor, wurde in 73.2 % der Fälle eine CIN 3 in der LEEP-Exzision diagnostiziert und in 13.1 % eine CIN 2. Bei Minor changes in der Kolposkopie lag in der LEEP-Exzision häufiger ein Normalbefund (11.1 %), eine CIN 1 (8.2 %) oder eine CIN 2 (21.7 %) vor als bei Major changes (3.3 % Normalbefund, 4.1 % CIN 1, 13.1 % CIN 2). Den größten Anteil an Normalbefunden und CIN 1 in der LEEP-Exzision gab es in der Gruppe der nicht spezifischen Befunde (17.9 und 12.5 %).

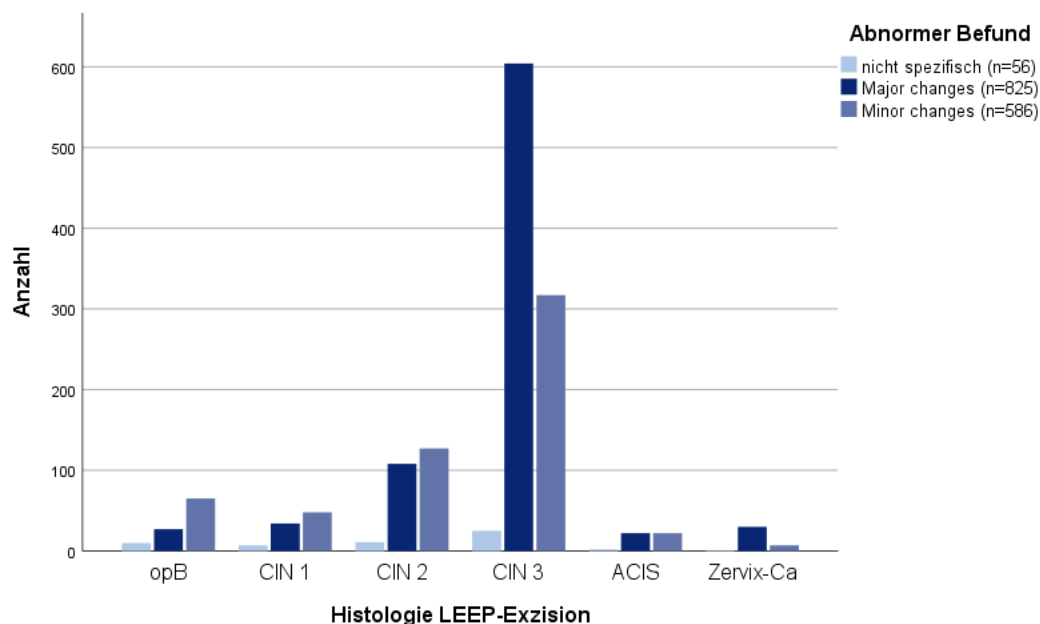


Abbildung 14: Balkendiagramm mit Anzahl der abnormen Kolposkopiebefunde und der LEEP-Histologie (n=1467)

Betrachtet man die LEEP-Histologie anhand der Einteilung in zwei Gruppen (opB/CIN 1 und CIN 2+) wie in Tabelle 17, zeigt sich, dass CIN 2+ Exzisionen häufiger als Normalbefunde oder CIN 1 Exzisionen (86.0 %) einen abnormen Befund in der Kolposkopie hatten (95.2 %). Hierbei lagen in 59.9 % der Fälle Major changes vor und somit häufiger als bei opB/CIN 1 Exzisionen (31.9 %). Es lagen bei CIN 2+ Exzisionen seltener Normalbefunde (4.2 %) in der Kolposkopie vor als bei opB/CIN 1 Exzisionen (13.5 %).

Tabelle 17: Vergleich der Kolposkopiebefunde mit der LEEP-Histologie nach opB/CIN1 und CIN 2+ (n=1562)

Kolposkopie	LEEP n %	
	opB/CIN 1	CIN 2+
Normaler Befund	30 13.5	56 4.2
Abnormer Befund	191 86.0	1276 95.2
Major changes	61 31.9	764 59.9
Minor changes	113 59.2	473 37.1
Nicht spezifisch	17 8.2	39 3.1
Verdacht auf Invasion	1 0.5	8 0.6

Weiterhin ist in Abbildung 15 die maximale Ausdehnung der Läsion in der LEEP-Histologie für die jeweiligen Kolposkopiebefunde dargestellt. Wurde bei einem normalen Kolposkopiebefund in der LEEP-Histologie eine Läsion festgestellt, war diese im Mittel 2.1 mm groß ($SD=1.44$). Abnorme Befunde oder der Verdacht auf Invasion waren in der LEEP-Histologie größer ($m=3.96$, $SD=2.42$ und $m=8.67$, $SD=4.84$). Die Unterschiede waren zwischen allen Gruppen signifikant ($F(2,1248)=25.948$; $p<0.001$).

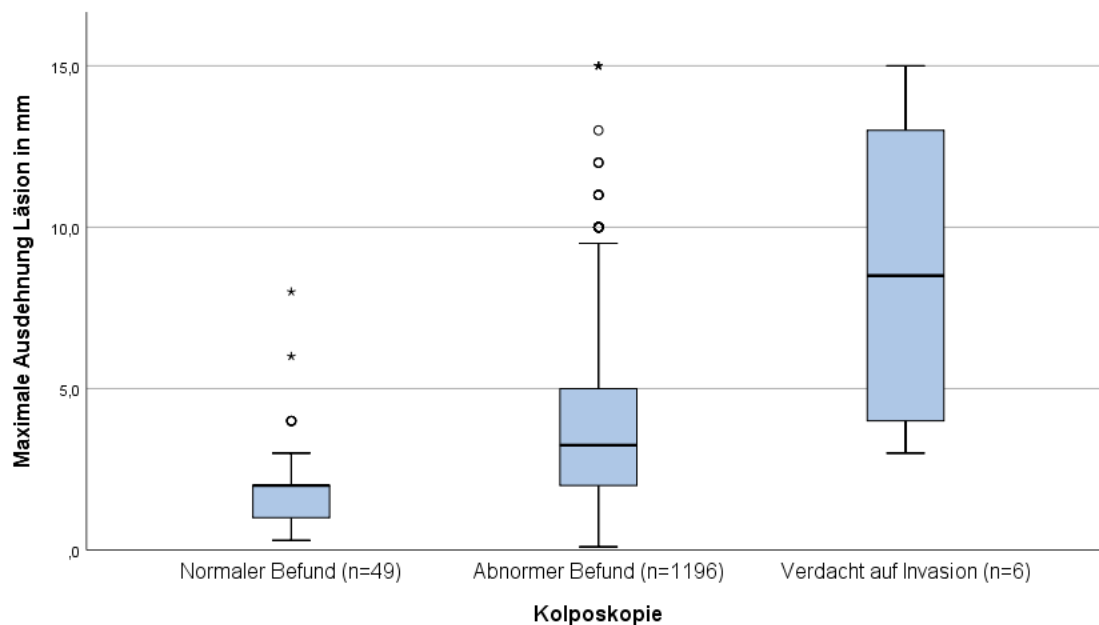


Abbildung 15: Boxplot mit maximaler Ausdehnung der Läsion in der LEEP-Histologie in mm und der jeweiligen Kolposkopiebefunde (n=1251)

Beachtet werden muss die unterschiedliche Gruppengröße. In der Gruppe der normalen Befunde waren 49 Patientinnen und bei Verdacht auf Invasion sechs Patientinnen in der Auswertung enthalten, da diese Befunde insgesamt selten gestellt wurden.

3.3.5 Biopsie und LEEP-Histologie

Es wurde untersucht, ob und in welchem Ausmaß die Biopsie-Ergebnisse mit der endgültigen LEEP-Histologie übereinstimmten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt. Die Übereinstimmung zwischen Biopsie und Histologie erhöhte sich, je ausgeprägter die CIN war. Bei einer CIN 1 waren es 30.1 %, bei einer CIN 3 lag die Übereinstimmung bei 77.2 %. Die Diagnose eines ACIS wurde in 60 % der Fälle in der LEEP-Exzision bestätigt. Wenn in der Biopsie ein Normalbefund vorlag, zeigte sich bei 35.3 % in der LEEP-Exzision eine CIN 3, drei Patientinnen hatten ein Karzinom. Zwei dieser Patientinnen hatten mehrmals einen PAP IVa-p, Major changes in der Kolposkopie und wurden HPV-positiv getestet, weshalb man sich trotz unauffälliger Biopsie für eine LEEP-Exzision entschieden hatte. Bei einer Patientin wurde bei einer Abrasio im Vorfeld der V.a. ein Karzinom gestellt, die anschließende Kolposkopie und Biopsie zeigten sich unauffällig. Diese Untersuchungsergebnisse und nicht das Ergebnis der Abrasio wurden hier gewertet, da in dieser Arbeit die Kolposkopie und Biopsie vor LEEP-Exzisionen betrachtet wurde und daraus resultierend die Frage, weshalb das Karzinom mit diesen Methoden nicht entdeckt werden konnte.

Tabelle 18: Vergleich von Biopsie und LEEP-Histologie (n=1468)

Biopsie n %	LEEP-Histologie					
	Normal	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ACIS	Karzinom
Normal	42 24.7	24 14.1	31 18.2	60 35.3	10 5.9	3 1.8
CIN 1	19 18.4	31 30.1	21 20.4	29 28.2	3 2.9	0
CIN 2	17 6.9	18 7.3	79 32.0	127 51.4	4 1.6	2 0.8
CIN 3	34 3.7	21 2.3	114 12.4	709 77.2	17 1.9	23 2.5
ACIS	2 6.7	1 3.3	0	4 13.3	18 60.0	5 16.7

Unterdiagnose
 Übereinstimmung
 Überdiagnose

Um die Interrater-Reliabilität zwischen Biopsie und LEEP-Histologie mittels Cohens Kappa zu berechnen, wurden die Gruppen CIN 2, CIN 3 und Plattenepithelkarzinom jeweils zusammengefasst zu CIN 2+. ACIS und Adenokarzinom wurden zu ACIS+ zusammengefasst. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 dargestellt. CIN 2+ Läsionen wurden in 90.3 % der Fälle in der Biopsie erkannt. Es ergab sich ein Übereinstimmungsgrad von 35 % ($\kappa=0.35$, $p<0.001$) zwischen dem Ergebnis der Biopsie und der LEEP-Histologie.

Tabelle 19: Vergleich Biopsie und LEEP-Histologie nach Gruppenbildung (n=1468)

Biopsie n %	LEEP-Histologie			
	Normal	CIN 1	CIN 2+	ACIS+
Normal	42 24.7	24 14.1	94 55.3	10 5.9
CIN 1	19 18.4	31 30.1	50 48.5	3 2.9
CIN 2+	51 4.4	39 3.3	1052 90.3	23 2.0
ACIS+	2 6.7	1 3.3	5 16.7	22 73.3

Unterdiagnose
 Übereinstimmung
 Überdiagnose

3.3.6 Über- oder Unterdiagnose der Biopsie

Wenn das Biopsie-Ergebnis und die endgültige LEEP-Histologie nicht übereinstimmten, stellt sich die Frage, welche Faktoren einen Einfluss hierauf gehabt haben könnten. Dafür wurden alle Patientinnen ausgewählt, deren Biopsie eine HSIL ergaben, denn dies stellt eine Indikation zur LEEP-Exzision dar. Fand sich nach der Exzision eine LSIL oder ein Normalbefund, entsprach dies einer Überdiagnose der Biopsie. Eine Unterdiagnose bestand, wenn in der endgültigen Histologie ein Karzinom diagnostiziert wurde (vgl. Abbildung 4, S.24). Bei den 1195 Patientinnen, die eine HSIL in der Biopsie hatten, stimmte in knapp 90 % der Fälle die endgültige Histologie überein. In 93 Fällen (7.8 %) lag eine Überdiagnose und bei 30 Patientinnen (2.5 %) ein Karzinom und somit eine Unterdiagnose in der Biopsie vor. In Tabelle 20 ist der mögliche Zusammenhang zwischen der T-Zone und einer Über- oder Unterdiagnose dargestellt. Es lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor ($p<0.001$). Bei einer

vollständig einsehbaren T-Zone (Typ 1) entsprachen 92.6 % der HSIL-Biopsien einer HSIL in der LEEP-Histologie. Bei einem Typ 3 lag die Übereinstimmung bei 83.2 %. Wenn die Transformationszone nicht eingesehen werden konnte, war eine Überdiagnose mit 13.5 % im Vergleich zu 4.9 % beim Typ 1 häufiger.

Tabelle 20: Vergleich der T-Zone mit der Über- oder Unterdiagnose einer HSIL in der Biopsie (n=1178)

T-Zone n %	Überdiagnose	Übereinstimmung	Unterdiagnose
Typ 1	38 4.9	712 92.6	19 2.5
Typ 2	30 11.9	218 86.2	5 2.0
Typ 3	21 13.5	130 83.2	5 3.2

Außerdem wurde der Befund der Kolposkopie in Tabelle 21 bei einer HSIL in der Biopsie und einer eventuellen Über- oder Unterdiagnose dargestellt, um zu sehen, welcher Kolposkopiebefund eher zu einer Übereinstimmung beigetragen haben könnte. Lag ein abnormer Befund in der Kolposkopie vor, wurde der größte Anteil an Übereinstimmung mit 90.3 % erreicht, hierbei vor allem bei vorhandenen Major changes. Die Gruppen der Kolposkopie sowie die Untergruppen der abnormen Befunde unterschieden sich signifikant voneinander ($p < 0.001$). Bei einem normalen Befund in der Kolposkopie und einer HSIL-Biopsie kam es in 12.8 % der Fälle zu einer Überdiagnose, bei einem abnormen Befund waren es weniger mit 7.4 %.

Tabelle 21: Über- und Unterdiagnose bei HSIL in der Biopsie und den Kolposkopiebefunden (n=1182)

Kolposkopie n %	Überdiagnose	Übereinstimmung	Unterdiagnose
Normaler Befund	5 12.8	32 82.1	2 5.1
Abnormer Befund	84 7.4	1025 90.3	26 2.3
Major changes	34 5.0	627 92.2	19 2.8
Minor changes	44 10.5	371 88.1	6 1.4
Nicht spezifisch	6 17.6	27 79.4	1 2.9
Verdacht auf Invasion	0	6 75.0	2 25.0

Um zu überprüfen, ob es auch andere Faktoren gab, die einen Einfluss darauf haben könnten, dass eine Über- oder Unterdiagnose bei der Biopsie gestellt wurde, wurden die Risikofaktoren mit den oben genannten Gruppen verglichen und in Tabelle 22 dargestellt.

Es gab einen signifikanten Unterschied im Zusammenhang zwischen den Gruppen hinsichtlich des durchschnittlichen Alters ($F(2,1192)=13.721$; $p<0.001$). Die Gruppen mit Über- oder Unterdiagnose unterschieden sich vom Alter nicht ($p=0.998$). Die Patientinnen in diesen Gruppen waren im Durchschnitt rund vier Jahre älter als Patientinnen, bei denen eine Übereinstimmung zwischen Biopsie und LEEP-Histologie vorlag. Der Anteil der postmenopausalen Patientinnen mit Über- oder Unterdiagnose war mit rund 16 % höher als bei Patientinnen mit Übereinstimmung ($p<0.001$). Die Gruppen unterschieden sich auch in Bezug auf die Anzahl der durchschnittlichen Schwangerschaften ($F(2,1190)=9.235$; $p<0.001$) und Geburten ($F(2,1190)=4.218$; $p=0.014$) signifikant voneinander. Patientinnen mit Überdiagnose waren im Durchschnitt signifikant häufiger schwanger als Patientinnen mit einer Übereinstimmung ($p<0.001$) und hatten mehr Kinder geboren.

Der Anteil der HPV-positiven Patientinnen mit bekanntem Testergebnis unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p<0.001$). Bei den Patientinnen mit Übereinstimmung oder Unterdiagnose lag der Anteil HPV-positiver Patientinnen mit fast 98.3 bzw. 100 % höher als bei der Gruppe mit einer Überdiagnose (86.4 %). Bei den restlichen Variablen wie BMI, Einnahme hormoneller Kontrazeptiva oder Rauchen und früherer LEEP-Exzision, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, wie in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Vergleich der Risikofaktoren mit der Über- oder Unterdiagnose einer HSIL in der Biopsie. (Horm.Kontr. = Hormonelle Kontrazeptiva) Prozentangabe bei Horm.Kontr. für Anteil der prämenopausalen Patientinnen. Prozentangabe bei HPV-positiv entsprechend dem Anteil der Patientinnen, bei denen ein Testergebnis bekannt war.

	n % oder m(SD)			
	Überdiagnose	Übereinstimmung	Unterdiagnose	p-Wert
Alter [Jahre]	39.3 (11.7)	34.9 (8.4)	39.4 (10.6)	<0.001
BMI [kg/m ²]	20.5 (5.6)	19.8 (3.9)	19.6 (3.4)	0.229

Postmenopause	15 16.3	43 4.0	4 13.8	<0.001
Gravida m(SD)	1.7 (1.9)	1.1 (1.3)	1.4 (1.2)	<0.001
Para m(SD)	1.2 (1.2)	0.9 (1.1)	1.1 (0.9)	0.014
Horm. Kontr.	32 41.6	485 47.4	11 44.0	0.590
Immunmodulator	3 3.2	22 2.0	3 10.0	0.015
HIV-positiv	0	6 0.6	0	
HPV-positiv	51 86.4	654 98.3	18 100.0	<0.001
Rauchen	34 36.6	449 41.9	12 40.0	0.599
VIN	2 2.2	9 0.8	1 3.3	0.206
VAIN	2 2.2	6 0.6	0	0.177
Frühere LEEP	1 1.1	10 0.9	1 3.3	0.428

In Abbildung 16 kann man den Anteil der Über- oder Unterdiagnosen für die jeweilige Zytologie erkennen. Eine Unterdiagnose ging fast immer mit einem höhergradigen PAP, mindestens der Gruppe IV, einher. Bei einem Abstrichergebnis der Gruppe IVb oder V handelte es sich nie um eine Überdiagnose.

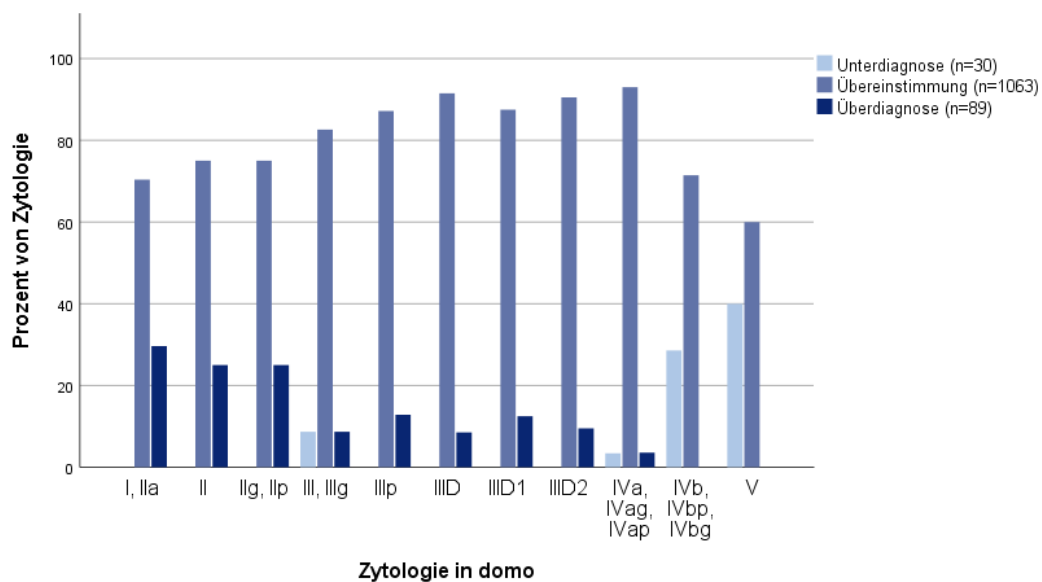


Abbildung 16: Anteil der Zytologie in domo bei Über- oder Unterdiagnose und Übereinstimmung zwischen HSIL in der Biopsie und dem histologischen Ergebnis in der LEEP-Exzision (n=1182).

Eine Überdiagnose traf eher bei niedrigeren PAP-Gruppen zu, hier ist eine homogenere Verteilung zu erkennen. Eine Überdiagnose lag bei einem unauffälligen Abstrich (I, IIa) in 58.3 % der Fälle vor, bei einem IIID1 PAP noch in 10 % der Fälle. Je höhergradiger das PAP-Ergebnis, desto niedriger war der Anteil der Überdiagnosen. Im Anhang sind die Tabellen für die Zytologie in- und ex domo dargestellt.

In Abbildung 17 ist die maximale Ausdehnung der Dysplasie in mm als Boxplot für die verschiedenen Gruppen dargestellt. Eine ANOVA zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($F(2,1000)=11.919$; $p<0.001$), hierbei unterschied sich die Gruppe mit Unterdiagnose nicht von der Gruppe mit Übereinstimmung ($p=0.3$). Mit 2.1 mm war die Ausdehnung der CIN in der Gruppe der Überdiagnose im Durchschnitt fast halb so groß wie in den anderen zwei Gruppen.

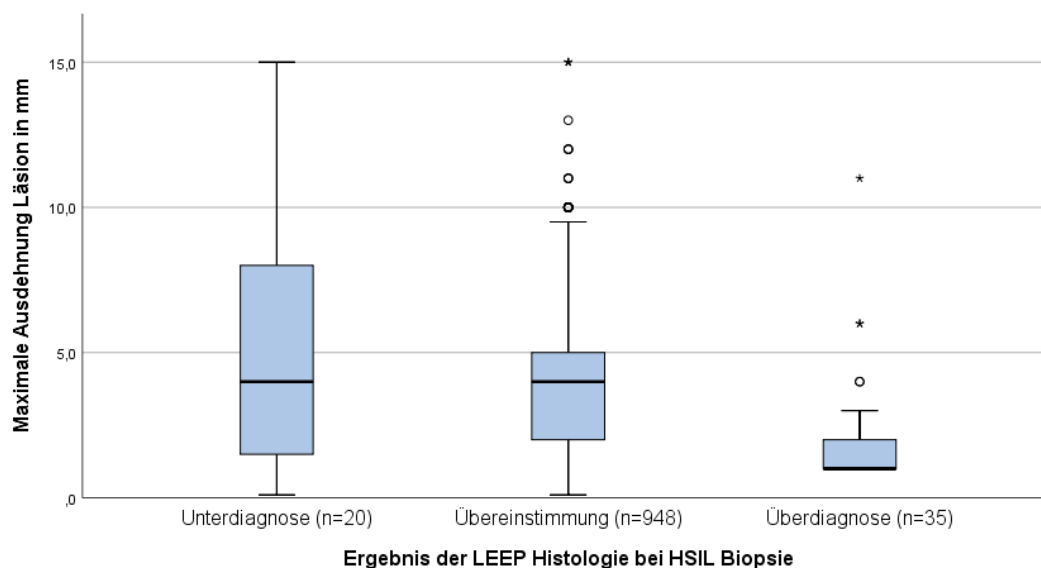


Abbildung 17: Boxplot mit Verteilung der maximalen Ausdehnung der Dysplasie bei Über-, Unterdiagnose oder Übereinstimmung nach HSIL in der Biopsie ($n=1003$).

Eine Tabelle hierzu findet sich ebenfalls im Anhang. Der Anteil der Über- und Unterdiagnosen sowie Übereinstimmungen bei HSIL in der Biopsie im Verlauf der Jahre ist in Kapitel 3.5.3 dargestellt.

3.3.7 CIN 2+ LEEP-Histologie bei niedriggradiger Biopsie

Es konnte vorkommen, dass Patientinnen mit einer CIN 1 Läsion oder einem Normalbefund in der Biopsie eine LEEP-Exzision erhielten und hierbei mindestens eine CIN 2 in der Histologie diagnostiziert wurde. Es sollte nun untersucht werden, welche Gründe es gab, bei diesen Patientinnen aufgrund der niedriggradigen Dysplasie in der Biopsie trotzdem eine LEEP-Exzision durchzuführen und welche Gründe es gegeben haben könnte, weswegen die Biopsie nicht mit der LEEP-Histologie übereinstimmte. Alle Abbildungen in diesem Kapitel sind ebenfalls im Anhang als Tabellen zu finden.

Die meisten Patientinnen mit einer CIN 2+ LEEP-Histologie (1102) hatten ein CIN 2+ Biopsie-Ergebnis. Bei 157 (12.5 %) Patientinnen stimmte die Biopsie nicht mit der LEEP-Histologie überein. Bei einer Patientin mit niedriggradiger Dysplasie in der Biopsie wurde die LEEP-Exzision aufgrund starker Kontaktblutungen durchgeführt, eine Patientin hatte ein maximales Sicherheitsbedürfnis und bei zwei Patientinnen wurden andere Gründe für die LEEP-Exzision genannt. In Abbildung 18 und Abbildung 19 sind die Zytologie-Ergebnisse in- und ex-domo nach der jeweiligen Histologie für alle Patientinnen mit CIN 2+ in der LEEP-Histologie dargestellt. Ex domo sind die Zytologie-Ergebnisse, prozentual gesehen, auf beide Biopsie-Gruppen ähnlich verteilt. Absolut betrachtet lag bei einem höhergradigen PAP (Gruppe IIID2 und IVa) in der Biopsie häufiger eine CIN2+ als eine niedriggradige Dysplasie vor.

In domo hatten Patientinnen mit CIN 2+ in der Biopsie häufiger einen höhergradigen PAP als Patientinnen mit opB/CIN 1 Biopsie (61.8 % vs. 47.1 % mit PAP IVa) und keine der Patientinnen mit PAP IVb oder V hatte eine niedriggradige Dysplasie in der Biopsie. Es gab weniger Patientinnen mit niedriggradiger Dysplasie in der Biopsie und normaler Zytologie als Patientinnen mit CIN 2+ in der Biopsie und normaler Zytologie (1.9 und 3.5 %). Patientinnen mit opB/CIN 1 Biopsie hatten häufiger einen PAP der Gruppe III (4.5 % vs. 1.9 %) sowie IIID (10.8 vs 3.9 %) und IIID1 (9.6 vs 4.5 %) als Patientinnen mit CIN 2+ Biopsie.

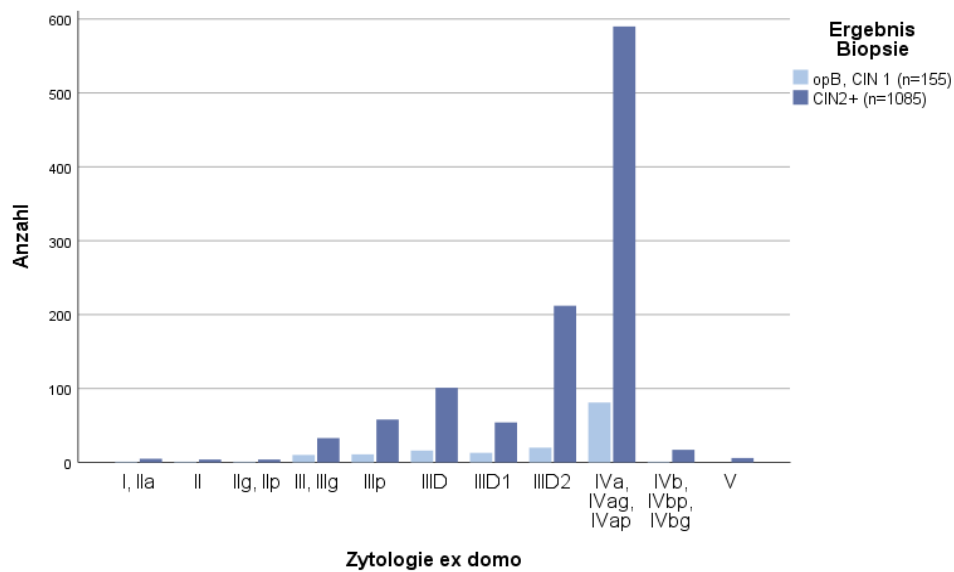


Abbildung 18: Anzahl der Biopsie-Ergebnis und der Zytologie ex domo für alle CIN 2+ in der LEEP-Histologie (n=1240)

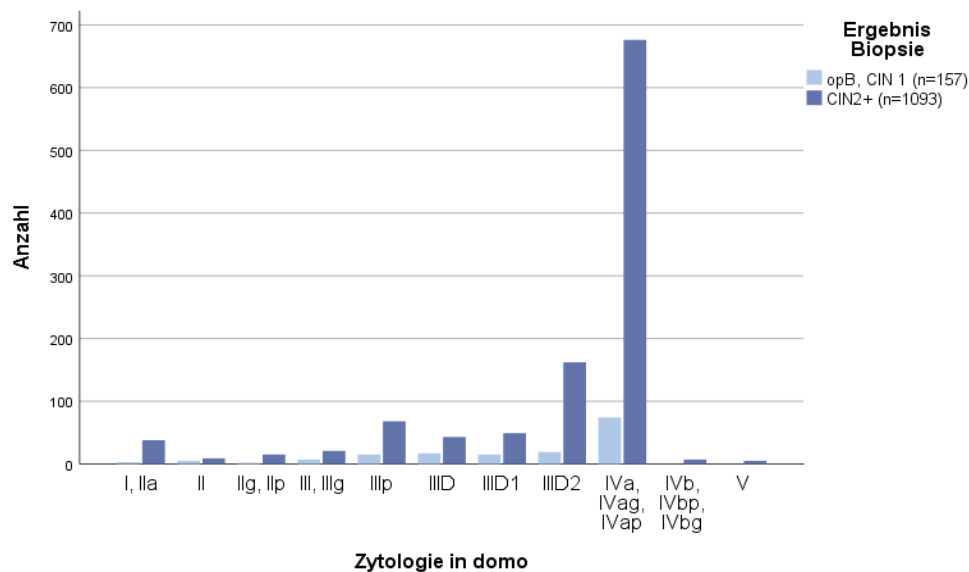


Abbildung 19: Anzahl der Biopsie-Ergebnis und der Zytologie in domo für alle CIN 2+ in der LEEP-Histologie (n=1250)

Um Gründe für eine niedriggradige Dysplasie in der Biopsie bei einer CIN 2+ in der LEEP-Histologie zu finden, wurden die Risikofaktoren der beiden Gruppen miteinander verglichen und in Tabelle 23 dargestellt. Es fällt auf, dass sich die Patientinnen signifikant vom Alter unterschieden ($t(185,503) = 5.75, p < 0,001$). Patientinnen mit höhergradiger Dysplasie in der Biopsie waren im Schnitt mit 35 Jahren jünger als Patientinnen mit Normalbefund oder CIN 1 in der Biopsie und

der Anteil der Patientinnen in der Postmenopause war signifikant höher mit 16.6 % ($p < 0.001$).

