
Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die von mir am heutigen Tage eingereichte Doktorarbeit selbständig verfasst und andere als die angegebenen Hilfsmittel nicht benutzt habe.

Stuttgart, den 12. Januar 2016

.....

Unterschrift des Studenten

Aus dem zytologischen Labor unter Leitung von Prof. Dr. med. Hans F. Nauth
in Stuttgart

**Über die Häufigkeit und den Verlauf zytologisch ermittelter
positiver Befunde an der Cervix uteri in einem 21-Jahres-
Zeitraum**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von Irina Usenko

geb. in Odessa/Ukraine

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: apl. Prof. Dr. Nauth

2. Berichterstatter: apl. Prof. Dr. Valdes-Stauber

Tag der Promotion: 18.01.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Vorbemerkung	1
1.2 Zielsetzung und Fragestellung	1
1.3 Historische Anmerkungen	2
1.4 Epidemiologie der Zervixkarzinoms und seiner Vorstadien	3
1.4.1 Weltweit.....	3
1.4.2 Bundesweit.....	4
1.5 Anatomische Einführung	5
1.6 Kanzerogenese des Zervixkarzinoms	7
1.6.1 Bedeutung des HPV	7
1.6.2 Malignitätskriterien	9
1.6.3 Dysplasieentstehung	11
1.6.4 Leichte Dysplasie	13
1.6.5 Mäßige Dysplasie.....	14
1.6.6 Schwere Dysplasie.....	15
1.6.7 Dysplasieregression	16
1.6.8 Assoziation von Koilozyten.....	17
1.6.9 Invasives Zervixkarzinom	18
1.7 Gutartige Läsionen, die mit Präkanzerosen und Karzinomen verwechselt werden können	22
1.7.1 Entzündungen	22
1.7.2 Atrophie.....	23
1.7.3 Metaplasie.....	23
1.7.4 Regeneration.....	23
1.7.5 Bestrahlung	24
1.7.6 Ausstrichtechnik, Fixierung und Färbung.....	24
1.8 Effektivität der Zervixzytologie	24

2	Material und Methodik.....	25
2.1	Patientenkollektiv	25
2.2	Materialgewinnung und -bearbeitung.....	25
2.3	Befundklassifikation.....	26
2.4	Auswertung.....	29
2.5	Statistische Analyse	30
3	Ergebnisse.....	32
3.1	Häufigkeit positiver zytologischer Befunde und Altersdarstellung	32
3.2	Befundverläufe zytologischer positiver Fälle	35
3.2.1	Gruppe III	35
3.2.2	Gruppe IIID.....	37
3.2.3	Gruppe IVa.....	40
3.3	Anzahl und Verteilung der Fälle mit histologischer Abklärung	43
3.3.1	Gruppe III	43
3.3.2	Gruppe IIID.....	45
3.3.3	Gruppe IVa.....	47
3.3.4	Gruppe IVb und V.....	50
3.4	Persistenz positiver zytologischer Befunde nach erfolgter Konisation	53
4	Diskussion.....	56
5	Zusammenfassung	62
6	Literaturverzeichnis.....	64
7	Abbildungsverzeichnis	71
8	Tabellenverzeichnis.....	73

Abkürzungsverzeichnis

Bundes-KV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
CD1A	Cluster of Differentiation 1a
CDC6-Protein	Cell division cycle 6 Protein
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia (Zervikale intraepitheliale Neoplasie)
CIS	Carcinoma in situ
DNA	Desoxyribonucleic acid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FOXP3	Forkhead-Box-Protein P3
Gruppe III/ IIID/ IVa/ IVb/ V	Pap III/ IIID/ IVa/ IVb/ V
HPV	Humanes Papillomavirus
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion
JAM3	Junctional adhesion molecule C
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion
MCM5-Protein	Minichromosome maintenance complex component 5 Protein
MMP9	Matrix-Metalloproteinase 9
P63	Transformation-related protein 63
PAP-Abstrich	Papanicolaou-Abstrich (Zervixabstrich)

1 Einleitung

1.1 Vorbemerkung

Das invasive Zervixkarzinom ist heutzutage in bestimmten Teilen der Welt eine Seltenheit geworden. Mehr als 15 Millionen Frauen lassen in Deutschland jährlich einen PAP-Abstrich im Rahmen der gesetzlichen Krebsvorsorge entnehmen. Eine nicht wahrgenommene Teilnahme an den Krebsvorsorgeuntersuchungen stellt zu 60 % die Ursache der Restinzidenz dar [20]. Die zytopathologische Untersuchung des unteren weiblichen Genitaltrakts hat sich im Verlauf der vergangenen Jahre als besonders effektiv in der adäquaten Identifikation von präneoplastischen und neoplastischen Läsionen als auch der meisten Infektionen dieses Bereiches erwiesen. So werden zervikale Präkanzerosen etwa fünfzig- bis hundertmal häufiger als invasive Befunde diagnostiziert [23][2]. Diese Verhältnisse zeigen einen deutlichen Rückgang des Zervixkarzinoms an, welcher auch der regelmäßigen Teilnahme von 15 Millionen Frauen pro Jahr an der Krebsvorsorge zu verdanken ist [20]. Daher kann das Augenmerk nun auf die Vorstadien des Karzinoms und deren Bedeutung für die Betroffenen gerichtet werden. Dabei geht es nicht nur um die Häufigkeit des Auftretens von Präkanzerosen, sondern auch um ihre diagnostische Aussagekraft und Vorhersagbarkeit.

Viele betroffene Frauen sind von einer diagnostizierten Dysplasie zunächst sehr verunsichert, beängstigt und reagieren nicht selten mit Ungeduld und Misstrauen, da es eine Zeitspanne von meistens drei Monaten bis zum Kontrollabstrich abzuwarten gilt. Die Ungewissheit kann sich über Ratlosigkeit bis hin zu kompletter Verzweiflung entwickeln, da oft keine konkreten Aussagen über das maligne Potential und damit den möglichen Verlauf präkanzeröser Vorstufen vorliegen. Ein Anliegen dieser Arbeit ist es, Antworten auf diese Fragen zu schaffen und Einschätzungsmöglichkeiten für die Weiterentwicklung positiver Befunde zu geben.

1.2 Zielsetzung und Fragestellung

Anhand einer deskriptiven epidemiologischen Analyse soll eine für den Großraum Stuttgart repräsentative Aussage über die zytologische Häufigkeit positiver zytologischer Befunde

(Gruppe III bis V) sowie das Auftreten histologisch gesicherter Dysplasien (Gruppe I bis III) und des Platten- und Adenokarzinoms der Cervix uteri erfolgen. Außerdem soll durch die Dokumentation von jeweils zweijährigen Befundverläufen pro Fall die Häufigkeit einer Progression, Persistenz oder Regression der Erkrankungsfälle erfasst werden. Da diese Statistik zwanzig Jahre umfasst, kann damit auch die Entwicklung der Befundverteilung in diesem Zeitraum dargestellt werden. Damit könnte auch eine Antwort auf die Frage gegeben werden, welches kanzerogene Potential prämaligne zytologische Befunde in sich tragen. Die folgende retrospektive Erhebung soll Aufschluss darüber geben, ob und wie sich sowohl die Häufigkeit als auch die Verteilung und der Verlauf positiver zytologischer Zervixbefunde über einen Zeitraum von 20 Jahren innerhalb eines zytologischen Großlabors verändert hat und welche prognostischen Schlüsse daraus zu ziehen sind. Außerdem soll bei denjenigen Fällen, in denen eine histologische Untersuchung erfolgte, das Ergebnis in Korrelation zum jeweiligen zytologischen Befund oder Befundverlauf dargestellt werden. Das gelegentliche Auftreten erneuter positiver zytologischer Befunde nach erfolgter Operation ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

1.3 Historische Anmerkungen

Der Pap-Abstrich wurde 1943 in den USA von George N. Papanicolaou, einem griechischen Zytologen an der Cornell University in New York und Traut etabliert. Papanicolaou hatte in München und Athen Medizin und Zoologie studiert und zog 1913 nach New York. An der Cornell University untersuchte er im Rahmen seiner Forschungsstelle den Menstruationszyklus von Meerschweinchen, wozu er mithilfe von Nasenspekulum und Wattestäbchen Zellen vom Gebärmutterhals entnahm. Denn Meerschweinchen zeigen keine sichtbare Blutung und keine Gewebeabstoßung während des Sexualzyklus.

Da die Morphologie der Zellen mit den Hormonspiegelschwankungen und folglich dem Zykluszeitpunkt korrelierte, übertrug er die Methode auf menschliche Patientinnen, zunächst seine Frau Maria. Seine Ergebnisse publizierte er erstmalig 1928 unter dem Titel „New Cancer Diagnosis“. Gleichzeitig erschien der Artikel „Diagnostic du cancer du col uterin par les frottis“ vom rumänischen Pathologen Babes, der dieselben Entdeckungen ohne Kenntnis derer von Papanicolaou gemacht hatte. Nach der Beschäftigung mit der Bestimmung des genauen Zeitpunktes des Menstruationszyklus widmete er sich der Erfassung pathologischer Zustände. Er fand Unterstützung bei Herbert Traut, einem gynäkologischen Pathologen und Hashime Murayama, einem japanischen Fisch- und

Vogelmalers, der mithilfe einer Camera lucida Aquarelle der Abstriche malte. Gemeinsam veröffentlichten sie 1943 die Monographie „Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear“, die einen Meilenstein für die gynäkologische Zytologie darstellt und wodurch sie nun international große Resonanz erfuhren.

Papanicolaou gelang es 1952, das National Cancer Institute von der Veranlassung einer großen klinischen Studie über Sekundärprävention mithilfe seines Abstrichtests zu überzeugen. Wie erwartet, wurde eine recht hohe Inzidenz von 555 der 150000 Teilnehmerinnen des invasiven Zervixkarzinoms festgestellt. Bedeutsamer war jedoch die Beobachtung, dass 557 Frauen präkanzeröse Veränderungen und präinvasive Karzinome aufwiesen. Weiterhin beweisend für seine Thesen war, dass die Frauen mit Zelldysplasien im Frühstadium durchschnittlich zwanzig Jahre jünger waren als die mit invasiven Läsionen. Damit wurden die meisten Zervixkarzinome potentiell heilbar. Nach anfänglicher Skepsis gegenüber der neuen Methode setzte der Zervixabstrich sich in Deutschland während der Vierziger- und Fünfziger Jahre doch noch durch. Jedoch wurde erst 1971 das Krebsfrüherkennungsprogramm in Deutschland eingeführt, welches einen enormen Rückgang des Zervixkarzinoms bewirkt hat. Teilnehmen dürfen alle gesetzlich versicherten Frauen ab dem 20. Lebensjahr ohne Altersbegrenzung [52][4].

1.4 Epidemiologie der Zervixkarzinoms und seiner Vorstadien

1.4.1 Weltweit

Die 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms beträgt weltweit 1.547.000. Davon wurden in der Europäischen Union im selben Jahr 34.000 Neuerkrankungen mit einer Mortalität von 13.000 gezählt, wobei die 5-Jahres-Prävalenz 115.000 beträgt. Die Inzidenz in den USA beträgt 13.000/Jahr [18]. Die Altersverteilung gipfelt zwischen dem 65. und 69. Lebensjahr mit 27,4 Neuerkrankungen /100.000 Frauen [79]. Etwa 85 % der weltweiten Häufigkeit und 87 % der Todesfälle ist Entwicklungsländern, insbesondere Ost –und Zentralafrika zuzuordnen. Sie weisen die höchsten Prävalenzen von über 30 von 100.000 Frauen auf, wohingegen die niedrigsten in Australien und Neuseeland mit 5,5 von 100.000 und im westlichen Asien mit 4,4 von 100.000 zu finden sind. Auch die Mortalität schwankt im Vergleich erheblich mit 2 von 100.000 Frauen in Westeuropa, Westasien und Australien/ Neuseeland und auf der anderen Seite mit mehr als 20 von 100.000 in Ost –und Zentralafrika [32].

Das Zervixkarzinom rangiert mit einer weltweiten Inzidenz im Jahr 2012 von 528.000 auf Platz Vier der häufigsten bösartigen Tumoren bei Frauen und ist insgesamt die siebthäufigste Krebsart der Weltbevölkerung. Bei einer Mortalitätsrate von 60 % verstarben 266.000 Frauen, die wiederum 7,5 % aller Krebstodesfälle von Frauen weltweit ausmachten. Das Alter bei Erstdiagnose beträgt im Durchschnitt 52 Jahre [51][75][32].

Das Carcinoma in situ betrifft besonders oft Frauen Mitte dreißig [15]. In den USA beträgt die Inzidenz der leichten Dysplasie 4 % und die der schweren Dysplasie 5 %. In Entwicklungsländern wie Nigeria liegen die Inzidenzen der leichten Dysplasie bei 3,6 %, die der mäßigen bei 0,8 % und die der schweren bei 0,4 %. Die gesamte Prävalenz liegt tatsächlich bei 4,8 %, weil die Krebsvorsorge dort in sehr geringem Maße angeboten oder in Anspruch genommen wird [61].

1.4.2 Bundesweit

Es ergibt sich eine hiesige 5-Jahres-Prävalenz von 17.971 und eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 69 %. Die Neuerkrankungsraten lagen in den 1980er Jahren noch deutlich über den relativ stabilen seit den 1990er Jahren. Für 2014 werden 4600 Neuerkrankungen mit einer standardisierten Neuerkrankungsrate von 9,6 von 100.000 vorausgesagt [65].

In Deutschland lag die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms im Jahr 2011 bei 4647 Neuerkrankungen mit 1626 Sterbefällen. Vor dreißig Jahren waren mehr als doppelt so viele Frauen am Zervixkarzinom verstorben [65]. Die Inzidenz beträgt bundesweit 12 von 100.000 und die Mortalität 2,6 von 100.000 (Beobachtungszeitraum 2011) [7][65]. Die Neuerkrankungsrate beträgt 6500/Jahr [18]. Inzwischen nimmt das Zervixkarzinom nur noch 2,2 Prozent aller Krebserkrankungen bei Frauen ein. Waren 1971 noch 40 von 100.000 Frauen in Deutschland an Gebärmutterhalskrebs neu erkrankt, so sind es 2008 nur noch 9,5 von 100.000 und im internationalen Vergleich am Erkrankungsalter gemessen 6,9 von 100.000 gewesen. Die Prognose der Neuerkrankungsrate für 2014 beträgt 9,6 von 100.000 Frauen, wobei erwartet wird, dass es insgesamt zu etwa 4600 Neuerkrankungen kommen wird [65]. Der Altersgipfel liegt zwischen 40 und 59 Jahren [62].

Sämtliche Vorstufen des Zervixkarzinoms sind am häufigsten im Alter zwischen 20 und 40 Jahren und werden in der Regel chirurgisch eliminiert, bevor ein Karzinom entstehen kann [12][13]. Die Häufigkeit der höhergradigen Präkanzerosen liegt bei 1 % und die der leichten Dysplasie bei 1-5 % [2][24]. Die Vorstufen sind mit einer Inzidenz von 1 % und einem Anteil

von 3,4 % aller Krebserkrankungen 50 bis 100 Mal so häufig wie Zervixkarzinome. Der Anteil an den Krebssterbefällen liegt bei 1,9 % [2].

1.5 Anatomische Einführung

Der birnenförmige Uterus ragt mit seiner Portio vaginalis uteri einige Zentimeter zapfenförmig in das hintere Scheidengewölbe hinein. Innerhalb des Abdomens wird das Corpus uteri von Peritoneum bedeckt, intravaginal wird die Portio und die übrige Vagina nur von einem mehrschichtigen unverhornten Plattenepithel bedeckt. Dieses geht am äußeren Muttermund in das einschichtige Zylinderepithel der Endozervix über, das innerhalb deren Wand Drüsen bildet und am inneren Muttermund in das Endometrium übergeht, welches das Cavum uteri auskleidet.

Die Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze im Bereich des äußeren Muttermundes ist variabel lokalisiert. Während sie in der Jugend meist ektozervikal liegt und dort in Form eines rötlichen Ektropiums (oder Ektopie) in Erscheinung tritt, verschiebt sie sich mit zunehmendem Alter unter hormonellen Einflüssen Richtung Endozervix. Dabei wandelt sich das endozervikale Zylinderepithel in das ektozervikale Plattenepithel um, man spricht von einer sog. Umwandlungs-oder Transformationszone, histologisch entspricht dieser Vorgang der sog. Epithelmetaplasie. Dieser stellt einen rasch ablaufenden komplizierten Regenerationsprozess dar, in dessen Verlauf das sich umwandelnde Epithel für virale Infektionen besonders anfällig ist. Diese metaplastischen Umbauprozesse sistieren in der Regel nach der Menopause, in welcher das Epithel unter dem fehlenden Sexualhormoneinfluss atrophisch wird. In diesem Alter kommt es daher wegen der geringen Zellregeneration kaum noch zu Neuinfektionen mit HPV.

Während der Geschlechtsreife besteht das Epithel dagegen aus mehreren Schichten, die als Basal-, Parabasal-, Intermediär- und Superfizialschicht bezeichnet werden. Die Parabasalschicht fungiert als germinative Zone, von wo aus die Zellerneuerung ausgeht. Die Zellabschilferung in den Vaginalraum erfolgt aus der obersten Zellschicht, daher finden sich während der Geschlechtsreife überwiegend Superfizial- und Intermediärzellen im zytologischen Abstrich, in der Postmenopause dagegen hauptsächlich Basal- und Parabasalzellen. Während der metaplastisch aktiven Phasen finden sich zusätzlich sog. Metaplasiezellen im Abstrich. Daneben gelangen Endozervikalzellen in unterschiedlicher Anzahl und während der Menstruation auch Endometriumzellen in den Abstrich [43][57].

Endozervikale Zellen werden aufgrund ihrer relativ hohen Zellkohäsion während der Menstruation nicht abgestoßen. Drüsenartige vom Endozervikalepithel gebildete Krypten bilden Zervixschleim und geben ihn über oberflächliche Poren nach außen ab. Progesteron hemmt geringfügig die sekretorischen Zervixzellen, sodass der produzierte zähe Schleim den Muttermund verschließt und vor Bakterien schützt. Unterstützend befördern die endozervikalen Flimmerzellen den Schleim vaginalwärts, um aufsteigende Infektionen zu verhindern. Während der Ovulation wird durch Östrogene vermehrt Schleim produziert, der dadurch flüssiger wird und den Zervixkanal zugunsten der Spermienpenetration durchlässig macht. Die Ektozervix zeichnet sich histologisch durch ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel und lockeres Bindegewebe aus [57].

Die Basalzellen sind die kleinsten Zellen, haben ein rundes, stark zyanophiles Zytoplasma und verfügen über einen runden bläschenförmigen Kern, der feindisperse Chromatinstruktur zeigt. Parabasalzellen sind vertikal ausgerichtete nicht ganz runde, kubische Zellen. Das Zytoplasma ist in der Form abgerundet, oftmals polygonal und stark zyanophil. Allein die germinative Zone, die aus Basal –und Parabasalzellschicht besteht, beinhaltet im regelhaften ektozervikalen Epithel Mitosen, da sie als Nachschubschicht für die darüberliegenden Schichten fungiert. Diese entstehen lediglich durch Ausreifung der tieferen Schichten, eine weitere Zellteilung findet nicht statt. Präpyknotische entrundete Kerne mit Chromozentren lassen sich an der Grenze zur Superfizialschicht beobachten. Letztere besteht aus zwei bis drei Lagen großer Zellen, deren Kern-Plasma-Relation massiv zugunsten des Zytoplasmas verschoben ist. Im Zuge der Zellreifung durchlaufen die Epithelzellen eine morphologische und funktionelle Differenzierung über die parabasalen und intermediären Schichten hinweg bis zur Superfizialschicht, die einer kontinuierlichen Abschilferung unterliegt. Die Proliferations –und Sekretionsphasen des Geschlechtszyklus sowie unterschiedliche altersabhängige Hormoneinflüsse üben einen wesentlichen Einfluss auf den Grad der Differenzierung, die schichtenabhängige Zellzusammensetzung, deren Lagerungseffekte sowie die Bindekraft der Zellen aus. Östrogen führt zu einer verstärkten Proliferation mit hohem Epithelaufbau, Wassereinstrom in die Zelle und somit einem hohen Zellturgor. Zytologisch stellt sich dies in einer faltenlosen Ausbreitung des Zytoplasmas der Plattenepithelien dar [21][16].

Ein hochaufgebautes Plattenepithel ist typisch für das geschlechtsreife Alter. Während der Proliferationsphase lassen sich zellreiche Abstriche gewinnen mit größtenteils einzeln liegenden Superfizialzellen sowie großen Intermediärzellen, die beide eine großzügige Zytoplasmaausbreitung vorweisen. Kurz vor dem Eisprung sind dank eines maximalen

Zellturgors nur noch flach ausgebreitete Superficialzellen mit sauberem Hintergrund zu sehen. In der Sekretionsphase zeigt sich eine Zellhaufenbildung aufgrund eines starken hormonbedingten Turgorverlustes, durch den sich das Zytoplasma faltet und am Rand einrollt. Die Menstruationsphase zeigt sich im Abstrich nicht nur durch Blutbestandteile, sondern gelegentlich auch durch Endometriumzellen. In der Schwangerschaft zeigen die Plattenepithelien eine kahnartige Form (sog. „Navikularzellen“). Post partum oder post abortum liegt überwiegend eine Epithelatrophy mit Parabasalzellen vor. In der Postmenopause ist dies die Regel, nur in etwa 10 % ist eine hohe bis mittlere Proliferation erkennbar [23].

1.6 Kanzerogenese des Zervixkarzinoms

1.6.1 Bedeutung des HPV

Die Entstehung zervikaler intraepithelialer Neoplasien bedarf des Vorhandenseins der DNA humaner Papillomaviren als notwendige Voraussetzung. Eine genitale Infektion mit high-risk-HPV-Typen führt bei 20 % der Frauen zu einer CIN und bei 2 % zu einem invasiven Zervixkarzinom [15]. Die Viren müssen nicht zwangsläufig replikationsfähig sein [42]. Die Virulenz der Viren ist auf die Durchdringung der Epithelbarriere und die Infektion von Reservezellen, unreifer Metaplasiezellen oder teilungsfähiger Basalzellen angewiesen [56]. Allerdings sind nur bestimmte mit einem Risiko behaftete HPV-Typen mit der Entstehung einer Dysplasie und eines Zervixkarzinoms assoziiert. Dazu zählen die HPV-Typen 16, 18, 31 und 45. Diese greifen vermutlich mithilfe bestimmter genetischer Produkte, E6 und E7 in die Zellreplikation und Apoptosemechanismen des Wirtes durch Integration ins Wirtsgenom ein. Dies tritt besonders in der Transformationszone der Zervix zutage, weil an dieser Stelle eine hohe proliferative Tätigkeit mit vielen Umwandlungsvorgängen herrscht. Dabei blockiert E7 das Retinoblastomprotein (pRB) und E6 das Tumorsuppressorprotein p53. E6 und E7 verhindern auch die Beseitigung atypischer Zellen durch Apoptose. Kommt es jedoch zu einer Anhäufung dieser Mutationen, so entstehen Zellen, die durch die Immunabwehr nicht mehr eliminiert werden können [42].

Nach dem Stadium der kontrollierten Kanzerogenese durch körpereigene Reparaturmechanismen, wie erwähnt in Form bestimmter Reparaturgene, werden diese Zellen nunmehr in ihren Mikrosatelliten vom Virus gestört. Diese Mikrosatelliteninstabilität führt zum Kontrollverlust über die Entstehung sekundärer Mutationen durch enthemmte

Proliferation. Dies wird als unkontrollierte Kanzerogenese bezeichnet und macht ein Aufhalten der Krebsentstehung unmöglich. Das alleinige Vorhandensein von HPV-high-risk-DNA führt ohne weitere Faktoren jedoch noch nicht zu einer Entwicklung einer präneoplastischen Läsion oder Neoplasie. Dyskeratozyten setzen durch Abschilferung und anschließender Auflösung das HPV frei, was eine erneute Infektion eines Sexualpartners ermöglicht [56]. Zusätzliche Faktoren betreffen vor allem das Immunsystem, da Präneoplasien und Karzinome deutlich leichter unter Immunsuppression entstehen. Diese kann bei AIDS-Erkrankung oder unter medikamentöser Behandlung, beispielsweise nach Organtransplantationen auftreten [42].