Bezüglich des HPV-Status unterschieden sich die zwei Gruppen signifikant voneinander ($p < 0.001$). Patientinnen mit höhergradiger Biopsie, die getestet wurden, hatten in 98.4 % der Fälle ein positives Testergebnis im Vergleich zu Patientinnen mit niedriggradiger Dysplasie in der Biopsie, hier waren es 91.5 %. Der Anteil der Raucherinnen in der Gruppe der CIN 2+ in der Biopsie war mit 41.8 % signifikant höher ($p = 0.002$) als in der anderen Gruppe (28.7 %). Es hatten prozentual mehr Patientinnen mit niedriggradiger Dysplasie in der Biopsie eine frühere LEEP-Exzision.

Tabelle 23: Vergleich der Risikofaktoren mit der jeweiligen Biopsie bei allen Patientinnen mit CIN 2+ in der LEEP-Histologie (opB=Normalbefund, Horm. Kontr. = Hormonelle Kontrazeptiva, Anteil HPV-positiv entspricht allen auf HPV getesteten Patientinnen, Prozentangabe bei Horm.Kontr. für Anteil der prämenopausalen Patientinnen) (n=1259)

	n % oder m(SD)		
	opB/CIN 1 in Biopsie	CIN2+ in Biopsie	p-Wert
Alter [Jahre] m(SD)	40.1 (10.7)	35.0 (8.5)	<0.001
BMI [kg/m ²] m(SD)	20.3 (3.7)	19.8 (3.8)	0.141
Postmenopause	26 16.6	47 4.3	<0.001
Gravida m(SD)	1.4 (1.3)	1.1 (1.3)	0.041
Para m(SD)	1.1 (1.2)	0.9 (1.0)	0.035
Horm. Kontr.	58 44.3	499 47.3	0.507
Immunmodulator	10 6.4	25 2.3	0.003
HIV	0	6 0.5	0.354
HPV	97 91.5	672 98.4	<0.001
Rauchen	45 28.7	461 41.8	0.002
VIN	0	10 0.9	0.231
VAIN	2 1.3	6 0.5	0.281
Frühere LEEP	6 3.8	11 1.0	0.004

Die Indikation für eine LEEP-Exzision wurde manchmal, trotz opB oder CIN 1 in der Biopsie, anhand eines auffälligen Kolposkopiebefundes gestellt. In Tabelle 24 sind die Kolposkopiebefunde und Biopsie-Ergebnisse für Patientinnen mit

einer CIN 2+ LEEP-Histologie dargestellt. Fast alle Patientinnen (96.2 %) mit CIN 2+ Biopsie und CIN 2+ LEEP-Histologie hatten einen abnormen Befund in der Kolposkopie. Es ist zu erkennen, dass 88.5 % der Patientinnen mit einer niedriggradigen Dysplasie in der Biopsie und CIN 2+ LEEP-Histologie einen abnormen Befund in der Kolposkopie hatten. Knapp über die Hälfte dieser Patientinnen hatten Minor changes. 11.5 % der Patientinnen mit niedriggradiger Dysplasie in der Biopsie und CIN 2+ LEEP-Histologie hatten einen normalen Befund in der Kolposkopie.

Tabelle 24: Vergleich der Kolposkopiebefunde mit der jeweiligen Biopsie bei allen Patientinnen mit CIN 2+ in der LEEP-Histologie (n=1250)

Kolposkopie	opB/CIN 1 in Biopsie n %	CIN2+ in Biopsie n %
Normaler Befund	18 11.5	34 3.1
Abnormer Befund	139 88.5	1051 96.2
Major changes	54 38.8	646 61.5
Minor changes	75 54.0	377 35.9
Nicht spezifisch	10 7.2	28 2.7
Verdacht auf Invasion	0	8 0.7

Gründe für einen Normalbefund oder CIN 1 in der Biopsie bei CIN 2+ in der LEEP-Histologie könnten die Einsehbarkeit der T-Zone und die Größe der Läsion gewesen sein. In Abbildung 20 ist der Anteil der Biopsie-Ergebnisse für den jeweiligen T-Zonen-Typ dargestellt. Die beiden Biopsie-Gruppen unterschieden sich in Bezug auf die T-Zone signifikant voneinander ($p < 0.001$). Je schwieriger die T-Zone einsehbar war, desto höher lag der Anteil der Patientinnen mit einer opB/CIN 1 Biopsie. Patientinnen, bei denen die CIN 2+ Biopsie mit der CIN 2+ LEEP-Histologie übereinstimmte, hatten häufiger eine T-Zone vom Typ 1 (67.1 %) als Patientinnen mit niedriggradiger Dysplasie in der Biopsie (48.1 %). Bei 32.7 % der Patientinnen mit niedriggradigen Dysplasie in der Biopsie konnte die T-Zone nicht eingesehen werden, was bei Patientinnen mit CIN 2+ in der Biopsie in 12.4 % der Fälle vorkam.

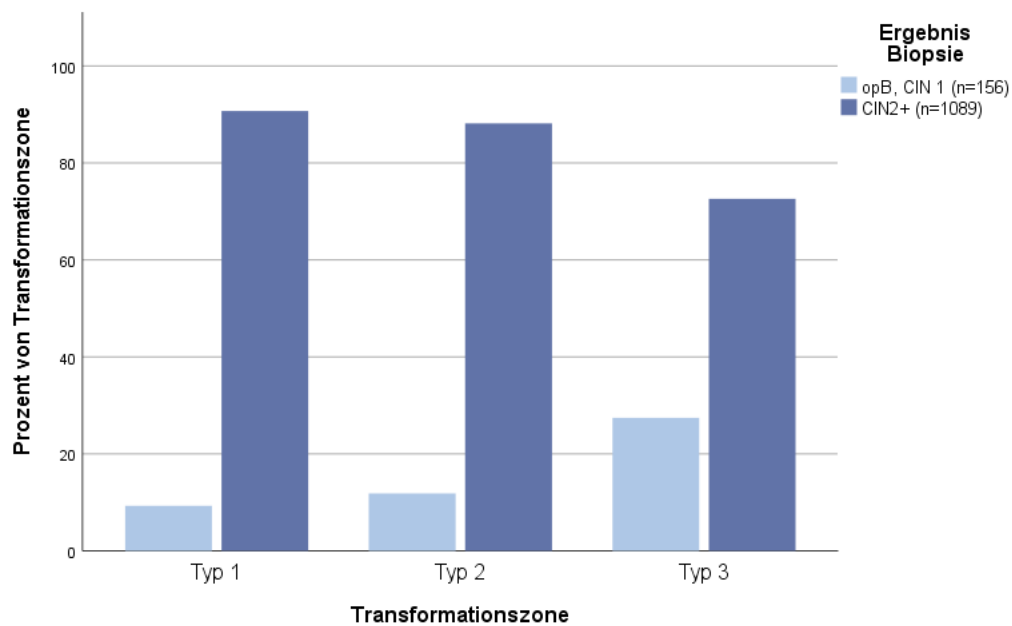


Abbildung 20: Aufteilung der Typen der Transformationszone für die jeweilige Biopsie bei CIN 2+ in der LEEP-Histologie (n=1245)

Die durchschnittliche Größe der CIN 2+ in der LEEP-Histologie war bei Patientinnen mit CIN 2+ in der Biopsie größer ($m=4.1$; $SD=2.5$) als bei Patientinnen mit Normalbefund oder CIN 1 in der Biopsie ($m=3.4$; $SD=2.2$). Die Differenz war signifikant ($t(1097) = -3.19$, $p=0.001$) und ist in Abbildung 21 dargestellt.

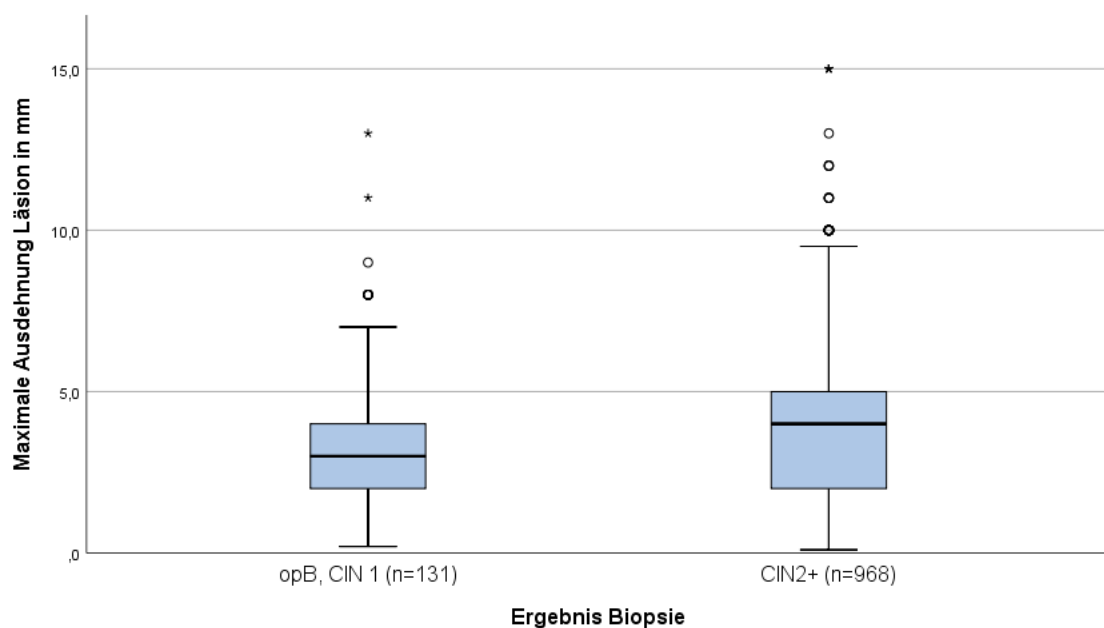


Abbildung 21: Boxplot mit Größe der CIN 2+ der LEEP-Histologie und dem Biopsie-Ergebnis (n=1099)

Weiterhin wurde die Anzahl der Biopsien für die zwei Gruppen verglichen. Es zeigte sich, dass bei Patientinnen mit opB oder CIN 1 in der Biopsie und einer CIN 2+ LEEP-Histologie die Anzahl der Biopsien im Schnitt niedriger war ($m=1.83$, $SD=0.64$) als bei Patientinnen mit CIN 2+ in der Biopsie ($m=2.0$, $SD=0.56$). Der Unterschied war signifikant ($t(193,220) = -3.077$, $p=0.002$).

Der Verlauf von Biopsie und CIN 2+-Exzision ist in Kapitel 3.5.3 dargestellt.

3.3.8 Übereinstimmung von Zytologie und LEEP-Histologie

In Tabelle 25 ist die Zytologie, mit der die Patientinnen eingewiesen wurden, im Vergleich zur LEEP-Histologie dargestellt. Ein höhergradiger PAP ging meist mit einer höhergradigen CIN einher. Ein IIID1 entsprach in 73.7 % einer CIN 2+ LEEP-Histologie, ein IIID2 in 85.6 % und ein PAP der Gruppe IVa in 90.7 %. Sechs Patientinnen mit einer normalen Zytologie (PAP I oder IIa) hatten eine HSIL in der Exzision. Diese Patientinnen zeigten abnorme Befunde in der Kolposkopie, fünf hatten zudem eine HSIL Biopsie.

Tabelle 25: Vergleich von Zytologie ex domo und LEEP-Histologie ($n=1567$).

PAP ex domo <i>n</i> %	LEEP-Histologie					
	Normal	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ACIS	Karzinom
I, IIa	8 50.0	2 12.5	2 12.5	4 25.0	0	0
II	4 40.0	1 10.0	3 30.0	1 10.0	0	1 10
IIg, IIp	1 12.5	2 25.0	1 12.5	4 50.0	0	0
III, IIIg	6 11.3	5 9.4	1 1.9	28 52.8	12 22.6	1 1.9
IIIp	5 6.4	4 5.1	14 17.9	49 62.8	3 3.8	3 3.8
IIID	29 17.0	12 7.0	30 17.5	98 57.3	2 1.2	0
IIID1	6 6.6	18 19.8	26 28.6	39 42.9	2 2.2	0
IIID2	11 4.1	28 10.3	68 25.1	156 57.6	5 1.8	3 1.1
IV	0	0	0	0	1 100.0	0
IVa, IVa-g, IVa-p	52 6.2	26 3.1	108 12.8	596 70.9	26 3.1	33 3.9
IVb, IVb-p, IVb-g	1 5.0	0	1 5.0	13 65.0	2 10.0	3 15.0
V, Vp	1 14.3	0	0	4 57.1	1 14.3	1 14.3

Ähnliches gilt auch für den Vergleich der Zytologie in domo, die vor der LEEP-Exzision bestimmt wurde und in Tabelle 26 dargestellt ist. Bei einem PAP der Gruppe IVa wurde in 76.7 % der Fälle eine CIN 3 diagnostiziert, sodass hier die höchste Übereinstimmungsrate vorlag.

Tabelle 26: Vergleich von Zytologie in domo und LEEP-Histologie (n=1565).

PAP in domo n %	LEEP-Histologie					
	Normal	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ACIS	Karzinom
I, IIa	17 25.0	10 14.7	10 14.7	31 45.6	0	0
II	9 28.1	0	6 18.8	13 40.6	3 9.4	1 3.1
IIg, IIp	6 23.1	6 23.1	5 19.2	8 30.8	1 3.8	0
III, IIIg	7 17.1	1 2.4	3 7.3	19 46.3	9 22.0	2 4.9
IIIp	12 10.9	14 12.7	20 18.2	57 51.8	7 6.4	0
IIID	17 17.3	9 9.2	21 21.4	51 52.0	0	0
IIID1	10 10.9	18 19.6	26 28.3	37 40.2	1 1.1	0
IIID2	13 5.9	28 12.6	68 30.6	109 49.1	4 1.8	0
IVa, IVa-g, IVa-p	20 3.4	15 1.7	97 11.3	661 76.7	24 2.8	36 4.2
IVb, IVb-p, IVb-g	1 12.5	0	0	3 37.5	2 25.0	2 25.0
V, Vp	1 16.7	0	0	2 33.3	1 16.7	2 33.3

Da die Gruppe IIID2 einer CIN 2 und die Gruppe IVa-p einer CIN 3 entspricht, sind in Abbildung 22 und Abbildung 23 diese zwei Gruppen mit der jeweiligen LEEP-Histologie grafisch zur besseren Übersicht dargestellt. Ein IIID2 PAP kam ex domo 271-mal vor, in domo 222-mal. Die Gruppe IVa-p wurde häufiger diagnostiziert, ex domo bei 519 und in domo bei 591 Patientinnen. Während ein ex domo diagnostizierter PAP IIID2 in 25.1 % der Fälle eine CIN 2 ergab, waren es in domo 30.6 %. Bei knapp der Hälfte der Patientinnen mit einem PAP IIID2 ergab sich in der LEEP-Histologie eine CIN 3, sowohl in- als auch ex domo. Mit einem Abstrich der Gruppe IVa-p ex domo wurde in 71.3 % der Fälle eine CIN 3 diagnostiziert, in domo waren es 77.5 %. Ein Abstrich mit Verdacht auf eine CIN 3 kam doppelt so häufig vor wie der Verdacht auf eine CIN 2.

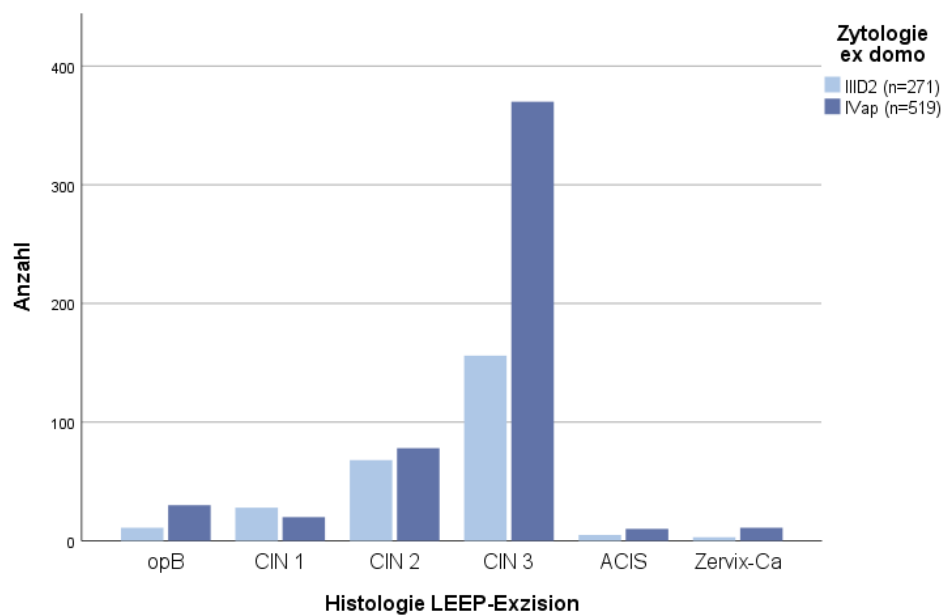


Abbildung 22: Balkendiagramm mit ausgewählter Zytologie ex domo und Histologie der LEEP-Exzision (n=790, opB=Normalbefund)

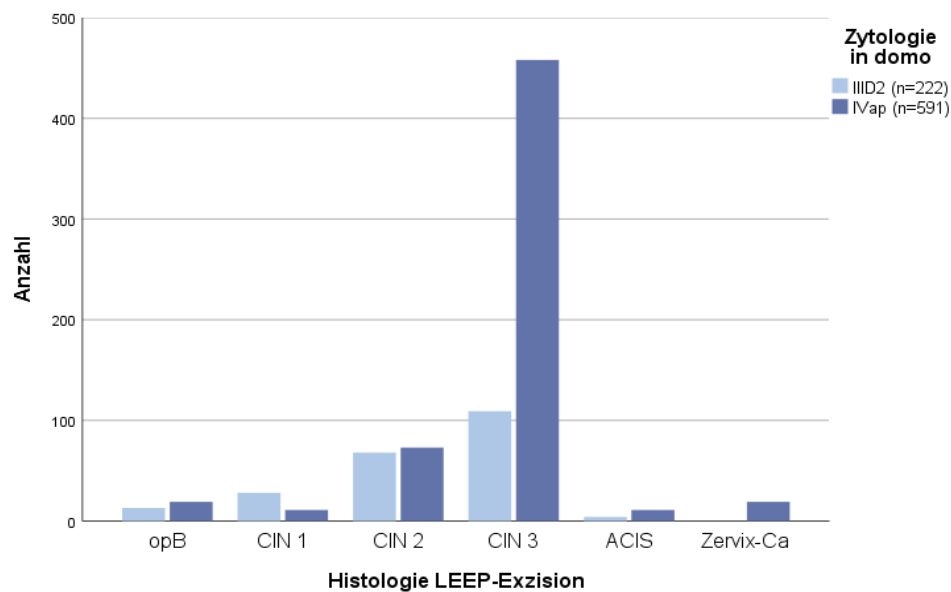


Abbildung 23: Balkendiagramm mit ausgewählter Zytologie in domo und Histologie der LEEP-Exzision (n=813, opB=Normalbefund)

Die Zytologie nach München III unterscheidet zwischen glandulären und plattenepithelialen Veränderungen. Deswegen wurde in Abbildung 24 die Zytologie in domo mit der Karzinomart ohne Gruppenbildung verglichen (siehe auch Tabelle 54 im Anhang). Bei jeweils einer Patientin mit PAP II und PAP III wurde ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert. Eine Patientin mit PAP IIIg hatte in der anschließenden LEEP-Exzision ein Adenokarzinom. Die meisten

Plattenepithelkarzinome gab es in der Gruppe IVa-p und IVa ohne genauere Untergruppenbezeichnung. Ein Adenokarzinom wurde insgesamt acht Mal diagnostiziert, vor allem in der Gruppe IV.

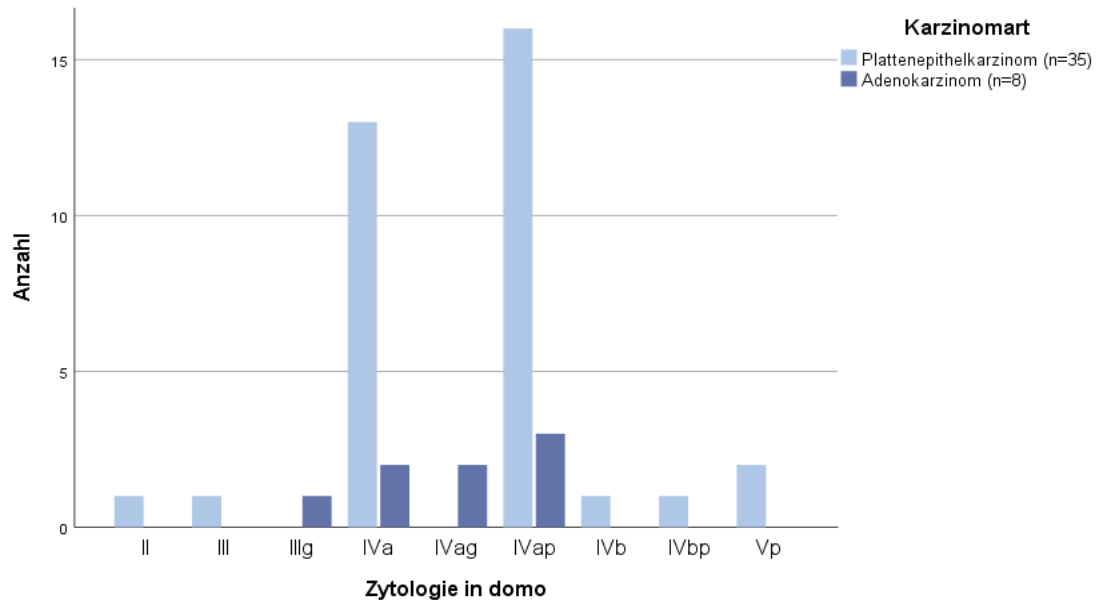


Abbildung 24: Balkendiagramm mit Verteilung der Platten- und Adenokarzinome nach LEEP und der Zytologie in domo (n=43).

3.3.9 Kombination von Zytologie und Biopsie

Die Entscheidung zur LEEP-Exzision wird, wie schon beschrieben, anhand mehrerer Untersuchungsergebnisse getroffen. Es wurde nun untersucht, wie wahrscheinlich eine CIN 3 in der LEEP-Histologie bei der Kombination aus PAP IVa-p und einer CIN 3 in der Biopsie bei unserer Kohorte war. Hierfür wurden die Kombinationen aus Zytologie und Biopsie und der jeweiligen LEEP-Histologie miteinander verglichen. Außerdem wurden jeweils nur die Zytologie mit PAP IVa-p oder die Biopsie mit CIN 3 und die jeweilige LEEP-Histologie betrachtet. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind in Tabelle 27 dargestellt.

In der univariaten Analyse (Model 1) für die Prognose einer CIN 3 in der LEEP-Histologie ergaben sich jeweils für einen PAP IVa-p und für eine CIN 3 in der Biopsie signifikante Odds Ratios (OR). Danach wurden die Zytologie und die Biopsie in einem gemeinsamen Model (Model 2) und anschließend der Einfluss der Interaktion (Model 3) betrachtet.

Tabelle 27: Logistische Regressionsanalyse für die Prognose einer CIN 3 in der LEEP-Exzision mit Fokus auf eine CIN 3 in der Biopsie und/oder einem PAP IVa-p in- oder ex-domo. Model 1: Univariate Analyse. Model 2: Biopsie und PAP als gemeinsames Modell. Model 3: Interaktion zwischen Biopsie und PAP. Model 4: Kombinationsmöglichkeiten von Biopsie und PAP als gemeinsames Modell. Model 5: Multivariate Analyse mit Model 4 und den Risikofaktoren Alter, BMI, Gravida, Einnahme hormoneller Kontrazeptiva oder Postmenopause im Vergleich zu keinen hormonellen Kontrazeptiva, T-Zone Typ 2 oder Typ 3 im Vergleich zu Typ 1, Rauchen. (OR=Odds Ratio; KI=Konfidenzintervall)

	OR	95% KI	Standartfehler	p-Wert
Model 1				
CIN 3 Biopsie	4.455	3.43-5.78	0.133	<0.001
PAP IV a-p	3.304	2.56-4.26	0.13	<0.001
Model 2				
CIN 3 Biopsie	3.888	2.97-5.09	0.137	<0.001
PAP IV a-p	2.779	2.12-3.64	0.138	<0.001
Model 3				
CIN 3 Biopsie	5.49	3.56-8.46	0.221	<0.001
PAP IV a-p	3.876	2.54-5.92	0.216	<0.001
PAP IV a-p und CIN 3 Biopsie als Interaktion	0.561	0.33-0.98	0.284	0.041
Model 4				
PAP IV a-p und keine CIN 3 Biopsie	3.876	2.54-5.92	0.216	<0.001
CIN 3 Biopsie und keinen PAP IV a-p	5.49	3.56-8.46	0.221	<0.001
CIN 3 Biopsie und PAP IV a-p	11.929	8.09-17.58	0.198	<0.001
Model 5				
PAP IV a-p und keine CIN 3 Biopsie	3.718	2.38-5.81	0.228	<0.001
CIN 3 Biopsie und keinen PAP IV a-p	4.717	2.98-7.5	0.235	<0.001
CIN 3 Biopsie und PAP IV a-p	10.830	7.15-16.41	0.212	<0.001
Alter	0.996	0.98-1.02	0.011	0.725
BMI	1.025	0.99-1.01	0.018	0.181
Gravida	1.008	0.9-1.13	0.058	0.889
Kontrazeptiva	1.805	1.34-2.44	0.154	<0.001
Postmenopause	1.045	0.54-2.01	0.335	0.896
Rauchen	1.063	0.80-1.41	0.144	0.670
T-Zone Typ 2	0.723	0.51-1.03	0.178	0.069
T-Zone Typ 3	0.614	0.41-0.92	0.208	0.019

Bei dieser Interaktion zeigte sich eine deutliche und signifikante Steigerung der OR, weswegen die Faktoren PAP IVa-p und CIN 3 Biopsie gemeinsam betrachtet werden mussten und nicht unabhängig voneinander waren. Daher wurde in Model 4 eine neue Variable mit den verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten (siehe S. 25) im Vergleich zu fehlendem PAP IVa-p oder CIN 3 Biopsie geprüft und es zeigte sich, dass Patientinnen mit einer CIN 3 in der Biopsie und einem PAP IVa-p (in- oder ex-domo) eine fast 12-mal so hohe Wahrscheinlichkeit hatten, eine CIN 3 in der LEEP-Exzision zu haben, als Patientinnen, die keine CIN 3 Biopsie und keinen PAP IVa-p hatten. Dieses Model wurde dann in einer multivariaten Regressionsanalyse anhand verschiedener möglicher Risikofaktoren auf Störfaktoren untersucht (Model 5). In einer schrittweisen Regression zeigte sich, dass BMI, Gravida, Rauchen und das Alter keinen signifikanten Einfluss auf Model 4 hatten. Bei einer T-Zone vom Typ 3 sanken die ORs, bei Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva stiegen die ORs.

3.4 Resektionsstatus LEEP-Exzision

Wie bereits auf S.34 beschrieben konnte bei 88.3 % der Patientinnen die Läsion im Gesunden entfernt werden. In Tabelle 28 ist der Anteil der R0- und R1-Status für die jeweilige LEEP-Histologie dargestellt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) bei den Resektionsstatus zwischen den jeweiligen Histologie-Ergebnissen.

Tabelle 28: Resektionsstatus für die jeweilige LEEP-Histologie (n=1465)

LEEP-Histologie n %					
R-Status	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ACIS	Karzinom
R0	101 98.1	242 93.4	892 88.8	38 71.7	21 46.7
R1	2 1.9	17 6.6	113 11.2	15 28.3	24 53.3

Während eine CIN 1 in nahezu allen Fällen komplett entfernt werden konnte, waren es bei einer CIN 3 88.8 % und bei einem Karzinom mit 46.7 % weniger als die Hälfte der Fälle. Dies ist in Abbildung 25 noch einmal verdeutlicht.

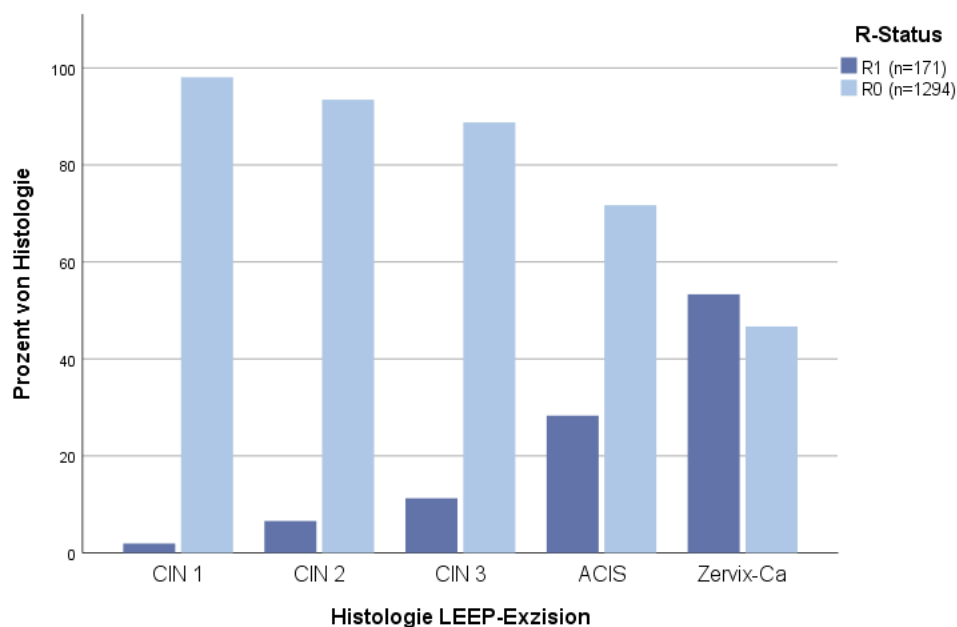


Abbildung 25: Anteil der R0- und R1-Resektionen der jeweiligen LEEP-Histologie (n=1465)

Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen der Transformationszone und dem Resektionsstatus sowie der Einfluss des Alters untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 29 und Abbildung 26 jeweils dargestellt.

Tabelle 29: Der R-Status der jeweiligen Transformationszone (n=1431)

R-Status	Transformationszone n %		
	T1	T2	T3
R0	818 91.9	267 86.1	182 78.8
R1	72 8.1	43 13.9	49 21.2

Es zeigte sich, dass bei einer vollständig einsehbaren T-Zone eine Resektion im Gesunden bei 91.9 % der Patientinnen erfolgte. Bei einer teilweise einsehbaren T-Zone sank der Anteil der R0-Resektionen auf 86.1 % und bei Patientinnen mit einer Typ 3 T-Zone waren es 78.8 %. Der Unterschied war signifikant ($p < 0.001$). Das durchschnittliche Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der LEEP-Exzision mit R0-Resektion ($m = 35.4$; $SD = 8.9$) war niedriger als das der Patientinnen mit R1-Resektion ($m = 40.6$; $SD = 10.7$). Die Differenz war signifikant ($t(1463) = 7.066$, $p < 0,001$).

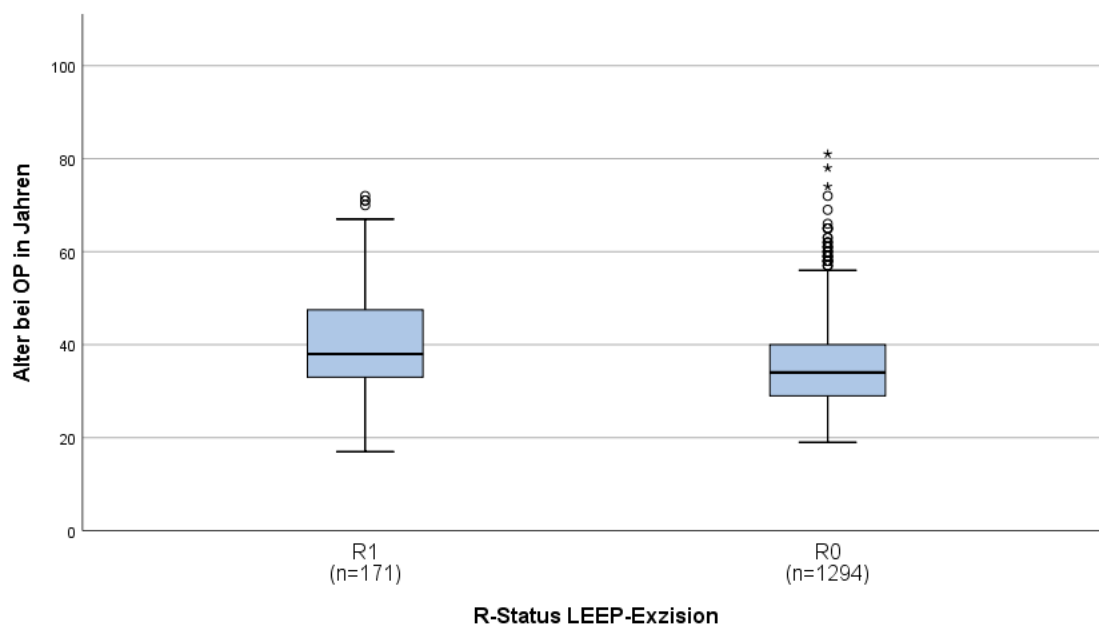


Abbildung 26: Boxplot mit der Altersverteilung für den jeweiligen R-Status der LEEP-Exzision (n=1465)

Es wurde außerdem in Abbildung 27 geprüft, ob die Größe der Läsion einen Einfluss auf den Resektionsstatus gehabt haben könnte.

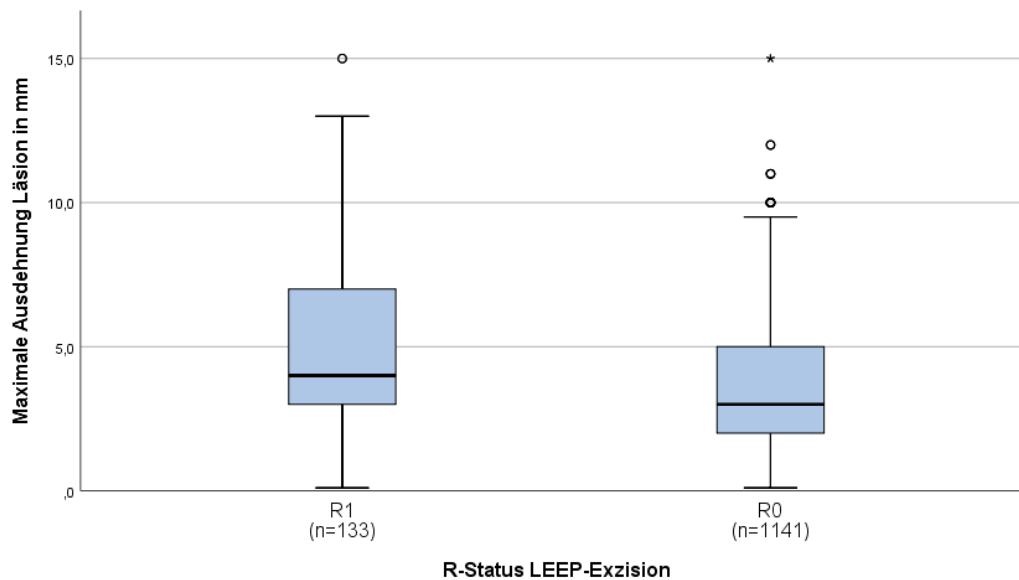


Abbildung 27: Boxplot mit der Verteilung der maximalen Ausdehnung der Läsion des R-Status (n=1274)

Es ist zu erkennen, dass die durchschnittliche Größe der Läsion bei einer vollständigen Resektion ($m = 3.8$; $SD = 2.3$) kleiner war als bei einer R1-Resektion ($m = 5.0$; $SD = 3.0$). Dieses Ergebnis war signifikant ($t(1272) = 5.641$, $p < 0,001$). Der Verlauf des Resektionsstatus über die Jahre ist in Kapitel 3.5.2 dargestellt.

3.4.1 Kontrollen und Therapie bei R1-Resektion

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten für das weitere Vorgehen bei Läsionen, die laut Histologie nicht im Gesunden entfernt wurden. In die Entscheidung fließen die Erfahrungen der Operierenden, die Ausprägung der Läsion, der genaue histologische Befund und weiteres mit ein. Zur Übersicht ist in Tabelle 30 der Ort der R1-Resektion, die Durchführung einer direkten Therapie sowie Kontrolluntersuchungen nach der jeweiligen LEEP-Histologie und R1-Status aufgelistet. In der Mehrheit der Fälle befand sich die Grenze der Läsion endozervikal oder endo- und ektozervikal. Für die zwei Patientinnen mit einer CIN 1 und R1-Status wurden weitere Kontrolluntersuchungen durchgeführt.

Diese konnten regulär beendet werden, ohne dass der Verdacht auf eine HSIL gestellt wurde.

Für Patientinnen mit CIN 2 und R1-Exzision wurden in 76.5 % der Fälle Kontrolluntersuchungen empfohlen, die von 53.8 % in Anspruch genommen wurden. Eine Patientin brach die Kontrolluntersuchungen vorzeitig ab. Je höhergradig die Läsion bei einem R1-Status war, desto eher wurde eine direkte Therapie (Re-LEEP, Hysterektomie oder Trachelektomie) vorgenommen. Falls keine direkte Therapie erfolgte, wurden engmaschige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die von den meisten Patientinnen in Anspruch genommen wurden.

Tabelle 30: Grenze der Läsion, Kontrollen und direkte Therapie bei R1 in der LEEP-Histologie (n=171)

	LEEP-Histologie bei R1 n/%				
	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ACIS	Karzinom
Grenze der Läsion					
endozervikal	1 50.0	11 64.7	88 77.9	10 66.7	16 66.7
ektozervikal	1 50.0	5 29.4	13 11.5	2 13.3	1 4.2
beides	0	1 5.9	11 9.7	3 20.0	7 29.2
unklar	0	0	1 0.9	0	0
Direkte Therapie	0	2 11.8	86 76.1	13 86.7	24 100.0
Kontrolle empfohlen	2 100.0	13 76.5	27 23.9	2 13.3	0
Kontrolle erfolgt	2 100.0	7 53.8	19 70.4	2 100.0	0
Kontrolle abgebrochen	0	1 5.9	3 2.7	0	0
Gesamt	2	17	113	15	24

In Tabelle 31 ist die Histologie bei erfolgten Re-LEEP-Exzisionen, Hysterektomien und Trachelektomien nach R1-Resektion dargestellt. Diese erfolgten entweder direkt oder aufgrund auffälliger Kontrolluntersuchungen. Bei drei Patientinnen mit einer CIN 2 und R1-Resektion wurde eine Re-LEEP durchgeführt, bei einer Patientin wurde hierbei eine CIN 2 diagnostiziert. Bei zwei Patientinnen mit CIN 2 und R1 konnte in einer Hysterektomie keine HSIL nachgewiesen werden. Über die Hälfte der Patientinnen mit einer CIN 3 in der

LEEP-Histologie und R1-Status hatten eine Re-LEEP-Exzision, die in 42.8 % der Fälle eine CIN 2+ Läsion enthielt. Die meisten Patientinnen hatten hierbei eine endozervikale Randbeteiligung (76,5 %). Jeweils 4 Patientinnen (11,8 %) hatten eine ektozervikale oder endo- und ektozervikale Randbeteiligung. Etwa ein Drittel der Patientinnen mit CIN 3 in der LEEP-Exzision unterzogen sich einer Hysterektomie, bei 44.5 % lag hier eine CIN 2+ vor. Zwei Patientinnen hatten sowohl eine Re-LEEP als auch eine Hysterektomie.

Tabelle 31: Histologie der Re-LEEP, Hysterektomie und Trachelektomie nach R1-Resektion (n=145)

	LEEP-Histologie bei R1 n %			
	CIN 2	CIN 3	ACIS	Karzinom
Re-LEEP	3 17.6	63 55.8	6 40.0	5 20.8
Normalbefund	2 66.7	34 54.0	5 83.3	1 20.0
CIN 1	0	2 3.2	0	0
CIN 2	1 33.3	5 7.9	0	0
CIN 3	0	20 31.7	0	1 20.0
ACIS	0	1 1.6	0	0
Karzinom	0	1 1.6	1 16.7	3 60.0
Hysterektomie	2 11.8	36 31.9	9 60.0	19 79.2
Normalbefund	1 50.0	19 52.8	6 66.7	10 52.6
CIN 1	1 50.0	1 2.8	0	0
CIN 2	0	1 2.8	0	0
CIN 3	0	15 41.7	0	5 26.3
ACIS	0	0	3 33.3	0
Karzinom	0	0	0	4 21.1
Trachelektomie	0	0	0	2 8.3
Karzinom	0	0	0	2 100.0

Bei 11 Patientinnen mit einem ACIS in der LEEP-Histologie konnten bei einer Re-LEEP oder Hysterektomie keine residualen Anteile der Läsion nachgewiesen werden. Eine Patientin erhielt sowohl eine Re-LEEP als auch eine Hysterektomie. Bei zwei Patientinnen mit einem Karzinom in der LEEP-Histologie wurden eine Re-LEEP sowie eine Hysterektomie durchgeführt.

3.5 Verlauf

Die in dieser Arbeit untersuchten LEEP-Exzisionen erstreckten sich über den Zeitraum von 2013 - 2018. Wie auf S.17 beschrieben, hat sich die Universitätsfrauenklinik Tübingen 2014 als Dysplasieeinheit zertifizieren lassen. Es sollte untersucht werden, wie sich die Behandlungsindikatoren und Behandlungsergebnisse über die Jahre entwickelt haben. Hierzu wurden verschiedene Faktoren im Verlauf der Jahre dargestellt und spezifisch die Jahre 2013 und 2018 miteinander verglichen. Die Tabellen zu den jeweiligen Abbildungen finden sich im Anhang.

Die Anzahl der LEEP-Exzisionen der jeweiligen Jahre ist in Abbildung 28 dargestellt. Die meisten Exzisionen fanden 2017 statt ($n=308$), die wenigsten 2014 ($n=212$).

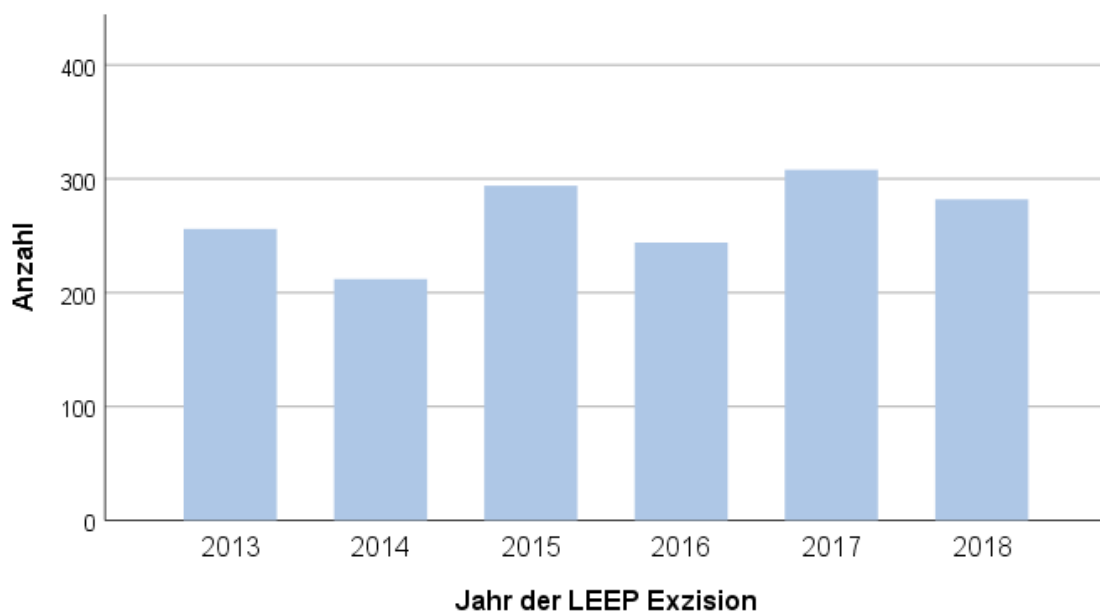


Abbildung 28: Anzahl der LEEP-Exzisionen nach Jahren

3.5.1 Kolposkopie im Verlauf

In Tabelle 32 ist der Anteil der durchgeführten Kolposkopien, Biopsien und Zytologien im Verlauf der Jahre dargestellt. So konnte der Anteil der Patientinnen, bei denen vor der LEEP-Exzision eine Kolposkopie durchgeführt wurde, im Verlauf der Jahre kontinuierlich gesteigert werden. 2013 waren es 96.5 % und 2018 alle Patientinnen ($p=0.002$). Der Anteil der Patientinnen, die eine Biopsie

erhalten hatten, stieg in jedem Jahr an. Eine Biopsie wurde 2013 in 60.9 % der Fälle vor der Exzision durchgeführt, 2018 wurden alle Patientinnen biopsiert. Es lag ein signifikanter Unterschied zwischen 2013 und 2018 bei der Durchführung einer Biopsie vor ($p < 0.001$). Die durchschnittliche Anzahl der Biopsien stieg im Verlauf der Jahre leicht an von 1.85 im Jahr 2013 auf 2.03 im Jahr 2017 und lag 2018 bei 1.84. Der Anteil der durchgeführten ECC steigerte sich signifikant von 14.3 % 2013 auf 32.6 % im Jahr 2018 ($p < 0.001$), in welchem auch absolut die meisten ECC durchgeführt wurden.

Tabelle 32: Anteil der vor der LEEP-Exzision durchgeführten Kolposkopien, dokumentierten T-Zonen bei Kolposkopie in domo, Biopsien und Abstriche im Verlauf der Jahre

	Jahr n % oder m(SD)					
	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Kolposkopie						
in domo	238 93.0	210 99.1	291 99.0	238 97.5	305 99.0	280 99.3
ex domo	9 3.5	0	1 0.3	5 2.0	1 0.3	2 0.7
Gesamt	247 96.5	210 99.1	292 99.3	243 99.5	306 99.3	282 100.0
T-Zone dokumentiert bei Kolposkopie in domo						
	238 100	209 99.5	288 99.0	237 99.6	305 100	279 99.6
Biopsie						
in domo	151 59.0	190 89.6	278 94.6	233 95.5	294 95.5	276 97.9
ex domo	4 1.6	2 0.9	12 4.1	9 3.7	9 2.9	6 2.1
Gesamt	156 60.9	192 90.6	290 98.6	242 99.2	306 99.4	282 100.0
Anzahl	1.85 (0.7)	2.0 (0.8)	2.01 (0.6)	2.01 (0.5)	2.03 (0.5)	1.84 (0.5)
ECC	36 14.3	56 26.7	81 28.7	68 28.9	73 24.7	90 32.6
Zytologie						
in domo	242 94.5	210 99.1	290 98.6	239 98.0	304 98.7	280 99.3
ex domo	248 96.9	210 99.1	289 98.3	241 98.8	299 97.1	280 97.1
Gesamt	256	212	294	244	308	282

Eine Zytologie wurde in domo 2013 in 94.5 % der Fälle durchgeführt, 2018 signifikant häufiger ($p = 0.001$) bei 99.3 %. Die Zytologie ex domo war nicht bei allen Patientinnen bekannt bzw. dokumentiert. Hier war 2013 bei 96.9 % der

Patientinnen die Zytologie bekannt und 2018 bei 97.1 %, in den Jahren dazwischen konnte der Anteil der bekannten Zytologien ex domo auf bis zu 99.1 % gesteigert werden.

Die Ergebnisse der durchgeführten Biopsien für die jeweiligen Jahre ist in Tabelle 33 dargestellt. Der Anteil der Patientinnen mit einer CIN 3 stieg im Verlauf der Jahre von 51.9 % 2013 auf 59.6 % im Jahr 2018 an, 2017 war der Anteil mit 69.3 % am höchsten. CIN 2 Biopsien stiegen anteilmäßig im Verlauf der Jahre konstant an.

Tabelle 33: Ergebnis der Biopsie im Verlauf der Jahre (n=1468)

Jahr n %	Biopsie				
	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	ACIS
2013	30 19.2	16 10.3	26 16.7	81 51.9	3 1.9
2014	25 13.0	11 5.7	29 15.1	122 63.5	5 2.6
2015	19 6.6	33 11.4	37 12.8	194 66.9	7 2.4
2016	29 12.0	22 9.1	45 18.6	141 58.3	5 2.1
2017	29 9.5	8 2.6	54 17.6	212 69.3	3 1.0
2018	38 13.5	13 4.6	56 19.9	168 59.6	7 2.5

Bei sieben Patientinnen wurde 2018 ein ACIS in der Biopsie diagnostiziert im Vergleich zu 2013, hier waren es drei Patientinnen. Der Anteil an CIN 1 sank von 10.3 % auf 4.6 % im Jahr 2018. Die meisten Normalbefunde in der Biopsie gab es 2018 bei 38 Patientinnen. Dies entsprach 13.5 % aller durchgeführten Biopsien in diesem Jahr und weniger als im Jahr 2013, in welchem 19.2 % der Biopsien einen Normalbefund aufwiesen.

Für den direkten Vergleich zwischen 2013 und 2018 wurden die CIN 2+-Ergebnisse sowie Normalbefund und CIN 1 zusammengefasst, da eine CIN 2+ in der Biopsie eine der Indikationen zur LEEP-Exzision darstellen kann. Der Anteil der Biopsien der zwei Gruppen im Verlauf ist in Abbildung 29 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass im Verlauf der Jahre der Anteil der Biopsien mit mindestens einer CIN 2 gestiegen und gleichzeitig der Anteil der

Normalbefunde oder CIN 1 gesunken ist, wobei 2017 mit 87.9 % CIN 2+ und 12.1 % CIN 1 oder Normalbefund herausragte.

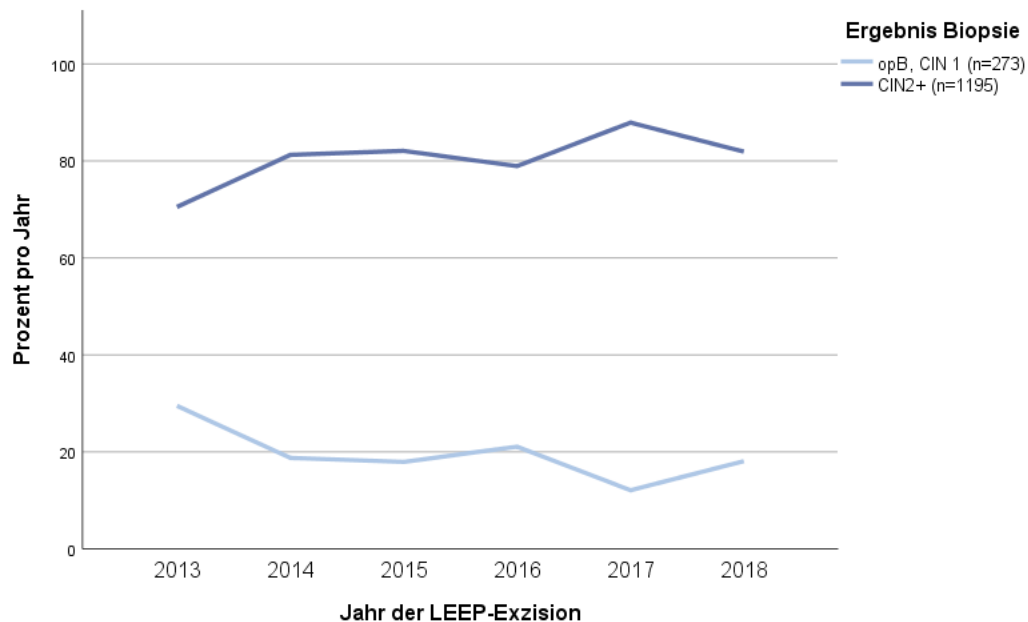


Abbildung 29: Verlauf der Biopsie-Ergebnisse (n=1468, opB=Normalbefund)

Der Anteil der CIN 2+ Biopsien war 2018 mit 82 % höher als 2013 mit 70.5 %. Der Unterschied zwischen den Jahren 2013 und 2018 in den zwei Gruppen der Biopsie-Ergebnisse war signifikant ($p=0.006$).

3.5.2 LEEP-Exzision im Verlauf

Die Ergebnisse der LEEP-Histologie für die jeweiligen Jahre sind in Tabelle 34 abgebildet. Der Anteil der LEEP-Exzisionen mit Normalbefund lag 2013 bei 13.7 % und ist im Verlauf der Jahre auf 5.0 % im Jahr 2018 gesunken. Eine CIN 1 wurde im Verlauf häufiger diagnostiziert, wobei es 2016 28 Patientinnen waren im Vergleich zu 10 Patientinnen 2013 und 17 Patientinnen 2018. Eine CIN 2 wurde 2018 mit 17.7 % häufiger diagnostiziert als 2013 mit 12.1 %. Es wurden 2018 mehr CIN 3 Exzisionen durchgeführt als 2013 (64.2 % und 62.1 %). Ein Karzinom wurde 2013 in 5.9 % der Fälle in der LEEP-Histologie diagnostiziert. Die Häufigkeit ist im Verlauf der Jahre gesunken und lag 2018 bei 2.1 %. Die Anzahl der Patientinnen mit einem ACIS ist von 6 im Jahr 2014 auf 14 im Jahr 2018 gestiegen.

Tabelle 34: Ergebnis der LEEP-Histologie im Verlauf der Jahre

Jahr n %	LEEP-Histologie						Gesamt
	Normal	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ACIS	Karzinom	
2013	35 13.7	10 3.9	31 12.1	159 62.1	6 2.3	15 5.9	256
2014	16 7.5	11 5.2	31 14.6	140 66.0	8 3.8	6 2.8	212
2015	23 7.8	23 7.8	48 16.3	182 61.9	11 3.7	7 2.4	294
2016	12 4.9	28 11.5	44 18.0	147 60.2	6 2.5	7 2.9	244
2017	29 9.4	14 4.5	55 17.9	198 64.3	8 2.6	4 1.3	308
2018	14 5.0	17 6.0	50 17.7	181 64.2	14 5.0	6 2.1	282

Wichtig bei der Verlaufsbewertung ist vor allem der Anteil der CIN 2+ in der LEEP-Histologie, weil die Exzision nur bei höhergradigen Dysplasien durchgeführt werden sollte. In Abbildung 30 ist der Verlauf der LEEP-Histologie in zwei Gruppen dargestellt. Der Anteil der CIN 2+ Exzisionen steigerte sich von 82.4 % 2013 auf 89.0 % im Jahr 2018. Wenn man die Jahre 2013 und 2018 direkt miteinander vergleicht, war ein signifikanter Unterschied bezüglich der LEEP-Histologie zu erkennen ($p=0.001$). Während 2013 17.6 % der Patientinnen einen Normalbefund oder eine CIN 1 hatten, waren es 2018 11.0 % und verglichen mit den anderen Jahren stellte dies den geringsten Anteil dar.