Immunologisch reagieren zervikale T-Zellen mit der gesteigerten Ausschüttung von Interferon-gamma und TGF-beta (Transforming Growth Factor beta), was in Stadien der CIN nachgewiesen wurde. Einige bestimmte undifferenzierte dendritische Zellen im Stroma exprimieren Interleukin-10 und IDO (Indolamino-2,3-Dioxygenase) beim Zervixkarzinom. Die Sekretion dieser Stoffe sowie eine Zunahme bestimmter weiterer Stromazellen, wie FOXP3+ Zellen, CD1a+Zellen und Makrophagen setzt bereits in präkanzerösen Vorstufen ein. Interferon-gamma+ -und MMP-9+Zellen sind während der Progression zu einer CIN verstärkt nachweisbar, beim Zervixkarzinom jedoch vermindert. Diese immunsuppressiven Mechanismen dienen dem HPV dazu, der immunologischen Eradikation durch den Wirt zu entkommen und können somit die Karzinogenese erleichtern [38].

Auch Rauchen steht statistisch bewiesen im Zusammenhang mit dem Dysplasierisiko [47]. Im Zervixschleim konnten Benzopyrene aus dem Zigarettenrauch nachgewiesen werden, die eine Titeranhebung der HPV-Typen 16,18 und 31 veranlassen können [42]. Des Weiteren konnte die Assoziation einer hohen Geschlechtsverkehrsfrequenz mit dem Zervixkarzinom nachgewiesen werden. In einer Studie mit fünfzig Betroffenen und ebenso vielen gesunden Kontrollen wurde festgestellt, dass die Betroffenen deutlich häufiger Geschlechtsverkehr als die gesunden Probanden hatten. Ein alkalischer pH-Wert im zervikalen Milieu führt zu Hyperplasie, Metaplasie und einer erhöhten mitotischen Aktivität. Eine hohe Ejakulationsfrequenz führt zu einer Steigerung des pH-Werts des Ejakulates. Dadurch ergibt sich bei häufigem Geschlechtsverkehr eine Alkalisierung des zervikalen Milieus und somit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, Dysplasien zu entwickeln [48]. Der Entstehung eines invasiven Plattenepithelkarzinoms der Zervix geht ein präinvasiver intraepithelialer Prozess voraus, der zytologisch und histologisch festgestellt werden kann [6].

1.6.2 Malignitätskriterien

Von einer HPV-Infektion sind ausschließlich die Zellkerne betroffen und dadurch am Großteil der zytomorphologischen Veränderungen beteiligt. Das Ausmaß der atypischen Zellveränderung korreliert mit bestimmten zytoplasmatischen Reifegraden. Gewisse Kriterien können auf maligne Prozesse hinweisen, wobei eine atypische vergrößerte und unregelmäßige Chromatinstruktur die höchste Beweiskraft hat.

Mit dem Atypiegrad steigt die Menge des Heterochromatins. Die vergrößerten Chromatingranula bilden Brücken untereinander aus, die bei Karyorhexis abreißen und ein sogenanntes zerhacktes Siebmuster entstehen lassen. Zeitgleich treten Unterbrechungen in der Kernmembran auf. Das invasive Karzinom zeigt im Gegensatz zu seinen Vorstufen durch starke Verklumpung des Heterochromatins eine unregelmäßige Chromatinstruktur. Bei Hyperchromasie ist in erster Linie das Heterochromatin vermehrt, infolge einer erhöhten Zellteilungsrate und verkürzter Interphase später das Euchromatin. Auch Entzündungen können zugrunde liegen. Die Kerne erscheinen hell.

Auch unregelmäßige Kernwandhyperchromasie ist bei an der Kernmembran angelagertem Heterochromatin möglich, wodurch diese im Gegensatz zu entzündlichen und degenerativen Prozessen verdickt wird. Chromozentren entstehen durch größere Verklumpungen im Kern, treten aber im Rahmen gutartiger Prozesse nur gering hervor. Als weiteres Malignitätskriterium ist die Kernpolymorphie anzusehen, die jedoch nicht automatisch beweisend für bösartige Prozesse ist, sondern auch bei entzündlichen und degenerativen vorkommen kann.

Die Anisonukleose, also Variation der Kerngrößen wird durch unkoordinierte DNS-Zunahme verursacht. Aufgrund eines gesteigerten Stoffaustausches zwischen Kern und Plasma erhöht sich der Stoffwechselbedarf und erfordert daher mehr Oberfläche. Diese entsteht durch Faltung und Einbuchtung der Kernmembran, folglich kommt es zu Kernformveränderungen wie Kerbungen, Lappungen und Entrundungen. Sogenannte Lochkerne werden gebildet, wenn Zytoplasma in den Kern eindringt und dort inkorporiert wird.

Die Kern-Plasma-Relation verschiebt sich bei malignen Prozessen zugunsten des Kerns. Bei benignen Prozessen ist der Kern normalerweise nicht so groß im Verhältnis zum Plasma. Bei Vorhandensein anderer Malignitätskriterien ist auch eine absolute Kernvergrößerung als hinweisend zu verstehen. Dysplastische Kerne sind drei- bis vier Mal

größer als die normaler Superfizialzellen. Karzinomatöse Kerne sind etwa doppelt so groß. Das Vorkommen von Nukleolen ist ein Zeichen erhöhter Stoffwechselaktivität und Proteinsynthese der Zelle, weshalb sie auch bei gutartigen Prozessen wie der Zellregeneration auftreten und somit ein unsicheres Malignitätskriterium darstellen. Bei Dysplasien kommen sie nie vor, wohingegen sie beim invasiven Karzinom häufig zu sehen sind und daher beim Carcinoma in situ für eine beginnende Invasion hinweisend sind. Bei schnell wachsenden und anaplastischen Karzinomen sind sie nicht anzutreffen, weil für ihr Wachstum eine ausreichend lange Interphase notwendig ist. Dabei sollte beachtet werden, dass atypische Plattenepithelien im Gegensatz zu Drüsenzellen keine Nukleolen enthalten [1][56].

Die genannten Malignitätskriterien dienen lediglich als Anhaltspunkte und sind nicht obligatorisch beweisend für bösartige Prozesse, da sie ebenso bei gutartigen Befunden wie Entzündung oder Degeneration auftreten können. Letztere können durch starke zelluläre Veränderungen sogar falsch positive Diagnosen provozieren. Daher bestehen individuelle Schwankungen in der Abgrenzbarkeit von gut- und bösartigen Kernveränderungen. Ein guter Erhaltungszustand des Präparates sowie das Auftreten möglichst vieler Kriterien in einem Zellbild und deren starke Ausprägung erleichtern die Diagnostik ungemein [56].

Weiterhin können bestimmte molekulare Marker, selbstverständlich abgesehen von HPV wegweisend sein. Eine erhöhte Expression von Ki-67 ist charakteristisch für gesteigerte Proliferation in höhergradigen Läsionen. P63 wird fast ausschließlich von endozervikalen Reservezellen und nicht ausgereiften Epithelien exprimiert. Es ist fast immer beim Plattenepithelkarzinom nachzuweisen, wohingegen es bei Adenokarzinomen und kleinzelligen undifferenzierten Karzinomen stark herunterreguliert ist. 3p-Deletionen und 3q-Amplifikationen sind ebenfalls oft in Zervixtumoren nachzuweisen. Cyclin E-Expression und das MN-Antigen werden in neoplastischen Läsionen oft beobachtet [10]. DNA-Methylierung spielt auch eine gewisse Rolle auf der molekularen Ebene des Zervixkarzinoms. Die Untersuchung der DNA-Methylierung bei JAM3 ergibt eine kombinierte Spezifität von 88 % und Sensitivität von 82 % für eine CIN III und stellt daher eine denkbare Alternative zur Zytologie dar. Das vaginal-zervikale Zellmaterial kann durch die Patientin mittels eines Bürstchens selbst entnommen werden, was eine Entlastung und Vereinfachung des Krebsvorsorgeprogramms bedeuten würde [5]. Als wichtige regulatorische Faktoren der DNA-Replikation sind CDC6 -und MCM5-Proteine auch spezifische Proliferationsmarker. Eine erhöhte Expression konnte in neoplastischen Zellen nachgewiesen werden [54]. In einer Studie wurde in allen untersuchten invasiven

Zervixkarzinomen das 5T4-Antigen nachgewiesen. Damit stellt das 5T4-Antigen einen potentiellen immunochemisch nachweisbaren Tumormarker für neoplastische und präneoplastische Läsionen dar [34].

1.6.3 Dysplasieentstehung

Gegenwärtig sind zwei Klassifikationssysteme für Plattenepithelläsionen gebräuchlich. Das ältere Klassifikationssystem besteht aus den Begriffen leichte, mäßige und schwere Dysplasie und CIS, während die später befürwortete Nomenklatur alle neoplastischen Läsionen mit dem Begriff „Cervikale Intraepitheliale Neoplasie“ (CIN) abdeckt. Die Einteilung der Dysplasien nach Schweregraden dient der Präzisierung der Bezeichnung, wobei Grad I der leichten Dysplasie, Grad II der mäßigen und Grad III der schweren als auch dem CIS entsprechen. Die intraepitheliale Phase eines neoplastischen Vorgangs ist von einer gestörten Plattenepithelentwicklung gekennzeichnet. Dies schlägt sich histologisch nieder in einer Proliferation primitiver Zellen in den unteren Epithelschichten beginnend, Kernabnormalitäten wie Kernvergrößerung und Hyperchromasie sowie mitotischen Abweichungen wie vermehrte Mitosen und abnormale mitotische Figuren [6].

Allgemein ist die Dysplasie als umso leichter zu bewerten, je abweichender das Plattenepithel von einem normalen zervikalen Epithel erscheint. Bei einer Dysplasie findet die typische Differenzierung von den Basalzellen ausgehend nicht mehr statt und kann so auch den höheren oberen Zellschichten abhandenkommen (Tab. 1). Es kommt dann zu einer Entdifferenzierung des gesamten Plattenepithels und mitunter zum Auftreten atypischer Zellelemente. In vivo erfolgen die Veränderungen schrittweise, so dass auch Zellen im Übergangszustand zwischen willkürlich getrennten Schichten angetroffen werden können. Ist die Proliferation der primitiven Zellen auf das untere Drittel des Epithels begrenzt, wird der Begriff leichte Dysplasie verwendet. Die Bezeichnung der mäßigen Dysplasie ist auf das Vorkommen primitiver Zellen im mittleren Drittel des Epithels beschränkt. Zeigt auch das obere Epitheldrittel eine Besetzung primitiver Zellen, wird die Dysplasie als schwer angesehen. Ein CIS setzt die Ersetzung aller Epithelschichten durch die Proliferation jener Zellen voraus. Mit der Steigerung des Schweregrades der Dysplasie sind Mitosen in zunehmend höheren Epithellagen zu erkennen. In den meisten schweren Dysplasien, selten in den leichten, sind auch abnorme Mitosefiguren zu finden. Die Gegenwart abnormer mitotischer Figuren korreliert mit einer aneuploiden Zellpopulation und ist prädiktiv für Läsionen hohen Progressionspotentials.

Des Weiteren stehen außer dem Begriff des CIN noch zwei mögliche morphologische Eigenschaften zur Beurteilung von Dysplasien zur Verfügung. Die erste ist für die üblichen Läsionen der Transformationszone und metaplastische Dysplasien charakteristisch und wird als nichtverhornender Typ bezeichnet. Der zweite, weniger häufige Typ kommt vor allem in der Portio vor und ist aufgrund der deutlichen Verhornung vieler der Zellen als verhornender Typ bekannt. Auch ein unverkennbarer Pleomorphismus ist für diese Art von Läsion kennzeichnend. Da eine Verhornung immer ein Zeichen von Zelldifferenzierung und daher der herkömmlichen Definition eines klassischen CIS widerspricht, wird hier nicht zwischen schwerer Dysplasie und CIS unterschieden. Die zytologischen Manifestationen der Dysplasien entsprechen den histologischen Befunden.

Die Begutachtung eines Biopsates aus der betroffenen Region kann Auskunft über die zellulären Strukturen verschiedener epithelialer Prozesse geben. Die durch oberflächliches Abstreichen der Zervix gewonnenen Zellen stellen diejenigen dar, die in den oberen Epithelschichten vorkommen.

Es ist hervorzuheben, dass Dysplasien eine alle Zellschichten betreffende Abweichung darstellen, auch in geringgradigen Fällen. Obwohl bei diesen die Proliferation primitiver Zellen nicht alle Epithelschichten befällt, sind nichtsdestotrotz in den oberflächlichen Lagen Kernveränderungen wie Hyperchromasie und Kernvergrößerung vorhanden. Ebenfalls wichtig ist die Tatsache, dass dysplastische Veränderungen manchmal zelluläre Merkmale einer HPV-Infektion aufweisen [6].

Tabelle 1: Stadien der Epithelkanzerisierung am unverhornten Plattenepithel der Zervix uteri in Abhängigkeit von der Schichtenzusammensetzung [56, S.176]

Zytologie	Superfizialzelle	reife Dyskaryose	mittelreife Dyskaryose	unreife Dyskaryose	uni-morphe Atypie	poly-morphe Atypie
Superfizialschicht						
Intermediärschicht						
Intermediärschicht						
Parabasal-schicht						
Basal-schicht						
Histologie	normal	leichte Dysplasie	mäßige Dysplasie	schwere Dysplasie	Carcinoma in situ	Karzinom

1.6.4 Leichte Dysplasie

Die Prävalenz der leichten Dysplasie bzw. CIN I (Cervical Intraepithelial Neoplasia) liegt zwischen 1 und 5 % [19] und der Altersgipfel zwischen 20 und 30 Jahren [17]. Histologisch kennzeichnend ist eine Schichtungsunregelmäßigkeit im untersten Drittel des Epithels (Abb. 1). Die Dysplasiezellen gehen jedoch nur aus den oberen Schichten hervor, da die zunehmende Verbreiterung der dysplastischen Basalzellschicht eine abnehmende Ausreifungszeit zur Folge hat und daher auch die der Abschilferung bevorstehenden oberflächlichen Zellen unreif bleiben. Sie sind also dann zytologisch Superfizial –oder große Intermediärzellen mit gering bis mäßig anaplastischen Kernen (Abb. 2). Möglich sind auch koilozytäre Zytoplasmaveränderungen. [6][22][56]

Nach der neuen Münchner Nomenklatur entspricht dies der Klassifizierung in die Gruppe IIID1. Die Zellkerne sind vergrößert, entrundet und weisen ein leicht vergrößertes, jedoch noch regelmäßig verteiltes Chromatin auf [8][83]. Sofern keine Rückbildung erfolgt, dauert

es etwa sechs Jahre, bis sich aus einer leichten Dysplasie eventuell ein Karzinom entwickelt [56]. Dies geschieht in weniger als 1 % der Befunde [33]. Das mittlere Alter für das Auftreten von leichten Dysplasien liegt bei 29 Jahren [69]. Die Inzidenz der leichten Dysplasie bzw. CIN I beträgt in Deutschland 400.000/Jahr und in den USA 1.250.000/Jahr [18] und die Prävalenz zwischen 1 und 5 % [24].

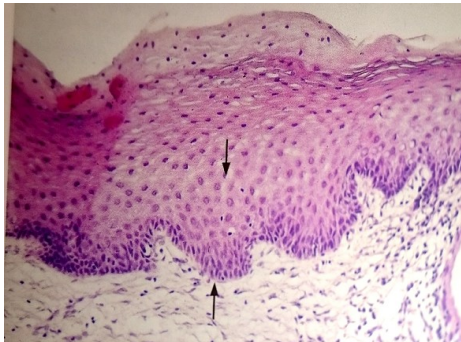


Abbildung 1: Histologie einer CIN I (leichte Dysplasie), unreife Basalzellen mit polymorphen vergrößerten und hyperchromatischen Kernen, erkennbarer Schichtungsverlust und geringe Verbreiterung innerhalb des unteren Drittels der Epitheldicke [56, S.182]

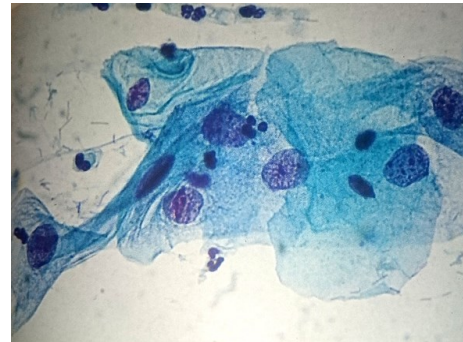


Abbildung 2: Zytologie einer CIN I (Gruppe IIID1), reife Dyskaryosen erkennbar, hyperchromatische vergrößerte Kerne mit unregelmäßiger Chromatinstruktur innerhalb von Superficial- und Intermediärzellen [56, S.191]

1.6.5 Mäßige Dysplasie

Bei der CIN II oder mäßigen Dysplasie kommt es zu Schichtungsstörungen bis ins obere Drittel der Plattenepithelschichten (Abb. 3). Im Unterschied zur leichten Dysplasie weisen die Dysplasiezellen in ihren Kernen etwas mehr Anaplasie Merkmale auf [6][22].

Zytologisch entspricht dies der Gruppe IIID2, wobei die atypischen Epithelien Parabasal- oder kleinen Intermediärzellen betreffen (Abb. 4). Entwickelt sich aus einer mäßigen Dysplasie ein Karzinom, so besteht diese durchschnittlich vier Jahre [56]. Der Altersgipfel bei mäßiger Dysplasie liegt zwischen 25 und 35 Jahren und die Prävalenz bei 0,84 % [19][69][66].

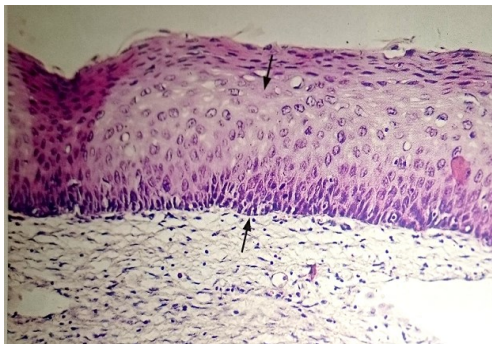


Abbildung 3: Histologie einer CIN II (mäßige Dysplasie), unreife Basalzellen mit polymorphen vergrößerten und hyperchromatischen Kernen, erkennbarer Schichtungsverlust und geringe Verbreiterung innerhalb der unteren zwei Drittel der Epitheldicke [56, S.182]

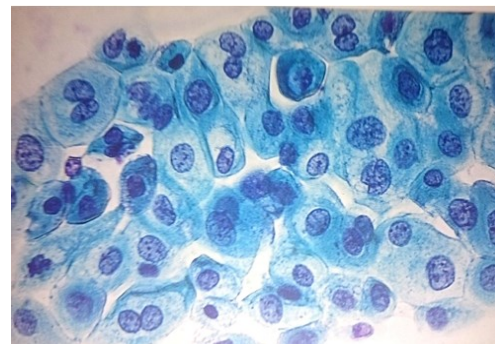


Abbildung 4: Zytologie einer CIN II (Gruppe I/II D2), mittelmäßige Dyskaryosen, hyperchromatische vergrößerte Kerne mit unregelmäßiger Chromatinstruktur innerhalb von kleinen Intermediärzellen [56, S.191]

1.6.6 Schwere Dysplasie

Im Rahmen der schweren Dysplasie lässt sich eine Besiedlung des kompletten Epithels mit Dyskaryosen und dadurch keine Schichtung mehr feststellen, sodass diese Zellen nicht mehr ausreifen können. Atypische Parabasalzellen durchziehen das gesamte Epithel (Abb. 5). Das Carcinoma in situ lässt sich in ein *kleinzelliges* und *großzelliges* CIS unterteilen. Die *kleinzellige* Form hat die ungünstigste Prognose und zeichnet sich durch sehr kleine mäßig polymorphe aber ungefähr gleich große Tumorzellen aus, die palisadenförmig angeordnet sind und feingranuläres Chromatin aufweisen. Es ist zu sehen, dass das Plasma den Kern schmal und kaum abgrenzbar umgibt. Mitosen sind in jeder Schicht zu finden. Zellen der *großzelligen* Form stellen sich atypisch, groß, monomorph aber in ihren Strukturveränderungen ähnlich der kleinzelligen Form dar. Auch bei diesen Zellen ist das Zytoplasma nur noch schwer differenzierbar [6][22]. Die mitotische Aktivität ist erhöht [86].

Zytologisch entspricht die schwere Dysplasie der Gruppe IVa. Die Zellen liegen entweder diffus über den Abstrich verstreut, in dreidimensionalen Haufen (hyperchromatic crowded groups) oder in Straßenform (Abb. 6). Das schmale, oft kaum erkennbare Zytoplasma zeigt Kerne mit stark vergrößertem Chromatin, oftmals Chromozentren, jedoch keine Nukleolen. Neben der groß –und kleinzelligen Variante eines CIN III gibt es noch eine verhornte und drüsige Form, letztere entsteht aus einer atypischen Riesenzellhyperplasie heraus. Aus einer schweren Dysplasie kann sich ein Karzinom innerhalb eines Jahres entwickeln, sie kann aber auch 5 bis 15 Jahre lang bestehen [56]. Das mittlere Alter der schweren Dysplasie liegt bei 30,3 Jahren [69]. Die Inzidenz der schweren Dysplasie bzw. CIN III beträgt bundesweit etwa 100.000/Jahr und in den USA 300.000/Jahr [18]. Die Prävalenz beträgt 0,27 % [66].



Abbildung 5: Histologie einer CIN III (schwere Dysplasie), unreife Basalzellen mit polymorphen vergrößerten, hyperchromatischen Kernen, völliger Schichtungsverlust und Verbreiterung innerhalb der gesamten Epitheldicke, oberflächlich leichte Keratinisierung [56, S.182]

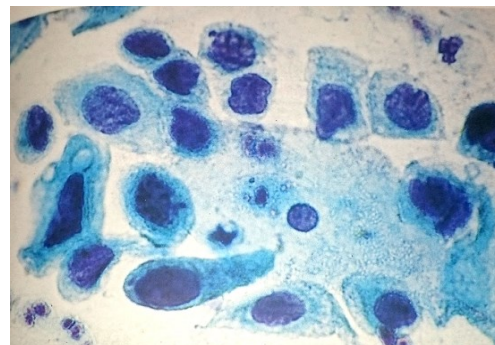


Abbildung 6: Zytologie einer CIN III (Gruppe IVa), unreife Dyskaryosen, atypische polymorphe, teils kondensierte Kernen innerhalb von Parabasalzellen, mittig eine normale Intermediärzelle [56, S.193]

1.6.7 Dysplasieregression

Die Fähigkeit zur Rückbildung besteht bei allen drei Dysplasiegraden und ist unter anderem vom Immunstatus abhängig. Bei CIN I liegt die Regressionsrate bei 60 %, die Persistenz bei 30 %, die Progressionswahrscheinlichkeit zu CIN III bei 10 %, das Risiko eines invasiven Wachstums bei 1 % und die mittlere jährliche Übergangswahrscheinlichkeit zu einem Normalbefund bei 14,8 %. Die Regressionswahrscheinlichkeit beträgt bei CIN II 40 %, die

Wahrscheinlichkeit der Persistenz 40 %, Progressionswahrscheinlichkeit zu CIN III 20 % und das Risiko eines invasiven Wachstums 5 %. Die Regressionswahrscheinlichkeit von CIN III liegt bei 33 % und die Progressionswahrscheinlichkeit zu einer Infiltration bei über 12 %. Mit einer mittleren jährlichen Übergangswahrscheinlichkeit von 5,64 % bildet sich eine CIN II/III in eine CIN I zurück. Die Progression einer CIN II/III zu einem invasiven Karzinom erfolgt nur in 0,74 %. Laut weiteren Quellen beträgt die Regressionswahrscheinlichkeit in einem Zeitraum von 12 Monaten 32,9 % für CIN I, etwa 2 % bzw. 21 % für CIN II und etwa 11 % für CIN III. Die geschätzte Übergangsrate von schwerer Dysplasie zu niedrigeren Dysplasiegraden liegt bei etwa 6 %, davon jeweils 3 % zu CIN II und CIN I. Die Wahrscheinlichkeit der Rückbildung sinkt damit umso mehr, je weiter der Dysplasiegrad fortgeschritten ist. Je höher jedoch der Dysplasiegrad ist, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit der Entstehung invasiven Wachstums. Allerdings erfolgt nicht in jedem Fall Progression und die Morphologie ist nicht immer der einzige prädiktive Faktor. Die Latenzzeit zwischen erstmaliger Feststellung der Dysplasie und Auftreten eines CIS verhält sich umgekehrt proportional zum Grad der CIN. Je höhergradiger eine Dysplasie ist, desto weniger Zeit verstreicht bis zur Entstehung eines CIS [8][36][31][60].

Des Weiteren sind der HPV-Infektionsstatus sowie die Anzahl der Sexualpartner stark prädiktiv für die Regression einer CIN II und III. Frauen ohne bzw. nicht mehr nachweisbare HPV-Infektion haben eine vierfach erhöhte Regressionswahrscheinlichkeit gegenüber denen mit persistierender HPV-Infektion. Bei Frauen mit lebenslänglich fünf oder weniger Sexualpartnern zeigten sich auch höhere Regressionsraten als bei Frauen mit mehr als fünf Sexualpartnern [87]. Darüber hinaus ist die Regressionswahrscheinlichkeit unter anderem altersabhängig. Unter 34 Jahren kommt es bei 84 % aller neu aufgetretenen Läsionen zu spontaner Regression. Im Alter von über 34 Jahren bilden sich Schätzungen zufolge nur noch 40 % der Läsionen zurück [77].

1.6.8 Assoziation von Koilozyten

Obwohl heute angenommen werden kann, dass keine Dysplasie ohne HPV-Infektion entstehen kann, sind die sog. Koilozyten bei CIN I und CIN II eher selten, bei CIN III nur in Einzelfällen nachweisbar. Bei den Koilozyten handelt es sich um unverhornte Plattenepithelien der Superficial- oder Intermediärschicht, bei denen ein sog. Halo nachweisbar ist. Solange innerhalb einer Dysplasie noch eine Differenzierung möglich ist (CIN I und II), können virale Stoffwechselprodukte des Zytoplasma von Intermediär- und Superficialzellen schädigen und teilweise auflösen, wodurch ein sog. Halo entsteht. Da

diese sog. „Koilozyten“ (griech. von Koilos = Höhle) meist oberflächlich zu verhornten Dyskaryosen (sog. Dyskeratozyten) „ausheilen“, gelangen die Koilozyten relativ selten in den zytologischen Abstrich. Ist eine solche Differenzierung jedoch nicht mehr möglich (CIN III), können diese Stoffwechselprodukte offensichtlich nicht mehr produziert werden, sodass keine Koilozyten mehr gebildet werden [56].

1.6.9 Invasives Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom geht entweder von den Basalzellen des Plattenepithels oder den Reservezellen des Zylinderepithels aus. In den meisten (70 %) Fällen entwickelt sich ein unverhorntes *großzelliges* Plattenepithelkarzinom aus den Basalzellen (Abb. 7). Viel seltener (7 %) entwickeln sich Basalzellen in ein verhorntes Plattenepithelkarzinom oder Reservezellen in ein Adenokarzinom (3 %). Etwas häufiger (20 %) entsteht ein *kleinzelliges* Plattenepithelkarzinom, wobei durch eine entstehende Basalzellhyperplasie das Dysplasiestadium ausgelassen wird.

Beim invasiven Plattenepithelkarzinom durchbrechen die dysplastischen Zellen einer CIN III die Basalmembran und infiltrieren das Stroma. Solange die Gesamtgröße des Karzinoms im histologischen Schnitt nicht 7 mm in der horizontalen Ausbreitung und 5 mm Tiefeninfiltration überschreitet, spricht man von einem Mikrokarzinom (Abb. 8). Dabei können sie sich aufgrund überwundenen Platzmangels entfalten und es entstehen polymorphe Zellen und Nukleolen. Es kommt zu Lymph- und Blutgefäßeinbrüchen und auch die umliegenden Strukturen wie Parametrien, Uteruskörper, Scheide, Blase und Rektum werden infiltriert (Abb. 9). Metastasen manifestieren sich auf hämatogenem Weg in Lunge, Gehirn und Knochen. Primär werden Metastasen jedoch lymphogen gestreut. Histologisch lassen sich beim Plattenepithelkarzinom eine verhornte von einer unverhornten Form unterscheiden, die beide etwa 77 % aller Zervixkarzinome ausmachen (Abb. 7) [56].

Das zytologische Bild eines Plattenepithelkarzinoms entspricht der Gruppe V der Münchner Nomenklatur III. Die polymorph-atypischen Zellen zeigen starke Formabweichungen von der Norm sowie Anisonukleose, grobschollige Hyperchromasie, unregelmäßige Chromatinverteilung und prominente Nukleolen (Abb. 10) [56].

Eine sogenannte Tumordiathese ist oft nachweisbar, was sich in einem unsauberen Präparathintergrund niederschlägt [56]. Die Karzinomzellen liegen einzeln und/oder in zusammenhängenden Komplexen, beim *kleinzelligen* eher diffus verteilt. Sie weisen eine erhebliche Kern/Plasma-Relationsverschiebung zugunsten des Kerns auf, wobei sich das

Zytoplasma als schmaler zyanophiler Saum darstellt. Bei der verhornten Variante dieses Karzinoms ist die Kern-Plasma-Relation eher zugunsten des verhornten Plasmas verschoben und die Kerne sind oft degeneriert. Das mittlere Alter des Zervixkarzinoms liegt bei 53 Jahren und der Altersgipfel zwischen 40 und 59 Jahren [62]. Die Inzidenz beträgt in Deutschland 14/100.000 [19].

Beim Adenokarzinom der Endozervix zeigen die Zellen der endozervikalen Drüsen eine maligne Entartung (vermutlich ebenfalls unter HPV-Einfluss). Dabei infiltrieren die atypischen Drüsen das Stroma, die Gefäße und Nachbarorgane (Abb. 11). Die Prognose dieses Karzinoms ist ungünstiger als die des Plattenepithelkarzinoms.

Zytologisch ist das invasive Adenokarzinom der Endozervix kaum von seinem Vorstadium, dem Adenocarcinoma in situ zu unterscheiden. Die Zellen wirken allerdings häufig noch atypischer und Tumordiathese ist oft vorhanden. Dabei werden oft Zellverbände abgeschilfert, die federförmig (sog. „feathering“) gestaltet sind (Abb. 12). Die Kerne sind im Verhältnis zum Zytoplasma enorm vergrößert, elongiert und zeigen eine beträchtliche Kernpolymorphie, Anisonukleose, Hyperchromasie sowie kleine oder kaum erkennbare Nukleolen [29][56]. Die Inzidenz des Adenokarzinoms lag in den Jahren 1994-1996 bei 0,41/100.000 [71]. Der Anteil des Adenokarzinoms an den Zervixkarzinomfällen beträgt 10-25 %, demnach 0,22-0,55 % an allen Karzinomen und tritt vorwiegend im Alter von 44 bis 54 Jahren auf [76][64].

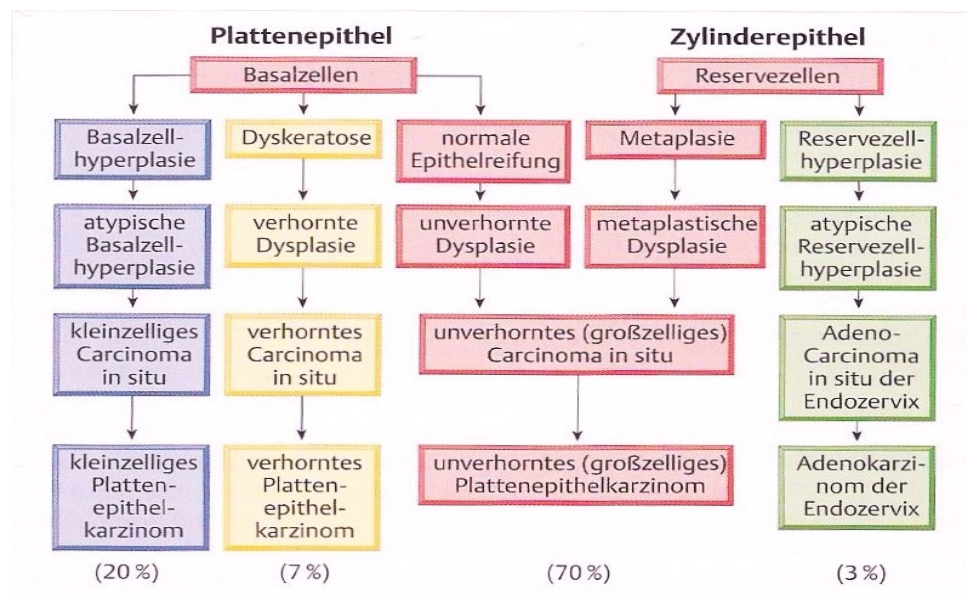


Abbildung 7: Morphogenese des Zervixkarzinoms (modifizierte Darstellung nach S.F. Patten) ausgehend vom Platten – und Zylinderepithel [56, S.176]

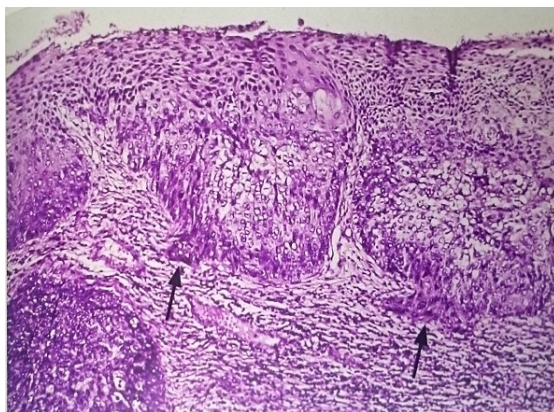


Abbildung 8: Histologie eines mikroinvasiven großzelligen Plattenepithelkarzinoms der Zervix, das atypische polymorphe Plattenepithel durchbricht die Basalmembran und infiltriert das Stroma (→), leukozytäre Infiltrate und verstärkte Vaskularisation des bindegewebigen Stromas [56, S.185]

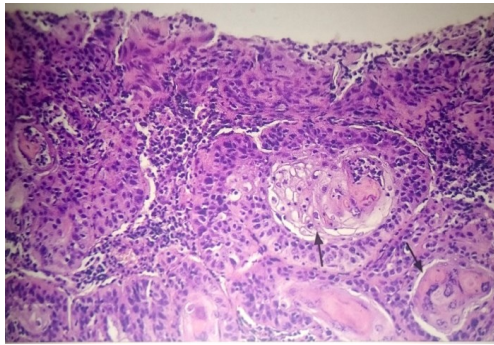


Abbildung 9: Histologie eines invasiven verhornten Plattenepithelkarzinoms der Zervix uteri, fast durchgängige Verhornung in Einzelzellen und Hornperlen, atypisches polymorphes Epithel [56, S. 185]

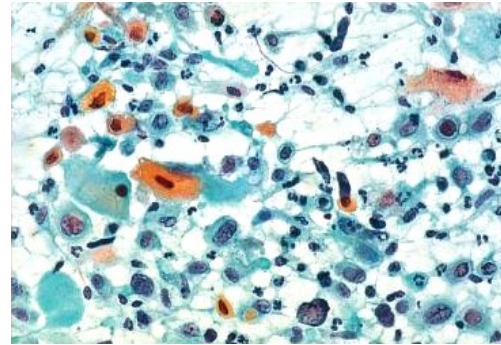


Abbildung 10: Zytologie eines invasiven Plattenepithelkarzinoms der Zervix (Gruppe Vp), polymorph-atypische Plattenepithelien mit teilweise degenerierten, meist vitalen Kernen, Anisozytose- und nukleose und Verhornungstendenz einiger Zellen [56, S. 210]

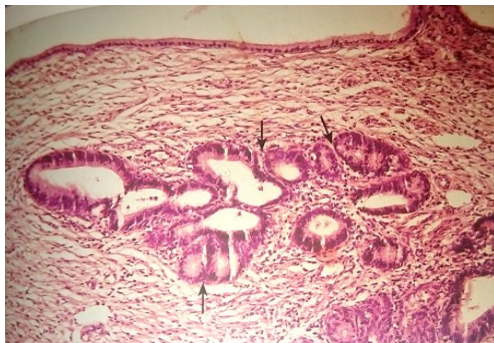


Abbildung 11: Histologie eines Adenokarzinoms der Zervix, Zylinderepithel mit hyperchromatischen polymorphen, vergrößerten Kernen und Pseudostratifikation, Dos-à-Dos-Stellungen der stark vermehrten und unterschiedlich großen Drüsenlumina [56, S. 219]

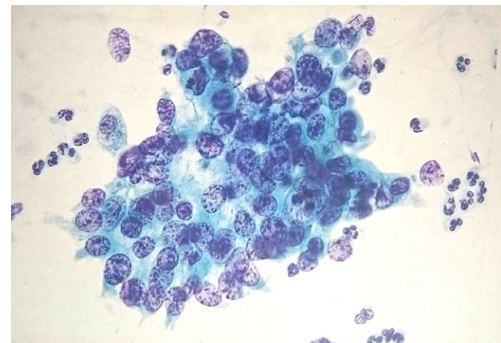


Abbildung 12: Zytologie eines invasiven Adenokarzinoms der Zervix (Gruppe Vg), unregelmäßiger lockerer, atypischer Drüsenzellverband, unregelmäßige vergrößerte Chromatinstruktur („Nuclear Clearings“), unscharf begrenztes spärliches Zytoplasma [56, S. 225]

1.7 Gutartige Läsionen, die mit Präkanzerosen und Karzinomen verwechselt werden können

Gutartige Befunde können oftmals aufgrund zytologischer Ähnlichkeiten mit atypischen Läsionen als zweifelhaft oder positiv eingestuft werden. Umgekehrt können atypische Veränderungen manchmal durch Entzündung oder Atrophie maskiert sein und als falsch negativ eingestuft werden [46]. Derartige Befunde werden in der Regel der Gruppe III der Münchner Nomenklatur zugeordnet [20].

1.7.1 Entzündungen

Zu den Differentialdiagnosen der Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen gehören an erster Stelle entzündliche Veränderungen, da sie aufgrund von Kernvergrößerungen und Hyperchromasie oft mit dysplastischen Prozessen verwechselt werden können. Am häufigsten werden solche Entzündungen durch mykotische und bakterielle Infektionen verursacht. Ist der zytologische Abstrich durch solche Entzündungen stark beeinträchtigt, ist eine Abgrenzung zu malignen Prozessen nicht mehr möglich. Auch manche Virusinfektionen wie Herpes simplex verursachen ähnlich große und hyperchromatische Kerne, wie es bei Karzinomen vorkommt. Vakuolen bei Chlamydieninfektionen ähneln dem Zell-in-Zell-Phänomen, welches bei Dysplasien vorkommt. Makrophagen, die bei chronischen Entzündungsprozessen Leukozyten phagozytieren, können hochdifferenzierte Adenokarzinome vortäuschen.

Bei Entzündungen kommt es auch oft zu einer Verhornungsneigung, die irrtümlich als verhornte Dysplasie oder verhorntes Plattenepithelkarzinom, HPV-bedingte Dyskeratozyten oder sogar ein Adenokanthom gedeutet werden kann. Chronische Entzündung kann das Auftreten von Fibroblasten, Fibrozyten oder glatten Muskelzellen bedingen, deren spindelige Struktur auch für atypische Plattenepithelien sprechen könnte. Des Weiteren lassen histiozytäre Riesenzellen oft keine eindeutige Abgrenzung zu drüsigen Malignomen zu. Abstriche, die in dieser Weise verändert sind, müssen in der Regel als zweifelhaft (Gruppe III) eingestuft und nach Entzündungsbehandlung wiederholt werden [59].

1.7.2 Atrophie

Atrophie ist mit Östrogenmangel assoziiert, sodass sich in den Abstrichen vorwiegend Parabasalzellen finden, oft in Form von Zellkohäsionen. Die Zellen weisen gewöhnlich einen durch Degeneration zentralen vergrößerten Kern auf, wodurch die Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns verschoben wird. Dadurch können sie sogar Tumorzellen ähneln [28]. In atrophischen Abstrichen finden sich gelegentlich sog. Reifungsstörungen mit Verhornungstendenz, Zell- und Kernvergrößerungen, die von Tumorzellen nicht unterscheidbar sind. Abstriche, die derart verändert sind, müssen ebenfalls als zweifelhaft (Gruppe III) eingestuft werden und nach hormoneller Aufhellungsbehandlung (in der Regel durch lokale Öströngabe) wiederholt werden. Im Falle einer atrophischen Kolpitis ist außerdem eine lokale Antibiotikagabe notwendig [59].

1.7.3 Metaplasie

Der auf Seite 5 beschriebene epitheliale Umwandlungsprozess von endozervikalen Zylinderepithelien in Plattenepithelien wird als Metaplasie bezeichnet und stellt den häufigsten gutartigen Prozess der Zervix dar, der mit dysplastischen Veränderungen verwechselt wird. Dabei gelangen zunächst unreife, danach mittelreife und später reife Metaplasiezellen in den Abstrich. Da diese Zellen oft einen vergrößerten Kern aufweisen, werden sie leicht mit dysplastischen Zellen verwechselt (Gruppe III). In diesen Fällen kann abgewartet werden, bis der metaplastische Prozess beendet ist und reife Superfizialzellen entstanden sind. Sofern die HPV-Infektion auf eine gerade ablaufende Metaplasie trifft, kann eine sog. metaplastische Dysplasie entstehen, wobei die dabei abgeschilferten Zellen der Gruppe III D zuzuordnen sind [28].

1.7.4 Regeneration

Reparative Veränderungen am Plattenepithel oder Drüsenepithel entstehen nach schweren Entzündungen oder Verletzungen und stellen eine Antwort auf den verletzenden Reiz dar. Sie sind gekennzeichnet durch deutliche Zellgrenzen, in der Regel in Form von Zellverbänden mit vergrößerten Kernen, die eine Polarisierung in eine Richtung aufweisen und fast immer vergrößerte Nukleoli zeigen. Das Chromatin ist meist feinkörnig. Die Differentialdiagnose umfasst endozervikales Adenokarzinom und großzelliges CIS. Im Falle eines Adenokarzinoms sind im Abstrich jedoch in den meisten Fällen glatte isolierte Zellen oder synzytiale Anhäufungen vorhanden, die Zellen und Zellkerne überlappen sich oft gegenseitig. Beim großzelligen CIS ist das Chromatin vergrößert und Nukleolen sind nicht

nachweisbar. Bei diagnostischen Unklarheiten sollte gelegentlich ein zweifelhafter Befund (Gruppe III) erhoben und der Abstrich kontrolliert werden [28].

1.7.5 Bestrahlung

Bestrahlungstherapien verursachen aufgrund ihrer direkten toxischen Wirkung degenerative und reaktive Zellveränderungen. Folgen einer solchen Radiatio sind Zellvergrößerung, Pleomorphismus mit bizarren Formen, Kern –und Zytoplasmavakuolisierung, Mehrkernigkeit und zweifarbiges Zytoplasma [28]. Kernvergrößerungen und Doppelkernigkeit sowie Zell-in-Zell-Phänomene können zur Verwechslung mit dysplastischen Zellen führen. In Zweifelsfällen sind solche Abstriche ebenfalls zweifelhaft (Gruppe III) einzustufen [59].

1.7.6 Ausstrichtechnik, Fixierung und Färbung

Um einen Abstrich adäquat beurteilen zu können, ist eine korrekte Entnahme und Ausstreichen auf dem Objektträger unabdingbar. Fehler beim Ausstreichen des Materials können Zellquetschungen und dadurch longitudinale Zell- und Kernausziehungen verursachen, die dysplastische Spindelzellen vortäuschen können. Hornzellen können gelegentlich retrograd von der Vulva in die Vagina verschleppt werden. Bei Fixier- und Färbefehlern entstehen Kernschwellung und Pseudoeosinophilie, ähnlich wie bei HPV-Infektionen oder einer leichten Dysplasie. Auch Zelltrocknung kann Zytoplasmaveränderungen verursachen, die an die indirekten HPV-Zeichen erinnern [59].

1.8 Effektivität der Zervixzytologie

Die Zervixzytologie verfügt einen sehr hohen positiven Vorhersagewert und damit über eine hohe Spezifität. Erwiesenermaßen können 99 % der positiven Abstriche durch eine histologische Untersuchung bestätigt werden. Entzündlich, degenerativ oder technisch bedingte Zellschädigungen können durch fehlerhafte Beurteilung allerdings gelegentlich zu falsch positiven zytologischen Befunden führen. Falsch negative histologische Befunde können umgekehrt eine Folge technischer Fehler bei der Operation oder Gewebeaufarbeitung sein. Die Sensitivität der Zervixzytologie ist recht gering bei 50-80 %, steigt jedoch auf 83-99 % an, sobald drei Abstriche nacheinander gemacht wurden [55].

2 Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv, das für die Erstellung der Statistik für diese Arbeit zur Verfügung gestellt wurde, stammt aus der Datenbank des zytologischen Labors Prof. Dr. Hans F. Nauth. Es setzt sich sowohl aus praxiseigenen Patientinnen als auch den eingesendeten Präparaten anderer Frauenärzte zusammen. In den Jahren 1993 bis 2013 wurden in diesem Labor 2.304.452 Fälle untersucht. Dabei ergaben sich 31.986 positive Befunde (1,4 %), die alle vom gleichen Untersucher (dem Laborleiter) erstellt worden waren. Diese Befunde waren Gegenstand der vorliegenden Erhebung.

2.2 Materialgewinnung und -bearbeitung

Die Gewinnung der Zellabstriche erfolgte entweder mithilfe eines Szalay-Spatels, eines Watteträgers, einer Cervix- oder einer Cytobrush. Unmittelbar nach der Entnahme wurde das Zellmaterial entweder mit einem Spray fixiert oder die kontaminierten Objektträger wurden in alkoholhaltige Küvetten gestellt. Bei der Szalay-Spatel-Entnahme wird dieser in den Zervikalkanal eingeführt, bis die Spatelschulter auf der Portio aufliegt. Nach etwa zweimaliger Rotation in einer Richtung wird er herausgezogen, von anhaftendem Schleim gesäubert und tangential gleichmäßig auf einem Objektträger ausgestrichen, wobei das Material von Schulter und Dorn des Spatels entsprechend des endo- und ektozervikalen Materials sich nicht miteinander vermischen sollte. Nach demselben Prinzip wird auch die Cervixbrush angewendet. Die Cytobrush funktioniert wie ein Pfeifenreiniger bei der rotierenden Einführung in die Zervix und führt nur endozervikales Material zutage. Das Ausrollen der Bürste auf dem Objektträger und sofortige Besprühen mit Zytospray vervollständigt die Probengewinnung. Nach zehnminütigem Trocknen ist der Abstrich versandfertig.

Die Entnahme mit einem Wattestäbchen erfordert zwei Schritte mit getrennten Trägern. Zunächst wird die gesamte Portiooberfläche ausgestrichen und längs auf der unteren Hälfte des Objektträgers einschichtig aufgetragen. Anschließend wird ein neues Wattestäbchen in den Zervixkanal eingeführt, im Uhrzeigersinn gedreht und entnommen um es auf der

oberen Hälfte des Objektträgers quer aufzutragen. Das ergibt ein sogenanntes Zweistufenpräparat [41]. Es ist zu erwähnen, dass der Großteil der Präparate bis zum Jahr 1995 mit dem Watteträger entnommen wurde, danach überwiegend mit dem Szalay-Spatel. Dies hatte einen nicht unerheblichen Einfluss auf die gewonnenen Ergebnisse. Im Labor erfolgte die Färbung der Präparate nach der von Papanicolaou angegebenen Methode mit Hilfe eines Färbeautomaten der Firma Medite. Die Eindeckung der Präparate wurde mit Hilfe eines Folieneindeckerautomaten der Firma Sakura durchgeführt.