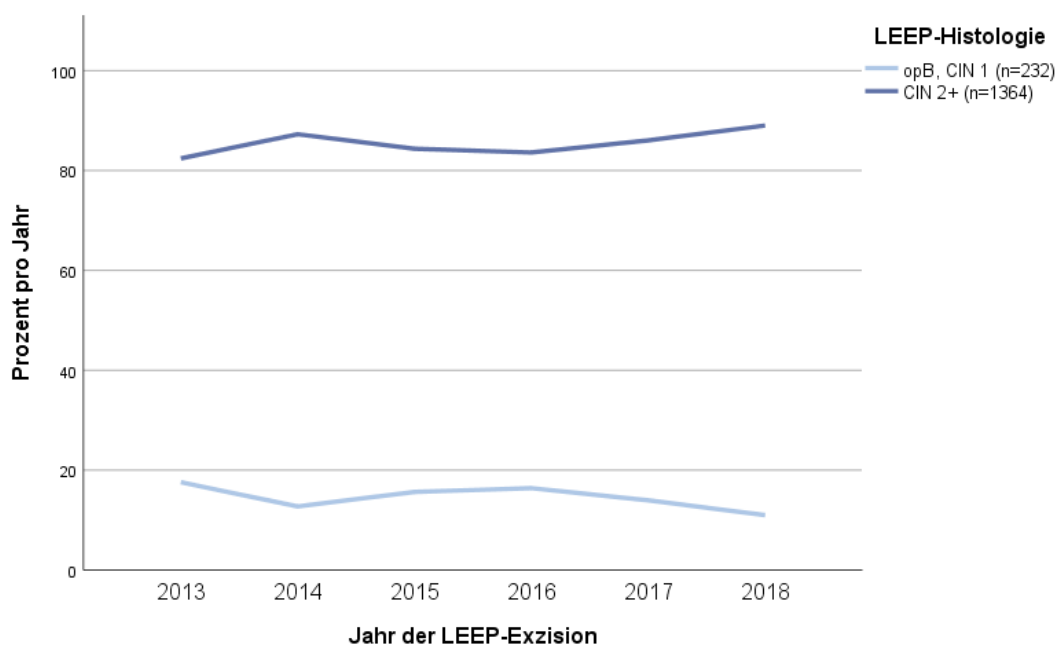


Abbildung 30: Verlauf der LEEP-Histologie (opB=Normalbefund)

Ein weiterer wichtiger Parameter ist der Resektionsstatus. Der Verlauf der R0- und R1-Resektionen ist in Tabelle 35 dargestellt. Den höchsten Anteil an R1-Resektionen gab es 2013 mit 18.1 %, den niedrigsten 2016 mit 7.4 %. Während es in den Jahren 2013-2016 kontinuierlich mehr vollständige Resektionen gab, sank dieser Anteil 2017 und 2018 ab und lag 2018 bei 85.4 %. Der Unterschied zwischen 2013 und 2018 hinsichtlich des R-Status war nicht signifikant ($p=0.289$).

Außerdem ist in Tabelle 35 der R-Status für alle Patientinnen mit CIN 3 in der LEEP-Histologie aufgeführt, da dies Kennzahlen sind, die von Dysplasieeinheiten erfasst werden müssen und als Qualitätsindikator dienen. Die R0-Rate lag jedes Jahr über 80 %, war 2016 mit 93.2 % am höchsten und im Jahr 2018 mit 82.9 % am niedrigsten.

Tabelle 35: Der R-Status im Verlauf der Jahre ($n=1465$) und bei CIN 3 in der LEEP-Histologie ($n=1005$)

Jahr <i>n</i> %	R-Status gesamt		R-Status bei CIN 3	
	R0	R1	R0	R1
2013	181 81.9	40 18.1	134 84.3	25 15.7
2014	177 90.3	19 9.7	128 91.4	12 8.6
2015	244 90.4	26 9.6	168 92.8	13 7.2
2016	214 92.6	17 7.4	136 93.2	10 6.8
2017	249 89.2	30 10.8	176 88.9	22 11.1
2018	229 85.4	39 14.6	150 82.9	31 17.1

Wichtig sind außerdem der R-Status bei LEEP-Exzisionen mit mindestens einer CIN 2 in der Histologie, weshalb in Abbildung 31 der Verlauf der R-Status bei CIN 2+ Resektionen dargestellt ist. Hier kann man einen steten Anstieg der R0-Resektionen bis 2016 erkennen und danach einen leichten Abfall auf 84.9 % im Jahr 2018. Im Vergleich zu 81.0 % im Jahr 2013 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Jahren ($p=0.275$).

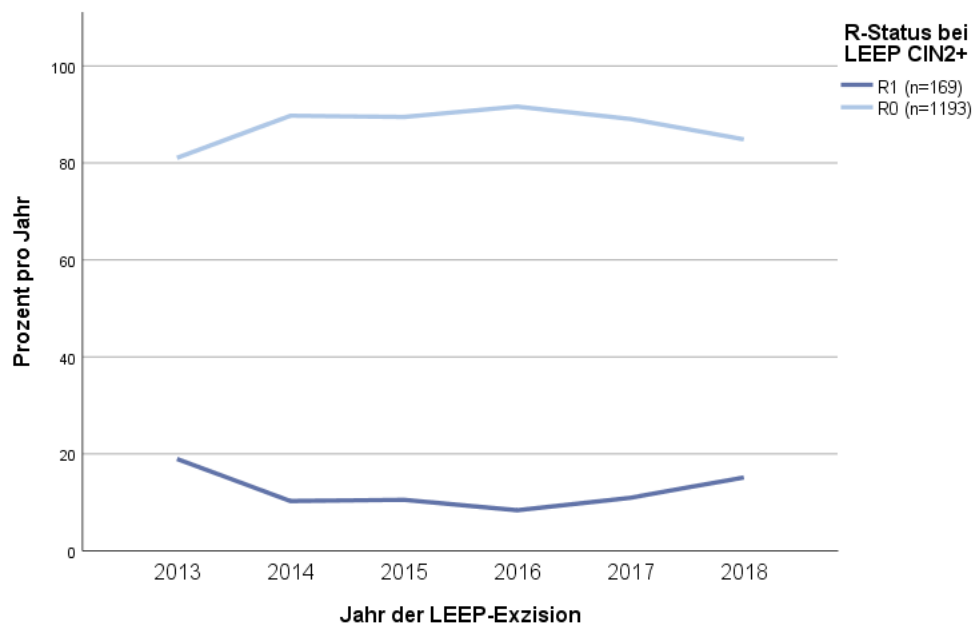


Abbildung 31: Anteil der R-Status im Verlauf der Jahre bei LEEP-Exzisionen mit CIN2+ (n=1362)

In Tabelle 36 ist der Anteil der Re-LEEP-Exzisionen und Hysterektomien im Verlauf der Jahre dargestellt. Während 2013 bei 19 Patientinnen (7.4 %) eine Re-LEEP-Exzision durchgeführt wurde, waren es 2018 etwas mehr mit 24 Patientinnen (8.5 %). In den Jahren 2014-2017 waren die Re-LEEP-Raten niedriger als 2013 und 2018. Der Anteil der durchgeführten Hysterektomien lag 2013 mit 9.8 % am höchsten, 2017 mit 2.9 % am niedrigsten und stiegen 2018 auf 8.9 % an.

Tabelle 36: Anteil der Re-LEEP-Exzisionen (n=98) und Hysterektomien (n=88) im Verlauf der Jahre

Jahr n %	Re-LEEP	Hysterektomie
2013	19 7.4	25 9.8
2014	10 4.7	8 3.8
2015	14 4.8	12 4.1
2016	12 4.9	9 3.7
2017	19 6.2	9 2.9
2018	24 8.5	25 8.9

3.5.3 Biopsie und LEEP-Histologie

Es wurde wie in Kapitel 3.3.5 das Ergebnis der Biopsie der jeweiligen endgültigen LEEP-Histologie gegenübergestellt, getrennt nach den jeweiligen Jahren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 58 im Anhang dargestellt. Außerdem wurde erneut die Einteilung in Übereinstimmung sowie Unter- und Überdiagnose angewandt und im Verlauf der Jahre verglichen wie in Kapitel 3.3.6. In Tabelle 37 ist zu erkennen, dass der Anteil der Überdiagnosen im Verlauf der Jahre zuerst abgenommen hatte, 2016 und 2017 wieder leicht anstieg, um dann 2018 auf den niedrigsten Stand mit 5.2 % zu liegen. Der Anteil der Übereinstimmungen ist über die Jahre gestiegen (von 89.1 % 2013 auf 92.6 % 2018). Der Unterschied zwischen 2013 und 2018 ist nicht statistisch signifikant ($p=0.662$).

Insgesamt hatte sich die Anzahl der HSIL in der Biopsie fast verdoppelt und es wurden mehr Biopsien durchgeführt.

Tabelle 37: Verlauf der Über-/Unterdiagnose und Übereinstimmung einer HSIL-Biopsie mit der LEEP-Histologie (n=1195)

Jahr n %	Überdiagnose	Übereinstimmung	Unterdiagnose	Gesamt
2013	10 9.1	98 89.1	2 1.8	110
2014	9 5.8	142 91.0	5 3.2	156
2015	20 8.4	211 88.7	7 2.9	238
2016	18 9.4	166 86.9	7 3.7	191
2017	24 8.9	241 89.6	4 1.5	269
2018	12 5.2	214 92.6	5 2.2	231

In Kapitel 3.3.7 wurden alle Patientinnen mit CIN 2+ in der LEEP-Histologie anhand der Biopsie-Ergebnisse in zwei Gruppen eingeteilt. Zum einen Patientinnen mit Normalbefund oder CIN 1 und zum anderen Patientinnen mit CIN 2+ in der Biopsie. Hier soll nun dargestellt werden, wie sich der Anteil der jeweiligen Biopsien im Verlauf der Jahre verändert hat. Wie in Abbildung 32 zu erkennen, lag der Anteil der Normalbefunde oder CIN 1 in der Biopsie mit 21.9 % im Jahr 2013 am höchsten und 2017 mit 7.5 % am niedrigsten. Im Jahr 2018 hatten 12.7 % der Patientinnen mit einer CIN 2+ in der LEEP-Exzision eine

niedriggradige Dysplasie in der Biopsie und es ergab sich zwischen den Patientinnen der Jahre 2013 und 2018 ein signifikanter Unterschied ($p=0.024$).

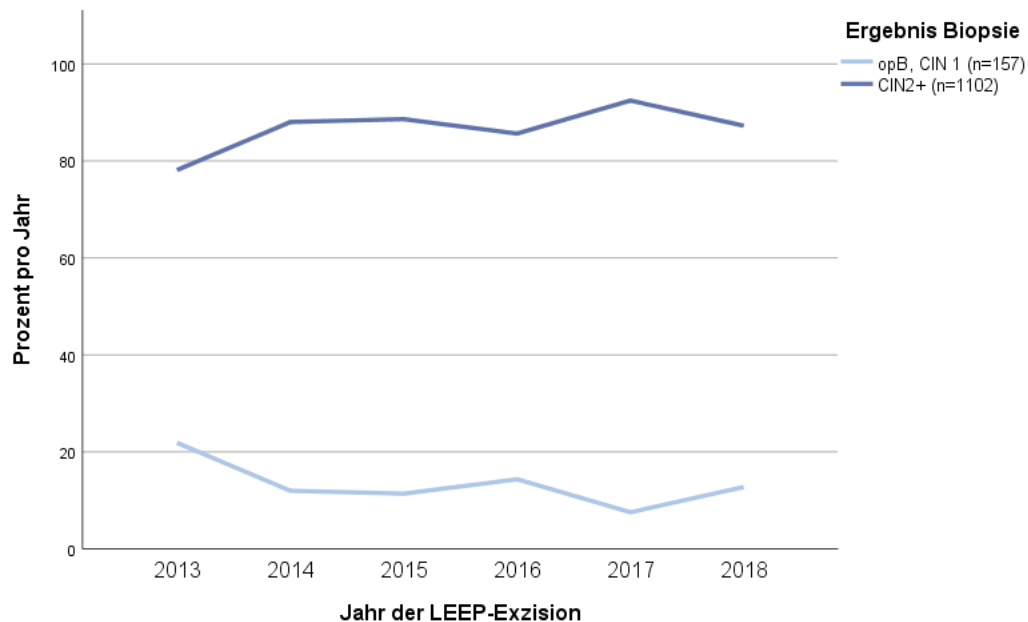


Abbildung 32: Verlauf der Biopsie-Ergebnisse für alle Patientinnen mit CIN 2+ in der LEEP-Histologie (opB=Normalbefund) (n=1259)

3.5.4 Risikofaktoren im Verlauf

Um zu sehen, ob sich die Patientinnen der verschiedenen Jahre voneinander auch in anderen Bereichen unterschieden, wurden die Risikofaktoren im Verlauf der Jahre dargestellt.

In Abbildung 33 kann man erkennen, dass der Anteil der Patientinnen, bei denen ein HPV-Test durchgeführt wurde bzw. bei denen ein Testergebnis bekannt war, 2014 am höchsten lag (78.8 %). 2013 war bei knapp der Hälfte der Patientinnen kein HPV-Status bekannt, 2018 bei 39 % aller Patientinnen ($p=0.003$). Der Anteil der HPV-positiv getesteten Patientinnen war 2013 am niedrigsten und 2014 am höchsten. Hier waren 136 Patientinnen HPV-positiv, was 97.6 % aller getesteten Patientinnen entspricht. Im Jahr 2018 wurden 163 Patientinnen positiv auf HPV getestet, sodass ein signifikanter Unterschied zwischen den getesteten Patientinnen 2013 und 2018 vorlag ($p=0.005$).

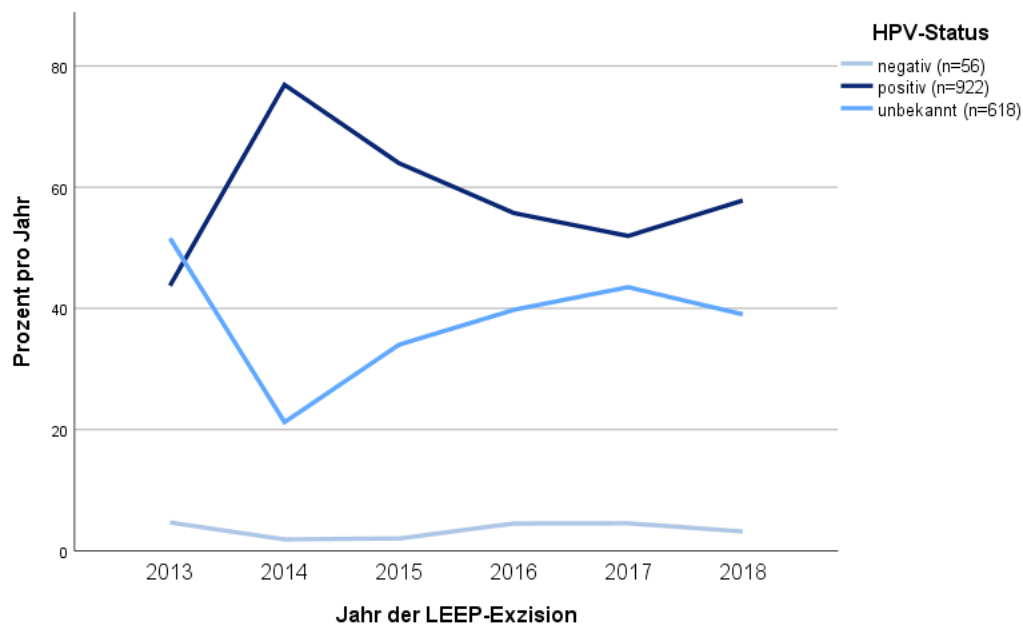


Abbildung 33: HPV-Status im Verlauf der Jahre

Der Verlauf der restlichen Risikofaktoren ist in Tabelle 38 dargestellt. Eine durchgeführte ANOVA ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Patientinnen der jeweiligen Jahre bezüglich des BMI ($F(5,1590)=3.519$; $p=0.004$), wobei sich in der Post Hoc Analyse nach Tukey nur die Jahre 2015 und 2018 signifikant voneinander unterschieden ($p=0.003$).

Der Anteil der Patientinnen in der Postmenopause lag 2018 mit 13.3 % am höchsten und 2014 mit 5.2 % am niedrigsten. Auch hier unterschieden sich die Gruppen signifikant voneinander ($p=0.016$), zwischen 2013 und 2018 ist jedoch kein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p=0.121$).

Der Anteil der Patientinnen, die mit hormonellen Kontrazeptiva verhüteten, war seit 2013 kontinuierlich gesunken und lag 2018 bei 39.6 % im Vergleich zu 2013 mit 52.4 % ($p=0.005$). Hier lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor ($p=0.004$). Vor allem die Anzahl der Patientinnen, die die Pille als Verhütungsmethode nutzten, hat über die Jahre abgenommen, wie in Abbildung 34 dargestellt.

Bei allen anderen Variablen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Gruppen im Verlauf der Jahre und auch nicht zwischen 2013 und 2018.

Tabelle 38: Risikofaktoren im Verlauf der Jahre

	Jahr der LEEP-Exzision <i>n</i> % oder <i>m</i> (<i>SD</i>)					
	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Alter [Jahre]	36.7 (10.4)	36.1 (8.5)	36.0 (9.5)	36.0 (9.2)	37.1 (9.9)	37.8 (10.8)
BMI [kg/m ²]	19.7 (4.1)	19.9 (3.7)	19.3 (3.5)	19.7 (3.3)	20.3 (4.7)	20.6 (4.2)
Postmenopause	23 9.9	11 5.2	20 6.8	15 6.2	28 9.2	37 13.2
Gravida	1.3 (1.5)	1.2 (1.3)	1.3 (1.4)	1.0 (1.3)	1.3 (1.3)	1.4 (1.4)
Para	1.0 (1.1)	1.0 (1.1)	1.0 (1.1)	0.9 (1.0)	1.1 (1.1)	1.1 (1.1)
Horm. Kontr.	122 52.4	106 52.7	133 48.5	107 46.7	110 39.4	97 39.6
Pille	92 39.5	84 41.8	107 39.1	88 38.4	84 30.1	69 28.2
Spirale	9 3.9	15 7.5	17 6.2	10 4.4	16 5.7	10 4.1
Vaginalring	15 6.4	4 2.0	5 1.8	5 2.2	9 3.2	9 3.7
3-M. Spritze	4 1.7	1 0.5	1 0.4	2 0.9	1 0.4	6 2.4
Stäbchen	2 0.9	2 1.0	3 1.1	2 0.9	0	3 1.2
Immunmodul.	6 2.3	6 2.8	7 2.4	7 2.9	6 1.9	13 4.6
HIV	3 1.2	0	0	1 0.4	0	3 1.1
HPV Impfung	0	0	0	5 2.0	1 0.3	4 1.4
Rauchen	113 44.1	78 36.8	115 39.1	96 39.3	122 39.6	119 42.2
VIN	5 2.0	2 0.9	1 0.3	3 1.2	3 1.0	7 2.5
VIN1	0	1 0.5	0	0	0	1 0.4
VIN2	0	0	0	0	1 0.3	2 0.6
VIN3	4 1.6	1 0.5	1 0.3	3 1.2	2 0.6	4 1.4
Karzinom	1 0.4	0	0	0	0	0
VAIN	2 0.8	0	3 1.0	3 1.2	3 1.0	7 2.5
VAIN1	0	0	1 0.3	1 0.4	0	2 0.7
VAIN2	0	0	2 0.7	1 0.4	1 0.3	4 1.4
VAIN3	2 0.8	0	0	1 0.4	2 0.6	1 0.4
Frühere LEEP	7 2.7	5 3.3	0	7 2.9	2 0.6	4 1.4

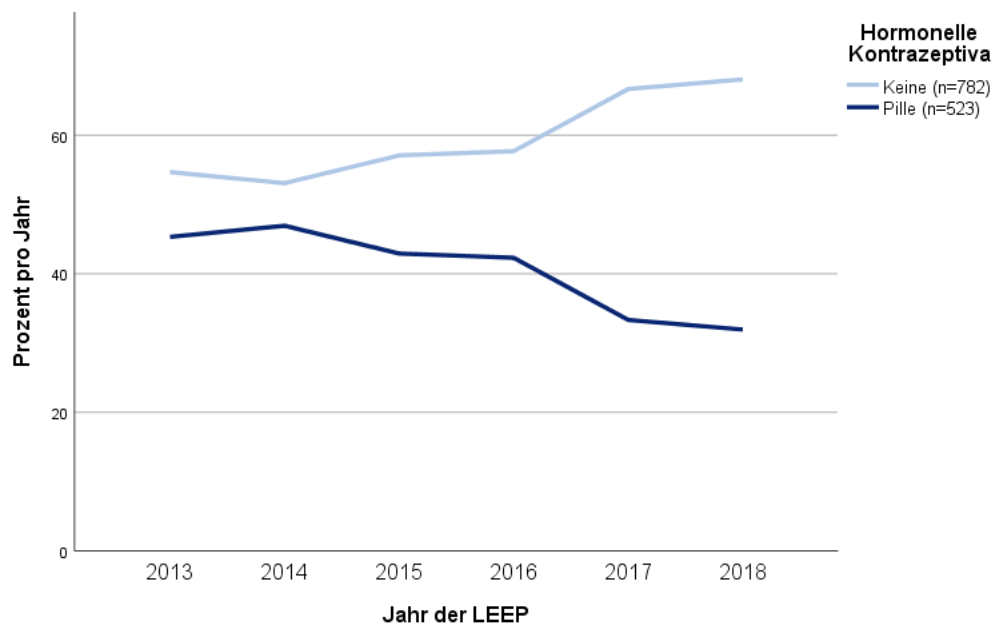


Abbildung 34: Anteil der Patientinnen mit der Einnahme der Pille und keinen hormonellen Kontrazeptiva im Verlauf der Jahre (n=1305)

4 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der retrospektiven Datenerhebung von 1591 Patientinnen, die zwischen 2013 und 2018 an der Universitätsfrauenklinik Tübingen eine LEEP-Exzision erhalten haben, diskutiert. Dies soll anhand der in der Literatur benannten Risikofaktoren, den Ergebnissen der Kolposkopie und LEEP-Exzision sowie der Weiterbehandlungen wie Re-LEEP-Exzisionen und deren Zusammenspiel erfolgen. Außerdem wird der Verlauf der Daten im Hinblick auf die 2014 erfolgte Zertifizierung als Dysplasieeinheit erörtert.

4.1 Risikofaktoren und LEEP-Histologie

Mit 1591 Patientinnen ergab sich für diese Arbeit eine große Studienpopulation, verglichen mit den meisten anderen Studien, welche sich mit diesem Thema auseinandersetzten. Wie in der Einleitung bereits beschrieben, sollte eine Exzision nur bei Patientinnen erfolgen, die mindestens eine CIN 2 Läsion haben. Dies war bei einem Großteil (85.4 %) der LEEP-Exzisionen der Fall. Nur 6.5 % der Patientinnen hatten eine CIN 1 und bei 8.1 % konnte keine Dysplasie nachgewiesen werden. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein, welche einen Normalbefund in 4 - 16 % und eine CIN 1 in 7 – 17 % der Fälle aller LEEP-Exzisionen angaben (77–80). Die Ursachen hierfür können vielfältig sein. Beispielsweise kann die Indikation für die LEEP-Exzision großzügiger gestellt worden sein, wie etwa bei Patientinnen mit starken Kontaktblutungen oder einem maximalen Sicherheitsbedürfnis sowie bei älteren Patientinnen. Bei 14 Patientinnen in dieser Arbeit flossen diese Gründe mit zur Entscheidungsfindung ein und stellen für 5 % der Normalbefunde/CIN 1 LEEP-Exzisionen eine Ursache dar. Die Indikationsstellung zur LEEP-Exzision wird durch die Kolposkopierenden im Einverständnis mit der Patientin anhand des Zusammenspiels mehrerer Faktoren gestellt. Hierzu zählen der kolposkopische Befund mit dem Ergebnis der Biopsie, der zytologische Befund, der HPV-Status, die Krankengeschichte und individuelle Risikofaktoren der jeweiligen Patientin. In den folgenden Kapiteln sollen nun die Ergebnisse der jeweiligen Faktoren mit deren Vor- und Nachteilen erörtert werden, um schließlich

in ihrem Verlauf anhand der Qualitätsindikatoren der EFC und den Anforderungen der AGCPC, DKG, DGGG und AGO bewertet zu werden.

Es gibt individuelle Risikofaktoren, die bei der Entstehung eines Zervixkarzinoms eine Rolle spielen und somit das Vorhandensein einer CIN wahrscheinlicher machen. In dieser Arbeit zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Histologie-Gruppen der LEEP-Exzision bezüglich des Alters, des Menopausenstatus, der Anzahl der Schwangerschaften und Geburten, der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva, des Raucherstatus, einer zusätzlich vorhandenen VIN oder VAIN und des HPV-Status. Wie bereits in der Einleitung erwähnt ist HPV der wichtigste Risikofaktor bei der Entstehung einer CIN. Auch in dieser Arbeit zeigte sich, dass Patientinnen mit HSIL fast immer (97.5 %) HPV-positiv getestet wurden. HPV-negative Patientinnen hatten oft einen Normalbefund oder eine LSIL in der LEEP-Histologie (41.1 und 21.4 %). Bei 19 der HPV-negativ getesteten Patientinnen (33.9 %) wurde jedoch eine HSIL und bei zwei ein ACIS in der Exzision diagnostiziert, weshalb ein negatives HPV-Testergebnis eine höhergradige CIN nicht immer ausschließen kann. Allerdings wurden viele HPV-Tests nicht am Uniklinikum Tübingen, sondern bereits extern durchgeführt und somit ist nicht bekannt, wann der Test erfolgte und ob dieser korrekt durchgeführt wurde. Es muss außerdem beachtet werden, dass bei 618 Patientinnen (38.7 %) der HPV-Status nicht bekannt war. Dieser Anteil wird sich im Verlauf durch die seit 01.01.2020 durchgeführte Vorsorge für Frauen ab 35 mit Cotestung alle drei Jahre, bestehend aus PAP-Abstrich und HPV-Test, deutlich reduzieren. Für HIV-positive Frauen wird, im Vergleich zu HIV-negativen Frauen, ein höheres Risiko der Progression von Läsionen sowie deren Inzidenz berichtet (81). HIV-positive Patientinnen und die Einnahme von Immunmodulatoren zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in unserer Kohorte. Es waren nur 7 Patientinnen (0.4 %) HIV-positiv, wobei alle in der Gruppe der HSIL-Läsionen waren und hier einen Anteil von 0.6 % ausmachten. Dies ist ähnlich hoch wie die Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie, bei welcher von 20146 Patientinnen mit einer CIN 2+ Exzision 36 (0.2 %) HIV-positiv waren. Das Risiko einer CIN 2+ hing vom Anteil der CD4+ Helferzellen ab und es konnte kein erhöhtes Risiko für Patientinnen mit hohen

CD4 Leveln oder für HIV-negative Patientinnen mit Immunsuppressiva festgestellt werden. Das Wissen um die CD4 Level HIV-positiver Patientinnen könnte ein weiteres Hinweiszeichen für das Risiko einer vorliegenden Dysplasie sein. (82)

4.2 Kolposkopie

Die Abklärungskolposkopie ist eine notwendige Untersuchung vor jeder LEEP-Exzision. Fast alle Patientinnen (99 %) mit LEEP-Exzision in Tübingen erhielten eine Abklärungskolposkopie vor der Exzision. Bei den wenigen Patientinnen ohne Abklärungskolposkopie handelte es sich meistens um Patientinnen, welche von externen Operierenden indiziert und operiert wurden. Wenn es in diesen Fällen eine Kolposkopie ex domo gegeben hatte, war diese für uns nicht mehr nachvollziehbar. Im Rahmen der Zertifizierung wurde dieses Vorgehen abgeschafft, auch um eine bessere Dokumentation der Kolposkopie zu gewährleisten. Die mit Abstand am häufigsten dokumentierten Befunde in der Kolposkopie waren abnorme Befunde (93.9 %). Ein abnormer Befund ging häufiger mit einem höhergradigen PAP einher als ein normaler Kolposkopiebefund, bei Verdacht auf Invasion lagen nur PAP IV oder V vor. Nur vier Patientinnen mit Major changes (0.5 %) hatten einen Normalbefund in der ex domo Zytologie, der überwiegende Anteil hatte einen PAP IV (65.3 %). In einer retrospektiven Arbeit mit über 84 000 Patientinnen in Kanada wurden Zytologie, Kolposkopie und Biopsie miteinander verglichen. Bei einem Verdacht auf Invasion lag in 92 % der Fälle mindestens eine HSIL Zytologie vor, abnorme Befunde in der Kolposkopie hatten ebenfalls überwiegend eine HSIL Zytologie. Die Übereinstimmung zwischen Kolposkopie und Zytologie lag bei über 90 % und die Vorhersagegenauigkeit der Zytologie erhöhte sich mit dem Grad der Läsion. (83) Auch für zytologisch leichtgradige Dysplasien eignet sich die Kolposkopie als Abklärungsmethode. In einer prospektiven Studie hatten Patientinnen mit PAP I/II ein kumulatives Risiko von 27.6 % innerhalb von zwei Jahren eine HSIL zu entwickeln. Bereits bei der ersten Kolposkopie wurden über 65 % dieser Patientinnen erkannt. (84) Dies verdeutlicht noch einmal die Wichtigkeit der Abklärungskolposkopie vor einer Exzision, welche auch bei unseren Patientinnen in nahezu allen Fällen erfolgte.