2.3 Befundklassifikation

Die Befundung der Abstriche erfolgte in Anlehnung an die Münchner Nomenklatur II (Tab. 2). Diese ist seit Ende der 1980er-Jahre in Deutschland gültig und geht auf Papanicolaou zurück, der die erste numerische Klassifikation begründet hat. Dabei betonte er, zytomorphologische Normabweichungen nicht als beweisend für bösartige Prozesse zu interpretieren [46]. Es gibt für jede Einstufung bestimmte klinische Empfehlungen für das weitere Prozedere. Hierzu dienen unterschiedliche Befundkategorien, die nach den römischen Ziffern I bis V benannt sind und eine Aussage darüber treffen, ob der Verdacht auf eine Dysplasie oder ein Karzinom vorliegt [20]. Bei den Gruppen I und II ist eine zytologische Kontrolle nach Ablauf von einem Jahr ausreichend. Ein Abstrichergebnis der Gruppe III ist Anlass für eine kurzfristige zytologische Kontrolle, eventuell Kolposkopie, Entzündungsbehandlung und Probeexzision. Bei Gruppe IIID, welche die CIN I und II einschließt, besteht die Empfehlung zu einer zytologischen Kontrolle nach drei Monaten und einer Kolposkopie. Bei den Gruppen IVa, IVb und V werden kurzfristige zytologische Kontrolle, Kolposkopie und histologische Sicherung durch Konisation empfohlen [74]. Die histologischen Untersuchungen der vorliegenden Erhebung erfolgten an zahlreichen unterschiedlichen pathologischen Instituten des Landes.

Seit dem 01.01.2015 gilt die in der vorliegenden Erhebung noch nicht verwendete Münchner Nomenklatur III, die einige unwesentliche Änderungen gegenüber der vorangehenden Fassung vorsieht. Sie wurde zugunsten einer besseren statistischen Erfassbarkeit, internationaler Vergleichbarkeit und erleichterten Kommunikation zwischen Zytologen und Gynäkologen ins Leben gerufen. Sie beinhaltet zwecks höherer Spezifizierung und Aussagekraft des zytologischen Abstriches unter anderem Suffixe der Gruppen II, III, IV und V, die mit „-p“, „-e“ oder „-g“, die jeweils für Zellen plattenepithelialer, endometrialer oder glandulärer Herkunft stehen. Die Gruppe III-x wird vergeben, wenn ein

Adenokarzinom außerhalb des Uterus, beispielsweise ein Ovarialkarzinom oder ein anderes Malignom, nicht ausgeschlossen werden kann. Die Kategorien IID1 und IID2 entsprechen einer leichten bzw. mäßiggradigen Dysplasie. Die frühere Gruppe II wird in dieser Nomenklatur als Gruppe I gehandhabt, also als unauffällig. Die neue Stellung der Gruppe II kann nun zu Kontrollempfehlungen führen, da diese Befunde nicht mehr uneingeschränkt als unverdächtig gelten. Die neue Nomenklatur erweist sich aufgrund der möglichen Übersetzung ins Bethesda System als wegweisend für Wissenschaft und Forschung, da damit erstmalig alle Voraussetzungen für die Vergleichbarkeit von Daten und Studienergebnissen aus Deutschland mit jenen aus dem internationalen Raum erfüllt sind [20].

Als alternatives Klassifikationssystem verzichtet die Bethesda-Nomenklatur auf eine numerische Bezeichnung und besteht nur aus verbaler Dokumentation. Im Gegensatz zur Münchner Nomenklatur ordnet sie mäßige Dysplasien hochgradigen Präkanzerosen zu [58]. Statt der Münchner numerischen Gruppeneinteilung basiert dieses System auf der verbalen Beschreibung der jeweiligen Morphologie. Die Bezeichnung CIN I bis III wird hier durch LSIL oder HSIL ersetzt, wobei eine LSIL als kontrollbedürftig und eine HSIL (welche ein CIN II einschließt) als behandlungsbedürftig zu werten ist. Hinzu kommt, dass die Bethesda-Nomenklatur sowohl für die zytologische als auch für die histologische Befundung geeignet ist [44].

Tabelle 2: Münchner Nomenklatur II der zytologischen Befunde aus der Zervix uteri [45]

Zytologischer Befund	Pap-Gruppe
Kein technisch adäquates Zellmaterial, unbrauchbar	0
Unauffälliges normales Zellbild	I
Entzündliche degenerative, regenerative oder metaplastische Veränderungen, unreife Metaplasie, HPV-Zeichen ohne signifikante Kernveränderungen, Hyper- und Parakeratosezellen	II
Unklarer Befund, schwere entzündliche, degenerative oder drüsige Veränderungen, sichere Unterscheidung zwischen gut- und bösartig nicht möglich	III
Dyskaryotische Superfizial- und Intermediärzellen, Hinweis auf leichte oder mäßige Dysplasie	III D
Dyskaryosen in Zellen aus der tiefen Zellschicht, Hinweis auf schwere Dysplasie	IV a
Dyskaryosen der tiefen Schicht, beginnendes invasives Karzinom nicht auszuschließen	IV b
Polymorph-atypische Plattenepithelien, atypische Drüsenzellen oder sonstige Malignomzellen	V

2.4 Auswertung

Als Grundlage für die Ausarbeitung der statistischen Analyse stand ein Gesamtkollektiv von 2.304.452 zytologischen Befunden, teilweise mit histologischen Abklärungen im Zeitraum von 1993 bis 2013 zur Verfügung. In den Jahren 1993 bis 2007 waren die Jahresstatistiken noch manuell erstellt worden. In den darauffolgenden Jahren erfolgte die elektronische Auswertung mithilfe der Computersoftware von „Zytomaster“. In der vorliegenden Erhebung wurden sowohl die Verläufe der zytologischen Kontrolluntersuchen als auch gegebenenfalls die Befunde der histologischen Abklärungen erfasst und dargestellt, um deren Häufigkeit festzustellen und den Ergebnissen der zytologischen Abstriche gegenüberzustellen.

Es wurden dabei nur Befunde aus dem Zellmaterial der Zervix ausgewertet, andere Organe wie beispielsweise Vulva, Endometrium oder Mamma wurden nicht berücksichtigt. Die Befundverläufe eines Falles wurden jeweils über einen Zeitraum von zwei Jahren erfasst. Das bedeutet, es wurde pro Patientenfall im Zeitraum von zwei aufeinanderfolgenden Jahren nur ein zytologischer Befund gewertet, in der Regel der erste aufgetretene positive. Dafür wurde der höchste diagnostizierte Grad gewählt. Der letzte ausgewertete Abstrich im selben Zeitraum, gleich ob positiv oder negativ, wurde als Verlaufsergebnis des positiven Abstriches gewertet, von dem in diesem Zeitraum ausgegangen wurde. Bei positiven Abstrichen wird je nach Schweregrad die Abstrichentnahme vom einsendenden Gynäkologen nach Ablauf von ein bis drei Monaten wiederholt oder unmittelbar eine Histologie angefordert.

Wiederholt positive Abstriche wurden als *Befundpersistenz* gewertet. Zwei aufeinanderfolgende negative Abstriche nach einem positiven wurden als *Regression* des positiven Befundes gewertet. Wurde der wiederholte Abstrich einer höheren Befundgruppe zugeordnet, wird eine *Progression* des Befundes angenommen. Die elektronisch ausgewerteten Befunde der Jahre 2008-2013 mussten manuell überarbeitet werden, um die Befundverläufe überprüfen zu können. Erfolgte während eines Befundverlaufes eine histologische Abklärung, so wurde diese als Verlaufsergebnis gewertet und gegebenenfalls einem abweichenden zytologischen Befund vorgezogen. Bei negativer Histologie wurden die zytologischen Befunde als falsch positiv gewertet. Konnte ein Befund aufgrund ausbleibender Zusendung weiteren Materials bzw. Nichterscheinen der Patientin nicht weiter abgeklärt werden, so galt er als ungeklärt.

2.5 Statistische Analyse

Die epidemiologische retrospektive Analyse wurde anhand der vom Labor zur Verfügung gestellten Patientendaten manuell erstellt. Das überprüfte Patientenkollektiv umfasste 31.986 positive Fälle zwischen den Jahren 1993 bis 2013. Mithilfe der Software von „Zytomaster“ (einem zytologischen Datenerfassungsprogramm) konnten Patientendaten, Diagnosen, Befunde und Behandlungsverläufe dargestellt und abgerufen werden. Dadurch war es möglich, eine Verfälschung der Statistik durch das Vorkommen mehrfacher gleicher Befunde bei einer Patientin innerhalb eines Behandlungsverlaufes zu verhindern. Es musste auch entschieden werden, welcher Folgebefund unter mehreren Möglichkeiten für den zu bestimmenden Verlauf zu zählen ist.

Dabei wurde der jeweils höchste Dysplasiegrad berücksichtigt. Für jedes Jahr wurde die prozentuale Anzahl der positiven zytologischen und histologischen Befunde und deren Verteilung ermittelt und grafisch dargestellt. Außerdem wurden die einzelnen zytologischen Befundverläufe innerhalb jeweils zweier Jahre überprüft, wobei sich entweder Persistenz, Regression oder Progression ergab. Dies wurde ausschließlich auf die absolute Zahl zytologischer Befunde des jeweiligen Zeitraumes berechnet, ohne Einbeziehung histologischer Befunde. Beispielsweise wurde bei der Befundgruppe III entweder Persistenz, Regression zu Gruppe I/II oder Progression zu Gruppe IIID, IVa, IVb oder V erfasst. Für die Gruppen IIID und IVa wurden entsprechende Verläufe erstellt. Zytologische Verlaufskontrollen der Gruppen IVb und V wurden nicht vorgenommen, da hierbei in der Regel sofort eine histologische Abklärung erfolgte. Die zytologischen Befundgruppen III, IIID, IVa, IVb und V wurden den histologischen Befunden (negativ, CIN I, II, III, Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom) gegenübergestellt. Für die Jahre 2008 bis 2013 wurde außerdem der Mittelwert des Alters der erfassten Patientinnen erstellt. Aufgrund der Größe des Kollektivs und der ausreichenden Repräsentativität der Jahre 2008 bis 2013 für den gesamten Zeitraum wurde auf die Ermittlung des Durchschnittsalters der übrigen Jahre verzichtet. Der Mittelwert wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\bar{x}_{arithm} = \frac{1}{n} * \sum_{i=1}^n x_i \quad [25]$$

Dabei ist $\bar{x}_{arithm}$ das zu berechnende arithmetische Mittel, n die Fallzahl und x_i bezeichnet die einzelnen Altersangaben des betrachteten Kollektivs.

Die Standardabweichung wurde anhand folgender Gleichung ermittelt:

$$\sigma(x) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}} \quad [68]$$

Hierbei ist $\sigma(x)$ die jeweilige Standardabweichung, n die Fallzahl, x_i jede einzelne Altersangabe und $\bar{x}$ der Mittelwert der Altersangaben.

Da es sich hierbei um eine deskriptive und explorative Erhebung handelt, wurde auf statistisches Testen verzichtet.

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeit positiver zytologischer Befunde und Altersdarstellung

Im Gesamtkollektiv von 2.304.452 Fällen ergaben sich 31.986 positive Befunde (1,4 %), davon 5338 Fälle der Gruppe III (16,7 %), 18317-mal IIID (57,3 %), 4498-mal IVa (14,1 %), 82-mal IVb (0,3 %) und 361-mal V (1,1 %) (Abb 13). 3390 Fälle blieben ungeklärt (10,6 %) (Abb. 13).

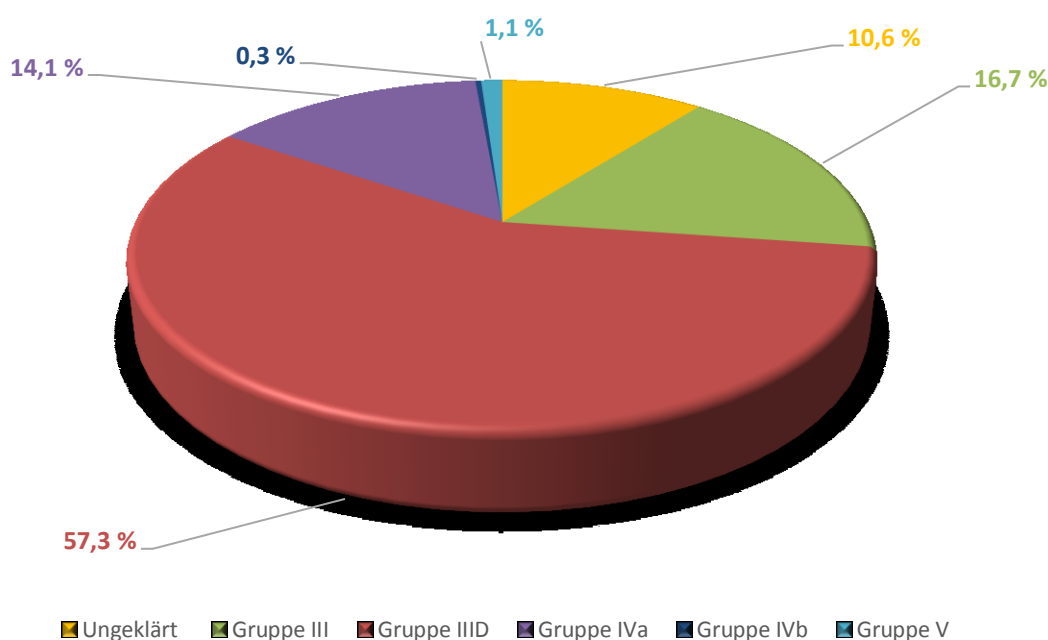


Abbildung 13: Summierte prozentuale Häufigkeit positiver zytologischer Befunde an der Zervix uteri aufgeteilt nach Befundgruppen (ansteigende Zahl entspricht höherem Dysplasiegrad) von Patientinnen aus dem zytologischen Labor und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=31986)

Der Mittelwert des Alters der Patientinnen mit Befunden der Gruppe III lag in den Jahren 2008 bis 2013 bei 42,9 Jahren, in Gruppe IIID bei 35,2 Jahren, in Gruppe IVa bei 36,0 Jahren und in Gruppe IVb/V bei 56,9 Jahren. Der Median wich nur geringfügig ab und war in Gruppe III 42 Jahre, in Gruppe IIID 33 Jahre, in Gruppe IVa 34 Jahre und in Gruppe IVb/V 54,5 Jahre. Die Standardabweichung betrug bei Gruppe III 15,6 Jahre, bei Gruppe IIID 11,7 Jahre, bei Gruppe IVa 9,5 Jahre und bei Gruppe IVb/V 15,9 Jahre. Trotz der genannten Streubreite um den Mittelwert herum ist erkennbar, dass die Gruppen IVb und V in deutlich höherem Alter festgestellt werden als die übrigen Gruppen. Der Altersdurchschnitt in der Gruppe III liegt jedoch auch etwa sechs Jahre über dem der Gruppen IIID und IVa (Abb. 14).

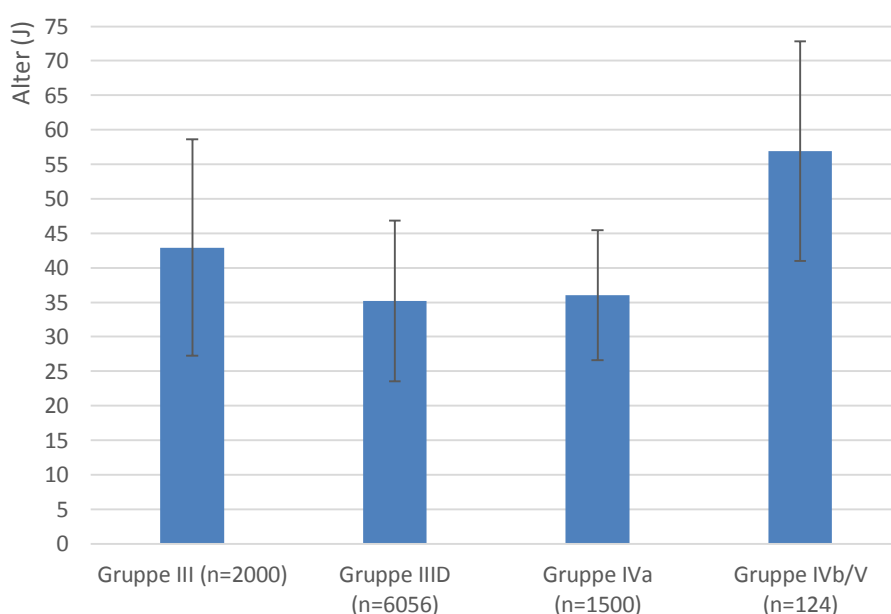


Abbildung 14: Durchschnittsalter mit Standardabweichung von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden an der Zervix uteri aufgeteilt nach Befundgruppen (ansteigende Zahl entspricht höherem Dysplasiegrad) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 2008-2013 (n=9680)

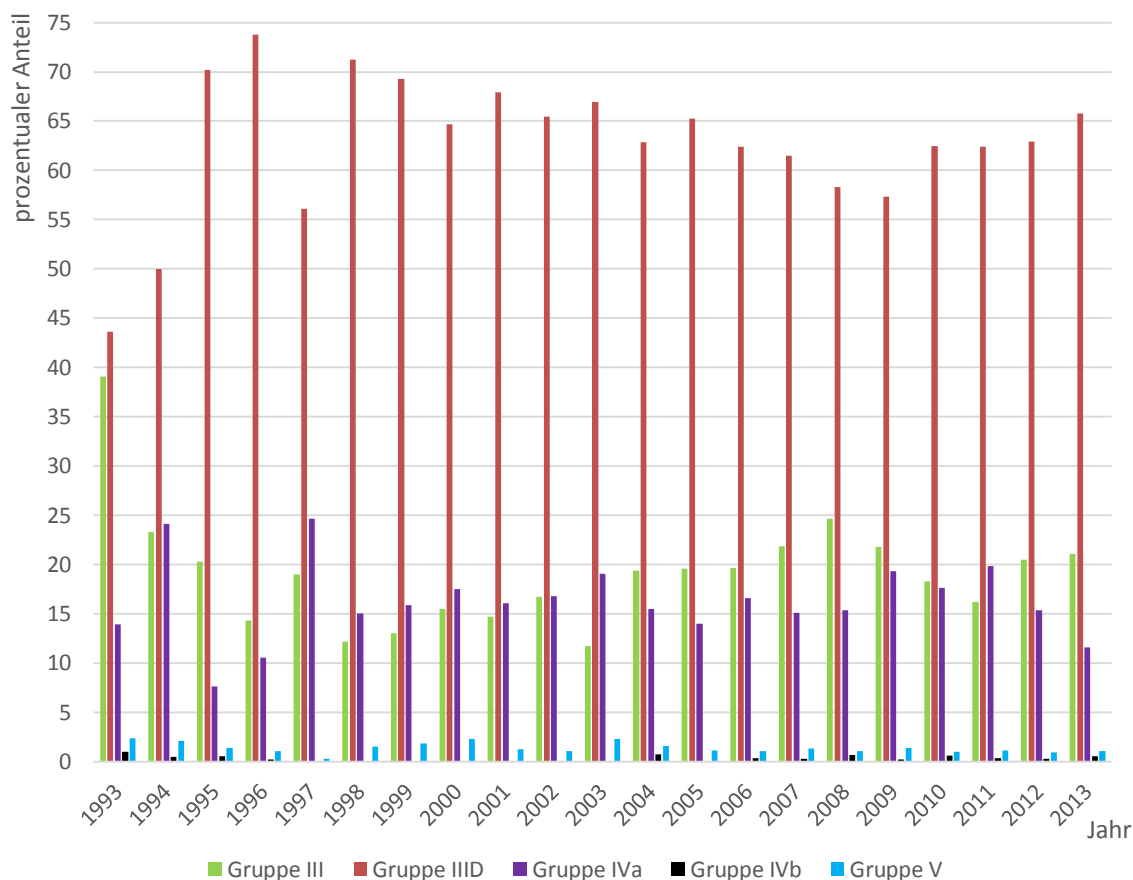


Abbildung 15: Aufgeteilte jährliche prozentuale Häufigkeit positiver zytologischer Befunde¹ an der Zervix uteri von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden aufgeteilt nach Befundgruppen (ansteigende Zahl entspricht höherem Dysplasiegrad) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=31986)

Die Verteilung der positiven Befunde auf die einzelnen Jahre zeigt Abb. 15. Dargestellt ist der jeweilige prozentuale Anteil der Befundkategorien III, IIID, IVa, IVb und V an allen zytologischen Untersuchungen pro Jahr von 1993 bis 2013. Obwohl die Gruppe III im ersten Jahr bei gut 40 % lag, war sie in den folgenden Jahren um ca. die Hälfte geringer. Während

¹ Die Prozentangaben entsprechen den jeweiligen Gruppenanteilen an der Gesamtzahl positiver Befunde in dem untersuchten Jahr. Auf eine Darstellung der ungeklärten Fälle wurde verzichtet (dies gilt auch für die Abb. 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31).

in den ersten beiden Untersuchungsjahren die IIID- Inzidenz noch bei ca. 40-50 % lag, betrug sie in den Folgejahren stets über 50-60 %. Die restlichen Gruppen weisen dagegen nur sehr geringe Streuungen auf. Die Gruppen IVb und V lagen 1997 besonders niedrig (< 1 %), sonst meist zusammen zwischen 2 und 3 %.

3.2 Befundverläufe zytologischer positiver Fälle

Von allen positiven Fällen des Gesamtkollektivs wurden 21.913 Abstriche wiederholt und zytologisch kontrolliert (68,5 %). Dabei handelt es sich um 4581 Fälle der Gruppe III (20,9%), 17127 Fälle der Gruppe IIID (78,2 %) und 205 Fälle der Gruppe IVa (0,9 %).

3.2.1 Gruppe III

3485 Abstriche der Gruppe III bildeten sich in Gruppe I/II zurück (Regressionsrate von 76,1 %) (Abb. 15). Persistenz lag in 169 Fällen vor (3,7 %), Progression in Gruppe III D erfolgte in 390 Fällen (8,5 %) und in 537 Fällen (11,7 %) zu Gruppe IV/V.

Die Verteilung der Befundverläufe der Gruppe III zeigt eine besonders starke Regressionsneigung in der zweiten Dekade (Abb. 17). Die niedrigste Regression bestand mit 45,0 % im Jahr 1994. Sie nahm jedoch beinahe jedes Jahr zu und fiel ab 2003 nicht mehr unter 70 % und ab 2008 nicht mehr unter 80 %. Im Jahr 2009 betrug die Regression sogar 87 %. Die Persistenz war am Anfang der Beobachtung am höchsten (17,4 % im Jahr 1994). Danach fiel sie von Jahr zu Jahr herab mit einem Tiefpunkt von nur einem persistierenden Fall 1999. Bis 2013 nahm die Persistenz auf 3,2 % zu. Eine Persistenz dieser Gruppe war also nur in den beiden ersten Jahren nennenswert. Die Progression zu Gruppe IIID war in allen Jahren sehr unterschiedlich, betrug jedoch in der Regel unter 20 %. Die Progression zu den Gruppen IV/V betrug 11,7 %. Zugunsten der Übersichtlichkeit wird die sehr gering ausgefallene Progression zu den Gruppen IVb und V mit der Gruppe IVa zusammengefasst. Es gab einen Gipfel in den Jahren 1995/96 mit 25,3 % und einen zweiten, etwas niedrigeren 2003 mit 22,8 %, während der Tiefpunkt im Jahr 2013 mit 2,5 % lag.