Vergleicht man den Kolposkopiebefund mit dem Ergebnis der Biopsie, zeigte sich insgesamt eine hohe Übereinstimmung zwischen kolposkopischem Eindruck und dem Ergebnis der Biopsie. Eine CIN 2+ Biopsie ging in 96 % der Fälle mit einem abnormen Befund einher, davon waren knapp 60 % Major changes. Alle Patientinnen mit kolposkopischem Verdacht auf Invasion hatten mindestens eine CIN 2 in der Biopsie. Ein normaler Befund in der Kolposkopie ergab in 39 % der Fälle ebenfalls einen unauffälligen Biopsiebefund. Bei allen anderen Kolposkopiebefunden kam es seltener zu unauffälligen Biopsien. Es hatten 39 der 77 Patientinnen mit normalem Kolposkopiebefund (50.7 %) eine HSIL oder ein ACIS in der Biopsie. Allerdings wurde ein normaler Befund in der Kolposkopie in nur 5 % der Fälle gestellt. In einem Übersichtsartikel von 13 Studien, welcher die Sensitivität der Kolposkopie anhand der durchgeführten Biopsie untersuchte, lag die Sensitivität bei 75.9 % und die Spezifität nur bei 34.2 % mit jeweils großen Spannweiten (95 % KI: 69.3 – 82.5 und 27.0 – 41.4). Als Grund für die großen Spannweiten nannten die Autor:innen unter anderem den Bestätigungsfehler, der dadurch entsteht, dass Biopsien nur bei Patientinnen mit auffälligem Kolposkopiebefund entnommen werden und die Untersuchenden einen positiven Befund (mind. CIN 1) erwarten. Hierdurch wird die Sensitivität überschätzt und die Spezifität unterschätzt (55). Da in dieser Arbeit nur Patientinnen nach LEEP-Exzision eingeschlossen wurden, ist dieser Bias hier ebenfalls zu berücksichtigen. Trotzdem zeigte sich für unsere Patientinnen eine große Übereinstimmung zwischen der Kolposkopie und der Biopsie, indem 96 % der Patientinnen mit einer CIN 2+ Biopsie und 95.2 % mit einer CIN 2+ LEEP-Histologie einen abnormen Kolposkopiebefund hatten.

Bei Vergleich von Biopsie und Kolposkopiebefund lässt sich ebenfalls sagen, dass bei Major und Minor changes häufiger eine HSIL in der Biopsie gefunden wurde (88.5 % und 72.6 %) als bei einem kolposkopischen Normalbefund (46.8 %). Auch andere Studien konnten zeigen, dass die Kolposkopie HSIL deutlich besser erkennt als LSIL (85, 86). Wentzensen et al. zeigten bei 690 Patientinnen mit auffälliger Zytologie, welche eine Kolposkopie erhalten hatten, dass mehr als 95 % der HSIL Biopsien von Frauen mit mindestens Minor changes in der Kolposkopie stammten und somit eine hohe Übereinstimmung

zwischen Biopsie und Kolposkopie vorlag (86). Bei 3.5 % der Patientinnen wurde trotz Normalbefund in der Kolposkopie eine CIN 2+ in der LEEP-Histologie erhoben. Dies macht noch einmal deutlich, wie wichtig es ist, alle zur Verfügung stehenden Informationen und Untersuchungsergebnisse in Zusammenschau zu betrachten und die Indikation zur LEEP-Exzision anhand verschiedener Parameter (Risikofaktoren, Zytologie, Kolposkopie, Biopsie, individuelle Patientinnengeschichte) zu stellen. Ein Grund für eine in der Kolposkopie nicht erkannte CIN 2+ Läsion könnte sein, dass die gefundenen Läsionen bei kolposkopischem Normalbefund in der LEEP-Histologie signifikant kleiner ($m=2.1$, $SD=1.44$) waren als kolposkopisch abnorme Befunde oder der Verdacht auf Invasion ($m=3.96$, $SD=2.42$ und $m=8.67$, $SD=4.84$). Hierdurch können diese schwieriger erkannt und in der Biopsie nicht erfasst worden sein. Das bessere Erkennen von größeren Läsionen in der Kolposkopie wird auch in anderen Studien beschrieben (54, 85, 87). Außerdem hatten 89.5 % der Patientinnen mit Normalbefund in der Kolposkopie eine T-Zone vom Typ 3, wodurch vorhandene Läsionen nicht oder schwieriger einsehbar waren. Die S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms empfiehlt in diesen Fällen die Durchführung einer ECC (2). Bei kolposkopischem Verdacht auf Invasion lag immer eine CIN 3 oder ein ACIS in der Biopsie vor und in der LEEP-Histologie wurde nur bei einer Patientin (11.1 %) eine CIN 1 diagnostiziert, die restlichen hatten mindestens eine CIN 3. Eine CIN 2+-LEEP-Histologie wurde in der Kolposkopie häufig erkannt, denn sie ging in über 95 % mit einem abnormen Befund in der Kolposkopie einher, knapp 60 % hatten hierbei Major changes. Normalbefund oder CIN 1 LEEP-Histologie hatten häufiger einen Normalbefund in der Kolposkopie (13.5 %). Knapp 59 % unserer Patientinnen mit HSIL Biopsie und HSIL LEEP-Histologie hatten Major changes in der Kolposkopie, bei Patientinnen mit HSIL Biopsie und opB/CIN 1 LEEP-Histologie waren es nur 38 %. Somit gab es für unsere Patientinnen eine hohe Übereinstimmung zwischen Kolposkopie, Biopsie und LEEP-Histologie, auch im Vergleich zu einer anderen Studie. Hier hatten knapp 48 % der Patientinnen mit einer CIN 3 LEEP-Histologie und CIN 2 Biopsie eine hochgradige Kolposkopie (V.a. HSIL) im Vergleich zu Patientinnen mit Normalbefund oder CIN 1 LEEP-Histologie mit 24.3 % (88). Giannella et al.

zeigten in einer retrospektiven Arbeit, dass das Risiko einer opB/CIN 1 LEEP-Histologie für Patientinnen mit CIN 2 Biopsie durch eine niedriggradige Kolposkopie deutlich erhöht ist (OR 52.67) (89). Ähnliches zeigte sich auch für unsere Patientinnen. Knapp 13 % der Patientinnen mit einem normalen Kolposkopiebefund und HSIL Biopsie hatten eine opB/CIN 1 LEEP-Histologie im Vergleich zu 7.4 % mit einem kolposkopisch abnormen Befund.

4.3 Biopsie

Die Biopsie stellt einen weiteren wichtigen Teil der Indikationsstellung zur LEEP-Exzision dar und wurde bei 92 % der Patientinnen entnommen. Es lagen für unsere Patientinnen hohe Übereinstimmungsraten vor. Bei insgesamt 60 % der Patientinnen stimmte das Biopsie-Ergebnis und die endgültige Histologie überein, rund 15 % hatten höhergradige Biopsie-Ergebnisse als in der LEEP-Histologie und ca. 25 % niedriggradigere Biopsie-Ergebnisse. Wenn man die histologischen Gruppen CIN 2, CIN 3 und ACIS gemeinsam als HSIL betrachtete, wurde eine hohe Übereinstimmung von über 78 % erreicht. Andere Studien berichten über Übereinstimmungsraten zwischen 43.3 und 71.9 %, je nach Einteilung der Histologie (77, 78, 80, 90). Die ermittelte Interrater-Reliabilität in dieser Arbeit zeigte einen milden Übereinstimmungsgrad mit $\kappa=0.35$, hier wurden jedoch zwei verschiedene Verfahren (Biopsie und LEEP-Exzision) miteinander verglichen. Andere retrospektive Studien, die sich mit der Übereinstimmung zwischen der LEEP-Exzision und der Biopsie beschäftigten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen mit einer Interrater-Reliabilität κ von 0.31 bis 0.45, je nach Einteilung der histologischen Gruppen (89–92). Eine Metaanalyse von Underwood et al. konnte zeigen, dass die Sensitivität einer CIN 2+ Biopsie eine CIN 2+ in der Exzision zu erkennen bei 80.1 % lag, die Spezifität jedoch nur mit 63 % angegeben wurde. Der Grund für die hohe Sensitivität würde durch einen Bestätigungsfehler verursacht, da Patientinnen mit negativer Biopsie in der Regel keine Exzision erhalten (52). Die Übereinstimmung bei unseren Patientinnen hing von der Ausprägung der Dysplasie ab. Je höhergradiger die endgültige Dysplasie war, desto eher lag eine Übereinstimmung vor (24.7 % bei Normalbefund, 30.1 % bei CIN 1, 77.2 % bei CIN 3 bzw. 90.3 % bei CIN 2+). Somit gab es Patientinnen mit niedriggradigen oder unauffälligen Biopsie-

Ergebnissen, welche korrekterweise einer LEEP-Exzision unterzogen wurden, da sich dabei eine HSIL zeigte. Auch in anderen Arbeiten zeigte sich eine höhere Übereinstimmung zwischen Biopsie und LEEP-Histologie für HSIL als für LSIL (77, 78, 89). Wenn alle Patientinnen mit einer HSIL Biopsie betrachtet wurden, lag bei 1072, also knapp 90 %, eine Übereinstimmung mit der LEEP-Histologie vor. Nur 93 (7.8 %) wurden überdiagnostiziert, da eine LSIL oder ein Normalbefund in der LEEP-Exzision vorlag und 30 (2.5 %) unterdiagnostiziert, da in der endgültigen Histologie ein Karzinom diagnostiziert wurde. Dies sind sehr gute Ergebnisse, verglichen mit den Ergebnissen anderer retrospektiver Studien, welche sich ebenfalls mit der Übereinstimmung zwischen HSIL Biopsie und der LEEP-Histologie beschäftigten. Übereinstimmungsraten lagen zwischen 69 und 84 %, bei 14-25 % kam es zu Überdiagnosen, in 2-9 % zu einer Unterdiagnose (89, 93–95). Auch wenn es nur bei wenigen Patientinnen zu einer Diskrepanz zwischen HSIL Biopsie und LEEP-Histologie kam und über 85 % unserer Patientinnen mindestens eine CIN 2 in der LEEP-Exzision hatten, ist es wichtig die Gründe für eine fehlende Übereinstimmung, die in der Literatur beschrieben werden, zu erörtern und sie für unsere Kohorte zu überprüfen.

Ein wichtiger Grund für eine Unterdiagnose wäre, wenn die Biopsie nicht aus dem Areal mit der höchstgradigen Dysplasie entnommen wurde, sondern aus dem Randbereich. Dies kann zum Beispiel bei einer T-Zone vom Typ 3 der Fall sein, da hier die Transformationszone nicht komplett eingesehen werden kann und Läsionen übersehen werden könnten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den T-Zonen und der Über- oder Unterdiagnosen in dieser Arbeit. Während es bei einer komplett einsehbarer T-Zone in 92.6 % der Fälle zu einer Übereinstimmung zwischen Biopsie und LEEP-Exzision kam, konnte bei einem Typ 3 seltener eine Übereinstimmung erreicht werden, diese war mit 83.2 % jedoch weiterhin hoch. Der Anteil der Überdiagnosen stieg von 4.9 % auf 13.5 % an. Eine ECC hat in diesen Fällen einen wichtigen Stellenwert, trotzdem kann auch bei einem unauffälligen Ergebnis eine Dysplasie nicht ausgeschlossen werden. Ähnliche Ergebnisse konnten auch Stuebs et al. zeigen, eine HSIL wurde bei Patientinnen mit einer T-Zone vom Typ 1 in 92.3 % in der Biopsie richtig erkannt und nur bei 76.5 % mit Typ 3 (80). Patientinnen mit einer Typ 3

T-Zone waren in unserer Arbeit im Mittel rund 45 Jahre alt und damit deutlich älter als Patientinnen mit Typ 1, welche im Mittel 33 Jahre alt waren. Dies deckt sich auch mit dem Ergebnis, dass eine Über- oder Unterdiagnose bei einer HSIL Biopsie signifikant häufiger bei älteren und postmenopausalen Patientinnen auftrat und der Anteil der Gravida und Para in diesen Gruppen höher lag. Auch Patientinnen, bei denen ein Normalbefund oder eine CIN 1 Biopsie und in der LEEP-Histologie eine CIN 2+ Läsion vorlag, waren signifikant älter ($m=40.1$ Jahre) als Patientinnen mit Übereinstimmung ($m=35.0$ Jahre). In einer retrospektiven Arbeit von Costa et al. mit 739 Patientinnen mit HSIL Biopsie und LEEP-Exzision wurden 5.8 % der Patientinnen unterdiagnostiziert und die Wahrscheinlichkeit für eine Unterdiagnose stieg auch hier mit dem Alter der Patientinnen (OR 11.0 für Patientinnen >50 Jahre) und einer T-Zone vom Typ 3 (OR 3.6) an (93). In einer kürzlich publizierten Arbeit von Kim et al. wurde kein signifikanter Altersunterschied zwischen Patientinnen mit Über- oder Unterdiagnose berichtet, wobei hier nur Patientinnen mit höhergradigen PAP-Ergebnissen (PAP IIID2 oder IV) eingeschlossen wurden. Allerdings zeigte sich, dass mit steigendem Alter die diagnostische Genauigkeit der Biopsie eine HSIL zu erkennen abnahm (81.0% bei <35 Jahre, 74.4% bei 35-50 Jahre und 68.8% für >50 Jahre). (90)

Ein weiterer Grund für eine Überdiagnose zwischen Biopsie und LEEP-Histologie könnte eine spontane Regression der Läsion in der Zeit zwischen der Biopsie und der LEEP-Exzision sein. Vor allem bei jungen Patientinnen und CIN 2 Läsionen wird von einer hohen spontanen Regressionsrate berichtet (28, 96). Eine Metaanalyse mit 783 Patientinnen konnte zeigen, dass pro fünf Jahre Altersunterschied die Wahrscheinlichkeit einer Regression um 21 % sinkt und zwar unabhängig von der Ausprägung der CIN und des HPV-Status (26). Vor allem bei postmenopausalen Patientinnen könnten hormonelle Faktoren eine Rolle spielen, da Östrogen einen direkten Einfluss auf das Epithel, die Fibroblasten und Immunzellen hat. Ein niedriger Östrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen könnte somit zu einer schlechteren Immunantwort, höhere Anfälligkeit für Infekte und damit einer schlechteren Heilung von Dysplasien führen (97–99). Diskutiert werden auch immunologische Faktoren,

welche im Rahmen einer Entzündung und der Wundheilungsprozesse auftreten und durch die Biopsie getriggert werden. Diese würden dann zu einer spontanen Regression der Läsion in der Zeit zwischen der Biopsie-Entnahme und der LEEP-Exzision führen (100). Dies ist einer der Gründe, weshalb vor allem bei jüngeren Patientinnen und CIN 2 Biopsien ein abwartendes Vorgehen gerechtfertigt sein kann und Kontrollkolposkopien in bestimmten Intervallen erfolgen. Dadurch können die Untersuchungsergebnisse im Verlauf betrachtet werden, wie auch bei unseren Patientinnen. Neuere Studien haben zudem die Rolle des Mikrobioms der Vagina untersucht und einen Zusammenhang zwischen der Regression der CIN und der Vielfältigkeit des Mikrobioms zeigen können. Das Wissen über die genauen Einflüsse verschiedener Bakterien könnte eine Grundlage für weitere Therapie- und Screeningmöglichkeiten in der Zukunft bieten. (101–103)

Weiterhin machte es einen Unterschied, ob plattenepitheliale oder glanduläre Veränderungen vorlagen. Adenokarzinome oder ACIS kamen insgesamt selten vor, wurden jedoch im Vergleich zu CIN 2+ Veränderungen seltener in der Biopsie erfasst (73.3 % und 90.3 % Übereinstimmung). Ein Adenokarzinom hatte nie einen PAP der Gruppe V und eine CIN 3 zeigte bei abnormen Befunden häufiger Major changes (64 %) im Vergleich zu einem ACIS (48 %). In einer retrospektiven Studie von 12714 Patientinnen mit LEEP-Exzisionen wurde bei 5.98 % ein Karzinom diagnostiziert. Patientinnen mit ACIS-Biopsie hatten demnach signifikant häufiger ein Adenokarzinom in der LEEP-Histologie als Patientinnen mit HSIL-Biopsie ein Plattenepithelkarzinom. Adenokarzinome wurden in Biopsie oder Kolposkopie häufiger nicht erkannt, da sich die Adenokarzinome eher in den Krypten des Zervixkanal bilden und dadurch schlechter erkannt werden können. (104) Im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen zeigen sich bei Patientinnen mit Adenokarzinomen im Screening häufiger negative HPV-Ergebnisse und ein unauffälliger PAP-Abstrich, sodass hierbei eher eine Unterdiagnose vorkommen kann (105).

Die Anzahl der durchgeführten Biopsien hat ebenfalls einen Einfluss auf die Übereinstimmungsrate, da durch mehr Biopsien die Trefferwahrscheinlichkeit steigen kann (52, 78, 80, 86, 92). Dies konnte auch bei unseren Patientinnen beobachtet werden. Gewertet nach den Kategorien opB/CIN 1 und CIN 2+ lag

lag die Übereinstimmung bei einer Biopsie mit 72.7 % am niedrigsten, am höchsten war die Übereinstimmung bei vier oder mehr Biopsien (93.3 %), wobei nur 15 Patientinnen mehr als vier Biopsien hatten. Die Mehrheit der Patientinnen hatte zwei Biopsien (67.6 %) und hierbei eine Übereinstimmung von 85.7 %. Patientinnen mit einer CIN 2+ LEEP-Histologie und einer Biopsie mit Normalbefund oder CIN 1 hatten signifikant weniger Biopsien ($m=1.83$) als Patientinnen mit einer CIN 2+ Biopsie ($m=2.0$). Zuchna et al. beschrieben ebenfalls signifikant höhere Übereinstimmungsraten bei zwei Biopsien im Vergleich zu einer Biopsie. Drei Biopsien seien jedoch nicht mit einer höheren Sensitivität verbunden, sondern würden vor allem bei Frauen mit vollständig sichtbarer SCJ durchgeführt, wodurch sich die Läsion bei diesen Patientinnen als offensichtlich darstellte. (92) Ein weiterer Grund, der gegen die Durchführung von mehr als zwei Biopsien spricht, sind vermehrte Schmerzen und dadurch ausgelöste Ängste und Stress, welche zu einer geringeren Compliance der Patientinnen führen können (106).

Eine weitere mögliche Ursache für eine fehlende Übereinstimmung könnte sein, dass die Läsion bereits durch die Biopsie entfernt wurde, da die Biopsie immer aus dem kolposkopisch auffälligsten Bereich entnommen wird. Dies wäre bei sehr kleinen Läsionen der Fall, oder wenn hauptsächlich eine CIN 1 mit einem kleinen, höhergradigen CIN-Bereich vorliegt, wobei dann der höhergradige Bereich durch eine oder mehrere Biopsien entfernt wird. Die Größe der in dieser Arbeit erfassten Läsionen der LEEP-Exzisionen wurde anhand des maximalen Durchmessers bemessen. Es zeigte sich insgesamt eine große Spannweite von 0.1 - 15 mm, die Mittelwerte von niedriggradigeren Läsionen (CIN 1 $m=2.1$ und CIN 2 $m=22.7$ mm) unterschieden sich signifikant von denen höhergradiger Läsionen (CIN 3 $m=4.4$, ACIS $m=4.3$, Karzinom $m=4.1$ mm). Dementsprechend waren CIN 1 Läsionen in der LEEP-Histologie, die durch eine HSIL Biopsie überdiagnostiziert wurden, kleiner ($m=2.1$) als bei Übereinstimmung oder Unterdiagnosen ($m=4.1$ und $m=4.9$ mm). Somit könnte hier die Biopsie bereits den höhergradigen CIN-Bereich entfernt haben. CIN 2+ Läsionen in der LEEP-Histologie, welche eine niedriggradige Dysplasie in der Biopsie hatten, waren signifikant kleiner als bei einer CIN 2+ Biopsie ($m=3.4$ und 4.1 mm) und

könnten dadurch leichter übersehen bzw. nicht genau getroffen worden sein. Dadurch, dass in einer Läsion verschiedene Ausprägungen der Dysplasie vorkommen konnten (z.B. CIN 2-3) könnte es sein, dass einzelne falsch große Durchmesser entstanden sind, da die Läsion z.B. als CIN 3 gewertet wurde. In den meisten Studien wurde die Größe der Läsion als Anzahl der involvierten Quadranten gewertet und es konnte ebenfalls ein positiver Zusammenhang zwischen der Größe der Läsion und der Übereinstimmung zwischen Biopsie und LEEP gezeigt werden (91, 93). In der Arbeit von Costa et al. waren, im Vergleich zu Übereinstimmungen, Überdiagnosen 40 % weniger wahrscheinlich, wenn die Läsion in drei oder vier Quadranten auftraten, Unterdiagnosen hingegen 2.6 mal häufiger (93).

Als weiterer Grund für eine Diskrepanz zwischen Biopsie und LEEP-Histologie werden Fehler beschrieben, die in der Pathologie durch die Prozessierung und der Handhabung des Exzidats entstehen können (96). Außerdem wurde beschrieben, dass die Übereinstimmung einer histopathologischen CIN 2 Diagnose von verschiedenen Patholog:innen variabel gestellt wird und die niedrigste Reproduzierbarkeitsrate aufweist (88, 107, 108), weshalb die WHO 2012 die Kategorien LSIL und HSIL einführte. Um eine CIN 2 in unklaren Fällen sicher als HSIL zu klassifizieren, oder bei Diskrepanzen zwischen der Kolposkopie und der Biopsie, kann eine positive immunhistochemische Färbung für p16 und Ki-67 wegweisend sein (109–112). Giannella et al. beschrieben, dass eine CIN 2 Biopsie sowie ein unauffälliger Kolposkopiebefund mit einer CIN 1 oder unauffälligen LEEP-Histologie zusammenhing (89). Auch bei Noothong et al. war eine CIN 2 Biopsie Risikofaktor für eine Überdiagnose (94). Dies lässt sich in dieser Arbeit ebenfalls erkennen. Patientinnen mit CIN 2 Biopsie hatten fast genau so häufig eine Übereinstimmung wie Patientinnen mit CIN 1 Biopsie (32 % und 30.1 %) und somit deutlich seltener als Patientinnen mit CIN 3 oder ACIS Biopsie (77.2 % und 60 %).

4.4 Zytologie

Die Sensitivität der Zytologie zur Diagnostik von zervikalen Dysplasien liegt zwischen 37-66 %, die Spezifität bei ca. 98 % und ist

anwender:innenabhängig (2). Dies ist auch ein Grund dafür, dass die Interrater-Reliabilität κ zwischen der Zytologie ex domo und der Zytologie in domo in dieser Arbeit bei 35 % lag. Die Zytologie-Ergebnisse spiegeln jedoch nicht den kompletten Verlauf wider. Viele Patientinnen kamen erst nach rezidivierenden pathologischen PAP-Ergebnissen in die Kolposkopiesprechstunde und dort wurde das letzte Abstrich-Ergebnis erfasst, mit dem die Patientinnen sich vorstellten, sowie der letzte PAP in domo vor der LEEP-Exzision. Eine retrospektive Arbeit aus Deutschland, welche die Zytologie in- und ex-domo von 2212 Patientinnen einer Dysplasieeinheit miteinander verglich, konnte eine Übereinstimmung von 47.65 % feststellen (113). Allerdings wurden die PAP-Gruppen anders eingeteilt als in dieser Arbeit (I, II+III, IIID, IVa, IVb und V), wodurch sich die höhere Übereinstimmung erklärt. Keine unserer Patientinnen mit einem normalen PAP (I oder IIa) hatte in der späteren LEEP-Exzision ein ACIS oder ein Karzinom. Es gab nur eine Patientin mit einem Normalbefund in der Zytologie ex- und in domo, welche in der LEEP-Exzision eine HSIL hatte. Die Indikation wurde hier anhand der HSIL Biopsie und dem abnormen Kolposkopiebefund gestellt. Insgesamt lässt sich sagen, dass Patientinnen mit einem höhergradigen Zytologie-Ergebnis häufiger eine höhergradige Läsion in der LEEP-Exzision hatten als Patientinnen mit einer niedriggradigen Zytologie. In einem Cochrane Review wurden Patientinnen mit PAP IIp oder IIID1 ohne HPV-Test, welche entweder eine direkte Kolposkopie oder eine überwachende Strategie mit wiederholten PAP-Abstrichen erhalten hatten, miteinander verglichen. Eine direkte Kolposkopie führte wahrscheinlich zu einer früheren Erkennung hochgradiger Läsionen, allerdings wurden auch häufiger niedriggradige Läsionen erkannt. Die Autor:innen folgerten, dass dieses Vorgehen deswegen nur bei Patientinnen mit schlechter Compliance durchgeführt werden sollte. (114)

Ein PAP der Gruppe IV oder V war ein starker Hinweis auf das Vorhandensein einer Läsion, da hier in über 90 bzw. 80 % der Fälle mindestens eine HSIL vorlag. Ähnliche Ergebnisse konnte auch eine retrospektive Arbeit von Duesing et al. zeigen. Patientinnen mit PAP IV hatten in 85.2 % der Fälle eine HSIL in der LEEP-Histologie, allerdings hatten nur 44.3 % der Patientinnen mit CIN 3

LEEP-Histologie zuvor einen PAP IV und 60 % der Patientinnen mit normaler Zytologie hatten eine HSIL LEEP-Histologie (77). Bei der Kombination von Zytologie und LEEP-Histologie zeigte sich in einer Regressionsanalyse, dass Patientinnen mit einer CIN 3 in der Biopsie und einem PAP IVa-p (in- oder ex-domo) eine fast 12-mal so hohe Wahrscheinlichkeit hatten eine CIN 3 in der LEEP-Exzision zu haben, als Patientinnen, die keine CIN 3 Biopsie und keinen PAP IVa-p hatten (OR 11.929, $p < 0.001$). In einer retrospektiven Arbeit aus Deutschland wurde die Zytologie ex- und in-domo mit der Biopsie- oder LEEP-Histologie, je nachdem welche der beiden höhergradiger war, verglichen. Es zeigte sich ebenfalls, dass höhergradige Läsionen (CIN 2+) durch die Zytologie häufiger erkannt wurden als niedriggradige Läsionen und es keinen signifikanten Unterschied in der Über- oder Unterdiagnose und der Erkennungsrate zwischen der Zytologie ex- und in-domo gab. (113)

Betrachtet man nur die Patientinnen mit einer HSIL Biopsie, so konnte das Zytologie-Ergebnis auch einen Hinweis auf eine eventuelle Über- oder Unterdiagnose geben. Fast alle Patientinnen mit einem Karzinom in der LEEP-Histologie und einer HSIL Biopsie hatten mindestens einen PAP der Gruppe IV oder V. Zwei von ihnen hatten mit einem PAP III einen suspekten Befund. Lag eine Unterdiagnose und somit eine CIN 1 oder ein Normalbefund in der LEEP-Histologie vor, wurde nie ein PAP der Gruppe IVb oder V vor der Exzision diagnostiziert. Jedoch lag hier eine große Verteilung der Zytologie-Ergebnisse vor, weswegen sich eine Überdiagnose nur unzureichend durch die Zytologie vorhersagen lässt. Außerdem muss bedacht werden, dass nur Patientinnen nach LEEP-Exzision in dieser Arbeit betrachtet wurden. Nicht jede Patientin mit einem PAP IV muss eine Läsion haben, bei unauffälliger Kolposkopie und Biopsie erfolgt nicht immer eine Exzision. In einer Studie mit 280 Patientinnen wurden die Risikofaktoren für eine CIN 1 LEEP-Histologie bei HSIL Biopsie untersucht. Hier konnten ein niedriger PAP und eine niedrige Kolposkopie als Risikofaktoren identifiziert werden. (115)

4.5 Resektionsstatus

Der R-Status spielt für die Operierenden eine wichtige Rolle in der Einschätzung, ob die Läsion komplett entfernt werden konnte. Bei einer Randbeteiligung in der Histologie erhöht sich das Risiko des erneuten Auftretens einer Läsion, was vor allem bei einer HSIL von Bedeutung ist. Trotz aller Sorgfalt lassen sich R1-Resektionen nicht verhindern. Wichtig ist, diese zu erkennen und individuell über das weitere Vorgehen zu entscheiden. Bei über 88 % unserer Patientinnen konnte eine komplette Resektion in der Histologie bestätigt werden. Patientinnen mit CIN 2 oder 3 hatten in 91 % der Fälle eine R0-Resektion, bei einem ACIS waren es mit 72 % weniger. Patientinnen mit einem Karzinom hatten in 46.7 % der Fälle eine R0-Resektion, hier erfolgte die Exzision nicht als primäre Therapie, sondern im Rahmen des Stagings. In einer Metaanalyse von 2017 lagen die R1-Raten im Mittel bei 23.1 % mit einer sehr großen Spannweite (2.8 - 59.5 %), wobei fast keine Studie unter die von der EFC geforderten 20 % kam. Um R0 in diesen Fällen zu erreichen hätte eine tiefere und größere Exzision notwendig sein müssen, welche wiederum mit einem erhöhten Risiko für spätere Schwangerschaftskomplikationen einhergehen könnte. (63) Dies könnte ebenfalls ein Grund für die R1-Resektionen in dieser Arbeit sein, denn es gab einen signifikanten Größenunterschied bei Läsionen mit R1-Status. Sie hatten im Mittel eine größere Ausdehnung ($m=5.0$) als R0-Resektionen ($m=3.8$) und größere Läsionen waren vermehrt bei höhergradigen Dysplasien vorhanden.

Eine wichtige Rolle spielt das Alter der Patientin. Bei älteren Patientinnen kommen persistierende oder erneut auftretende Läsionen häufiger vor als bei jüngeren Patientinnen (97, 116–118). Ein Grund hierfür könnte die Zugänglichkeit sein, denn mit höherem Alter sind Typ 3 T-Zonen häufiger. Wenn die T-Zone nicht komplett eingesehen wurde, konnte es sein, dass die Läsion weiter in den Zervikanal reichte, als bei der Kolposkopie zu erkennen war und somit bei der LEEP-Exzision nicht alles entfernt werden konnte (62, 63, 117). Dies zeigte sich auch in dieser Arbeit, denn Patientinnen mit einer T-Zone vom Typ 3 hatten signifikant häufiger eine R1-Resektion als Patientinnen mit Typ 1 (21.2 vs. 8.1 %). Dementsprechend waren Patientinnen mit unvollständigem Resektionsstatus im Schnitt älter als Patientinnen mit einem R0-Status. In einer retrospektiven Studie

mit 80 Patientinnen konnte hingegen nur der Menopausenstatus und nicht eine unvollständig einsehbare T-Zone als Risikofaktor identifiziert werden (97). Ein aggressiveres Vorgehen bei LEEP-Exzisionen könnte bei älteren Patientinnen erwogen werden, da hier einerseits kein Risiko für Schwangerschaftskomplikationen mehr besteht und es andererseits häufiger zu rezidivierenden HSIL kommen kann (63, 97). Allerdings steigt hierbei das Risiko für Zervixstenosen und Blutungen (2).

Als weiteren Grund für eine R1-Resektion wurde die Erfahrung der Operierenden diskutiert. Eine retrospektive Studie mit 1041 LEEP-Exzisionen konnte keinen signifikanten Unterschied von R1-Resektionen zwischen erfahreneren und unerfahreneren Operateur:innen feststellen (119). In einer weiteren retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass der Grad der Erfahrung die Rate an R1-Resektionen positiv beeinflusst, es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Assistenzärzt:innen und Fachärzt:innen mit wenig Erfahrung (120). In dieser Arbeit wurde die Erfahrung der Operierenden nicht erfasst, es werden aber an Dysplasieeinheiten Anforderungen, wie die Durchführung einer bestimmten Anzahl von Exzisionen und Kolposkopien mit abnormen Befunden und nachgewiesenen intraepithelialen Neoplasien pro Jahr sowie regelmäßige Fortbildungen gestellt (74).

Die histologischen Befundberichte in dieser Arbeit waren nicht immer eindeutig, teilweise wurde sich nicht auf den genauen Resektionsstatus festgelegt, da z.B. thermisch geschädigte Ränder vorlagen. Ein unvollständiger Resektionsstatus bei einer HSIL erfordert nicht automatisch eine erneute LEEP-Exzision (2). Viel mehr wird ebenfalls das Zusammenspiel von verschiedenen Faktoren wie dem Grad der Läsion, der Beurteilung in der Kolposkopie und der Operation sowie dem Alter und dem Sicherheitsbedürfnis der Patientin bewertet und das weitere Vorgehen entschieden. Eine Ausnahme stellen das Zervixkarzinom und das ACIS dar, welche immer eine weitere therapeutische Konsequenz wie eine Hysterektomie oder, bei nicht abgeschlossener Familienplanung, ggf. eine Re-LEEP-Exzision oder eine Trachelektomie nach sich ziehen (2, 70). Bei einem R1-Status kann eine Re-LEEP-Exzision oder eine Hysterektomie notwendig werden. Eine Re-LEEP-Exzision kann in darauffolgenden Schwangerschaften

das Risiko für Komplikationen wie Früh- und Fehlgeburten erhöhen, weswegen es vor allem für Patientinnen ohne abgeschlossene Familienplanung von Bedeutung ist, ob tatsächlich noch eine behandlungsbedürftige Dysplasie nach erfolgter LEEP-Exzision vorhanden ist (66–68). In einer Meta-Analyse mit 97 Studien wurden Patientinnen nach CIN 2+ Exzision für mindestens 18 Monate nachuntersucht und das Auftreten von erneuten oder verbliebenen CIN 2+ Läsionen als Indikator für einen Behandlungsmisserfolg bewertet. Insgesamt 7 % der Exzisionen wurden als Misserfolg bewertet, nur 56 % mit erneuter CIN 2+ hatten zuvor einen R1-Resektionsstatus. Die Autor:innen schlussfolgerten, dass eine R1-Resektion keine gute Vorhersage für das erneute Auftreten einer HSIL bietet, sich die Sensitivität durch eine Kombination mit einem HPV-Test jedoch steigern lassen kann. (63) Ähnliche Ergebnisse zeigte eine langfristige prospektive Studie aus Schweden (16 Jahre follow-up) mit 991 Patientinnen mit HSIL Biopsie und Exzision, welche nach festgelegten Intervallen nachuntersucht wurden. Ziel war es, Risikofaktoren für HSIL-Rezidive zu identifizieren. R1-Raten lagen bei 30.6 % und bei 111 Patientinnen wurde ein Rezidiv festgestellt, wobei R1-Resektionen einen Risikofaktor darstellten. (62) Von unseren Patientinnen mit R1-Resektion hatten 71 (45 %) eine Re-LEEP-Exzision und davon über die Hälfte (54.5 %) einen Normalbefund, von den 66 (38.6 %) Patientinnen mit Hysterektomie fand sich in 53 % kein Nachweis einer Dysplasie. Andererseits wurde jeweils bei knapp 19 % der Patientinnen eine HSIL oder ein Karzinom in der Re-LEEP-Exzision oder Hysterektomie diagnostiziert, welches bei der ersten LEEP-Exzision nicht komplett entfernt oder gar entdeckt werden konnte. Diese Patientinnen konnten von der Re-LEEP-Exzision oder Hysterektomie profitieren. Die Indikationen für eine Re-LEEP oder Hysterektomie wurden individuell gestellt und waren von verschiedenen Faktoren abhängig. Häufig lagen auffällige Kontrolluntersuchungen mit höhergradigen PAP- oder Biopsie-Ergebnissen sowie ein positiver HPV-Test vor. Ein weiterer Grund war ein maximales Sicherheitsbedürfnis der Patientinnen bei bereits abgeschlossener Familienplanung. Risikofaktoren für eine erneut auftretende oder verbliebene Läsion sind laut Studien höheres Alter, positiver high-risk HPV-Status und endozervikale Randbeteiligung (62, 63, 97, 121, 122). Endozervikale

Randbeteiligung führte in einer prospektiven Kohortenstudie zu einem dreifach erhöhten Rezidivrisiko, wenn endo- und ektozervikale Ränder beteiligt waren, führte dies zu einem fünffach erhöhten Risiko. Außerdem wurden weitere Komorbiditäten wie HIV, Autoimmunkrankheiten, Krebs, Hepatitis oder Diabetes mellitus als individuelle Risikofaktoren für ein Rezidiv genannt. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Alters, allerdings waren nur wenige Patientinnen mit R1 über 50 Jahre alt. (62)

Als Alternative zur Re-LEEP-Exzision sind engmaschige, kolposkopische Kontrolluntersuchungen mit HPV-Test, Zytologie und ggf. Biopsie durchzuführen, um verbliebene oder neu auftretende Läsionen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Die S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms empfiehlt allen Patientinnen mit HSIL-Exzision Nachsorgeuntersuchungen mittels Zytologie und HPV-Test 6, 12 und 24 Monate nach der Exzision (2). In einer Langzeit Kohortenstudie aus Dänemark hatten Frauen nach HSIL-Exzision und dreifach unauffälliger Zytologie oder unauffälliger Zytologie und negativem HPV-Test innerhalb von 24 Monaten nach der Exzision dasselbe 5-Jahres-Risiko an einer erneuten HSIL zu erkranken, wie gesunde Frauen (123). Bei engmaschigen Nachsorgeuntersuchungen spielt die Compliance der Patientinnen eine Rolle, frühzeitig abgebrochene Kontrolluntersuchungen sollten vermieden werden. Nur knapp die Hälfte der Patientinnen in unserer Arbeit mit einer CIN 2 und R1-Status nahmen an den empfohlenen Kontrolluntersuchungen teil, bei Patientinnen mit CIN 3 waren es immerhin 70 %. Vier Patientinnen (9 %) brachen die Kontrolluntersuchungen frühzeitig ab.

4.6 Verlauf und Zertifizierung

Wie in der Einleitung beschrieben, bestehen bestimmte Voraussetzungen um als Dysplasieeinheit zertifiziert zu werden, etwa regelmäßige Fortbildungen, Erlangen eines Kolposkopiediploms der benannten Untersuchenden sowie Erreichen und Dokumentieren von bestimmten Fall- und Kennzahlen. Die Anzahl der LEEP-Exzisionen war zwischen 2013 und 2018 relativ konstant mit durchschnittlich 265 pro Jahr. Es muss beachtet werden, dass im Jahr 2013 Daten zu Patientinnen mit einfließen, welche von externen Operierenden

exzidiert wurden. Dieses Vorgehen wurde nach der Zertifizierung nicht mehr durchgeführt.

Betrachtet man die Behandlungsindikatoren, erkennt man deutlich die positive Entwicklung im Verlauf der Jahre. Die Durchführung einer Abklärungskolposkopie vor der LEEP-Exzision in allen Fällen gilt als Qualitätsmerkmal einer Dysplasieeinheit und wird auch von der EFC gefordert. Diese Anforderung konnte im Verlauf der Jahre konstant gesteigert werden von 96.5 % im Jahr 2013 auf 100 % im Jahr 2018. Weiterhin konnte der Anteil der durchgeführten Zytologien in domo von 94.5 % auf 99.3 % gesteigert werden. Die größte Steigerung konnte für durchgeführte Biopsien vor der LEEP-Exzision erreicht werden: während es 2013 nur 60.9 % waren, hatten 2018 alle Patientinnen eine Biopsie erhalten. Auch der Anteil der Patientinnen, welche eine ECC erhalten hatten, stieg zwischen 2013 und 2018 von 14.3 % auf 32.6 %. All diese Steigerungen waren signifikant. Es wurden im Verlauf der Jahre nicht nur mehr Biopsien durchgeführt, sondern diese entsprachen auch häufiger einer CIN 2+ (70.5 % in 2013 und 81.9 % in 2018) und seltener einem Normalbefund oder einer CIN 1 (29.5 % in 2013 und 18.1% in 2018). Folglich konnte die Indikation für eine LEEP-Exzision häufiger anhand der Zusammenschau der verschiedenen Befunde aus Biopsie, Kolposkopiebefund und der Zytologie gestellt werden. Außerdem konnten hierdurch die Übereinstimmungsraten von CIN 2+ Biopsien und CIN 2+ LEEP-Exzisionen signifikant gesteigert werden. Während es 2013 bereits 78.1 % waren, lag 2018 bei 87.3 % der Patientinnen mit einer CIN 2+ LEEP-Exzision auch eine CIN 2+ Biopsie vor. Eine prospektive Studie von Luyten et al. mit 10896 Patientinnen, an der acht verschiedene deutsche Kliniken von 2008 bis 2014 teilnahmen, untersuchte die Durchführung und den Nutzen der Qualitätsstandards der EFC in der Routinekolposkopie. Eine Abklärungskolposkopie vor der Exzision wurde im Schnitt bei 94.3 % der Patientinnen durchgeführt, eine direkte Exzision wurde unter anderem mit einer extern durchgeführten Kolposkopie begründet. (124) Im Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Dysplasieeinheiten sind die Kennzahlen der Anforderungen von 2014-2018 für alle Dysplasieeinheiten dargestellt, wobei 2014 die Kennzahlen von nur sieben zertifizierten Einheiten mit einfließen im

Vergleich zu 2018 mit 35 Dysplasieeinheiten. In jedem Jahr flossen auch die Kennzahlen der Universitätsfrauenklinik Tübingen in den Jahresbericht mit ein. Es zeigt sich, dass alle Einheiten für jedes Jahr die Anforderung einer Abklärungskolposkopie erfüllen konnten. (125)

Weiterhin wird an eine Dysplasieeinheit die Anforderung gestellt, bei mind. 85 % der Patientinnen die T-Zone zu dokumentieren, die EFC fordert hier 100 %. Bereits 2013 lag der Anteil der dokumentierten T-Zonen bei 100 %, in allen darauffolgenden Jahren bei mindestens 99 %. Auch in der Studie von Luyten et al. konnte im Beobachtungszeitraum die Dokumentation der T-Zone gesteigert werden, allerdings nur von 90.9 % auf 94.7 % (124). Im Jahresbericht der DKG erreichten alle zertifizierten Einheiten die Sollvorgabe von 85 %, wobei 2018 die Spannweite von 88.9 – 100 % reichte (125).

Das Wissen über den HPV-Status kann die Indikation zur LEEP-Exzision oder ein konservatives Vorgehen im jeweiligen Fall unterstützen (126, 127). Der Anteil der Patientinnen mit bekanntem HPV-Status konnte über die Jahre signifikant gesteigert werden von 48.4 % im Jahr 2013 auf 61 % im Jahr 2018, wodurch deutlich mehr Patientinnen einen positiven HPV-Test hatten. Mit dem seit 2020 neu eingeführten Screening, bestehend aus PAP-Abstrich und HPV-Test alle drei Jahre für Frauen ab 35 Jahren, wird dieser Anteil in Zukunft weiter steigen. Betrachtet man die Risikofaktoren im Verlauf der Jahre, so gab es keinen signifikanten Unterschied bezogen auf das Alter, den Raucherstatus, den HIV-Status, gleichzeitig vorhandener VIN oder VAIN oder der Einnahme von Immunmodulatoren. Es lässt sich jedoch ein deutlicher Trend in der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva, hierbei vor allem der Pille, erkennen. Während 2013 noch 52.4 % der prämenopausalen Patientinnen hormonell verhüteten, sank deren Anteil konstant im Verlauf der Jahre auf 39.6 % im Jahr 2018 ($p=0.005$). Dies entspricht dem in den letzten Jahren abnehmenden Trend zur Einnahme der Pille im deutschsprachigen Raum, meist begründet mit der Angst vor Nebenwirkungen (128). Eine repräsentative Befragung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung zeigte, dass die Pille mit 47 % im Jahr 2018 seltener als Verhütungsmittel genutzt wurde als 2011 (53 %). Bei jüngeren Frauen unter 30 Jahren kam es zum stärksten Rückgang von -16 % (129). Nimmt

der Trend zur Verwendung hormoneller Kontrazeptiva weiter ab und fällt dadurch ein individueller Risikofaktor weg, könnte dies zu einer geringeren Inzidenz des Zervixkarzinoms und dessen Vorstufen führen. Dies müsste in weiteren Studien untersucht werden.

Bei den Behandlungsergebnissen gab es ebenfalls signifikante Änderungen nach der Zertifizierung. Die Rate an CIN 2+-Exzisionen lag 2013 bereits bei 82.4 % und konnte in den darauffolgenden Jahren konstant gesteigert werden, bis im Jahr 2018 89 % der Patientinnen mindestens eine CIN 2 LEEP-Exzision hatten. Dies sind mehr als die von der EFC und der AGCPC geforderten 85 % an CIN 2+-Exzisionen. Dieses Qualitätsmerkmal wurde in der prospektiven Studie im Schnitt mit 86.4 % erfüllt, wobei die Autor:innen in Frage stellten, ob durch die zukünftige Screeningmethode mit HPV-Testung und einer insgesamt niedrigeren HPV-Prävalenz durch zunehmende Impfungen und dadurch niedrigeren CIN 2+ Prävalenz diese Anforderung überdacht werden muss (124). Im Jahr 2017 wurden die Anforderungen der EFC anhand eines fünfstufigen Delphi-Verfahrens geprüft. Die wichtigste Änderung ergab sich für die 85 % Anforderung an CIN 2+ Exzisionen: Statt Exzision wird nun die definitive Histologie genannt, wobei explizit auch die Biopsie als definitive Histologie gewertet werden kann. Die Autor:innen begründeten dies damit, dass Patientinnen, welche mit nachgewiesener CIN 2+ Biopsie einer Exzision zugeführt wurden, eine korrekte Therapie erhalten hatten, unabhängig davon, ob die Exzision einen Normalbefund oder eine CIN 1 zeigte. (130) Für zertifizierte Dysplasieeinheiten in Deutschland besteht weiterhin die Anforderung, bei Exzisionen eine CIN 2+ Rate über 85 % zu erreichen. Dieses Ziel erreichten 2018 nur 71.4 % der Einheiten. Als Begründung nannten die einzelnen Einheiten häufig eine HSIL Biopsie mit niedriggradiger LEEP-Histologie, rezidivierende PAP IIID oder andere auffällige Befunde (125).

Der Resektionsstatus ist ein weiteres Behandlungsergebnis, wobei die Anforderungen an eine Dysplasieeinheit eine R0-Rate von 80 % bei allen CIN 3 vorsehen und die EFC eine R0-Rate von 80 % für alle Exzisionen fordert. Die Anforderung der EFC konnte jedes Jahr erfüllt werden und lag bereits 2013 bei 81.9 % R0-Resektionen. Betrachtet man alle Exzisionen mit CIN 2+ oder nur

CIN 3 Histologie waren ebenfalls jedes Jahr über 80 % der Exzisionen R0. Im Jahr 2013 waren es 81 % R0-Resektionen bei CIN 2+ und 84.3 % R0-Resektionen bei CIN 3, in den darauffolgenden vier Jahren minimal 89.2 und maximal 92.6 %, im Jahr 2018 84.9 % und 82.9 %. Die höchste Rate an R0 wurde im Jahr 2015 erreicht mit 89.5 % bzw. 92.8 %. Es ist somit ein konstant höherer Anteil an R0 Resektionen im Vergleich zu 2013 über die Jahre zu erkennen, wie allerdings bereits in Kapitel 4.5 beschrieben, ist der Resektionsstatus allein betrachtet kein geeignetes Kriterium um den langfristigen Erfolg einer LEEP-Exzision zu sichern. Auch in der Arbeit von Luyten et al. wurde Kritik an diesem Kriterium geäußert und nur wenige teilnehmende Kliniken erreichten dieses Qualitätsmerkmal, einerseits aufgrund mangelnder Dokumentation, andererseits wurden Kontrolluntersuchungen und HPV-Tests gegenüber des Resektionsstatus bevorzugt (124). Betrachtet man den Jahresbericht der zertifizierten Dysplasieeinheiten, zeigte sich 2018 bei der Vorgabe von über 80 % CIN 3 Resektionen eine große Spannweite von 62-100 %. Der Median für die jeweiligen Jahre lag stabil bei ca. 85 % und die verschiedenen Einheiten nannten ähnliche Gründe für das Nichterreichen dieses Ziels, wie beispielsweise eine gewebeschonende Exzision bei nicht abgeschlossener Familienplanung (125). Durch die höheren R0-Raten kam es seltener zu Re-LEEP-Exzisionen und Hysterektomien. Eine Re-LEEP-Exzision fand 2013 bei 19 Patientinnen statt (7.4 %), in den darauffolgenden Jahren seltener (4.7-6.2 %), nur 2018 lag die Rate bei 8.5 %. Außerdem wurden in jedem Jahr weniger Hysterektomien durchgeführt als 2013. Insgesamt kam es somit zu einer signifikanten Steigerung der Behandlungsindikatoren, wie die Anzahl der durchgeführten Zytologien, Kolposkopien und (HSIL-) Biopsien sowie der Behandlungsergebnisse mit CIN 2+ LEEP-Exzisionen, Übereinstimmungen mit Biopsie und Exzision sowie dem Resektionsstatus.

4.7 Schlussfolgerung

Durch die in dieser Arbeit erhobenen und ausgewerteten Kennzahlen konnte gezeigt werden, dass die Dysplasieeinheit der Universitätsfrauenklinik Tübingen den Patientinnen mit LEEP-Exzisionen eine hohe Behandlungsqualität in den Jahren 2013-2018 bieten konnte. Dies zeigte sich an den Behandlungsindikatoren und -outcomes, auch im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien.

Mit über 85 % hatten die meisten Patientinnen mindestens eine CIN 2 in der LEEP-Exzision, 2018 waren es signifikant mehr als 2013. Es gab eine hohe Rate an Zytologien, Abklärungskolposkopien und Biopsien, welche einerseits häufig übereinstimmten und andererseits im Verlauf der Jahre signifikant häufiger durchgeführt wurden. Es bestätigten sich mehrere, in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für das Nichtübereinstimmen zwischen Biopsie und LEEP-Histologie: Es gab eine höhere Übereinstimmung, wenn mehr als eine Biopsie durchgeführt wurde, die T-Zone besser eingesehen werden konnte, die Patientin jünger war, die Läsion größer und höhergradiger war oder wenn in der Kolposkopie oder Zytologie ein höhergradiger Befund vorlag. Die Übereinstimmung zwischen HSIL-Biopsie und LEEP-Histologie konnte im Verlauf der Jahre gesteigert werden. Bei über 88 % der Patientinnen konnte eine Resektion im Gesunden erreicht werden, abhängig vom Grad der Dysplasie (höher bei CIN 2/3, niedriger bei ACIS). Auch die Raten an R0-Resektionen bei CIN 3 konnten im Verlauf gesteigert werden, wodurch es weniger Hysterektomien und Re-LEEP-Exzisionen gab. Die Kenntnis über den HPV-Status konnte im Verlauf der Jahre gesteigert werden, dieser Anteil könnte jedoch noch höher liegen um die Indikation zur LEEP-Exzision, vor allem in nicht eindeutigen Fällen, besser stellen zu können. Dies wird sich voraussichtlich durch das seit 2020 neu eingeführte Screening mit PAP-Abstrich und HPV-Test verbessern.

Somit lässt sich sagen, dass sich die Behandlungsindikatoren und Behandlungsauscomes für Patientinnen mit LEEP-Exzision an der

Universitätsfrauenklinik Tübingen durch die Zertifizierung im Verlauf der Jahre deutlich verbessert haben. Die Indikationsstellung zur LEEP-Exzision konnte hierdurch anhand mehrerer Faktoren sowie deren Zusammenschau sicherer gestellt werden und dadurch Übertherapien vermieden werden. Durch die genaue Dokumentierung der Fallzahlen ist es zudem möglich, Ursachen für eventuell nicht erreichte Ziele zu finden und sich als Dysplasieeinheit stetig zu verbessern. Diese Zertifizierung gewährleistet durch die Einhaltung der Qualitätsstandards, die Teilnahme an regelmäßigen Fortbildungen und Durchführung weiterer Forschung auch für die Patientinnen eine hohe Qualität und Sicherheit, wenn es um die Indikationsstellung, Durchführung und Nachsorge einer LEEP-Exzision geht.

5 Zusammenfassung

Durch eine LEEP-Exzision kann eine CIN kurativ therapiert und die Weiterentwicklung zu einem Zervixkarzinom verhindert werden. Vor jedem operativen Eingriff sollte immer eine Kolposkopie sowie ggf. eine Biopsie stattfinden, um zu klären, um welchen Dysplasiegrad es sich handelt und um die Diagnose zu sichern. Nur so können Übertherapien vermieden und richtige Indikationen gestellt werden. Aus diesem Grunde sowie zur Einhaltung und Überprüfung der hohen Qualitätsstandards, hat sich die Universitätsfrauenklinik Tübingen 2014 als Dysplasieeinheit anhand verschiedener Qualitätsstandards zertifizieren lassen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Behandlungsindikatoren und -outcomes der LEEP-Exzisionen zu bewerten und zu evaluieren, ob sich durch die Zertifizierung nachweislich die Qualität verbessert hat. Außerdem sollten Risikofaktoren für eine fehlende Übereinstimmung der Indikatoren und Outcomes identifiziert werden.

Grundlage der retrospektiven Datenanalyse waren 1596 Patientinnen, an denen in den Jahren 2013 bis 2018 am Department für Frauengesundheit der Universitätsfrauenklinik Tübingen eine LEEP-Exzision der Zervix durchgeführt wurde. Erhoben wurden die Daten zu Zytologie, Kolposkopie, Biopsie, LEEP-Exzision, Re-LEEP-Exzision, Kontrolluntersuchungen und allgemeine Charakteristiken wie Alter, HPV-Status oder Nikotinabusus.

Insgesamt lag bei 85.4 % (1364) der Patientinnen eine CIN 2+ vor, nur 14.6 % (232) hatten eine CIN 1 oder einen Normalbefund in der LEEP-Exzision. Im Verlauf der Jahre konnte der Anteil der Patientinnen mit CIN 2+-Exzisionen von 82.4 % (211) im Jahr 2013 auf 89 % (251) im Jahr 2018 signifikant ($p < 0.001$) gesteigert werden. Die Übereinstimmung zwischen Biopsie und LEEP-Exzision erhöhte sich, je ausgeprägter die Läsion war (30.1 % bei CIN 1, 77.2 % bei CIN 3), je besser die T-Zone eingesehen werden konnte (92.6 % bei Typ 1, 83.2 % bei Typ 3) und wenn ein abnormer Befund in der Kolposkopie vorhanden war. Während 2013 bei 78.1 % der Patientinnen mit CIN 2+ LEEP-Exzision eine CIN 2+ Biopsie vorlag, waren es 2018 bereits 87.3 %. Zudem wurde signifikant

häufiger eine Biopsie (60.9 % in 2013 und 100 % in 2018), Kolposkopie (96.5 % in 2013 und 100 % in 2018) und Zytologie (94.5 % in 2013 und 99.3 % in 2018) vor der Exzision durchgeführt. Bei 88.3 % (1294) aller Exzisionen konnte eine R0-Resektion erreicht werden, 6.1 % (98) erhielten eine Re-LEEP-Exzision. Im Jahr 2013 lag der R0-Anteil bei 81.9 % und in den darauffolgenden vier Jahren bis 2017 deutlich höher bei minimal 89.2 und maximal 92.6 %. Die R0-Raten bei Patientinnen mit CIN 3 stiegen in den Jahren 2014-2017 (Spannweite 93.2-88.9 %) im Vergleich zu 2013 (84.3 %) an, wodurch weniger Re-LEEP-Exzisionen und Hysterektomien durchgeführt wurden.

Durch die Zertifizierung als Dysplasieeinheit und den damit einhergehenden Anforderungen konnte im Verlauf der Jahre 2013-2018 eine Qualitätssteigerung bezüglich der LEEP-Exzisionen für die Patientinnen an der Universitätsfrauenklinik Tübingen erreicht werden. Dies zeigte sich zum einen anhand der Behandlungsindikatoren, durch die signifikant häufiger durchgeführten Kolposkopien und Biopsien sowie der steigenden Übereinstimmungsrate mit der LEEP-Histologie. Zum anderen konnten die Behandlungsergebnisse wie der Anteil an CIN 2+ Exzisionen und R0-Resektionen erhöht werden.