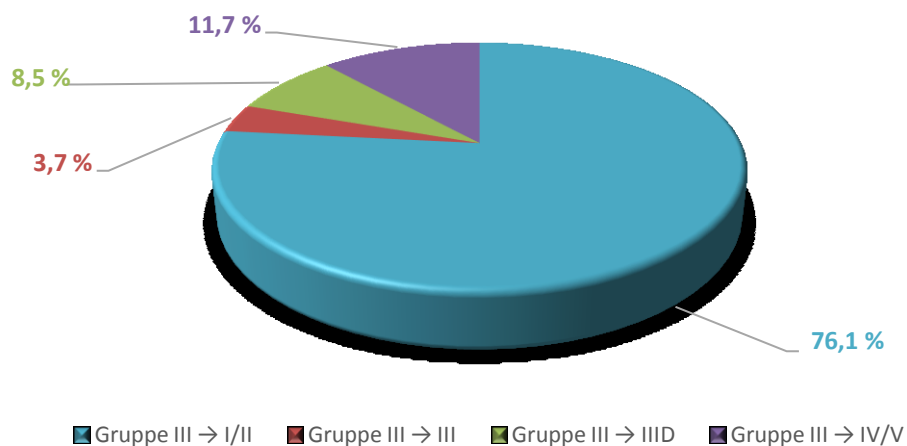


Abbildung 16: Summierte prozentuale 2-Jahres-Befundverläufe der Gruppe III² von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden an der Zervix uteri aufgeteilt nach Befundgruppen (ansteigende Zahl entspricht höherem Dysplasiegrad) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=4581). Der Verlauf zu niedrigeren Gruppen entspricht einer Regression, zur selben Gruppe einer Persistenz und zu höheren Gruppen einer Progression des Ausgangsbefundes.

² Auf eine Darstellung der ungeklärten Fälle wurde verzichtet (dies gilt auch für die Abb. 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30).

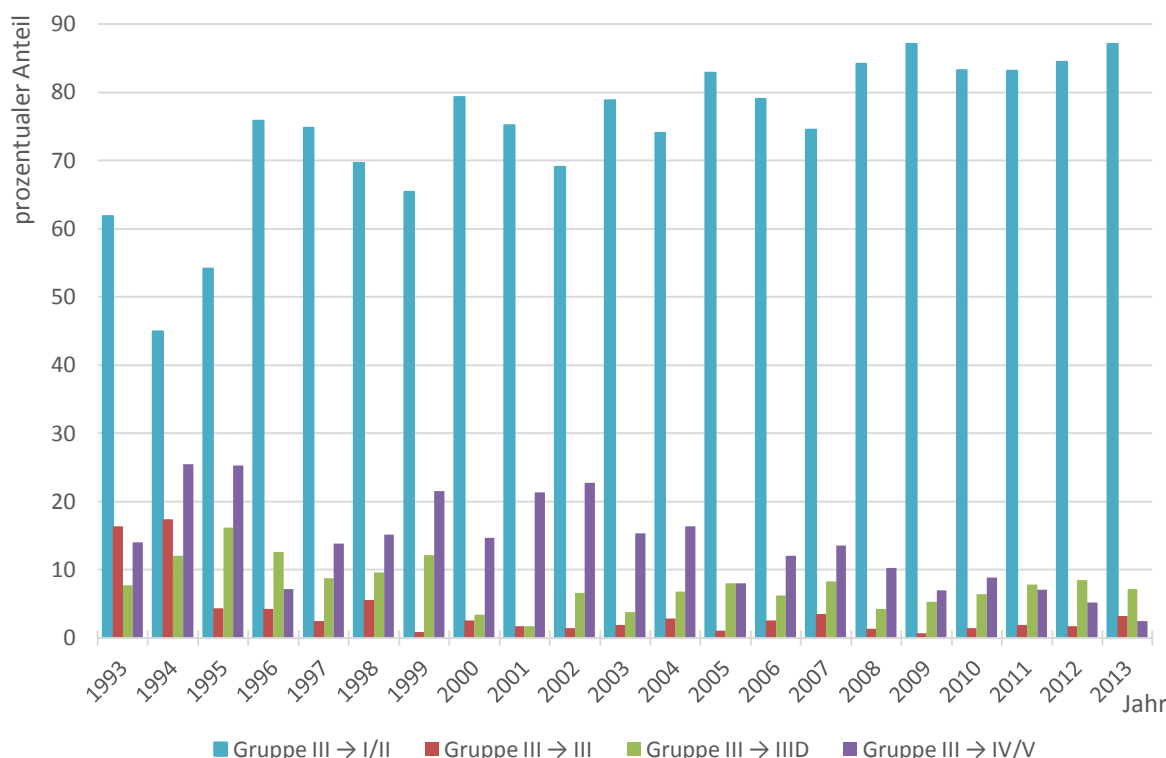


Abbildung 17: Aufgeteilte jährliche Ergebnisse prozentualer 2-Jahres-Befundverläufe 2-Jahres-Befundverläufe der Gruppe III von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden an der Zervix uteri aufgeteilt nach Befundgruppen (ansteigende Zahl entspricht höherem Dysplasiegrad) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=4581). Der Verlauf zu niedrigeren Gruppen entspricht einer Regression, zur selben Gruppe einer Persistenz und zu höheren Gruppen einer Progression des Ausgangsbefundes.

3.2.2 Gruppe IIID

In der Gruppe IIID betrug die Regressionsrate insgesamt 71,7 % (Abb. 17). Davon entfielen 12167 Fälle (71,0 %) auf die vollständige Rückbildung in Gruppe I/II und 117 Fälle (0,7 %) auf die Entwicklung zur Gruppe III, 3512 Fälle (20,5 %) persistierten und 1331 Fällen (7,8 %) zeigten eine Progression in Gruppe IV/V.

In den ersten drei untersuchten Jahren war die Regression deutlich geringer als in den Folgejahren, in denen sie stets zwischen 65 und 85 % lag (Abb. 19). Dementsprechend zeigte sich in diesen ersten drei Jahren eine deutlich stärkere Persistenz als danach, wo sie stets bei etwa 18 % lag. Persistenz war in den Anfangsjahren fluktuierend mit Anteilen

zwischen 27,3 % und 41,0 % nachzuweisen. Zwischen 1998 und 2011 schwankte sie im Bereich von 17,6 % und 19,7 % mit einem Tiefpunkt von 13,3 % im Jahr 2010. Im Jahr 1994 war die Progression in eine höhere Befundgruppe mit 24,0 % deutlich höher als in den übrigen Jahren, wo sie meist zwischen 6,0 und 11,2 % schwankte.

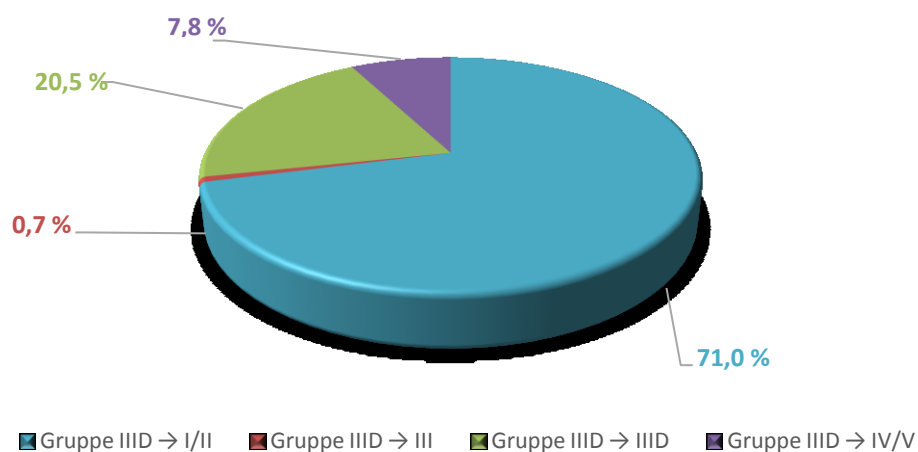


Abbildung 18: Summierte prozentuale 2-Jahres-Befundverläufe der Gruppe IIID von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden an der Zervix uteri aufgeteilt nach Befundgruppen (ansteigende Zahl entspricht höherem Dysplasiegrad) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=17127). Der Verlauf zu niedrigeren Gruppen entspricht einer Regression, zur selben Gruppe einer Persistenz und zu höheren Gruppen einer Progression des Ausgangsbefundes.



Abbildung 19: Aufgeteilte jährliche Ergebnisse prozentualer 2-Jahres-Befundverläufe der Gruppe IIID von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden an der Zervix uteri aufgeteilt nach Befundgruppen (ansteigende Zahl entspricht höherem Dysplasiegrad) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=17127). Der Verlauf zu niedrigeren Gruppen entspricht einer Regression, zur selben Gruppe einer Persistenz und zu höheren Gruppen einer Progression des Ausgangsbefundes.

3.2.3 Gruppe IVa

Innerhalb der Gruppe IVa zeigten insgesamt 173 Fälle (84,4 %) der zytologisch kontrollierten Fälle innerhalb des jeweils zweijährigen Beobachtungszeitraumes Regression (100 Fälle (48,8 %) in Gruppe I/II, 18 Fälle (8,8 %) in Gruppe III und 55 Fälle (26,8 %) in Gruppe IIID). Persistenz zeigten 31 Fälle (15,1 %). Nur in einem Fall (0,5 %) wurde Progression zu Gruppe V festgestellt (Abb. 20).

Eine Regression zur Gruppe I/II ist erst ab 1995 zu verzeichnen und schwankte stark zwischen 14,3 % und 80 % (Abb. 21). Besonders hoch war die Rückbildungstendenz des Untersuchungszeitraumes der zweiten Dekaden-Hälfte. In 8 Fällen (8 %) waren die

Patientinnen während der Regression schwanger. Regression zu den Gruppen III und IIID fand nicht in jedem Jahr statt, letztere jedoch deutlich häufiger mit Werten zwischen 18,2 % und 50 %. Hier lässt sich im Zeitverlauf keine Tendenz erkennen. Persistenz in Gruppe IVa schwankte zumeist zwischen 7,7 und 42,9 %, nur 2012 betrug sie 100 %. In diesem Jahr gab es keinerlei Regressionsfälle. Ein Fall zeigte Progression zu Gruppe V, blieb jedoch ohne bekannte histologische Abklärung.

In der Gruppe IVb und V kam es immer zu histologischen Abklärungen, sodass sich keine zytologischen Befundverläufe ergaben.

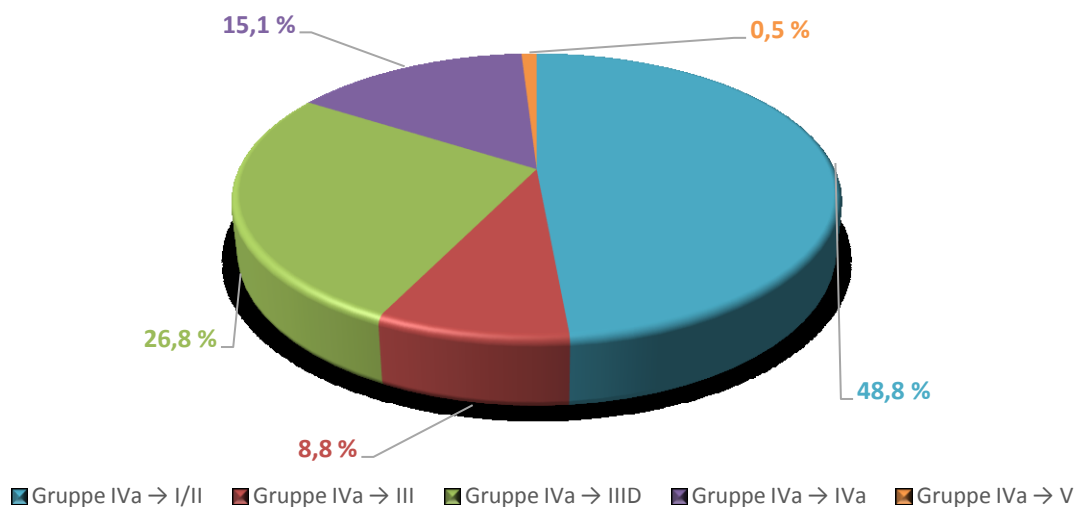


Abbildung 20: Summierte prozentuale 2-Jahres-Befundverläufe der Gruppe IVa von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden an der Zervix uteri aufgeteilt nach Befundgruppen (ansteigende Zahl entspricht höherem Dysplasiegrad) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=205). Der Verlauf zu niedrigeren Gruppen entspricht einer Regression, zur selben Gruppe einer Persistenz und zu höheren Gruppen einer Progression des Ausgangsbefundes.

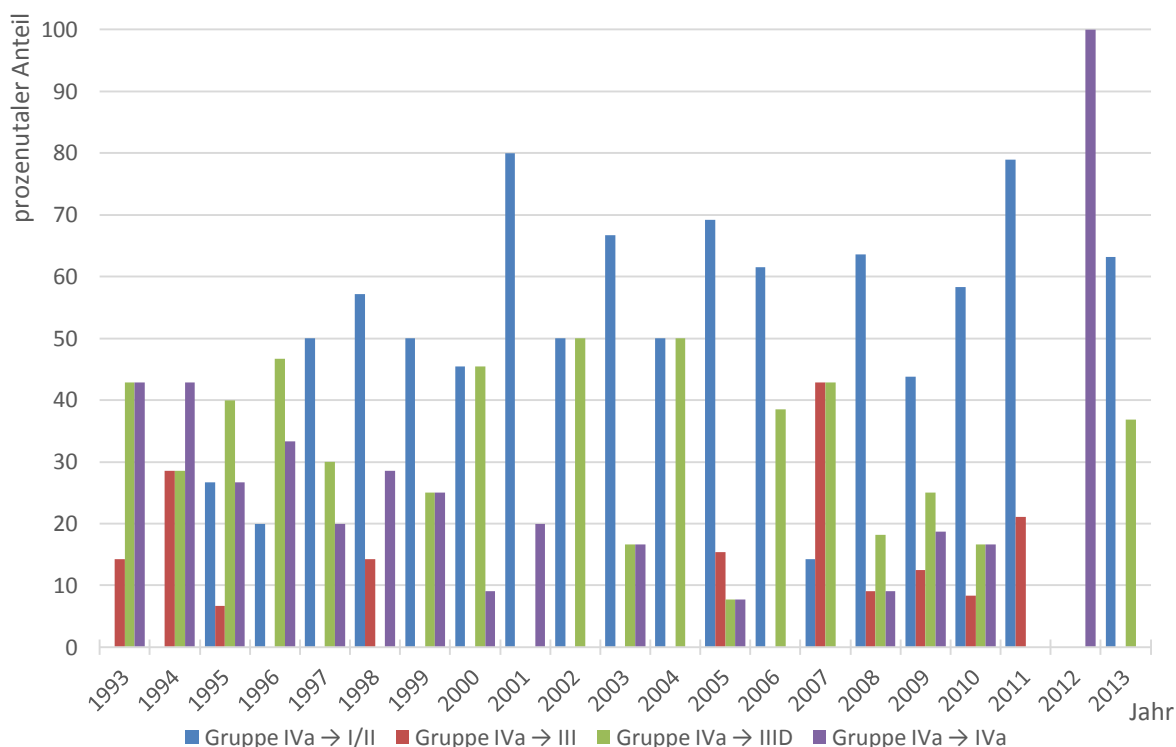


Abbildung 21: Aufgeteilte jährliche Ergebnisse prozentualer 2-Jahres-Befundverläufe der Gruppe IVa von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden an der Zervix uteri aufgeteilt nach Befundgruppen (ansteigende Zahl entspricht höherem Dysplasiegrad) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=205). Der Verlauf zu niedrigeren Gruppen entspricht einer Regression, zur selben Gruppe einer Persistenz und zu höheren Gruppen einer Progression des Ausgangsbefundes.

3.3 Anzahl und Verteilung der Fälle mit histologischer Abklärung

Insgesamt wurden 6695 Fälle (20,9 %) histologisch abgeklärt, davon in 757 Fällen (11,3 %) der Gruppe III, in 1190 Fällen (17,7 %) der Gruppe IIID, in 4293 Fällen (64,1 %) der Gruppe IVa und in 443 Fällen (1,4 %) der Gruppen IVb und V.

3.3.1 Gruppe III

Eine histologische Abklärung in Gruppe III erfolgte in 757 Fällen (14,1 %). Ein negativer Befund ergab sich in 398 Fällen (52,6 %), eine CIN I in 44 Fällen (5,8 %), eine CIN II in 26

Fällen (3,4 %), eine CIN III in 112 Fällen (14,8 %), ein Plattenepithelkarzinom in 41 Fällen (5,4 %) und ein Adenokarzinom in 136 Fällen (18,0 %) festgestellt (Abb. 22).

Abbildung 23 stellt die Jahresverteilung der histologischen Ergebnisse der Gruppe III dar. Die Befunde sind überwiegend negativ ausgefallen. Anfänglich waren es 45,5 %, worauf ein Anstieg auf 73,2 % im Jahr 1998 und nach diesem Gipfel ein zunehmender Abfall folgte. 2013 waren es noch lediglich 26,3 %. Die Kategorien CIN I und CIN II wurden jeweils maximal zu 25,0 % bzw. zu 36,0 % ohne erkennbare Tendenz festgestellt. Eine CIN III wurde 2006 zu einem Höchstwert von 35,3 % festgestellt. Seit 2006 sanken die Werte sukzessive ab. Plattenepithelkarzinome wurden maximal zu 18,2 % im Jahr 2004 festgestellt, wurden danach kaum noch gefunden, jedoch im Jahr 2013 wieder zu 10,5 %. Adenokarzinome sind zwischen 1994 und 2003 aufsteigend von 14,5 % auf 30,0 % nachgewiesen worden. Danach sind die Werte insgesamt stark abgesunken, wobei zwischen 2010 und 2012 keine Adenokarzinome befundet wurden, 2013 jedoch wieder 26,3 %.

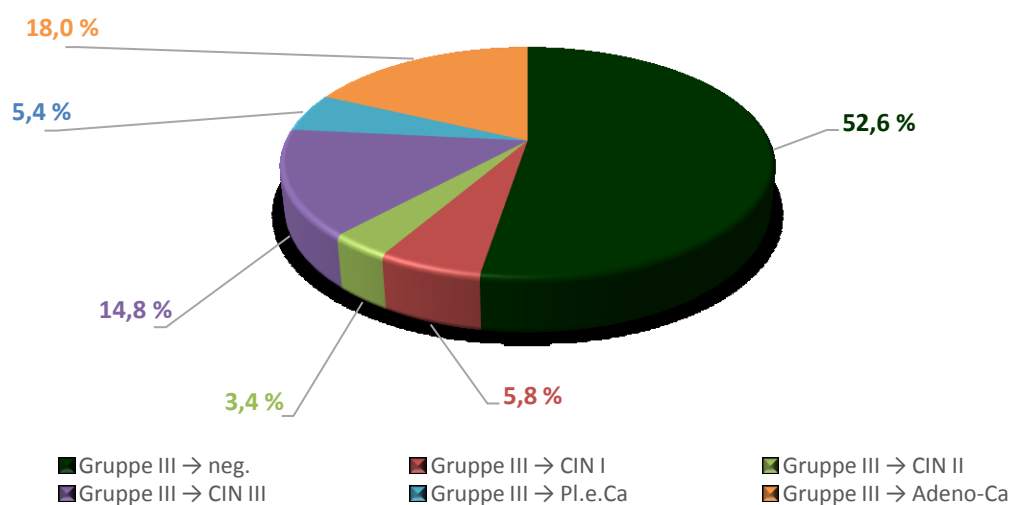


Abbildung 22: Histologisch abgeklärte Fälle der Befundgruppe III von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden an der Zervix uteri aufgeteilt nach histologischen Befundergebnissen (neg. = negativ, CIN I/II/III = Zervikale leichtgradige/mittelgradige/höhergradige intraepitheliale Läsion, Pl.e.Ca. = Plattenepithelkarzinom, Adeno-Ca= Adenokarzinom) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=757)

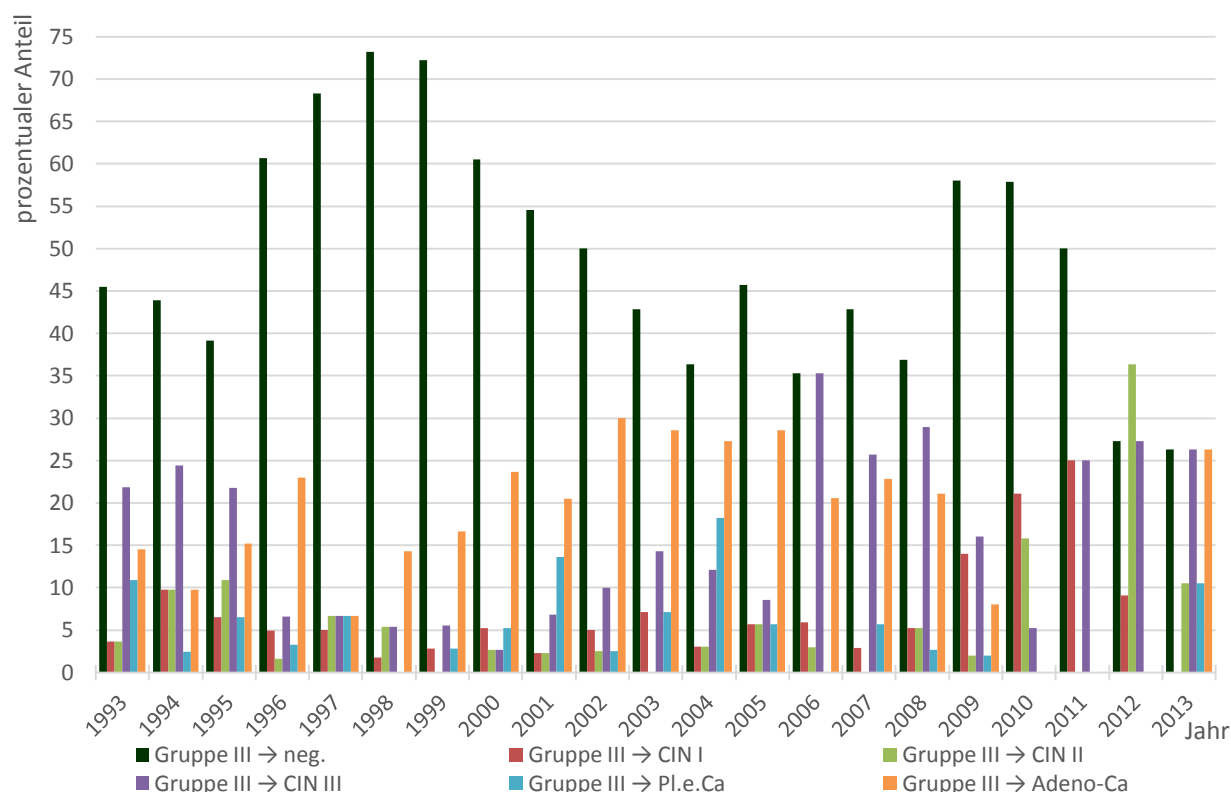


Abbildung 23: Jahresverteilung der histologisch abgeklärten Fälle der Befundgruppe III von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden an der Zervix uteri aufgeteilt nach histologischen Befundergebnissen (neg. = negativ, CIN I/II/III = Zervikale leichtgradige/mittelgradige/höhergradige intraepitheliale Läsion, Pl.e.Ca. = Plattenepithelkarzinom, Adeno-Ca= Adenokarzinom) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=757)

3.3.2 Gruppe IIID

Eine histologische Abklärung in Gruppe IIID wurde bei 1190 Fällen (6,5 %) durchgeführt, in 148 Fällen (12,4 %) ergab sich ein negativer Befund, in 406 Fällen (34,1 %) eine CIN I, in 368 Fällen (30,9 %) eine CIN II, in 256 Fällen (21,5 %) eine CIN III, in 7 Fällen (0,6 %) ein Plattenepithelkarzinom und in 5 Fällen (0,4 %) ein Adenokarzinom (Abb. 24).