6 Literatur

1. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory; 2020 [Stand: 25.02.2020]. Verfügbar unter: <http://gco.iarc.fr/>.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.1, 2020, AWMF Registernummer: 015/027OL [Stand: 20.04.2021]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom-praevention/>.
3. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland | 2015/2016:86–9 [Stand: 25.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
4. Schulte E. Gebärmutter (Uterus). In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G et al., Hrsg. Duale Reihe Anatomie. 4., aktualisierte Auflage: Georg Thieme Verlag; 2017.
5. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. 5.6 Inneres weibliches Genitale: Epithelverhältnisse an der Cervix uteri. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, Hrsg. Prometheus LernAtlas - Innere Organe. 5. Auflage: Georg Thieme Verlag; 2018.
6. Kühn W. Kolposkopie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. Pathologie 2011; 32(6):497–504. doi: 10.1007/s00292-011-1480-9.
7. J. Quaas O, Reich V, Küppers. Aktuelle kolposkopische IFCCP-Nomenklatur (Rio de Janeiro 2011): Erläuterung und Anwendung der grundsätzlichen Hinweise: adäquat/inadäquat; Einsehbarkeit der Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze; Transformationszone Typ 1, 2, 3. Frauenarzt 2015; 56(12):1126–9.
8. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J. Pathol. 1999; 189(1):12–9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
9. Sanjose S de, Quint WGV, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. The Lancet Oncology 2010; 11(11):1048–56. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
10. hpvcenter – International Human Papillomavirus Reference Center; 2020 [Stand: 26.02.2020]. Verfügbar unter: <https://www.hpvcenter.se/>.
11. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. The Lancet 2013; 382(9895):889–99. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7.
12. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine 2012; 30 Suppl 5:F55-70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.

13. Senn H, Morant R. Tumor prevention and genetics III. Berlin, New York: Springer; 2005. (Recent results in cancer research; Bd. 166).
14. Horn L-C, Klostermann K, Hautmann S, Höhn AK, Beckmann MW, Mehlhorn G. HPV-assoziierte Veränderungen an Vulva und Vagina. Morphologie und Molekularpathologie. *Pathologe* 2011; 32(6):467–75. doi: 10.1007/s00292-011-1476-5.
15. Insinga RP, Liaw K-L, Johnson LG, Madeleine MM. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(7):1611–22. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2922.
16. Matsuo K, Blake EA, Machida H, Mandelbaum RS, Roman LD, Wright JD. Incidences and risk factors of metachronous vulvar, vaginal, and anal cancers after cervical cancer diagnosis. *Gynecol Oncol* 2018; 150(3):501–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.07.016.
17. Castellsagué X, Bosch F, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Research* 2002; 89(2):191–9. doi: 10.1016/S0168-1702(02)00188-0.
18. Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27(8):597–604. doi: 10.3109/09513590.2011.558953.
19. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJLM, Snijders P, Bosch FX et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case--control study. *Cancer Causes Control* 2003; 14(9):805–14. doi: 10.1023/b:caco.0000003811.98261.3e.
20. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014; 135(2):453–66. doi: 10.1002/ijc.28666.
21. Smith JS, Green J, Gonzalez AB de, Appleby P, Peto J, Plummer M et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *The Lancet* 2003; 361(9364):1159–67. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12949-2.
22. Kindermann T, Iftner T. Papillomvireninfektion und Tumorigenese. *Onkologe* 2012; 18(8):660–5. doi: 10.1007/s00761-012-2262-6.
23. Petru E, Winter R, Bader A, Kapp KK, Reich O. Maligne Tumoren der Cervix uteri. In: Petru E, Fink D, Köchli OR, Loibl S, Hrsg. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. S. 67–100.

Literatur

24. O'Leary JJ, White C, Spillane C, Naik P, O'Brien R, Reynolds S et al. Cervical screening: A new way forward (tests of risk and tests of disease). *HRB Open Res* 2018; 1:3. doi: 10.12688/hrbopenres.12794.1.
25. Horn L-C, Klostermann K. Präkanzerosen der Cervix uteri: Morphologie und Molekularpathologie. *Pathologe* 2011; 32 Suppl 2:242–54. doi: 10.1007/s00292-011-1517-0.
26. Bekos C, Schwameis R, Heinze G, Gärner M, Grimm C, Joura E et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep* 2018; 8(1):6383. doi: 10.1038/s41598-018-24882-2.
27. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2):186–92.
28. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 360:k499. doi: 10.1136/bmj.k499.
29. Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold MA. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(2):141.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.029.
30. MELNIKOW J. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 1998; 92(4):727–35. doi: 10.1016/S0029-7844(98)00245-2.
31. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology* 2008; 9(5):425–34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7.
32. Anastasia Phillips, Cyra Patel, Alexis Pillsbury, Julia Brotherton, Kristine Macartney. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Drug Saf* 2018; 41(4):329–46. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40264-017-0625-z.pdf>.
33. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ* 2019; 365:l1161. doi: 10.1136/bmj.l1161.
34. Gebärmutterhalskrebs-Impfstoffe; 2020 [Stand: 25.02.2020]. Verfügbar unter: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/gebaermutterhalskrebs-hpv/hpv-node.html>.
35. Robert Koch-Institut. Chronologie der Impfeempfehlungen in Deutschland. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Archiv/Tab_Einf_Impfeempfehlungen_Dtl.pdf?__blob=publicationFile.

Literatur

36. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 2020; 32/33 [Stand: 28.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/32-33_20.pdf?__blob=publicationFile.
37. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts Ausgabe 2019; (34).
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme [Stand: 04.03.2020]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/104/>.
39. Koordinations-Konferenz Zytologie. Münchner Nomenklatur III: für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix ab 1. Juli 2014. patho. 2013; 4:Broschüre als Beilage.
40. Kühn W, Giesecking F. Die aktuellen Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie 2015. gyn Praktische Gynäkologie 2015; (5):304–26. Verfügbar unter: <https://www.omnimedonline.de/admin/omnimed/article/gyn/2015/5/23824>.
41. Griesser H, Marquardt K, Jordan B, Kühn W, Neis K, Neumann HH et al. Münchner Nomenklatur III: Gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix. Frauenarzt 2013; 54(11):1042–8.
42. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. Cancer Cytopathol 2015; 123(5):271–81. doi: 10.1002/cncy.21521.
43. KBV. Abklärungsdiagnostik für auffällige Befunde im Rahmen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) 01.2020 [Stand: 29.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/Abklaerungsalgorithmen_nach_oKFE-RL.pdf.
44. Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. BMJ 2015; 350:h2372. doi: 10.1136/bmj.h2372.
45. Petry K-U, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, Carvalho Gomes H de, Holz B et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. Br J Cancer 2003; 88(10):1570–7. doi: 10.1038/sj.bjc.6600918.
46. Cuzick J, Clavel C, Petry K-U, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int J Cancer 2006; 119(5):1095–101. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ijc.21955>.
47. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst Rev 2017; 8:CD008587. doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.
48. Andergassen U, Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013. (Duale Reihe).
49. Lellé R, Küppers V. Kolposkopie in der Praxis. 2. Auflage. Berlin: Springer Medizin; 2014. Verfügbar unter:

Literatur

- <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=923457>.
50. Kühn W, Heinrich J. Kolposkopie in Klinik und Praxis. Berlin, Boston: De Gruyter; 2011. (Frauenärztliche Taschenbücher). Verfügbar unter: <http://www.reference-global.com/doi/book/10.1515/9783110229592>.
 51. Fortbildung – Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V; 2020 [Stand: 09.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.ag-cpc.de/fortbildung/>.
 52. Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, Bellis-Ayres S de, Todd R, Redman CWE et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012; 119(11):1293–301. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03444.x.
 53. Girardi F, Frey Tirri B, Küppers V, Menton M, Quaas J, Reich O. Neue kolposkopische IFCPC-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011). *Frauenarzt* 2012; 53(11) [Stand: 10.07.2020]. Verfügbar unter: <https://ifcpc.org/newWP/wp-content/uploads/2017/10/nomenreich.pdf>.
 54. Ballagh S. Factors affecting the reproducibility and validity of colposcopy for product development: review of current literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37 Suppl 3:152-5.
 55. Brown BH, Tidy JA. The diagnostic accuracy of colposcopy - A review of research methodology and impact on the outcomes of quality assurance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 240:182–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.07.003.
 56. Philipp Soergel PH. Die Versorgung von Zervixdysplasien mittels Konisationen in Deutschland. *Frauenarzt* 2011; 52(3):210–5.
 57. Kiechle M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2., überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2011.
 58. Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12):CD001318. doi: 10.1002/14651858.CD001318.pub3.
 59. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 132(3):266–71. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.07.026.
 60. WHO. WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization. Geneva: World Health Organization; 2014 [Stand: 14.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/treatment_CIN_2-3/en/.
 61. Horn L-C, Einkenkel J, Höckel M, Kölbl H, Kommos F, Lax SF et al. Pathologisch-anatomische Aufarbeitung und Befundung von Dysplasien und

- Karzinomen der Cervix uteri: Zervixbiopsien, Konisationen, radikale Hysterektomien und Exenterate. *Pathologe* 2007; 28(4):249–60 [Stand: 28.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.ag-cpc.de/wp-content/uploads/2018/07/Horn_et_al_Zuschnitt_Zervix_Pathologe_2007.pdf
62. Alder S, Megyessi D, Sundström K, Östensson E, Mints M, Belkić K et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of the risk of recurrent disease—a 16-year follow-up study. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222(2):172.e1-172.e12. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937819310567>.
63. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghani S et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2017; 18(12):1665–79. Verfügbar unter: <http://www.thelancet.com/article/S1470204517307003/pdf>.
64. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2007; 8(11):985–93. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70283-8.
65. Lin J, Meng Y, Chen Y, Li Z, Xu Y, Wu D. A new approach to prevent cervical stenosis in postmenopausal women after loop electrosurgical excision procedure: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2020; 10(1):8512. doi: 10.1038/s41598-020-65170-2.
66. Heinonen A, Gissler M, Riska A, Paavonen J, Tapper A-M, Jakobsson M. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2013; 121(5):1063–8. doi: 10.1097/AOG.0b013e31828caa31.
67. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 349. doi: 10.1136/bmj.g6192.
68. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354:i3633. doi: 10.1136/bmj.i3633.
69. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:a1284. doi: 10.1136/bmj.a1284.
70. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL [Stand: 25.02.2020]. Verfügbar unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.

Literatur

71. Dysplasieportal. Dysplasieeinheiten; 2020 [Stand: 30.04.2020]. Verfügbar unter: <https://www.dysplasieportal.de/dysplasieeinheiten/>.
72. Onkoziert; 2020 [Stand: 30.04.2020]. Verfügbar unter: <https://www.onkoziert.de/>.
73. Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. Leitbild; 2020 [Stand: 30.04.2020]. Verfügbar unter: <https://www.ag-cpc.de/leitbild/>.
74. Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. Kolposkopiediplom und Zertifizierung; 2020 [Stand: 06.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.ag-cpc.de/kolposkopiediplom-und-zertifizierung/>.
75. Deutsche Krebsgesellschaft; 2020 [Stand: 06.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>.
76. European Federation For Colposcopy. Performance standards; 2020 [Stand: 30.04.2020]. Verfügbar unter: <https://efcolposcopy.eu/performance-standards/>.
77. Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, Jaenicke F, Giesecking F, Issa R 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. doi: 10.1007/s00404-012-2493-1.
78. Jung Y, Lee AR, Lee S-J, Lee YS, Park DC, Park EK. Clinical factors that affect diagnostic discrepancy between colposcopically directed biopsies and loop electrosurgical excision procedure conization of the uterine cervix. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 61(4):477–88. doi: 10.5468/ogs.2018.61.4.477.
79. Müller K, Soergel P, Hillemanns P, Jentschke M. Accuracy of Colposcopically Guided Diagnostic Methods for the Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Geburtsh Frauenheilk* 2016; 76(2):182–7. doi: 10.1055/s-0041-111504.
80. Stuebs FA, Schulmeyer CE, Mehlhorn G, Gass P, Kehl S, Renner SK et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299(2):525–32. doi: 10.1007/s00404-018-4953-8.
81. Denslow SA, Rositch AF, Firnhaber C, Ting J, Smith JS. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review. *Int J STD AIDS* 2014; 25(3):163–77. doi: 10.1177/0956462413491735.
82. Silverberg MJ, Leyden WA, Chi A, Gregorich S, Huchko MJ, Kulasingam S et al. Human Immunodeficiency Virus (HIV)- and Non-HIV-Associated Immunosuppression and Risk of Cervical Neoplasia. *Obstet Gynecol* 2018; 131(1):47–55. doi: 10.1097/AOG.0000000000002371.
83. Benedet JL, Maticic JP, Bertrand MA. An analysis of 84244 patients from the British Columbia cytology-colposcopy program. *Gynecol Oncol* 2004; 92(1):127–34. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.10.001.
84. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among

- women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(6):1406–12. doi: 10.1067/mob.2003.461.
85. Boicea A, Pătrașcu A, Surlin V, Iliescu D, Schenker M, Chiuțu L. Correlations between colposcopy and histologic results from colposcopically directed biopsy in cervical precancerous lesions. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53(3 Suppl):735–41.
86. Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, Smith KM, Zuna RE, Mathews C et al. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *J Clin Oncol* 2015; 33(1):83–9. doi: 10.1200/JCO.2014.55.9948.
87. Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, Hu S, Zhang X, Qiao Y-L. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2011; 15(3):180–8. doi: 10.1097/LGT.0b013e3181fb4547.
88. Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol* 2007; 127(5):805–15. doi: 10.1309/PT3PNC1QL2F4D2VL.
89. Giannella L, Mfuta K, Gardini G, Rubino T, Fodero C, Prandi S. High-grade CIN on cervical biopsy and predictors of the subsequent cone histology results in women undergoing immediate conization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 186:68–74. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.01.015.
90. Kim SI, Kim SJ, Suh DH, Kim K, No JH, Kim YB. Pathologic discrepancies between colposcopy-directed biopsy and loop electrosurgical excision procedure of the uterine cervix in women with cytologic high-grade squamous intraepithelial lesions. *J Gynecol Oncol* 2020; 31(2):e13. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e13.
91. Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, Ferris DG, Perez G, Paavonen J et al. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer* 2011; 128(6):1354–62. doi: 10.1002/ijc.25470.
92. Zuchna C, Hager M, Tringler B, Georgouloupoulos A, Ciresa-Koenig A, Volgger B et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(4):321.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.05.033.
93. COSTA S, NUZZO M de, Rubino A, Rambelli V, Marinelli M, SANTINI D et al. Independent determinants of inaccuracy of colposcopically directed punch biopsy of the cervix. *Gynecol Oncol* 2003; 90(1):57–63. doi: 10.1016/S0090-8258(03)00202-6.
94. Noothong S, Inthasorn P, Warnnissorn M. Pathological discrepancy between colposcopic directed cervical biopsy and Loop Electrosurgical-Excision Procedures (LEEPs) in patients with biopsies proven high grade

- cervical intraepithelial neoplasia. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017; 56(5):628–31. doi: 10.1016/j.tjog.2017.08.009.
95. Zhang X, Dou Y, Wang M, Li Y, Wang F, Xie X et al. A retrospective analysis on 1901 women with high grade cervical intraepithelial neoplasia by colposcopic biopsy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 217:53–8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.07.005.
 96. Abdul-Karim FW, Yang B. Cytologic-Histologic Discrepancies in Pathology of the Uterine Cervix: Analysis of the Clinical and Pathologic Factors. *Adv Anat Pathol* 2017; 24(5):304–9. doi: 10.1097/PAP.000000000000165.
 97. Bilibio JP, Monego HI, Binda MLA, Dos Reis R. Menopausal status is associated with a high risk for residual disease after cervical conization with positive margins. *PLoS ONE* 2019; 14(6):e0217562. doi: 10.1371/journal.pone.0217562.
 98. Abdi F, Mobedi H, Mosaffa N, Dolatian M, Ramezani Tehrani F. Effects of hormone replacement therapy on immunological factors in the postmenopausal period. *Climacteric* 2016; 19(3):234–9. doi: 10.3109/13697137.2016.1164136.
 99. Wira CR, Fahey JV, Rodriguez-Garcia M, Shen Z, Patel MV. Regulation of mucosal immunity in the female reproductive tract: the role of sex hormones in immune protection against sexually transmitted pathogens. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72(2):236–58. doi: 10.1111/aji.12252.
 100. Trimble CL, Piantadosi S, Gravitt P, Ronnett B, Pizer E, Elko A et al. Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11(13):4717–23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2599.
 101. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep* 2015; 5:16865. doi: 10.1038/srep16865.
 102. Mitra A, MacIntyre DA, Ntritsos G, Smith A, Tsilidis KK, Marchesi JR et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. *Nat Commun* 2020; 11(1):1999. doi: 10.1038/s41467-020-15856-y.
 103. Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, Gradissimo A et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog* 2020; 16(3):e1008376. doi: 10.1371/journal.ppat.1008376.
 104. Cong Q, Song Y, Wang Q, Zhang H, Gao S, Du M et al. A Large Retrospective Study of 12714 Cases of LEEP Conization Focusing on Cervical Cancer That Colposcopy-Directed Biopsy Failed to Detect. *Biomed Res Int* 2018; 2018:5138232. doi: 10.1155/2018/5138232.
 105. Tao X, Griffith CC, Zhou X, Wang Z, Yan Y, Li Z et al. History of high-risk HPV and Pap test results in a large cohort of patients with invasive cervical

- carcinoma: experience from the largest women's hospital in China. *Cancer Cytopathol* 2015; 123(7):421–7. doi: 10.1002/cncy.21545.
106. Kola-Palmer S, Walsh JC, Rogers M. Patients' perceptions of colposcopy pain. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2016; 25(1):49–56. doi: 10.1111/ecc.12343.
107. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285(11):1500–5. doi: 10.1001/jama.285.11.1500.
108. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Gilioli E et al. The reproducibility of CIN diagnoses among different pathologists: data from histology reviews from a multicenter randomized study. *Am J Clin Pathol* 2009; 132(1):125–32. doi: 10.1309/AJCPBRK7D1YIUWFP.
109. Hsieh M-C, van Dyne E, Lefante C, Shapiro JA, Pordell P, Lynch MA et al. Evaluating the Use of LAST 2-Tiered Nomenclature and Its Impact on Reporting Cervical Lesions in a Population-Based Cancer Registry. *J Registry Manag* 2019; 46(4):120–7.
110. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki A-B. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012; 120(6):1465–71. doi: 10.1097/aog.0b013e31827001d5.
111. Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, Brix WK, Nassau SR, Stoler MH. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(8):1077–87. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181e8b2c4.
112. Mandal R, Ghosh I, Banerjee D, Mittal S, Muwonge R, Roy C et al. Correlation Between p16/Ki-67 Expression and the Grade of Cervical Intraepithelial Neoplasias. *Int J Gynecol Pathol* 2020; 39(4):384–90. doi: 10.1097/PGP.0000000000000617.
113. Schulmeyer CE, Stübs F, Gass P, Renner SK, Hartmann A, Strehl J et al. Correlation between referral cytology and in-house colposcopy-guided cytology for detecting early cervical neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 301(1):263–71. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-019-05389-1>.
114. Kyrgiou M, Kalliala IEJ, Mitra A, Fotopoulou C, Ghaem-Maghani S, Martin-Hirsch PP et al. Immediate referral to colposcopy versus cytological surveillance for minor cervical cytological abnormalities in the absence of HPV test. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD009836. doi: 10.1002/14651858.CD009836.pub2.
115. Poomtavorn Y, Tanprasertkul C, Sammor A, Suwannarurk K, Thaweekul Y. Predictors of Absent High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in Loop Electrosurgical Excision Procedure Specimens of Patients with Colposcopic Directed Biopsy-Confirmed High-Grade CIN. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20(3):849–54. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.3.849.

116. Bae HS, Chung YW, Kim T, Lee KW, Song JY. The appropriate cone depth to avoid endocervical margin involvement is dependent on age and disease severity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92(2):185–92. doi: 10.1111/aogs.12025.
117. Cheng X, Feng Y, Wang X, Wan X, Xie X, Lu W. The effectiveness of conization treatment for post-menopausal women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Exp Ther Med* 2013; 5(1):185–8. doi: 10.3892/etm.2012.748.
118. Dou Y, Zhang X, Li Y, Wang F, Xie X, Wang X. Triage for management of cervical high-grade squamous intraepithelial lesion patients with positive margin by conization: a retrospective analysis. *Front Med* 2017; 11(2):223–8. doi: 10.1007/s11684-017-0517-8.
119. Montanari E, Grimm C, Schwameis R, Kuessel L, Polterauer S, Paternostro C et al. Influence of training level on cervical cone size and resection margin status at conization: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297(6):1517–23. doi: 10.1007/s00404-018-4761-1.
120. Ulrich D, Tamussino K, Petru E, Haas J, Reich O. Conization of the uterine cervix: does the level of gynecologist's training predict margin status? *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31(4):382–6. doi: 10.1097/PGP.0b013e318242118c.
121. COSTA S, NUZZO M de, TERZANO P, SANTINI D, SIMONE PI de, BOVICELLI A et al. Factors associated with cone margin involvement in CIN patients undergoing conization-equivalent electrosurgical procedure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(7):586–92. doi: 10.1080/j.1600-0412.2000.079007586.x.
122. Cui Y, Sangi-Haghpeykar H, Patsner B, Bump JMM, Williams-Brown MY, Binder GL et al. Prognostic value of endocervical sampling following loop excision of high grade intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2017; 144(3):547–52. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.007.
123. Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MAE, Bais AG et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *The Lancet Oncology* 2011; 12(5):441–50. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147020451170078X>.
124. Luyten A, Hagemann I, Scherbring S, Boehmer G, Giesecking F, Woelber L et al. Utility of EFC quality indicators for colposcopy in daily practice: results from an independent, prospective multicenter trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 191:43–7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.05.020.
125. Deutsche Krebsgesellschaft. Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Dysplasie-Einheiten: Kennzahlenauswertung 2020 2020 Apr 1. Verfügbar unter: www.onkozert.de.
126. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention

Literatur

- of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5:F88-99. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095.
127. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet* 2014; 383(9916):524–32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7.
128. Tschudin S. Pillenmüdigkeit? Fakten und Auswirkungen. *Gynäkologische Endokrinologie* 2021; 19(4):280–5. doi: 10.1007/s10304-021-00407-5.
129. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Verhütungsverhalten Erwachsener. Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2018 2018. Verfügbar unter: <https://www.forschung.sexualaufklaerung.de/verhuetung/verhuetungsverhalten-2018>.
130. Petry KU, Nieminen PJ, Leeson SC, Bergeron COMA, Redman CWE. 2017 update of the European Federation for Colposcopy (EFC) performance standards for the practice of colposcopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 224:137–41. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.024.

Eigenanteilserklärung

Die Arbeit wurde in der Universitätsfrauenklinik Tübingen unter der Betreuung von Frau PD Dr. Melanie Henes durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau PD Dr. Melanie Henes und mich in Zusammenarbeit mit Jun. Prof. Dr. Martin Weiss.

Der Großteil der Datenerhebung wurde von mir eigenständig durchgeführt und beruhte auf den von Frau PD Dr. Melanie Henes dokumentierten Patientinnen mit LEEP-Exzision von 2013 bis 2018. Unterstützung erfolgte durch die Aushilfe Leon Henes bei der Erhebung der Daten des Kolposkopiebefundes und der Anzahl der Biopsien.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Beratung durch Frau Dr. You-Shan Feng vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des Universitätsklinikum Tübingen, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden von mir im Rahmen der Jahrestagung der AG CPC in Berlin am 18.09.2021 als Vortrag vorgetragen und im Vorfeld als Abstract eingereicht, wofür mir der Kolposkopieforschungspreis verliehen wurde (siehe Abbildung 38, S. 131).

Danksagung

Zuallererst möchte ich meiner Doktormutter Frau PD Dr. Melanie Henes für die Ermöglichung dieser Arbeit sowie die Unterstützung und enge Betreuung während der gesamten Zeit danken.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Dr. You-Shan Feng für die ausführliche statistische Beratung und Herr Dr. Martin Weiss für die Betreuung.

Ein weiterer Dank gilt meinem Ehemann Timo, der mir während dieser Zeit stets unterstützend und motivierend zur Seite stand.

Anhang

**B Anforderungen**

Kap.	Anforderungen	Erläuterung der Praxis/Klinik
B.1	Qualitätsmanagement Ein zertifiziertes QM-System sollte vorhanden sein bzw. eingeführt werden. Norm und Zertifizierungsinstitut sind zu nennen.	
B.2	Fachärzte Mind. 1 Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe mit AGCPC-Kolposkopiediplom und mit dem Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie (falls Schwerpunkt nicht vorhanden Regelung über Kooperation mit dem Gynäkologischen Zentrum).	Angabe unter „A Ärztliche Expertise“
B.3	Anzahl dokumentierter Abklärungskolposkopien mit abnormen Kolposkopiebefunden an Zervix, Vagina und Vulva pro Jahr Mind. 300 Fälle/Einheit, dabei mind. 100 Fälle/Untersucher, kolposkopischer Befund mind. Skizze	Angabe unter „A Ärztliche Expertise“
B.4	Anzahl dokumentierter histologisch gesicherter intraepithelialer Neoplasien oder invasiver Karzinome an Zervix, Vagina und Vulva nach WHO pro Jahr Mindestens 150 Fälle/Einheit, dabei mind. 50 Fälle/Untersucher	Angabe unter „A Ärztliche Expertise“
B.5	Anzahl dokumentierter Exzisionen (=therapeutische Eingriffe an Zervix, Vagina und Vulva) im Sinne der RIO Klassifikation 2011; exkl. Biopsien) pro Jahr Mindestens 100 Fälle/Einheit	Angabe unter „A Ärztliche Expertise“
B.6	Qualitätssicherung Qualitätsindikatoren/Kennzahlen (Kapitel C)	Angabe in Datenblatt (Excel-Vorlage)
B.7	Patientinneninformation <ul style="list-style-type: none"> • Primärprävention: Informationen über HPV-Infektion, Verhütung u. Impfung müssen der Pat. schriftlich und mündlich zur Verfügung gestellt werden • Vorsorgeuntersuchung: Vor der Untersuchung sollte die Pat. Basisinformationen über Pap-/HPV-Test (schriftlich und mündlich) zur Verfügung gestellt werden • Befundbesprechung bei auffälliger Zytologie/ pos. HPV-Test: Informationen über Verlauf, Karzinomrisiko und Management, Nachweis über Notiz Patientenakte 	
B.8	Diagnostik Die Diagnostik ist in Anlehnung an die nationalen OL/AWMF-Leitlinien durchzuführen.	
B.9	Therapie	

B Anforderungen

Kap.	Anforderungen	Erläuterung der Praxis/Klinik
	Die Therapie ist entsprechend den nationalen OL/AWMF-Leitlinien durchzuführen.	
	Auf dem Gebiet der operativen Techniken, insbesondere der Hochfrequenz- und Laserchirurgie, sollen Kenntnisse, Fertigkeiten und Standardausstattungen nachgewiesen werden. Folgende Möglichkeiten müssen insbesondere gegeben sein:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Hochfrequenzchirurgie • CO₂-Laser • Kenntnisse über spezielle onkologische operative Verfahren; (in Kooperation mit entsprechender Einrichtung). 	
B.10	Fortbildung/ Weiterbildung Die benannten Ärzte müssen eine kontinuierliche Fortbildung in Bezug auf Diagnostik und Therapie vulvärer, vaginaler und zervikaler Veränderungen nachweisen:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens eine interdisziplinäre Fortbildung pro Jahr; anerkannt werden u.a. zertifizierte themenbezogene Fortbildungen der AG-CPC, DGGG, AGO, EFC, DKG, IFPCP • Hospitation/Fortbildungsreihen: Benannte Untersucher müssen externe Fortbildungen organisieren bzw. diese wesentlich ausführen (mind. 1 x pro Jahr realisiert; Plan vorlegen) • Hospitationen müssen angeboten und schriftlich nachgewiesen werden (mind. 1 x pro Jahr realisiert) 	
B.11	Wartezeiten	
	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Karzinomverdacht oder Pap IVb Termin zur Kolposkopie < 4 Wochen • Bei Zytologie Pap IVa, Termin zur Kolposkopie < 3 Monate • Bei Schwangerschaft und Zytologie Pap IVa oder höher: Termin zur Kolposkopie < 4 Wochen • Bei Schwangerschaft und Zytologie Pap IIID bis 12. SSW: Termin zur Kolposkopie bis zur 20. SSW 	
	Die Wartezeiten auf einen Termin sind jährlich stichprobenartig zu erheben.	
B.12	Interdisziplinäre Tumorkonferenz	Angabe in Datenblatt (Excel-Vorlage)
	<ul style="list-style-type: none"> • Der benannte Facharzt muss mind. 2 x pro Quartal an der interdisziplinären 	

B Anforderungen

Kap.	Anforderungen	Erläuterung der Praxis/Klinik
	<p>Tumorkonferenz des Gynäkologischen Krebszentrums teilnehmen (Nachweis Tumorkonferenzprotokoll).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Pat. mit inv. Ca sind in der TK des Gynäkologischen Krebszentrums vorzustellen (hier ist auch die Vorstellung von Patientinnen mit Komplikationen nach Primärtherapie oder Beschwerden im Rahmen der Nachsorge möglich).. • Video-/Telefonkonferenzen sind möglich, mind. 2x/Jahr persönliche Anwesenheit, wenn ausschließlich Telefonkonferenzen durchgeführt werden. • Bei Bedarf können zusätzlich auch eigenständige Dysplasiekonferenzen mit Gynäkologe, Gynäkopathologe / -zytologe etabliert werden. 	<p>Angabe in Datenblatt (Excel-Vorlage)</p>
B.13	<p>Studienteilnahme Patientinnen sollten, falls geeignet, in Studien (Ethikvotum) eingebracht sein bzw. mit betreut werden.</p>	
B.14	<p>Nachsorge/Dokumentation Die Nachsorge der Patientinnen (ist in Zusammenarbeit mit dem niedergelassenen Kollegen) entsprechend den nationalen OL/AWMF-Leitlinien durchzuführen.</p>	
B.15	<p>Verfahrensbeschreibungen / SOPs Es wird empfohlen, für folgende Verfahren schriftliche Regelungen zu erstellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostik (Kolposkopie, Probenbiopsie usw.) incl. Befundmitteilung • Leitliniengerechte Nachsorge • Beschwerdemanagement • Einweisung / Kommunikation innerhalb des Zentrums (Vorstellung interdisziplinäre Tumorkonferenzen, Organisation Veranstaltungen) • Algorithmus der Zervixkarzinomfrüherkennung 	



C Qualitätsindikatoren / Kennzahlen

Grundsätzlich sind ausgehend vom Auditdatum die Daten aus dem zurückliegenden Kalenderjahr anzugeben (Auditjahr 2018 => Daten vollständiges Kalenderjahr 2017).