Negative histologische Resultate stellten einen mittelgroßen und im Verlauf stark schwankenden Anteil dar (Abb. 25). Das Maximum belief sich hierbei 2005 auf 22,0 %. Die höchsten Anteile stellten alternierend CIN I und II dar. Die Maxima fanden sich für CIN I im

Jahr 2001 mit 53,3 % und für CIN II 43,9 %. Auch die CIN III-Befunde zeigten starke Fluktuationen im Verlauf, mit Höchstwerten von 2,8 % in den Jahren 1993 und 2007. Plattenepithel- und Adenokarzinome wurden sehr selten diagnostiziert.

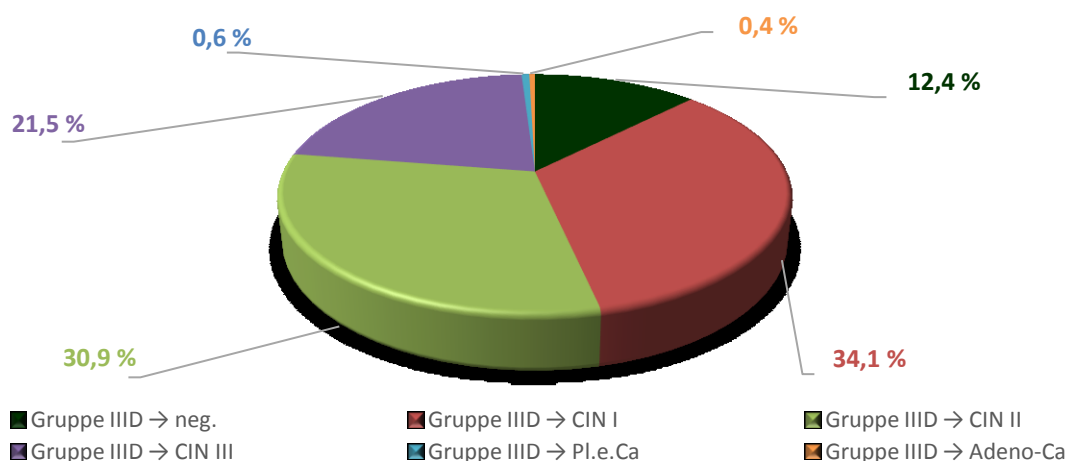


Abbildung 24: Histologisch abgeklärte Fälle der Befundgruppe IIID von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden an der Zervix uteri aufgeteilt nach histologischen Befundergebnissen (neg. = negativ, CIN I/II/III = Zervikale leichtgradige/mittelgradige/höhergradige intraepitheliale Läsion, Pl.e.Ca. = Plattenepithelkarzinom, Adeno-Ca= Adenokarzinom) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=1190)

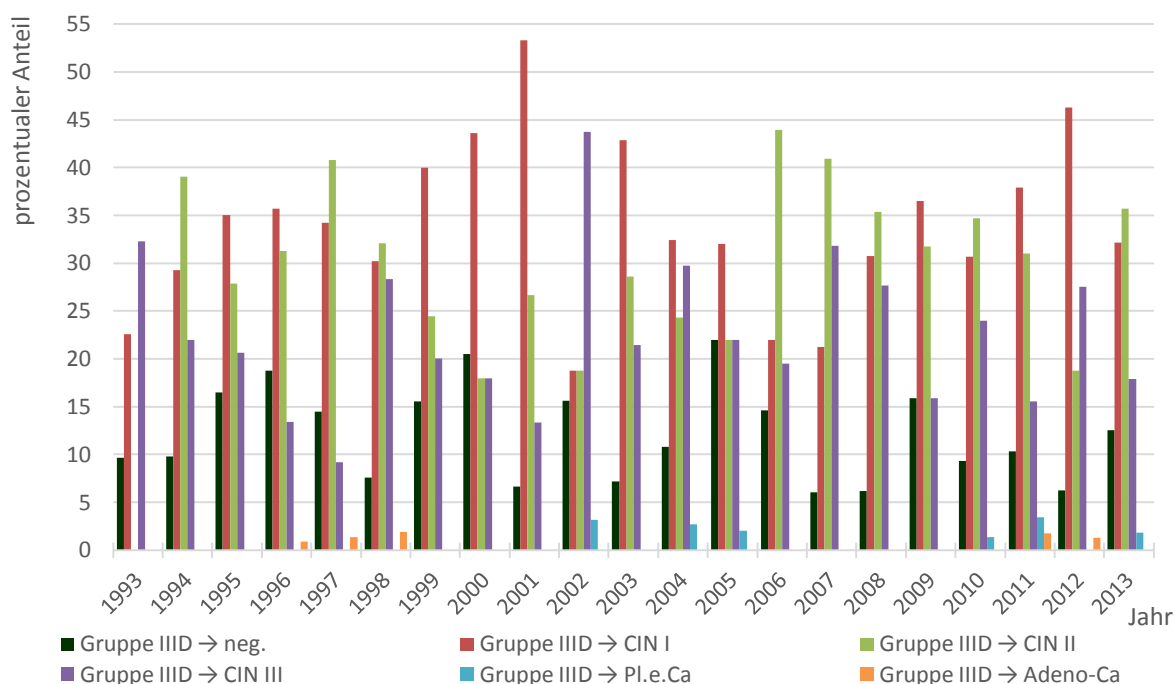


Abbildung 25: Jahresverteilung der histologisch abgeklärten Fälle der Befundgruppe IID von Patientinnen mit positiven zytologischen Befundenaufgeteilt nach histologischen Befundergebnissen (neg. = negativ, CIN I/II/III = Zervikale leichtgradige/mittelgradige/höhergradige intraepitheliale Läsion, Pl.e.Ca. = Plattenepithelkarzinom, Adeno-Ca= Adenokarzinom) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=1190)

3.3.3 Gruppe IVa

Histologische Abklärung in Gruppe IVa erfolgte in 4293 Fällen (95,4 %). Dabei fand sich in 123 Fällen (2,9 %) ein negativer Befund, in 200 Fällen (4,7 %) eine CIN I, in 575 Fällen (13,4 %) eine CIN II, in 3257 Fällen (75,9 %) eine CIN III, in 103 Fällen (2,4 %) ein Plattenepithelkarzinom und in 35 Fällen (0,8 %) ein Adenokarzinom (Abb. 26). Die Karzinomfälle waren in 32 % Mikrokarzinome, in 58 % Frühfälle und in 10 % Spätfälle. Sie betrafen alle Befunde, in denen nicht zytologisch nur kontrolliert worden war. In 45 % der Karzinomfälle gab es keinen zytologischen Vorbefund. In 15 % ging der histologischen Abklärung ein Befund der Gruppe II, in 18 % ein Befund der Gruppe III, in 14 % ein Befund der Gruppe IID und in 8 % ein Befund IVa voraus.

Bei Gruppe IVa ließen sich in der Jahresverteilung relativ geringe Anteile an negativen Befunden und CIN I ohne erkennbare Gipfel nachweisen (Abb. 27). CIN II war im Vergleich dazu stärker und gleichmäßiger vertreten mit einem Maximum von 16,1 % im Jahr 2003. Den größten Anteil nahmen erwartungsgemäß CIN III-Befunde mit Werten zwischen 43,6 % (1995) und 79,6 % (2002) ein. Plattenepithel- und Adenokarzinome wurden selten festgestellt und kamen maximal auf 6,8 % (1995) bzw. 5,3 % (1997).

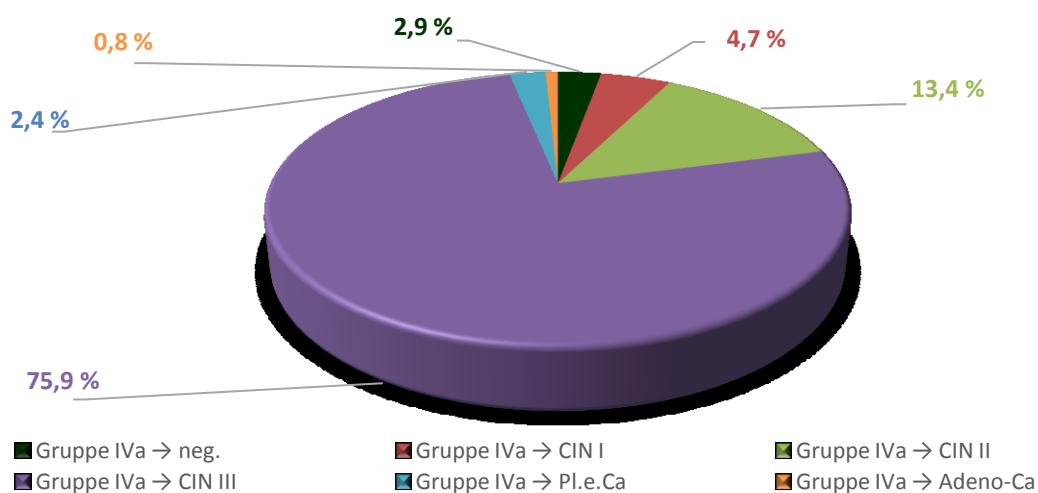


Abbildung 26: Histologisch abgeklärte Fälle der Gruppe IVa von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden aufgeteilt nach histologischen Befundergebnissen (neg. = negativ, CIN I/II/III = Zervikale leichtgradige/mittelgradige/höhergradige intraepitheliale Läsion, Pl.e.Ca. = Plattenepithelkarzinom, Adeno-Ca= Adenokarzinom) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=4293)

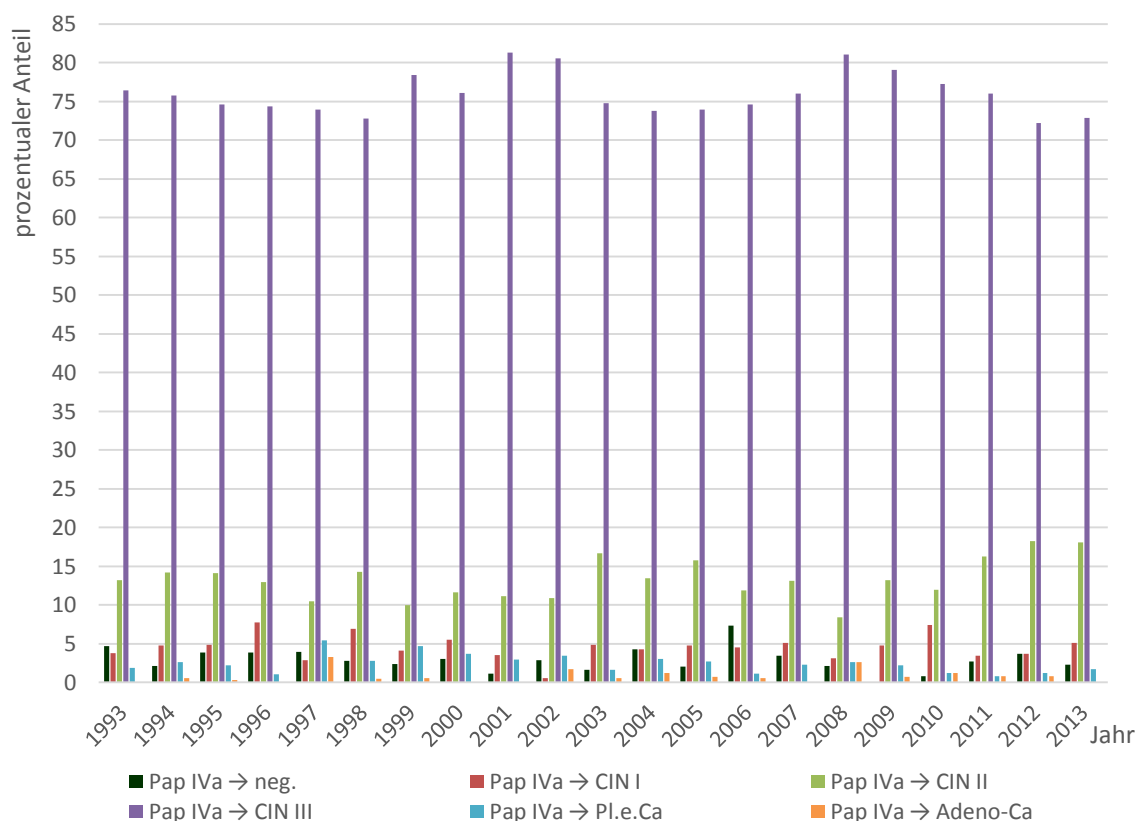


Abbildung 27: Jahresverteilung der histologisch abgeklärten Fälle der Gruppe IVa von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden aufgeteilt nach histologischen Befundergebnissen (neg. = negativ, CIN I/II/III = Zervikale leichtgradige/mittelgradige/höhergradige intraepitheliale Läsion, Pl.e.Ca. = Plattenepithelkarzinom, Adeno-Ca= Adenokarzinom) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=4293)

3.3.4 Gruppe IVb und V

Histologische Abklärung der Gruppe IVb und V erfolgte in allen 443 Fällen (1,4 %). Gruppe IVb wurde im untersuchten Kollektiv sehr selten vergeben. Daher wurden die Gruppen IVb und V zusammengerechnet. Die histologischen Untersuchungen der Gruppen IVb und V zeigten in 17 Fällen (3,8 %) einen negativen Befund, in 7 Fällen (1,6 %) eine CIN I, in 6 Fällen (1,4 %) eine CIN II, in 94 Fällen (21,2 %) eine CIN III, in 178 Fällen (40,2 %) ein Plattenepithelkarzinom und in 141 Fällen (31,8 %) ein Adenokarzinom (Abb. 28).

Negative Befunde sind vermehrt in der Mitte der Erhebung zu verzeichnen mit 14 % im Jahr 2001 und zwischendurch sehr wenig bis gar nicht. Die Befunde von CIN I sowie CIN II

erreichten kaum nennenswerte Anteile. Eine CIN III wurde zu Anfang und zum Ende hin recht häufig festgestellt, mit jeweils 35 % bzw. 32 %, dazwischen eher selten. Auffallend ist der stark schwankende Verlauf des Anteils der Adenokarzinome. In den ersten drei Jahren gab es maximal 23 %, in den folgenden Jahren jedoch mehr als 65 %. In der Mitte und zum Ende der Erhebung ist die Anzahl wieder geringer bei 27 %. Einen weniger schwankenden Verlauf zeigen die Befunde der Plattenepithelkarzinome mit Werten zwischen 63 % (2007) und 34 % (2013) (Abb. 29).

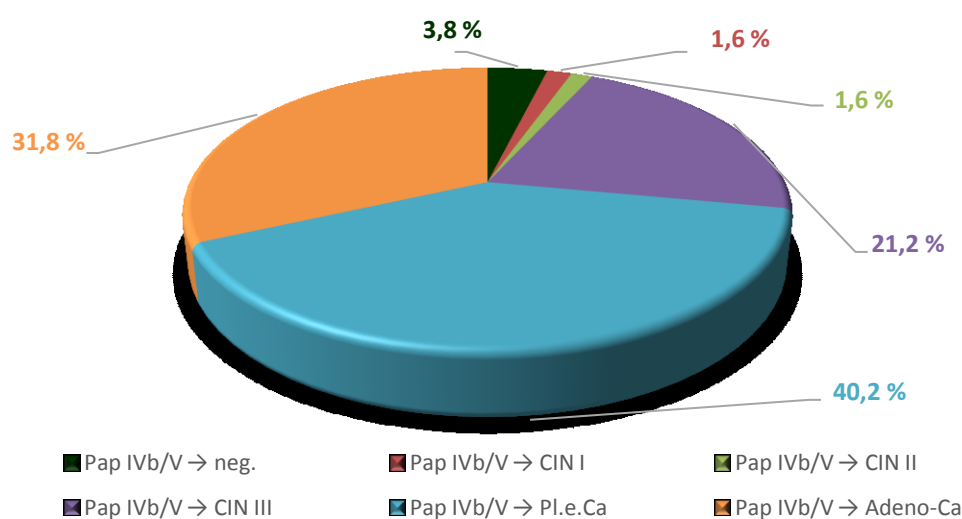


Abbildung 28: Histologisch abgeklärte Fälle der Gruppen IVb und V von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden aufgeteilt nach histologischen Befundergebnissen (neg. = negativ, CIN I/II/III = Zervikale leichtgradige/mittelgradige/höhergradige intraepitheliale Läsion, Pl.e.Ca. = Plattenepithelkarzinom, Adeno-Ca= Adenokarzinom) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=443)

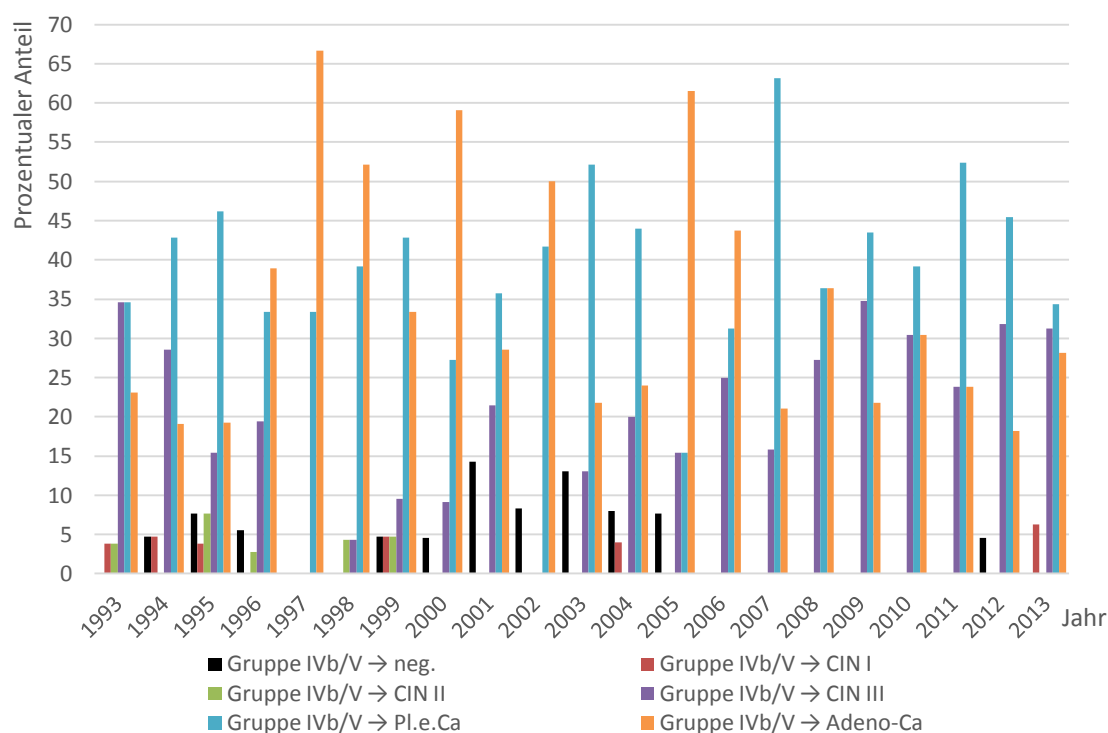


Abbildung 29: Jahresverteilung der histologisch abgeklärten Fälle der Gruppen IVb und V von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden aufgeteilt nach histologischen Befundergebnissen (neg. = negativ, CIN I/II/III = Zervikale leichtgradige/mittelgradige/höhergradige intraepitheliale Läsion, Pl.e.Ca. = Plattenepithelkarzinom, Adeno-Ca= Adenokarzinom) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=443)

Das mittlere Alter der Patientinnen mit Befunden einer CIN I lag im Zeitraum von 2008 bis 2013 bei 38,5 Jahren, einer CIN II bei 35,2 Jahren, einer CIN III bei 35,9 Jahren, eines Plattenepithelkarzinoms bei 53,7 Jahren und eines Adenokarzinoms bei 61,6 Jahren. Der Median unterschied sich nur minimal vom Mittelwert mit Werten von 38 Jahren bei CIN I, 33 Jahren bei CIN II, 34 Jahren bei CIN III, 50,5 Jahren bei Plattenepithelkarzinomen und 61,5 Jahren bei Adenokarzinomen. Die Standardabweichung belief sich bei Befunden eines CIN I auf 10,7 Jahre, eines CIN II auf 9,9 Jahre, eines CIN III auf 9,5 Jahre, eines Plattenepithelkarzinoms auf 15,2 Jahre und eines Adenokarzinoms auf 15,5 Jahre.

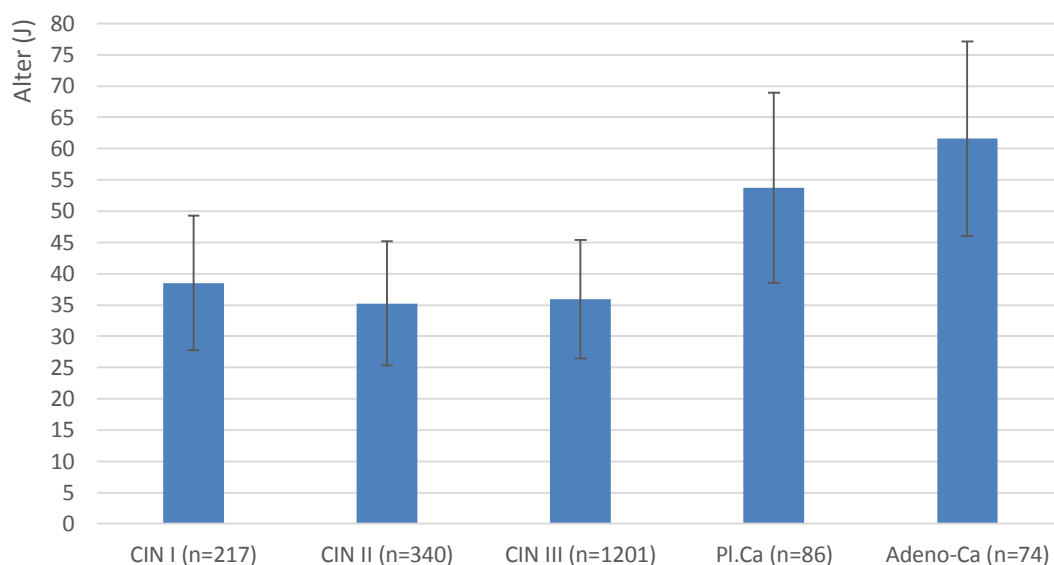


Abbildung 30: Durchschnittsalter mit Standardabweichung von Patientinnen mit positiven histologischen Befunden an der Zervix uteri aufgeteilt nach histologischen Befundgruppen (CIN I/II/III = Zervikale leichtgradige/mittelgradige/höhergradige intraepitheliale Läsion, Pl.Ca. = Plattenepithelkarzinom, Adeno-Ca= Adenokarzinom) aus dem Patientenkollektiv des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 2008 – 2013 (n=1918)

3.4 Persistenz positiver zytologischer Befunde nach erfolgter Konisation

Von 6695 Patientinnen, bei denen im Laufe des untersuchten Zeitraums eine Konisation durchgeführt wurde, erhielten 462 in der folgenden Krebsvorsorgeuntersuchung erneut ein positives Abstrichergebnis. Dies entspricht einem Anteil von 6,9 %. Davon waren es in 63 Fällen ein Befund der Gruppe III (13,6 %), in 338 Fällen einer der Gruppe IIID (73,2 %), in 54 einer der Gruppe IVa (11,7 %) und in 7 Fällen ein Befund der Gruppe V (1,5 %) (Abb. 31).

In 421 Fällen (91,1 %) waren die Absetzungsränder des Konisates frei. In diesen Fällen wurde mit zytologischen Kontrollen weiterverfahren. In 41 Fällen (8,9 %) war die Läsion im Präparat nach Konisation randbildend. Positive zytologische Abstriche nach Konisation

traten also rund zehnmal häufiger bei freien Schnitträndern auf als bei randbildenden Läsionen.

Bei randbildenden Schnitträndern ergaben sich 3,6 % Befunde der Gruppe III, in 17,9 % der Gruppe IIID, in 73,3 % der Gruppe IVa und in 5,2 % der Gruppe IVb/V. In diesen Fällen erfolgte 18-mal (3,9 %) eine Rekonisation, 15 mal (3,30 %) eine Hysterektomie, zweimal (0,4 %) eine Laservaporisation und einmal (0,2 %) eine Strahlentherapie. In fünf Fällen (1,1 %) wurde in Folge eine Probeexzision durchgeführt.

Histologisch ergab sich in 5,4 % ein negatives Ergebnis, in 12,0 % CIN I, in 20,2 % CIN II, in 60,8 % CIN III, in 1,2 % ein Plattenepithelkarzinom und in 0,4 % ein Adenokarzinom (Abb. 32).

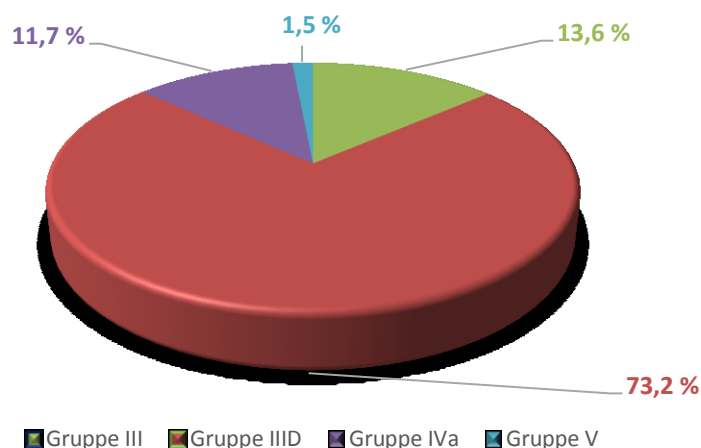


Abbildung 31: Häufigkeit erneuter positiver zytologischer Befunde nach Konisation einer dysplastischen Läsion der Zervix uteri aufgeteilt nach Befundgruppen (ansteigende Zahl entspricht höherem Dysplasiegrad) bei Patientinnen des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=462)

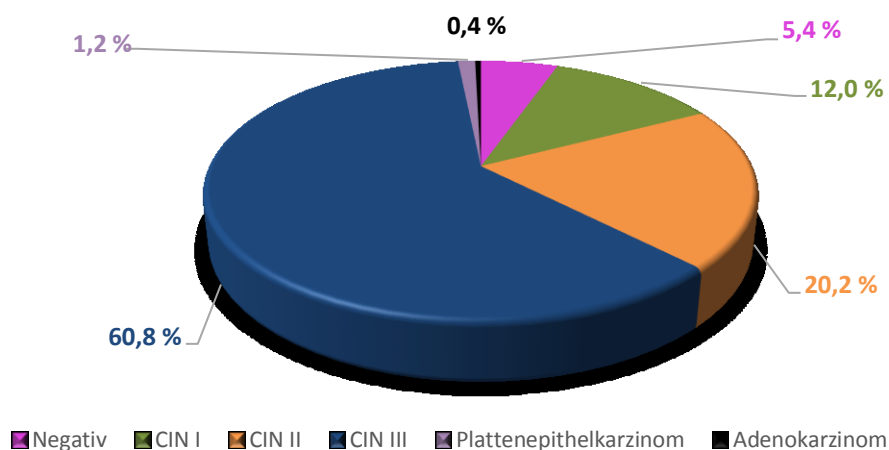


Abbildung 32: Häufigkeit histologischer Befunde abgeklärter Fälle bei randbildenden Läsionen nach Konisation einer dysplastischen Läsion der Zervix uteri aufgeteilt nach histologischen Befundgruppen (CIN I/II/III = Zervikale leichtgradige/mittelgradige/höhergradige intraepitheliale Läsion) bei Patientinnen des zytologischen Labors und der gynäkologischen Praxis Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=38)

4 Diskussion

Das dieser Erhebung zugrundeliegende Material wurde einer gut dokumentierten Datenbank eines zytologischen Großlabors entnommen, welche sämtliche zyto- und histologischen Befunde des Untersuchungszeitraumes von 1993 bis 2013 erfasst. Die eingesendeten Präparate stammten sowohl von niedergelassenen Allgemein- und gynäkologischen Fachärzten als auch von einigen Krankenhäusern, teilweise mit sog. Dysplasiesprechstunden. Die Präparate wurden überwiegend aus der umliegenden geografischen Region, teilweise jedoch aus ganz Deutschland zugeschickt. Die histologischen Untersuchungen wurden in unterschiedlichen externen pathologischen Instituten durchgeführt, insofern kann das Fallmaterial als annähernd repräsentativ angesehen werden.

Während in den ersten 14 Jahren jeweils noch eine manuelle Jahresstatistik erstellt wurde, erfolgte in den letzten 6 Jahren eine elektronische Auswertung.

Da alle vorliegenden Befunde aus dem gleichen Labor stammen und von demselben Untersucher (dem Laborleiter) beurteilt wurden, könnte möglicherweise eine eingeschränkte Objektivität in der Befundung bemängelt werden, mag der Untersucher auch über eine jahrzehntelange morphologische Erfahrung und Kompetenz verfügen. Die intraindividuelle Urteilsübereinstimmung (sog. intraobserver agreement) wird in der Literatur mit zumeist hohen Werten von 85,7 % [37] bzw. $K=0,4-1,0$ [30], was einer Bandbreite von mittelgradig bis hervorragend entspricht, angegeben. Es ist also anzunehmen, dass es in der Beurteilung keine signifikanten Schwankungen gegeben hat.

Das Hinzuziehen weiterer Untersucher hätte jedoch in der vorliegenden Arbeit abgesehen von dem erheblichen Mehraufwand zu einer enormen Streubreite und Verzerrung der Ergebnisse geführt, wenn auch die abweichende Beurteilung unter verschiedenen Untersuchern desselben Materials in der Literatur mit bis zu 4 % bzw. die Übereinstimmung (sog. interobserver reliability) mit Werten von 78 - 96 % angegeben wird [27][70]. Eine zuverlässigere Validität erscheint gerade bei Verlaufskontrollen gegeben, wenn die Kontrollabstriche vom gleichen Untersucher und unter gleichen Bedingungen beurteilt werden, da Regression, Persistenz oder Progression dabei verlässlicher dokumentiert werden können.

Die in dieser Erhebung ermittelte Häufigkeit positiver zytologischer Befunde (Gruppe III bis V) liegt über den gesamten 20-jährigen Untersuchungszeitraum bei 1,4 % und entspricht daher den von der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg (1,39 % (2010), 1,38 % (2011), 1,37 % (2012), 1,43 % (2013)) [40] sowie der von US-Amerikanischen Institutionen (1,1 %) [67] angegebenen Zahlen, liegt jedoch etwas niedriger als die der der Bundes-KV (1,58 %) [39] und von anderen europäischen Ländern (6,0 % (England) [26]).

Bezüglich der summierten Häufigkeitsverteilung der positiven Befunde ergeben sich vergleichsweise folgende Daten, wenn diese auf 100 % angesetzt werden: Gruppe III 16,7 % Eigene, 16,9 % Bundes-KV; Gruppe IIID 57,3 % Eigene, 71,3 % Bundes-KV; Gruppe IVa 14,1 % Eigene; Gruppe IVb,V 1,4 % Eigene, Gruppe IVa/b Bundes-KV 10,5 %; Gruppe V 1,0 % Bundes-KV [39].

Die aufgeteilte Häufigkeit der verschiedenen positiven Befundgruppen zeigte in dem dargestellten 20-Jahreszeitraum eine geringe Streubreite. In den ersten beiden Jahren war allerdings die Rate der IIID-Befunde um ca. 20% geringer als in den Folgejahren, zugunsten der Befundgruppe III, die entsprechend häufiger waren. Dies könnte möglicherweise auf eine noch zu Anfang der Erhebung bestehende zurückhaltende Vorsicht des Untersuchers zurückzuführen sein.

Die Dokumentation zytologischer Befundverläufe zwingt bei den in der Regel häufigen Kontrollintervallen zu einem einheitlichen Bewertungsmaßstab. Wegen der eingeschränkten Sensitivität der zytologischen Treffsicherheit erschien es angebracht, in der Folge eines positiven Befundes mindestens zwei Nachkontrollen zu fordern, bevor der Fall als regressiv, persistent oder progressiv gewertet wurde. Dabei ergaben sich gelegentlich Probleme um die Zeit eines Jahreswechsels, weil entschieden werden musste, welchem Jahr der Fall zuzuordnen war.

Die Regressionsrate der Gruppe III von insgesamt 76,1 % aller zytologischen Befunde entspricht bei entsprechender Umrechnung der in der Literatur angegebenen Größe (78,4 %)[74]. In der Zeit der Umstellung der Abstrichtechnik seitens der Einsender vom früher üblichen Watteträger auf den effektiveren Spatel in den Jahren 1994/95 ist in dieser Gruppe eine deutlich stärkere Progression zu höheren Befundgruppen und entsprechend niedrigere Regression zu negativen Befunden zu beobachten. Dies ist vermutlich mit einer in dieser Zeit noch vermehrten Unsicherheit in der Befundung zurückzuführen.

Die summierte Regressionsrate der Gruppe IIID von knapp 71,7 % entspricht ebenfalls den in der Literatur angegebenen Zahlen (50-70 %) [72][81]. Die Progressionsrate innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraumes im Rahmen des zwanzigjährigen Gesamtzeitraumes lag bei etwa 7,8 % und entspricht damit annäherungsweise ebenfalls den Quellenangaben [72], wobei auch hier in den Jahren 1994/95 (zur Zeit der Umstellung der Entnahmetechnik) deutlich höhere Werte registriert wurden, vermutlich aus den gleichen oben genannten Gründen. Entsprechend geringer war in dieser Zeit die Regression zu negativen Befunden.

Etwa 21 % der positiven Befunde wurden einer sofortigen histologischen Untersuchung zugeführt und bei rund 69 % erfolgten eine oder mehrere zytologische Kontrollen. Der Rest mit etwa 10 % blieb ungeklärt. Während bei den Gruppen IVb und V wegen der bestehenden Lebensgefahr praktisch immer operiert wurde, konnte bei der Gruppe IVa aufgrund besonderer Bedingungen mit einer Operation abgewartet werden (95 % Abklärung gegenüber rund 5 % zytologischen Verlaufskontrollen). Das abwartende Verhalten in dieser Gruppe ergab sich wegen der Risiken eines operativen Eingriffs an der Cervix uteri während der Schwangerschaft, besonderer Jugendlichkeit mancher Patientinnen oder aufgrund individueller Wünsche und Ängste. In diesen Fällen ergab sich eine erstaunliche Regressionsquote von rund 84 %, was deutlich höher liegt als in der Literatur bisher angegeben, obwohl die Mitteilungen diesbezüglich stark schwanken (15-60 %, 38 % nach 9 Wochen [78][53]) und vereinzelt eine Rückbildung einer CIN III sogar völlig negiert wird (0 % Regression innerhalb von 8,9 Wochen, 2,6 % ab Intervall > 9 Wochen [60]).

Immerhin ist zu bedenken, dass nach allgemeiner Auffassung ein abwartendes Verhalten bei Vorliegen einer schweren Präkanzerose aus ethischen Gründen nur schwer vertretbar ist. Trotz dieser Vorbehalte ist an der Jahresverteilung der Gruppe IVa zu erkennen, dass der Untersucher (der Laborleiter) ab dem Jahr 1995 mit einigen Unterbrechungen, aber ab 2005 zunehmend häufig, mit einer histologischen Untersuchung abgewartet hat, was offensichtlich gerechtfertigt war, da sich ab dieser Zeit die Regression drastisch erhöhte. Es dauerte dabei im Schnitt 24 Monate, bis eine Rückbildung zu negativen Befunden erfolgte.

Eine histologische Untersuchung wurde nur dann als abgeklärt angesehen, wenn entweder eine Konisation durchgeführt worden war oder eine Probebiopsie mindestens den zytologischen Befund bestätigte bzw. ein schwerwiegenderes Resultat zeigte. Wegen der

geringen Spezifität einer kolposkopisch gesteuerten Portiobiopsie (52 %) [50] wurden zytologisch positive Fälle, bei denen die Biopsie einen negativen Befund ergab, statistisch als ungeklärt gewertet.

Eine histologische Abklärung in der Gruppe III wurde in 14,1 % dieser Fälle durchgeführt und damit etwa doppelt so häufig wie in Gruppe IIID (6,5%), dabei zeigten sich folgende Zahlen: Negativ in 52,6 %, CIN I in 5,8 %, CIN II in 3,4 % und CIN III in 14,8 %. In Gruppe III lag die Anzahl der Karzinomfälle bei rund 23,4 % gegenüber 1,0 % in der Gruppe IIID. Laut Bundes-KV sind ca. 40 % histologisch eine CIN II und höher [35]. In der Literatur finden sich 30 % negative Befunde, 18 % CIN I, 3 % CIN II, 3 % bzw. 18,2 % CIN III [49][11] und in mehr als 20 % Karzinome, davon überwiegend Endometriumkarzinome [88].

In der Gruppe IIID erfolgte trotz des zytologischerseits empfohlenen Abwartens in 5% der Fälle eine histologische Untersuchung, entweder wegen ärztlicher Unsicherheit oder auf Wunsch der Patientin. Dabei ergaben sich negative Befunde in 12,4 %, eine CIN I in 34,1 %, CIN II in 30,9 %, CIN III in 21,5 % und Karzinome in 1 %. Ähnliche Werte finden sich in der Literatur mit CIN II in 35,2 % [63] bzw. CIN I/II in 63 %, CIN III in 35 % bzw. 29 % [9] und Karzinome in 1,2 % [17].

In der Gruppe IVa wurde der Verdacht auf CIN III in 75,9 % bestätigt, in 3,2 % lag bereits ein Karzinom vor, von denen 32 % Mikrokarzinome, 58 % Frühfälle und 10 % Spätfälle waren. Der Anteil an spät entdeckten bzw. übersehenen Karzinomen ist also recht gering. Dieser Einteilung liegt das Ausmaß der Tumorausdehnung nach der TNM-Klassifikation zugrunde. In 13,4 % ergab sich ein CIN II, in 4,7 % ein CIN I und 2,9 % waren negativ. In der Literatur finden sich dazu folgende Angaben: CIN III in 78 %, CIN I/II in 17 % und Karzinome in 4 % [17].

Das histologische Ergebnis bestätigte in den Gruppen IVb und V in 72,0 % den zytologischen Karzinomverdacht, in 21,2 % ergab sich ein CIN III, in 1,6 % nur ein CIN I, in 1,4 % ein CIN II und 3,8 % waren negativ. Vergleichsweise zeigen die Literaturangaben folgende Zahlen: In der Gruppe IVb in 14 % Karzinom, in 73 % CIN III und in 8 % CIN I/II. In der Gruppe V in 69 % Karzinom, in 1 % CIN I/II sowie in 31 % CIN III [17].

Nach erfolgter Konisation wurden in 6,9 % Fälle erneut positive zytologische Befunde gefunden, obwohl in 91,1 % die Entfernung im Gesunden stattfand, das heißt mit freien Absetzungsrandern und nur in 8,9 % die Läsion randbildend war. Dies entspricht Literaturangaben, wo es ebenfalls nur in 3-6 % der Konisationsfälle mit freien

Absetzungsändern zu erneuten positiven Befunden kam [9]. Anderen Angaben zufolge entstand bei 50 konisierten Frauen in 26 Fällen eine persistierende HPV-Infektion und in 17 % erneute Läsionen. Unter 21 CIN III-Fällen erfolgte in 6 Fällen nach einer Konisation ein Rezidiv [73]. Von den Autoren wird vermutet, dass entweder eine persistierende HPV-Infektion oder verbliebene Reste der Läsion hierfür verantwortlich sein könnten. Während in der vorliegenden Erhebung nur in etwa 9 % positive Absetzungsränder vorlagen, waren es bei einer anderen Erhebung 20-30 %, möglicherweise aufgrund unterschiedlicher operativer oder histologischer Techniken [46].

Die Gruppe III zeigte mit einem mittleren Alter von rund 43 Jahren im Vergleich zur Gruppe IIID mit etwa 35 Jahren eine Häufung in höherem Alter, womit beide Angaben der in der Literatur dargestellten Verteilung entsprechen. Das Durchschnittsalter in der Gruppe IVa lag mit 36 Jahren Literaturangaben entsprechend im 4. Dezennium und das mittlere Alter der Gruppen IVb/V war mit 61,6 Jahren wie in der Literatur beschrieben sehr hoch [3].

Das mittlere Alter der CIN I-Fälle lag bei rund 38 Jahren und damit deutlich höher als in der Literatur angegeben mit 29 Jahren. Grund dafür kann die zunehmend abwartende Haltung des Labors bezüglich histologischer Abklärungen bei positiven zytologischen Befunden sein. In Fällen eines CIN II betrug der Mittelwert des Alters 35,2 Jahre, was ebenfalls über dem Wert der Literaturangaben mit 28,3 Jahren liegt. Das errechnete Durchschnittsalter von CIN III-Fällen waren rund 36 Jahre, was dem in der Literatur abgegebenen mittleren Alter von Patientinnen mit Carcinoma in situ entspricht. Dies kann daran liegen, dass die für diese Erhebung herangezogenen Befunde eines CIN III und Carcinoma in situ in gleichgestellter Form vorlagen. Der Mittelwert des Alters für CIN III liegt zufolge Literaturquellen bei 30,3 Jahren [69].

Das Plattenepithelkarzinom trat in einem Durchschnittsalter von 53,7 Jahren auf, welches den Literaturangaben entspricht [62]. Mit 61,6 Jahren entspricht das hierbei ermittelte Durchschnittsalter bei Adenokarzinomen in etwa dem bei HPV-negativen Adenokarzinomen (62,5 Jahre) aus Literaturquellen [73], wobei HPV-positive Adenokarzinome mit einem mittleren Alter von 54,1 Jahren angegeben sind. Vermutlich wurden in dem hier zugrundeliegenden jüngeren Anteil des Kollektivs oft schon die Vorstufen eines Adenokarzinoms erkannt und operativ entfernt, sodass es nur noch bei älteren Patientinnen ohne HPV-Infektion zu Adenokarzinomen kam.

Schlussfolgerung

Über einen relativ langen Zeitraum von 20 Jahren war in einem Großlabor die Häufigkeit positiver zytologischer Zervixbefunde sowie deren Verteilung auf die einzelnen Befundgruppen (III, IIID, IVa, IVb/V) relativ konstant und entsprach weitgehend den von der Kassenärztlichen Vereinigung angegebenen bundesdeutschen Zahlen. Die histologischen Befunde der abgeklärten Fälle zeigten demgegenüber ebenfalls keine größeren Abweichungen. Diese Ergebnisse sprechen für die Repräsentativität der Stichprobe als auch für die Validität der Ergebnisse im untersuchten Labor.

Bei zytologischen Verlaufskontrollen positiver Zervixabstriche zeigte sich jedoch eine erhebliche Regressionsrate, und zwar umso stärker, je länger mit einer histologischen Abklärung abgewartet wurde, insbesondere bei den schweren Präkanzerosen der Gruppe IVa. Demnach scheint ein rascher operativer Eingriff einem eher abwartenden Verhalten den Vorrang gewähren zu sollen. Nach einer erfolgten Konisation schützt die Resektion im Gesunden offensichtlich kaum vor erneutem Auftreten eines positiven zytologischen Befundes, was für das Nachwirken von Risikofaktoren spricht. Andererseits zeigt die Nachresektion bei randbildender Läsion in ca. 95 % der Fälle einen positiven histologischen Befund, ein Ergebnis, welches den wissenschaftlichen histopathologischen Voraussagekriterien zu entsprechen scheint.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen unserer Meinung nach die klinische Relevanz der Gruppe III als gesonderte zu betrachtende Gruppe mit spezifischen Interventionskriterien, um sowohl voreiliges als auch nachlässiges Vorgehen bei ungeklärten Befunden zu vermeiden.

5 Zusammenfassung

In einem Stuttgarter Großlabor wurden die Häufigkeit und der Verlauf positiver zytologischer Zervixbefunde (Gruppe III bis V) über einen Zeitraum von 21 Jahren (1993 bis 2013) analysiert.

Die statistische Analyse erfolgte größtenteils elektronisch an Hand der vorliegenden Jahresstatistiken, teilweise aber auch manuell mit Hilfe der dokumentierten Befundverläufe und histologischen Resultaten.

In dem Gesamtkollektiv von ca. 2,3 Millionen Fällen ergaben sich 1,4 % positive Befunde. Dieser Prozentsatz entspricht den bundesdeutschen Zahlenangaben. Die Aufteilung zeigte 16,9 % Gruppe III, 57,3 % Gruppe III D, 14,1 % Gruppe IVa und 1,4 % Gruppe IVb/V. Diese Häufigkeitsverteilung wies über den gesamten Beobachtungszeitraum nur geringfügige Schwankungen auf.

68,5 % aller positiven Befunde wurden jeweils über einen Zeitraum von zwei Jahren zytologisch kontrolliert.

Gruppe III zeigte in 8,5 % Progression zu Gruppe III D und in 11,7 % zu Gruppe IV/V.

Gruppe III D ergab in 71,7 % Regression zu Gruppe I-III und in 7,8 % Progression zu Gruppe IV/V.

Einen erstaunlichen Befundverlauf nahm die Gruppe IVa mit einer Regressionsrate von 48,8 % zu Gruppe I/II und 26,8 % zu Gruppe III D.

20,9 % der positiven Befunde wurden histologisch abgeklärt.

Die Fälle der Gruppe III waren in 52,6 % negativ, in 9,2 % ergab sich ein CIN I oder II, in 14,8 % ein CIN III und in 23,4 % bereits ein Karzinom.

Die Fälle der Gruppe III D waren in 12,4 % negativ, in 65,0 % lag ein CIN I oder II vor, in 21,5 % bereits ein CIN III und in 1,0 % sogar ein Karzinom.

Die Gruppe IVa ergab in 18,1 % ein CIN I oder II, in 75,9 % ein CIN III und in 3,2 % bereits ein Karzinom.

In Gruppe IVb/V zeigte sich in 3,0 % ein CIN I oder II, in 21,2 % ein CIN III und in 72,0 % ein Karzinom.

Nach erfolgter Konisation traten in 6,9 % der Fälle erneut positive Abstriche auf und zwar zehnmal häufiger bei freien als bei befallenen Schnittträndern.

Bei randbildenden Läsionen zeigte die Nachresektion in 5,4 % einen negativen Befund, in 32,2 % ein CIN I oder II, in 60,8 % ein CIN III und in 1,6 % ein Karzinom.