Bei einer Erstzertifizierung besteht die Möglichkeit, dass die Kennzahlen nicht für das vollständige zurückliegende Kalenderjahr, sondern für einen aktuellen Zeitraum von mind. 3 vollständigen Kalendermonaten dargelegt werden (Daten zum Zeitpunkt der Einreichung nicht älter als 6 Wochen). In diesem Fall ist der Darlegungszeitraum für alle Kennzahldarlegungen identisch zu wählen. Diese Sonderregelung gilt nicht für A.2 (Ärztliche Expertise).

Für die Kennzahlen 3, 4, 5, 7-9 werden ausschließlich Exzisionen an der Cervix uteri gezählt.

Betrachtungszeitraum bei Erstzertifizierung

von		bis	
-----	--	-----	--

Für die Abbildung der Kennzahlen steht eine EXCEL-Vorlage zur Verfügung, die ab dem Auditjahr 2017 durch die Gynäkologischen Dysplasie-Einheiten/-Sprechstunden verbindlich anzuwenden ist. Diese EXCEL-Vorlage beinhaltet auch eine automatische Ermittlung der Datenqualität und ist unter <https://www.onkozerf.de/praxen-kooperationspartner/> abrufbar.

Reg. Nr.	Ansprechpartner	Erstelldatum
Praxis/Klinik		
Standort		
Straße / PLZ / Ort		
Bundesland / Land	EZ DKG/AGCFC	

Datenqualität Kennzahlen

In Ordnung	Plausibel 0,00% (0)	Plausibilität unklar 0,00% (0)	Bearbeitungsqualität 0,00% (0)
Sollvorgabe nicht erfüllt			0,00% (0)
Fehlerhaft	Inkorrekt 0,00% (0)	Unvollständig 100,00% (9)	100,00% (9)

Bearbeitungshinweis: Die Excel-Vorlage enthält 2 Tabellenblätter. 1 Tabellenblatt für die Dysplasie-Einheiten, 1 Tabellenblatt für Dysplasie-Sprechstunden. Es muss jeweils nur 1 Tabellenblatt bearbeitet werden.

Der Zähler ist immer eine Teilmenge des Nenners.

KN	Kennzahldefinition	Kennzahlziel	Zähler	Grundgesamtheit (= Nenner)	Plausi unklar	Sollvorgabe	Plausi unklar	Ist-Wert	Datenqualität
1	Vorstellung Tumorkonferenz	Vorstellung möglichst vieler Patientinnen mit invasivem Karzinom in der Tumorkonferenz des Gynäkologischen Krebszentrums	Patientinnen des Nenners, die in der Tumorkonferenz des Gynäkologischen Krebszentrums vorgestellt wurden	Patientinnen mit einem invasiven Karzinom		≥ 50%		Zähler Nenner	Unvollständig

KN	Kennzahldefinition	Kennzahlziel	Zähler	Grundgesamtheit (= Nenner)	Plausiunklar	Sollvorgabe	Plausiunklar	Ist-Wert	Datenqualität
2	Teilnahme an interdisziplinärer Tumorkonferenz	Teilnahme von mind. 1 benanntem Facharzt an mind. 8 Tumorkonferenzen des Gynäkologischen Krebszentrums/Jahr	Teilnahme an Tumorkonferenz des Gynäkologischen Krebszentrums	-----		≥ 8 Teiln. / Jahr		Anzahl	Unvollständig
3	Dokumentation (mind. Skizze) der Sichtbarkeit der Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze (bei Kolposkopie der Cervix uteri)	Möglichst häufig Kolposkopien der Cervix uteri, bei denen die Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze dokumentiert wurde	Patientinnen des Nenners, bei denen die Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze dokumentiert (mind. Skizze) wurde	Patientinnen mit Kolposkopie der Cervix uteri		≥ 85%		Zähler Nenner %	Unvollständig
4	Durchführung Abklärungskolposkopie	Möglichst häufig Abklärungskolposkopie vor Exzision an der Cervix uteri	Patientinnen des Nenners, bei denen eine Abklärungskolposkopie präoperativ in der Dysplasie-Einheit durchgeführt wurde	Patientinnen, bei denen eine Exzision an der Cervix uteri durchgeführt wurde		≥ 95%		Zähler Nenner %	Unvollständig
5	Auffällige Befunde Exzision	Möglichst häufig führende Histologie ≥ CIN 2 nach Exzision an der Cervix uteri	Patientinnen des Nenners mit führender Histologie ≥ CIN 2	Patientinnen, bei denen eine Exzision an der Cervix uteri durchgeführt wurde		≥ 85%		Zähler Nenner %	Unvollständig

KN	Kennzahldefinition	Kennzahlziel	Zähler	Grundgesamtheit (= Nenner)	Plausiunklar	Sollvorgabe	Plausiunklar	Ist-Wert	Datenqualität
6	Angaben Befundbericht	Möglichst häufig vollständige, schriftliche histologische Beurteilungen bei Exzisionen an der Cervix uteri, Vulva, Vagina	Patientinnen des Nenners mit vollständiger, schriftlicher histologischer Beurteilung der Exzision (= Art u. Größe bei allen Läsionen (nicht metrisch), vertikale u. horizontale Ausdehnung bei invasiven Läsionen, Resektionsänder, Abstand Läsion zum endozervikalen Resektionsrand in mm)	Patientinnen, bei denen eine Exzision an der Cervix uteri, Vulva, Vagina durchgeführt wurde		≥ 95%		Zähler Nenner n.d.	Unvollständig
7	Anteil R0-Resektion bei CIN III	Möglichst häufig R0-Resektion bei CIN III	Patientinnen des Nenners mit R0-Resektion	Patientinnen mit Exzision und histolog. Befund CIN III		≥ 80%		Zähler Nenner n.d.	Unvollständig
8	Nachsorge nach Exzision	Möglichst häufig Empfehlung zur Nachsorge einmalig 6-12 Mo. nach Exzision an der Cervix uteri	Patientinnen des Nenners mit Empfehlung zur Nachsorge einmalig 6-12 Mo. nach Exzision	Patientinnen bei denen eine Exzision an der Cervix uteri durchgeführt wurde		≥ 90%		Zähler Nenner n.d.	Unvollständig

72 KN	Kennzahldefinition	Kennzahlziel	Zähler	Grundgesamtheit (= Nenner)	Plausi unklar	Soll- vorgabe	Plausi unklar	Ist-Wert	72 Daten- qualität						
9	Anteil Messerkonisation an Exzisionen	Möglichst selten Messerkonisationen bei Exzision	Patientinnen des Nenners mit Messerkonisation	Patientinnen bei denen eine Exzision an der Cervix uteri durchgeführt wurde		≤ 10%		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="384 465 432 510">Zähler</td> <td data-bbox="432 465 555 510"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 398 432 465">Nenner</td> <td data-bbox="432 398 555 465">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 353 432 398">%</td> <td data-bbox="432 353 555 398">n.d.</td> </tr> </table>	Zähler		Nenner	0	%	n.d.	Unvollständig
Zähler															
Nenner	0														
%	n.d.														

Bearbeitungshinweise:

Wenn die Datenqualität nicht "I.O." ist in Spalte "Begründung/Ursache" der Kennzahlenwert zu begründen bzw. eine kurze Ursachenanalyse mit max. 500 Zeichen vorzunehmen. Ergeben sich aus der Ursachenanalyse konkrete Aktionen zur Verbesserung des Kennzahlenwertes, sind diese in Spalte "Eingeleitete/geplante Aktionen" zu beschreiben.

1) Plausibilität unklar

Der angegebene Kennzahlenwert stellt im Vergleich zu anderen Zentren einen außergewöhnlichen Wert dar. Die Einstufung „Plausibilität unklar“ bedeutet nicht automatisch eine negative Bewertung. Der Kennzahlenwert ist aufgrund seiner Außergewöhnlichkeit auf Korrektheit zu überprüfen. Im Einzelfall kann ein positiver Kennzahlenwert bei einer detaillierten Betrachtung auch eine negative Versorgungssituation darstellen (z.B. Überversorgung). Das Ergebnis dieser Überprüfung ist durch das Zentrum im Kennzahlenbogen in der Spalte „Begründung /Ursache“ näher zu erläutern. Ggf. sollten entsprechend dem Vorgehen „Unterscheidung Sollvorgabe“ zum Zwecke der Verbesserung gezielte Aktionen definiert und durchgeführt werden.

2) Sollvorgabe nicht erfüllt

Die betroffenen Kennzahlen sind zu analysieren. Das Ergebnis ist im Tabellenblatt Kennzahlenbogen_(KB) zu dokumentieren. Nähere Informationen hierzu sind dem Dokument „Bestimmungen Datenqualität“ zu entnehmen.

3) Unvollständig

Sollern Kennzahlen den Status „Unvollständig“ haben, sind diese entweder nachzuliefern oder es ist eine eindeutige Aussage über die Möglichkeit der zukünftigen Darlegung zu treffen („Unvollständige Kennzahlen“ stellen grundsätzlich eine potentielle Abweichung dar).

Abbildung 36: Kennzahlenbogen Dysplasie-Einheit 2019 (72)

DKG
KREBSGESELLSCHAFT



AGO
ARBEITSGEMEINSCHAFT
GYNAKOLOGISCHE
ONKOLOGIE E.V.

Zertifizierte Gynäkologische Dysplasie-Einheit

Die Zertifizierungsstelle der
Deutschen Krebsgesellschaft e.V. OnkoZert
bescheinigt hiermit, dass die

Gynäkologische Dysplasie-Einheit der Universitätsfrauenklinik Tübingen

Calwerstraße 7, 72076 Tübingen

vertreten durch

**Frau Prof. Dr. med. Sara Y. Brucker und
Frau PD Dr. med. Melanie Henes**

für die Behandlung von Dysplasiepatientinnen, die von der AG-CPC, DGGG,
AGO und DKG definierten „Fachlichen Anforderungen an Gynäkologische
Dysplasie-Einheiten“ erfüllt.

Erstzertifizierung: 22.09.2014
Re-Zertifizierung: 07.07.2020
Gültigkeitsdauer: 22.03.2024
Registriernummer: DYS-E007

Prof. Dr. Th. Seufferlein
Präsident
Deutsche Krebsgesellschaft

Prof. Dr. A. Scharl
Präsident
Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe

PD Dr. V. Küppers
Vorsitzender
Arbeitsgemeinschaft
Zervixpathologie und Kolposkopie

Prof. Dr. J.-U. Blohmer
Vorsitzender
Arbeitsgemeinschaft
Gynäkologische Onkologie

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin
Tel. (030) 322 93 29 0
E-Mail: service@krebsgesellschaft.de
www.krebsgesellschaft.de

Abbildung 37: Zertifikat der Dysplasieeinheit der Universitätsfrauenklinik Tübingen

Die Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V.



in der Deutschen Gesellschaft
für Gynäkologie und Geburtshilfe



Deutsche Gesellschaft
für Gynäkologie und
Geburtshilfe e.V.

verleiht anlässlich ihrer
26. Jahrestagung in Berlin

Tatjana Hanczürk

für wissenschaftliche Leistungen
auf dem Gebiet der Zervixpathologie
und Kolposkopie ihren

Kolposkopieforschungspreis

Berlin, 16. September 2021

PD Dr. Volkmar Küppers
Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft für
Zervixpathologie und Kolposkopie (AGZPK)

Dr. Jens Quaas
stellv. Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft für
Zervixpathologie und Kolposkopie (AGZPK)

Prof. Dr. Julia Gallwas
stellv. Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft für
Zervixpathologie und Kolposkopie (AGZPK)

Abbildung 38: Kolposkopieforschungspreis der AGZPK und DGGG vom 16.09.2021

Tabelle 39: Liste der als immunmodulierend oder immunsuppressiv gewerteten Wirkstoffe

Immunmodulator oder Immunsuppressor
Abatacept
Azathioprin
Beta-Interferon
Cortison
Dimethylfumarat
Glatirameracetat
Mercaptopurin
Methotrexat
Rituximab
Sulfasalazin
Teriflunomid
TNF-alpha-Inhibitoren
Tyrosinkinaseinhibitoren

Tabelle 40: Histologie der während der Kolposkopie entnommenen Biopsie

Histologie Biopsie	n %
Normalbefund	170 11.6
CIN 1	103 7.0
CIN 2	247 16.8
CIN 3	928 62.5
ACIS	30 2.0
Gesamt	1468

Tabelle 41: Maximale Ausdehnung der Läsion in mm nach LEEP-Histologie (n=1276)

	Histologie LEEP Exzision m(SD)				
	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ACIS	Karzinom
Größe Läsion in mm	2.1 (1.7)	2.7 (1.6)	4.4 (2.5)	4.3 (2.6)	4.1 (3.7)

Tabelle 42: Alter der Patientinnen in Jahren nach T-Zone (n=1556)

	Transformationszone		
	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Alter in Jahren <i>m(SD)</i>	33.2 (6.9)	38.9 (9.6)	44.9 (11.7)

Tabelle 43: Zytologie in domo und der Kolposkopiebefund (n=1557)

Zytologie in domo	Kolposkopie n / %					
	Normaler Befund	Verdacht auf Invasion	Abnormer Befund	Abnormer Befund		
				Major changes	Minor changes	Nicht spezifisch
1, 2a	7 8.1	0	63 4.3	28 3.4	31 5.3	4 7.0
2	3 3.5	0	23 1.6	12 1.5	11 1.9	0
2g, 2p	4 4.7	0	25 1.7	6 0.7	17 2.9	2 3.6
3, 3g	5 5.8	0	33 2.3	12 1.5	19 3.3	2 3.6
3p	8 9.3	0	102 7.0	49 6.0	40 6.8	13 23.2
3D	4 4.7	0	94 6.4	30 3.6	60 10.3	4 7.1
3D1	4 4.7	0	86 5.9	41 5.0	44 7.5	1 1.8
3D2	19 22.1	0	203 13.9	102 12.4	96 16.4	5 8.9
4a, 4ag, 4ap	31 36.0	6 66.7	823 56.3	534 65.0	264 45.2	25 44.6
4b, 4bp, 4bg	0	0	8 0.5	7 0.9	1 0.2	0
5	1 1.2	3 33.3	2 0.1	1 0.1	1 0.2	0
Gesamt	86	9	1462	822	584	56

Tabelle 44: Zytologie ex domo und der Kolposkopiebefund (n=1536)

Zytologie ex domo	Kolposkopie n / %					
	Normaler Befund	Verdacht auf Invasion	Abnormer Befund	Abnormer Befund		
				Major changes	Minor changes	Nicht spezifisch
1, 2a	2 2.3	0	14 1.0	4 0.5	9 1.6	1 1.9
2	2 2.3	0	7 0.5	1 0.1	5 0.9	1 1.9
2g, 2p	1 1.2	0	7 0.5	1 0.1	5 0.9	1 1.9
3, 3g	5 5.8	0	48 3.3	20 2.5	24 4.2	4 7.7

3p	5 5.8	0	73 5.1	34 4.2	35 6.1	4 7.7
3D	8 9.3	0	154 10.7	47 5.8	103 17.9	4 7.7
3D1	7 8.1	0	80 5.5	29 3.6	50 8.7	1 1.9
3D2	9 10.5	0	260 18.0	145 17.8	112 19.4	3 5.8
4	0	0	1 0.1	1 0.1	0	0
4a, 4ag, 4ap	45 52.3	5 71.4	777 53.8	519 63.8	229 39.7	29 55.8
4b, 4bp, 4bg	1 1.2	1 14.3	18 1.2	11 1.4	4 0.7	3 5.8
5	1 1.2	1 14.3	4 0.3	2 0.2	1 0.2	1 1.9
Gesamt	86	7	1443	814	577	52

Tabelle 45: Anzahl der Biopsien und deren Übereinstimmung von Biopsie und LEEP (gewertet wurde jede histologische Kategorie nach opB/CIN 1 und CIN 2+) (n=1418)

Anzahl Biopsien n %	Unterdiagnose	Übereinstimmung	Überdiagnose	Gesamt
1	47 17.6	194 72.7	26 9.7	267
2	89 9.3	821 85.7	48 5.0	958
3	21 11.8	146 82.0	11 6.2	178
4+	0	14 93.3	1 6.7	15

Tabelle 46: Vergleich Kolposkopiebefund, ECC und T-Zone (n=1556)

Kolposkopie n %	T-Zone			Gesamt
	T1	T2	T3	
Normaler Befund	3 3.5	6 7.0	77 89.5	86
Abnormer Befund	924 63.2	335 22.9	203 13.9	1462
Major changes	588 71.5	180 21.9	54 6.6	822
Minor changes	327 55.9	143 24.4	115 19.7	585
Nicht spezifisch	9 16.4	12 21.8	34 61.8	55
Verdacht auf Invasion	4 50.0	3 37.5	1 12.5	8
ECC n %	81 20.1	133 33.1	188 46.8	402

Tabelle 47: Vergleich Kolposkopiebefund und LEEP-Histologie (n=1562)

Kolposkopie n %	LEEP-Histologie						Gesamt
	Normal	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ACIS	Karzinom	
Normaler Befund	20 23.3	10 11.6	9 10.5	40 46.5	4 4.7	3 3.5	86
Abnormer Befund	102 7.0	89 6.1	246 16.8	946 64.5	46 3.1	38 2.6	1467
Major changes	27 3.3	34 4.1	108 13.1	604 73.2	22 2.7	30 3.6	825
Minor changes	65 11.1	48 8.2	127 21.7	317 54.1	22 3.8	7 1.2	586
Nicht spezifisch	10 17.9	7 12.5	11 19.6	25 44.6	2 3.6	1 1.8	56
Verdacht auf Invasion	0	1 11.1	0	5 55.6	1 11.1	2 22.2	9
ECC n %	52 12.9	41 10.1	72 17.8	203 50.2	24 5.9	12 3.0	404

Tabelle 48: Vergleich maximale Ausdehnung der CIN in mm mit Kolposkopiebefund (n=1251, p<0.001)

Kolposkopie	Maximale Ausdehnung CIN in mm m(SD)	Gesamt
Normaler Befund	2.10 (1.4)	49
Abnormer Befund	3.96 (2.4)	1196
Verdacht auf Invasion	8.67 (4.8)	6

Tabelle 49: Über- und Unterdiagnose bei HSIL in der Biopsie (Überdiagnose=LSIL oder Normalbefund in der Histologie, Unterdiagnose= Zervixkarzinom in der Histologie) im Vergleich zur Zyto in domo (n=1182)

Zyto in domo n %	Überdiagnose	Übereinstimmung	Unterdiagnose
1, 2a	16 29.6	38 70.4	0
2	3 25.0	9 75.0	0
2g, 2p	5 25.0	15 75.0	0
3, 3g	2 8.9	19 82.6	2 8.7
3p	10 12.8	68 87.2	0
3D	4 8.5	43 91.5	0
3D1	7 12.5	49 87.5	0
3D2	17 9.5	162 90.5	0
4a, 4ag, 4ap	25 3.6	652 93.0	24 3.4
4b, 4bp, 4bg	0	5 71.4	2 28.6
5	0	3 60.0	2 40.0

Tabelle 50: Über- und Unterdiagnose bei HSIL in der Biopsie (Überdiagnose=LSIL oder Normalbefund in der Histologie, Unterdiagnose= Zervixkarzinom in der Histologie) im Vergleich zur Zyto in domo (n=1172)

Zyto ex domo n %	Überdiagnose	Übereinstimmung	Unterdiagnose
1, 2a	7 58.3	5 41.7	0
2	1 20.0	4 80.0	0
2g, 2p	2 33.3	4 66.7	0
3, 3g	2 5.7	33 94.3	0
3p	4 6.5	55 88.7	3 4.8
3D	11 9.8	101 90.2	0
3D1	6 10.0	54 90.0	0
3D2	21 9.0	209 89.7	3 1.3
4	0	1 100.0	0
4a, 4ag, 4ap	33 5.3	570 91.5	20 3.2
4b, 4bp, 4bg	0	14 82.4	3 17.6
5, 5p	0	4 83.3	1 16.7

Tabelle 51: Durchschnittliche Größe der CIN in mm anhand den Gruppen bei HSIL in der Biopsie (n=1003, p<0.001)

	Überdiagnose	Übereinstimmung	Unterdiagnose
Größe CIN in mm m(SD)	2.1 (2.0)	4.1 (2.4)	4.9 (4.3)
Anzahl	35	948	20

Tabelle 52: Zytologie in- (n=1250) und ex domo (n=1240) mit CIN2+ in LEEP-Histologie und Biopsie

Zyto in domo	opB/CIN 1 in Biopsie n %	CIN2+ in Biopsie n %	Zyto ex domo	opB/CIN 1 in Biopsie n %	CIN2+ in Biopsie n %
1, 2a	3 1.9	38 3.5	1, 2a	1 0.6	5 0.5
2	5 3.2	9 0.8	2	1 0.6	4 0.4
2g, 2p	2 1.3	15 1.4	2g, 2p	1 0.6	4 0.4
3, 3g	7 4.5	21 1.9	3, 3g	10 6.5	33 3.0
3p	15 9.6	68 6.2	3p	11 7.1	58 5.3
3D	17 10.8	43 3.9	3D	16 10.3	101 9.3
3D1	15 9.6	49 4.5	3D1	13 8.4	54 5.0
3D2	19 12.1	162 14.8	3D2	20 12.9	212 19.5
4a, 4ag, 4ap	74 47.1	676 61.8	4	0	1 0.1
4b, 4bp, 4bg	0	7 0.6	4a, 4ag, 4ap	81 52.3	590 54.4
5, 5g, 5p	0	5 0.5	4b, 4bp, 4bg	1 0.6	17 1.6
			5, 5p, 5g	0	6 0.6

Gesamt	157	1093	Gesamt	155	1085
---------------	-----	------	---------------	-----	------

Tabelle 53: Verteilung der T-Zonen (n=1244), Größe der Läsion in mm (n=1099) und Anzahl der Biopsien (n=1221) bei CIN2+ in LEEP-Histologie und jeweiliger Biopsie

T-Zone n %	opB/CIN 1 in Biopsie	CIN2+ in Biopsie	p-Wert
Typ 1	75 9.3	731 90.7	<0.001
Typ 2	30 11.9	223 88.1	
Typ 3	51 27.4	135 72.6	
Anzahl Biopsien m(SD)	1.83 (0.64)	2.0 (0.56)	0.002
Größe Läsion in mm m(SD)	3.4 (2.2)	4.1 (2.5)	0.001

Tabelle 54: Zytologie in- (n=43) und ex domo (n=45) und LEEP-Histologie bei Karzinom

Zyto in domo n %	LEEP-Histologie		Zyto ex domo n %	LEEP-Histologie	
	Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom		Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
2	1 100.0	0	2	1 100.0	0
3	1 100.0	0	3	1 100.0	0
3g	0	1 100.0	3p	3 100.0	0
4a	13 86.7	2 13.3	3D2	2 66.6	1 33.3
4ag	0	2 100.0	4a	16 84.2	3 15.8
4ap	16 84.2	3 15.8	4ag	1 33.3	2 66.7
4b	1 100.0	0	4ap	9 81.8	2 18.2
4bp	1 100.0	0	4bg	0	1 100.0
5p	1 100.0	0	4bp	2 100.0	0
Gesamt	35	8	5	1 100.0	0
			Gesamt	36	9

Tabelle 55: Verteilung des Alters (n=1465) und der Größe der Läsion in mm nach dem R-Status der LEEP-Exzision (n=1274)

	R-Status		p-Wert
	R0	R1	
Alter m(SD)	35.4 (8.9)	40.6 (10.7)	<0.001
Größe CIN m(SD)	3.8 (2.3)	5.0 (3.0)	<0.001

Tabelle 56: R-Status (n=1362) und Biopsie (n=1259) im Verlauf der Jahre bei CIN 2+ in der LEEP-Histologie

Jahr n %	R-Status		Biopsie	
	R0	R1	opB/CIN1	CIN2+
2013	171 81.0	40 19.0	28 21.9	100 78.1
2014	166 89.7	19 10.3	20 12.0	147 88.0

2015	221 89.5	26 10.5	28 11.4	218 88.6
2016	186 91.6	17 8.4	29 14.4	173 85.6
2017	236 89.1	29 10.9	20 7.5	245 92.5
2018	213 84.9	38 15.1	32 12.7	219 87.3

Tabella 57: R-Status im Verlauf der Jahre bei CIN 3 in der LEEP-Histologie (n=1005)

R-Status		
Jahr n / %	R0	R1
2013	134 84.3	25 15.7
2014	128 91.4	12 8.6
2015	168 92.8	13 7.2
2016	136 93.2	10 6.8
2017	176 88.9	22 11.1
2018	150 82.9	31 17.1

Tabella 58: Vergleich von Biopsie und LEEP-Histologie im Verlauf der Jahre (n=1479)

Biopsie n / %	LEEP-Histologie					
	Normal	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ACIS	Karzinom
2013						
Normal	6 20.0	2 6.7	4 13.3	15 50.0	2 6.7	1 3.3
CIN 1	8 50.0	2 12.5	0	6 37.5	0	0
CIN 2	3 11.5	0	11 42.3	12 46.2	0	0
CIN 3	7 8.4	0	6 7.2	68 81.9	1 1.2	1 1.2
ACIS	0	0	0	0	2 66.7	1 33.3
2014						
Normal	8 32.0	3 12.0	5 20.0	7 28.0	1 4.0	1 4.0
CIN 1	1 9.1	4 36.4	3 27.3	3 27.3	0	0
CIN 2	3 10.3	2 6.9	12 41.4	12 41.4	0	0
CIN 3	3 2.5	1 0.8	7 5.7	104 85.2	3 2.5	4 3.3
ACIS	0	0	0	0	4 80.0	1 20.0
2015						
Normal	7 36.8	4 21.1	3 15.8	4 21.1	1 5.3	0
CIN 1	5 15.2	8 24.2	11 33.3	8 24.3	1 3.0	0
CIN 2	1 2.7	5 13.5	10 27.0	19 51.4	1 2.7	1 2.7
CIN 3	9 4.6	4 2.1	24 12.4	147 75.8	4 2.1	6 3.1

ACIS	0	1 14.3	0	2 28.6	4 57.1	0
2016						
Normal	5 17.2	6 20.7	7 24.1	9 31.0	2 6.9	0
CIN 1	2 9.1	9 40.9	3 13.6	7 31.8	1 4.5	0
CIN 2	2 4.4	5 11.1	14 31.1	22 48.9	1 2.2	1 2.2
CIN 3	3 2.1	8 5.7	20 14.2	106 75.2	0	4 2.8
ACIS	0	0	0	1 20.0	2 40.0	2 40.0
2017						
Normal	9 31.0	4 13.8	6 20.7	9 31.0	1 3.2	0
CIN 1	1 12.5	3 37.5	3 37.5	1 12.5	0	0
CIN 2	5 9.3	2 3.7	14 25.9	33 61.1	0	0
CIN 3	11 5.2	5 2.4	32 15.1	154 72.6	6 2.8	4 1.9
ACIS	1 33.3	0	0	1 33.3	1 33.3	0
2018						
Normal	8 20.5	5 12.8	6 15.4	16 41.0	3 7.7	1 2.6
CIN 1	1 8.3	5 41.7	1 8.3	4 33.3	1 8.3	0
CIN 2	3 5.4	4 7.1	18 32.1	29 51.8	2 3.6	0
CIN 3	1 0.6	3 1.9	25 14.9	132 78.6	3 1.8	4 2.4
ACIS	1 14.3	0	0	0	5 71.4	1 14.3