Das mittlere Alter lag in der Gruppe III bei 42,9 Jahren, in der Gruppe IIID bei 35,2 Jahren, in der Gruppe IVa bei 36,0 Jahren und in der Gruppe IVb/V bei 56,9 Jahren. In Fällen eines CIN I lag der Mittelwert des Alters bei 38,5 Jahren, bei CIN II bei 35,2 Jahren, bei CIN III bei 35,9 Jahren, bei Plattenepithelkarzinomen bei 53,7 Jahren und bei Adenokarzinomen bei 61,6 Jahren.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Astarita R, Egerter D: Fundamentals of Cytopathology. In: Astarita R (Hrsg): Practical Cytopathology. Churchill Livingstone, S. 1-21 (1990)
- [2] Beckmann M, Mehlhorn G, Thiel F, Breuel C, Fasching P, Ackermann S: Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom. Deutsches Ärzteblatt 102: A979-A986 (2005)
- [3] Berghof B: Zervixkarzinom und zytologischer Befund – Gesetzliche Früherkennung 1984. In: Selbmann HK, Dietz K (Hrsg): Medizinische Informationsverarbeitung und Epidemiologie im Dienste der Gesundheit. In: Überla K (Hrsg), Rienhoff O (Hrsg), Victor N (Hrsg): Medizinische Informatik und Statistik Bd. 68. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 156-158 (1988)
- [4] Bettendorf G: Papanicolaou, George Nicolas (1883-1962). In: Bettendorf G: Zur Geschichte der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 424-425 (1995)
- [5] Boers A, Bosgraaf RP, van Leeuwen RW, Schuurin E, Heideman DA, Massuger LF, Verhoef VM, Bulten J, Melchers WJ, van der Zee AG, Bekkers RL, Wisman GB: DNA methylation analysis in self-sampled brush material as a triage test in hrHPV-positive women. Br J of Cancer 111: 1095-1101 (2014)
- [6] Bonfiglio T: Cytopathology of Dysplasia, Carcinoma In Situ, and Invasive carcinoma of the Uterine Cervix. In: Astarita R: Practical Cytopathology. Churchill Livingstone, S. 60-82 (1990)
- [7] Bruni L, Brotons M, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Cosano R, Muñoz J, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Germany. Summary Report: ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) (Abstract) (2014)
- [8] Bubendorf L, Feichter G, Obermann E, Dalquen P: Cervix uteri und Vagina. In: Klöppel G (Hrsg), Kreipe HH (Hrsg), Remmele W (Hrsg), Bubendorf L, Feichter G, Obermann E, Dalquen P: Pathologie, Zytopathologie. 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg, S. 97-143 (2011)
- [9] Burghardt E, Holzer E: Treatment of carcinoma in situ: evaluation of 1609 cases. Obstet. Gynecol. 55: 539-545 (1980)
- [10] Crum CP: Contemporary theories of cervical carcinogenesis: the virus, the host, and the stem cell. Mod Pathol 13: 243-251 (2000)
- [11] Desteli GA, Demiralay E, Gürsu T, Ayhan A: Detection of HPV positivity by immunohistochemistry in colposcopic cervical biopsies with a cytological diagnosis of ASCUS. Turk Patoloji Derg 30: 166-170 (2014)
- [12] Deutsche Krebsgesellschaft, Onko-Internetportal (www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/gebaermutterhalskrebs/definition-und-haeufigkeit.html) (19.10.2015)

- [13] Deutsche Krebsgesellschaft, Onko-Internetportal (www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/gebaermutterhalskrebs/therapie.html) (19.10.2015)
- [14] Elling D: 3.5 Screeningprogramme. In: Elling D: Das Zervixkarzinom. Springer, Berlin Heidelberg, S. 18-24 (1991)
- [15] Endspurt Klinik Skript 9: Benigne und maligne Veränderungen der weiblichen Genitalorgane. In: Endspurt Klinik Skript 9: Gynäkologie, Geburtshilfe. Georg Thieme, Stuttgart New York, S. 31-51 (2013)
- [16] Freudenberg N, Kortsik C, Ross A: Zervixzytologie. In: Freudenberg N, Kortsik C, Ross A: Grundlagen der Cytopathologie. Karger, Basel Freiburg Paris, S. 101-117 (2002)
- [17] Gätje R: Veränderungen und Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane. In: Gätje R, Eberle C, Scholz C, Lübke M, Solbach C, Muschel K, Kissler S, Siedentopf F, Weißenbacher T, Debus G, Schuhmacher I, Lato K, Sängler N: Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. Georg Thieme, Stuttgart New York, S. 167-228 (2015)
- [18] Gitsch G: Cervixdysplasien (CIN). Universitätsfrauenklinik Freiburg, Vorlesung (2013) (https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/07_kliniken/frauenklinik/pdf/Vorlesungen/Gitsch_Vorlesung_2013_09_Dysplasie.pdf) (20.09.2015)
- [19] Gossman S, Oetting G, Kreienberg R: Cervix uteri – Neoplasien der Zervix. In: Kaufmann M, Costa S, Scharl A (Hrsg): Die Gynäkologie, 3. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg, S. 437-466 (2013)
- [20] Griesser H, Marquardt K, Jordan B, Kühn W, Neis K, Neumann H, Bollmann R, Pöschel B, Steiner M, Schenck U: Gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix. Münchner Nomenklatur III. Frauenarzt 54: 1042-1048 (2013)
- [21] Grubb C: Diagnostic Cytopathology- a text and colour atlas. Churchill Livingstone, Female reproductive system, S. 3-43 (1988)
- [22] Grubb C: Diagnostic Cytopathology- a text and colour atlas. Churchill Livingstone, Female reproductive system, S. 112 (1988)
- [23] Gupta P, Heustis D, Bonfiglio T, Nieberg R, Lin F: Cytology of the Female Genital Tract. In: Astarita R: Practical Cytopathology. Churchill Livingstone, S. 23-139 (1990)
- [24] Hanf V, Oetting G, Kreienberg R: Zervixkarzinom - Epidemiologie. In: Hiddemann W (Hrsg), Huber H, Bartram CR: Die Onkologie: Teil 1: Epidemiologie – Pathogenese – Grundprinzipien der Therapie; Teil 2: Solide Tumoren – Lymphome – Leukämien. Springer, Berlin Heidelberg, S. 1113-1152 (2004)
- [25] Hartung J, Elpelt B, Klösener KH: Aufbereitung und Darstellung von Datenmaterial – Deskriptive Statistik. In: Hartung J, Elpelt B, Klösener KH: Statistik. Lehr –und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenburg Wissenschaftsverlag, München Wien, S. 15-23 (2005)
- [26] Health & Social Care Information Centre, Cervical Screening Programme, England 2012-13, S. 34 (2013)

- [27] Heard I, Potard V, Bergeron C, Cartier I, Costagliola D: Interobserver variability of cervical cytology in HIV-infected women. *Cytopathology* 10.1111/cyt.12176 (Abstract) (2014)
- [28] Heustis D: Benign Disorder of the Cervix. In: Astarita R: *Practical Cytopathology*. Churchill Livingstone, University of Michigan, S. 37-58 (1990)
- [29] Heustis D: Endocervical Adenocarcinoma. In: Astarita R: *Practical Cytopathology*. Churchill Livingstone, University of Michigan, S. 82-86 (1990)
- [30] Horn PL, Lowell DM, LiVolsi VA, Boyle CA: Reproducibility of the cytologic diagnosis of human papillomavirus infection. *Acta Cytol.* 29, S. 692-694 (1985)
- [31] Insinga R, Dasbach E, Elbasha E: Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systemic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis* 9:119. 10.1186/1471-2334-9-119 (Abstract) (2009)
- [32] International Agency for Research on Cancer 2012, World Health Organization (globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) (17.02.2015)
- [33] Jay N, Moscicki A: Human Papilloma Virus infection in women. In: Goldman M (Hrsg), Hatch M (Hrsg): *Women and Health*. Academic Press, San Diego San Francisco New York, S. 324-335 (2000)
- [34] Jones H, Roberts G, Hole N, McDicken IW, Stern P: Investigation of expression of 5T4 antigen in cervical cancer. *Br J Cancer* 61: 96-100 (1990)
- [35] Kanne B: Dysplasiesprechstunde (II): Pap. III – Wenn eine Diagnose keine Diagnose ist. *Der Privatarzt Gynäkologie* Ausg. 5: 14-15 (2010)
- [36] Kanne B: Dysplasiesprechstunde (VIII): Pap IIID – Die Diagnosen in der Diagnose. *Der Privatarzt Gynäkologie*, Ausg. 4: 28-30 (2012)
- [37] Klinkhamer PJ, Vooijs GP, de Haan AF: Intraobserver and interobserver variability in the quality assessment of cervical smears. *Acta Cytol.* 33: 215-218 (1989)
- [38] Kobayashi A, Weinberg V, Darragh T, Smith-McCune K: Evolving immunosuppressive microenvironment during human cervical carcinogenesis, *Mucosal Immunol.* 1: 412-420 (2008)
- [39] KVB Jahresstatistik Zervix-Zytologie – Bundesweite Auswertung 2014 (2015 mit freundlicher Überlassung von Prof. Dr. med. Hans F. Nauth)
- [40] KVBW Benchmark Jahresstatistiken für die Berichtsjahre 2010-2013 (2014 mit freundlicher Überlassung von Prof. Dr. med. Hans F. Nauth)
- [41] Labor team w ag St. Gallen (www.team-w.ch/analytics/d_zytologie.pdf) (02.12.2013)
- [42] Lellé R, Küppers V: Anomale Befunde der Zervix - Intraepitheliale Neoplasie. In: Lellé R (Hrsg), Küppers V: *Kolposkopie in der Praxis*. Springer Medizin Heidelberg, S. 11-35 (2008)

- [43] Lellé R, Küppers V: Normale Anatomie der Zervix. In: Lellé R (Hrsg), Küppers V: Kolposkopie in der Praxis. Springer Medizin Heidelberg, S. 3-9 (2008)
- [44] Lellé R, Küppers V: Stellenwert von Zytologie und HPV-Test – Zytologische Nomenklatur. In: Lellé R (Hrsg), Küppers V: Kolposkopie in der Praxis. 2. Aufl. Springer Medizin Heidelberg, S. 43-49 (2014)
- [45] Löning M, Altgassen C, Friedrich M: Zervixkarzinom – Diagnostik und Therapie der Vor- und Frühstadien. In: Friedrich R (Hrsg), Felberbaum S (Hrsg), Tauchert M (Hrsg), Diedrich K (Hrsg): Manual gynäkologische Onkologie. Springer Medizin Heidelberg, S. 35-54 (2005)
- [46] Löning T: Dysplasien und Neoplasien des Plattenepithels der Zervix – Zytodiagnostik der Zervixdysplasie. In: Doerr, Seifert, Uhlinger: Spezielle pathologische Anatomie. Band 20/III: Riethdorf L, Löning T: Pathologie der weiblichen Genitalorgane III: Pathologie des Uterus, der Vagina und Vulva. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 257-332 (2001)
- [47] Luedders D, Bohlmann M: Primäre und tertiäre Prävention und ggf. sinnvolle Begleittherapie bei malignomtypischen Behandlungen. In: Münstedt K (Hrsg): Ratgeber komplementäre und alternative Krebstherapien. 3. Aufl. Hüthig Jehle Rehm Landsberg, S. 367-410 (2012)
- [48] Malhotra SL: A study of carcinoma of uterine cervix with special reference to its causation and prevention. Br J Cancer 25: 62-71 (1971)
- [49] Massad L, Collins Y, Meyer P: Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. Gynecol Oncol 82: 516-522 (2001)
- [50] Massad L, Collins Y: s, 2003, Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. Gynecol Oncol 89: 424-428 (2003)
- [51] Mehlhorn G, Thiel F, Beckmann M: Früherkennung des Zervixkarzinoms. In: Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann M (Hrsg): Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg, S. 325-338 (2013)
- [52] Mukherjee S: „Dünn wie Spinnweben“. In: Mukherjee S: Der König aller Krankheiten: Krebs – eine Biografie. DuMont, Köln, S. 893-905 (2012)
- [53] Munk AC, Kruse AJ, van Diermen B, Janssen EA, Skaland I, Gudlaugsson E, Nilsen ST, Baak JP: Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 lesions can regress. APMIS 115: 1409-1414 (2007)
- [54] Murphy N, Ring M, Heffron CC, Martin CM, McGuinness E, Sheils O, O’Leary JJ: Quantitation of CDC6 and MCM5 mRNA in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the cervix. Mod Pathol. 18: 844-849 (2005)
- [55] Nauth A: Häufigkeit und Bedeutung positiver Vaginalabstriche im Scheidenblindsack nach erfolgter Hysterektomie. Med Dissertation, Universität Tübingen (2007)

- [56] Nauth HF: Bösartige Veränderungen des weiblichen Genitales. In: Nauth HF: Gynäkologische Zytodiagnostik. 2., aktualisierte und erweiterte Aufl. Thieme, Stuttgart New York, S. 172-274 (2014)
- [57] Nauth HF: Normale Morphologie des weiblichen Genitales. In: Nauth HF: Gynäkologische Zytodiagnostik. Thieme, Stuttgart New York, S. 9-52 (2002)
- [58] Nauth, HF: Beurteilung und Effizienz. In: Nauth HF: Gynäkologische Zytodiagnostik. Thieme, Stuttgart New York, S. 349-364 (2002)
- [59] Nauth, HF: Differenzialzytologie. In: Nauth HF: Gynäkologische Zytodiagnostik. Thieme, Stuttgart New York, S. 257-331 (2002)
- [60] Neumann H: GP für Pathologie Reine: Zur Reversibilität von CIN Läsionen, 39. Jahrestagung Bremerhaven (Vortrag) (2015)
- [61] Oguntayo OA: Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) (Squamous Dysplasia). In: Srivastava S: Intraepithelial Neoplasia. InTech, S. 279-310 (2012)
- [62] Petru E, Winter R, Bader A, Kapp K, Reich O, Lang P: Maligne Tumoren der Cervix uteri. In: Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O (Hrsg): Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg, S. 73-108 (2014)
- [63] Quaas, Budner, Heinrich: Cervical intraepithelial neoplasia--biopsy methods as AIDS for diagnosis and therapy. Ginekol Pol 71: 109-115 (2000)
- [64] Riethdorf L, Horn LC: Zervix. In: Klöppel G (Hrsg), Dietel M: Pathologie: Mamma, weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen. 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg, S. 291-328 (2013)
- [65] Robert-Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten (www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs_node.html) (17.02.2015)
- [66] Sanad A, Kamel H, Hasan M: Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in patients attending Minia Maternity University Hospital. Arch Gynecol Obstet. 289, S. 1211-1217 (2014)
- [67] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER: American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. Am J Clin Pathol 137: 516-542 (2012)
- [68] Schlick S: Formeln zu Regression und Korrelation. In: Schlick S: Statistik – Aufgaben mit Lösungen. 2. Aufl. Compendio Bildungsmedien AG, Zürich, S. 162-165 (2008)
- [69] Schneider A, Plaul K, Vordermark D, Flentje M: Zervixkarzinom - Präkanzerosen der Zervix uteri. In: Höffken K (Hrsg), Kolb G, Wedding U: Geriatrische Onkologie. Springer Berlin Heidelberg New York, S. 677-712 (2002)
-

- [70] Settakorn J, Rangdaeng S, Preechapornkul N, Nateewatana S, Pongsiralai K, Srisomboon J, Thorne PS: Interobserver reproducibility with LiquiPrep liquid-based cervical cytology screening in a developing country. *Asian Pac J Cancer Prev* 9: 92-96 (2008)
- [71] Soslow R (Hrsg), Longacre T (Hrsg): Cervix: adenocarcinoma and precursors, including variants. In: Soslow R (Hrsg), Longacre T (Hrsg): *Uterine Pathology*. Cambridge University Press, Cambridge New York Melbourne, S. 34-69 (2012)
- [72] Städtler F: Weibliches Genitale. In: Remmele W (Hrsg), Bässler R, Böcker W, Dallenbach-Hellweg G, Delling G, Harms D, Klöppel G, Mohr W, Müntefering H, Saeger W, Scherer R, Schubert GE, Städtler F, Vogel M, Wolff HH: *Pathologie 3: Urogenitalorgane, Mamma, Endokrine Organe, Kinderpathologie, Bewegungsapparat (außer Muskulatur), Haut*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 203-304 (1984)
- [73] Stegner HE: Papilloma-Virus assoziierte Dysplasien und Neoplasien des unteren Genitaltrakts. In: Hepp D, Berg D, Hasbargen U (Hrsg): *Gynäkologie und Geburtshilfe* 1994. Springer Berlin Heidelberg, S. 329-333 (1996)
- [74] Stoll PH, Deinas M: Der pathologische Zervixabstrich. Tinneberg H, Kirschbaum M, Oehmke F: *Gießener Gynäkologische Fortbildung 2003: 23. Fortbildungskurs für Ärzte der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 312-317 (2003)
- [75] Streich M: Das Zervixkarzinom: Praxisrelevante Aspekte – Prävention, Diagnostik, Therapie. *Gynäkologie* Ausg. 6, Update: 23-25 (2005)
- [76] Tambouret R, Wilbur D: Introduction to endocervical glandular lesions. In: Tambouret R, Wilbur D: *Glandular Lesions of the uterine cervix: Cytopathology with Histologic Correlates*. Springer, Heidelberg New York Dordrecht, S. 1-10 (2014)
- [77] van Oortsmarsen G & Habbema J: Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br J cancer* 64: 559-565 (1991)
- [78] Weissenbacher ER, Schulze A: 15. Kondylome und HPV-Erkrankungen. In: Friesen K, Mylonas I, Schulze A (Hrsg): *Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen*, 3. Aufl. Springer Berlin Heidelberg, S. 193-202 (2013)
- [79] www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/gebaermutter-krebs/article/862123/berechnungsfehler-zervix-ca-risiken-wurden-lange-unterschaetzt.html?sh=1&h=1153457247 (17.10.2015)
- [80] www.eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/images/685.png (19.04.2015)
- [81] www.gynaekologie-geburtshilfe.universimed.com/artikel/repetitorium-f%C3%BCr-die-praxis-abkl%C3%A4rung-des-pathologischen-pap (17.08.2015)
- [82] www.nih.techriver.net/view.php?patientId=53 (15.04.2015)
- [83] www.stuedeli.net/reto/medizin/kdb/content/gyni/cin.html (05.03.2015)
- [84] www.sunnybrook.ca/content/?page=dept-labs-apath-gynpath-imgat-cvx-mal-microiscc (09.10.2015)
-

- [85] www.teleteach.patho.unibas.ch/teachinggroup/object/5290 (10.03.2015)
- [86] www.uaz.edu.mx/histo/pathology/ed/ch_18/c18_cin3.htm (19.10.2015)
- [87] www2.uni-jena.de/ufk/CDKolposkopiekursJena/Zervixkapitel/boesar/boesar.htm
(19.04.2015)
- [88] Ziemke P: Der prädiktive Wert der Gruppe IIID und eines zusätzlichen HPV-Tests.
Geburtsh Frauenheilk 72: 622-629 (2012)

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologie einer CIN I (leichte Dysplasie), unreife Basalzellen mit polymorphen vergrößerten und hyperchromatischen Kernen, erkennbarer Schichtungsverlust und geringe Verbreiterung innerhalb des unteren Drittels der Epitheldicke [56]	14
Abbildung 2: Zytologie einer CIN I (Gruppe IIID1), reife Dyskaryosen erkennbar, hyperchromatische vergrößerte Kerne mit unregelmäßiger Chromatinstruktur innerhalb von Superficial- und Intermediärzellen [56]	14
Abbildung 3: Histologie einer CIN II (mäßige Dysplasie), unreife Basalzellen mit polymorphen vergrößerten und hyperchromatischen Kernen, erkennbarer Schichtungsverlust und geringe Verbreiterung innerhalb der unteren zwei Drittel der Epitheldicke [56]	15
Abbildung 4: Zytologie einer CIN II (Gruppe IIID2), mittelmäßige Dyskaryosen, hyperchromatische vergrößerte Kerne mit unregelmäßiger Chromatinstruktur innerhalb von kleinen Intermediärzellen [56]	15
Abbildung 5: Histologie einer CIN III (schwere Dysplasie), unreife Basalzellen mit polymorphen vergrößerten, hyperchromatischen Kernen, völliger Schichtungsverlust und Verbreiterung innerhalb der gesamten Epitheldicke, oberflächlich leichte Keratinisierung [56]	16
Abbildung 6: Zytologie einer CIN III (Gruppe IVa), unreife Dyskaryosen, atypische polymorphe, teils kondensierte Kernen innerhalb von Parabasalzellen, mittig eine normale Intermediärzelle [56]	16
Abbildung 7: Morphogenese des Zervixkarzinoms (modifizierte Darstellung nach S.F. Patten) ausgehend vom Platten – und Zylinderepithel [56]	20
Abbildung 8: Histologie eines mikroinvasiven großzelligen Plattenepithelkarzinoms der Zervix, das atypische polymorphe Plattenepithel durchbricht die Basalmembran und infiltriert das Stroma (→), leukozytäre Infiltrate und verstärkte Vaskularisation des bindegewebigen Stromas [56]	20
Abbildung 9: Histologie eines invasiven verhornten Plattenepithelkarzinoms der Zervix uteri, fast durchgängige Verhornung in Einzelzellen und Hornperlen, atypisches polymorphes Epithel [56]	21
Abbildung 10: Zytologie eines invasiven Plattenepithelkarzinoms der Zervix (Gruppe Vp), polymorph-atypische Plattenepithelien mit teilweise degenerierten, meist vitalen Kernen, Anisozytose- und nukleose und Verhornungstendenz einiger Zellen [56]	21
Abbildung 11: Histologie eines Adenokarzinoms der Zervix, Zylinderepithel mit hyperchromatischen polymorphen, vergrößerten Kernen und Pseudostratifikation, Dos-à-Dos-Stellungen der stark vermehrten und unterschiedlich großen Drüsenlumina [56]	21
Abbildung 12: Zytologie eines invasiven Adenokarzinoms der Zervix (Gruppe Vg), unregelmäßiger lockerer, atypischer Drüsenzellverband, unregelmäßige vergrößerte Chromatinstruktur („Nuclear Clearings“), unscharf begrenztes spärliches Zytoplasma [56]	21
Abbildung 13: Summierte prozentuale Häufigkeit positiver zytologischer Befunde aus der Zervix uteri von Patientinnen aus dem Labor Prof. Dr. Hans F. Nauth in Stuttgart und dessen Einzugsgebiet im Zeitraum 1993-2013 (n=31986)	32
Abbildung 14: Durchschnittsalter mit Standardabweichung von Patientinnen mit positiven zytologischen Befunden im Zeitraum 2008-2013 (n=9680)	33

Abbildung 15: Aufgeteilte prozentuale Häufigkeit positiver zytologischer Befunde (n=31986)	34
Abbildung 16: Summierte prozentuale Befundverläufe der Gruppe III im Zeitraum 1993-2013 (n=4581)	36
Abbildung 17: Aufgeteilte prozentuale Befundverläufe der Gruppe III im Zeitraum 1993-2013 (n=4581)	37
Abbildung 18: Summierte prozentuale Befundverläufe der Gruppe IIID im Zeitraum 1993-2013 (n=17127)	39
Abbildung 19: Aufgeteilte prozentuale Befundverläufe der Gruppe IIID im Zeitraum 1993-2013 (n=17127)	40
Abbildung 20: Summierte prozentuale Befundverläufe der Gruppe IVa im Zeitraum 1993-2013 (n=205)	42
Abbildung 21: Aufgeteilte prozentuale Befundverläufe der Gruppe IVa im Zeitraum 1993-2013 (n=205)	43
Abbildung 22: Histologisch abgeklärte Fälle der Gruppe III im Zeitraum 1993-2013 (n=757)	44
Abbildung 23: Jahresverteilung der histologisch abgeklärten Fälle der Gruppe III im Zeitraum 1993-2013 (n=757)	45
Abbildung 24: Histologisch abgeklärte Fälle der Gruppe IIID im Zeitraum 1993-2013 (n=1190)	46
Abbildung 25: Jahresverteilung der histologisch abgeklärten Fälle der Gruppe IIID im Zeitraum 1993-2013 (n=1190)	47
Abbildung 26: Histologisch abgeklärte Fälle der Gruppe IVa im Zeitraum 1993-2013 (n=4293)	49
Abbildung 27: Jahresverteilung der histologisch abgeklärten Fälle der Gruppe IVa im Zeitraum 1993-2013 (n=4293)	50
Abbildung 28: Histologisch abgeklärte Fälle der Gruppen IVb und V im Zeitraum 1993-2013 (n=443)	51
Abbildung 29: Jahresverteilung der histologisch abgeklärten Fälle der Gruppen IVb und V im Zeitraum 1993-2013 (n=443)	52
Abbildung 30: Durchschnittsalter mit Standardabweichung von Patientinnen mit histologisch abgeklärten positiven Befunden im Zeitraum 2008 – 2013 (n=1918)	53
Abbildung 31: Häufigkeit erneuter positiver zytologischer Befunde nach Konisation einer dysplastischen Läsion der Zervix uteri bei Patientinnen des Labors Prof. Dr. Hans F. Nauth und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=462)	55
Abbildung 32: Häufigkeit histologischer Befunde abgeklärter Fälle bei randbildenden Läsionen nach Konisation einer dysplastischen Läsion der Zervix uteri bei Patientinnen des Labors Prof. Dr. Hans F. Nauth und dessen Einsendern im Zeitraum 1993-2013 (n=38)	55

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadien der Epithelkanzerisierung am unverhornten Plattenepithel der Zervix uteri in Abhängigkeit von der Schichtenzusammensetzung [56].....	13
Tabelle 2: Münchner Nomenklatur II der zytologischen Befunde aus der Zervix uteri [45]	28

Danksagung aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt