

Aus der Abt. für Gynäkopathologie des Instituts für Pathologie
des Universitätsklinikums Eppendorf, Hamburg
Direktor Prof. Dr. Th. Löning

Primär- und Verlaufsbeefunde bei Zervixdysplasie in graviditate unter besonderer
Berücksichtigung der HPV-Infektion

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von
Claudia Kuen
aus Remscheid

Hamburg 2000

Meiner Mutter

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 9. Oktober 2001

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. H. D. Jüde

Referent: Prof. Dr. Th. Löning

Korreferent: -----

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen gelöscht.

ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Wachenheim, den 27.11.2000

Claudia Kuen

DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Th. Löning für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung.

Ebenfalls danken möchte ich Frau Dr. Chr. Kühler-Obbarius und Frau Dr. K. Milde-Langosch für ihre Anleitung und Unterstützung. Ferner danke ich den niedergelassenen Frauenärzten für die freundliche Überlassung der Befunde.

ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Wachenheim, den 27.11.2000

Claudia Kuen

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen gelöscht.

Primär- und Verlaufsbefunde bei Zervixdysplasie in graviditate unter besonderer Berücksichtigung
der HPV-Infektion

Inhalt

	Seite
1. Einleitung	9
1.1 Anatomie / Histologie	9
1.2 Pathomorphologie / Terminologie / Klassifikation	12
1.3 Prävalenz / Verlauf	15
1.4 Ätiologie / Risikofaktoren / Rolle der HPV-Infektion	16
1.5 Diagnostik / Therapie	19
1.6 Ziele der Arbeit	22
2. Material und Methode	23
2.1 Patientenkollektiv	23
2.2 Methode	24
2.2.1 Befunderhebung	24
2.2.2 Erfassung der Daten	28
3. Ergebnisse	29
3.1 Altersverteilung	29
3.2 Diagnostik	29
3.2.1 Zytologische Befunde	29
3.2.1.1 Primärer zytologischer Befund	29
3.2.1.2 Postpartaler zytologischer Befund	30
3.2.1.3 Vergleich zwischen primärem und postpartalem zytologischen Befund	30
3.2.1.4 Individueller Verlauf des zytologischen Befundes in der Schwangerschaft	31
3.2.2 Kolposkopische Befunde	32
3.2.2.1 Primärer kolposkopischer Befund	32
3.2.2.2 Postpartaler kolposkopischer Befund	33
3.2.2.3 Vergleich zwischen primärem und postpartalem kolposkopischen Befund	33
3.2.2.4 Individueller Verlauf des kolposkopischen Befundes in der Schwangerschaft	33
3.2.3 HPV-analytische Befunde	34
3.2.3.1 HPV-analytischer Befund in graviditate	34
3.2.4 Histologische Befunde	35
3.2.4.1 Primärer histologischer Befund	35
3.2.4.2 Korrelation zwischen primärem histologischen Befund und HPV-analytischem Befund in graviditate	36

3.2.4.3	Histologischer Befund der postpartalen Re-Biopsie bzw. Korrelation zwischen antepartaler Biopsie und postpartaler Re-Biopsie	37
3.2.4.4	Histologischer Befund nach primärer operativer Therapie	38
3.3	Korrelation der Befunde	39
3.3.1	Korrelation zwischen primärem zytologischen Befund und primärem kolposkopischen Befund	39
3.3.2	Korrelation zwischen primärem zytologischen Befund und primärem histologischen Befund	40
3.3.3	Korrelation zwischen primärem kolposkopischen und primärem histologischen Befund	41
3.3.4	Korrelation zwischen primärem histologischen Befund und histologischem Befund nach primärer Operation	42
3.3.5	Korrelation zwischen primärem zytologischen Befund, primärem kolposkopischen Befund, primärem histologischen Befund (Triple-Diagnostik) und HPV-analytischem Befund in graviditate	43
3.3.6	Korrelation zwischen individuellem Verlauf des zytologischen und individuellem Verlauf des kolposkopischen Befundes (= Verlauf der CIN in der Schwangerschaft)	45
3.3.7	Korrelation zwischen Verlauf der CIN in der Schwangerschaft und HPV-analytischem Befund in graviditate	46
3.3.8	Korrelation zwischen dem Verlauf der CIN in der Schwangerschaft, dem primären histologischen Befund und dem HPV- analytischen Befund in graviditate	47
3.4	Verlauf der CIN in der Schwangerschaft und nach der Geburt - Regression / Progression	49
3.5	Postpartale (primäre) Therapie und weiterer Verlauf	52
3.5.1	Primäre Therapie	52
3.5.1.1	Keine bzw. konservative primäre Therapie	52
3.5.1.2	Operative Therapie	54
3.5.2	Weiterer Verlauf - Rezidive – sekundäre / tertiäre Therapie	56
3.5.2.1	Keine bzw. konservative primäre Therapie	56
3.5.2.2	Operative primäre Therapie	56
4.	Diskussion	59
5.	Zusammenfassung	77
6.	Literatur	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite	
Abb. 1:	Aufbau des ektozervikalen Plattenepithels	10
Abb. 2:	Transformationszone der Portio uteri in unterschiedlichen Lebensaltern	11
Abb. 3:	Terminologie der präinvasiven Zervixläsionen	12
Abb. 4:	Altersverteilung	29
Abb. 5:	Primärer kolposkopischer Befund	32
Abb. 6:	HPV-analytischer Befund in graviditate	35
Abb. 6a:	HPV-analytischer Befund in graviditate (Typisierung)	35
Abb. 7:	Histologischer Befund der primären OP	38
Abb. 8:	Verlauf der CIN in der Schwangerschaft	49
Abb. 9:	Primäre Therapie	55
Abb. 9a:	Operative Therapie	55

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Einweisungsdiagnose von 150 schwangeren Patientinnen (1988 - 1995)	23
Tab. 2:	Münchener Nomenklatur II	25
Tab. 3:	Primärer zytologischer Befund	30
Tab. 3a:	Positiver primärer zytologischer Befund	30
Tab. 4:	Postpartaler zytologischer Befund	30
Tab. 4a:	Positiver postpartaler zytologischer Befund	30
Tab. 5:	Vergleich zwischen primärem und postpartalem zytologischen Befund	31
Tab. 5a:	Vergleich zwischen primärem und postpartalem zytologischen Befund	31
Tab. 6/6-1:	Individueller Verlauf des zytologischen Befundes in der Schwangerschaft	32
Tab. 7:	Postpartaler kolposkopischer Befund	33
Tab. 8:	Vergleich zwischen primärem und postpartalem kolposkopischen Befund	33
Tab. 9/9-1:	Individueller Verlauf des kolposkopischen Befundes in der Schwangerschaft	34
Tab. 10:	Primärer histologischer Befund (PE)	36
Tab. 10a:	Positiver primärer histologischer Befund	36
Tab. 11/11-1:	Korrelation zwischen primärem histologischen Befund und HPV-analytischem Befund in graviditate (incl. Typisierung)	37
Tab. 11a/11a-1:	Korrelation zwischen positivem primärem histologischen Befund und HPV-analytischem Befund in graviditate (incl. Typisierung)	37
Tab. 12/12-1	Korrelation zwischen antepartaler Biopsie und postpartaler (Re)-Biopsie	38
Tab.13/13-1:	Korrelation zwischen primärem zytologischen Befund und primärem kolposkopischen Befund	39
Tab. 14/14-1:	Korrelation zwischen primärem zytologischen Befund und primärem histologischen Befund	41

Tab.14a/14a-1:	Korrelation zwischen primärem zytologischen Befund und primärem histologischen Befund	41
Tab. 15/15-1:	Korrelation zwischen primärem kolposkopischem Befund und primärem histologischen Befund	42
Tab. 16/16-1:	Korrelation zwischen primärem bioptisch-histologischen Befund und histologischem Befund der primären OP	43
Tab. 17/17-1:	Korrelation zwischen primärem zytologischen Befund, primärem kolposkopischen Befund und primärem histologischen Befund	44
Tab. 18:	Korrelation zwischen primärem zytologischen Befund, primärem kolposkopischen Befund, primärem histologischen Befund (Triple-Diagnostik) und HPV-analytischem Befund	44
Tab. 19/19-1:	Korrelation zwischen individuellem Verlauf des zytologischen und individuellem Verlauf des kolposkopischen Befundes	45
Tab. 20/20-1:	Korrelation zwischen Verlauf der CIN in der Schwangerschaft und HPV-analytischem Befund in graviditate (incl. Typisierung)	46
Tab. 21:	Korrelation zwischen dem Verlauf der CIN in der Schwangerschaft und dem primären histologischen Befund	47
Tab.22:	Korrelation zwischen dem Verlauf der CIN in der Schwangerschaft, dem primären histologischen Befund und dem HPV-analytischen Befund in graviditate (incl. Typisierung)	48
Tab. 23:	Tabellarische Falldarstellung „Regression“	50
Tab. 24:	Tabellarische Falldarstellung „Progression“	50
Tab. 25:	Primäre Therapie	52
Tab. 25a:	Operative Therapie	52
Tab. 26:	Tabellarische Falldarstellung „Keine Therapie“	52
Tab. 27:	Operative primäre Therapie	57

ABKÜRZUNGEN

ACIS	Adenocarcinoma in situ
AG	Arbeitsgemeinschaft
CIN	Cervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DNS/DNA	Desoxyribonukleinsäure/desoxyribonucleid acid
FISH	Filter-in-situ-Hybridisierung
GP	General primer
HPV	Humanes Papillomavirus
ISH	In-situ-Hybridisierung
n	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
NK	Nachkontrolle
NU	Nachuntersuchung
OP	Operation
PAP	”Papanicolaou-Gruppe” (I, II, III, IIID, IVa/b, V)
PAT	Patientin
PE	Probeexzision
PCR	polymerase-chain-reaction
RNS/RNA	Ribonukleinsäure/ribonucleid acid
SDS	sodium dodecyl sulfat
SIL	Squamöse intraepitheliale Neoplasie
SSC	standard saline citrat
SSW	Schwangerschaftswoche
TZ	Transformationszone
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1. Einleitung

Das Zervixkarzinom war bis fast zur Mitte des 20. Jahrhunderts der häufigste und meist zum Tode führende Genitaltumor. Die Einführung von Screeninguntersuchungen zur Aufdeckung von nicht-invasiven Vorläuferläsionen, den Zervixdysplasien oder auch cervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN), führte zu rückläufigen Zahlen. In den letzten Jahrzehnten ist allerdings ein dramatischer Anstieg der Zervixdysplasie zu verzeichnen (LEARMONTH et al. 1990), wobei zunehmend jüngere Frauen betroffen sind (KAUFMAN et al. 1970, RICHART 1973). Dies hatte auch einen Anstieg in der Schwangerschaft zur Folge (AHLGREN et al. 1975, BOUTSELIS 1972, TALEBIAN et al. 1976). Insbesondere werden diese Veränderungen oft erst im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge aufgedeckt. In dieser Situation stellt die Diagnose einer cervikalen intraepithelialen Neoplasie eine besondere Problematik dar und den behandelnden Arzt vor die Frage, ob eine Therapie erforderlich ist oder nicht.

Durch die Entdeckung der maßgeblichen Rolle der humanen Papillomavirus-Infektion für die Entstehung und den Verlauf der cervikalen intraepithelialen Neoplasien, vor allem auch durch deren bessere Nachweis- und Typisierungsmöglichkeiten schienen sich für diese Problematik neue Aspekte zu ergeben. Die vorliegende retrospektive Studie soll zur Klärung dieser Fragen beitragen.

1.1 Anatomie / Histologie

Der Uterus besteht aus 3 Teilen, dem Korpus, Isthmus und der Zervix. Die Zervix uteri ist etwa 2,5 bis 3cm lang und ragt ein Stück in die Vagina hinein. Dieser Teil wird als Ektozervix oder Portio vaginalis bezeichnet. Die Portio wird aus der vorderen und hinteren Muttermundlippe gebildet, diese schließen das Os externum, den äußeren Muttermund ein; hier liegt der Übergang zwischen Ekto- und Endozervix. An dieser Stelle stoßen das mehrschichtige unverhornte Plattenepithel der Vagina und das hochprismatische Zylinderepithel des Zervikalkanals aufeinander.

Das ektozervikale Plattenepithel (s. Abb.1) zeigt einen dreischichtigen Aufbau aus Basalzell-, Intermediärzell- und Superficialzellschicht. Die Basalzellschicht enthält 2 Zellarten, Basalzellen und Parabasalzellen. Die Basalzellen sind ca. 10µm groß, haben ovaläre, senkrecht zur Basalmembran ausgerichtete Kerne und einen schmalen Zytoplasmasaum. Sie werden als eine Art Stamm- oder Reservezellen angesehen. Die Parabasalzellen sitzen über den Basalzellen, sind etwas größer und zytoplasmareicher. Sie gelten als Replikationszone. Die Intermediärzellen weisen eine zunehmende Zytoplasmabreite bei persistierender Kerngröße und eine zunehmende horizontale Orientierung auf. Die Superficialzellschicht besteht aus ausgereiften flachen Plattenepithelien mit sehr breitem, glykogenreichen Zytoplasma und kleinen pyknotischen Zellkernen.

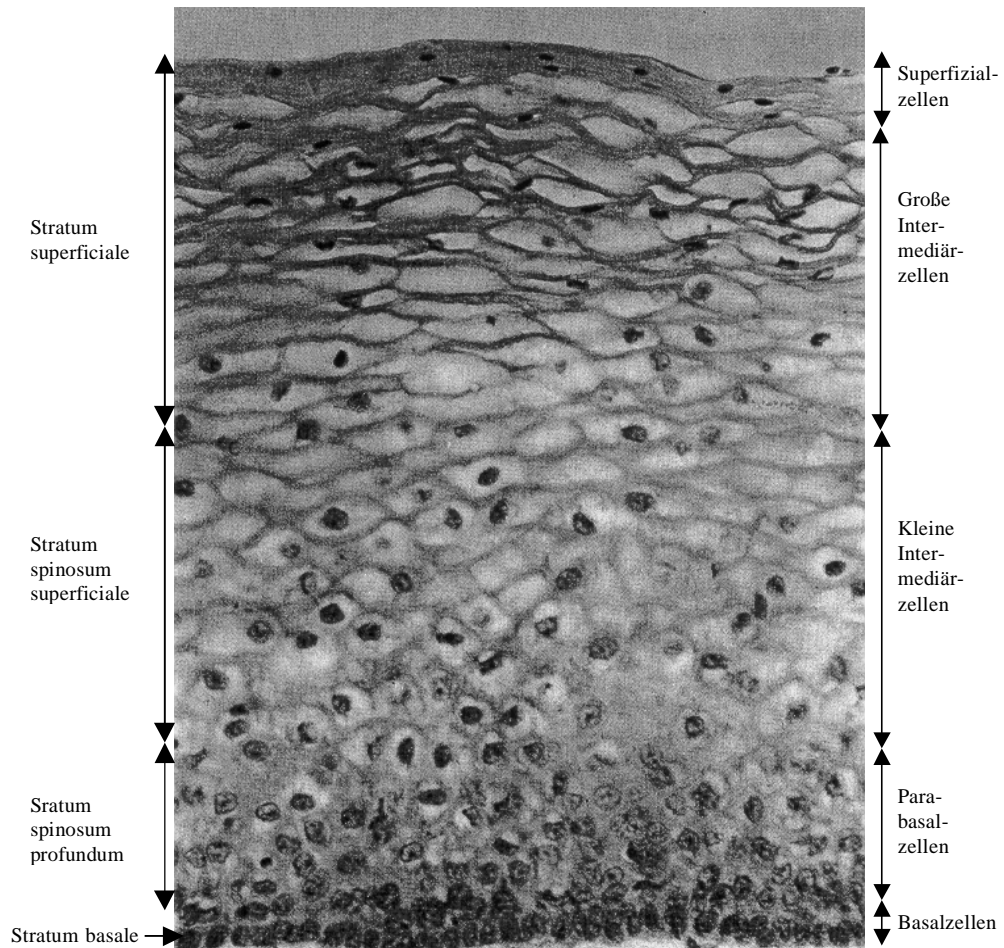


Abb. 1: Aufbau des ektozervikalen Plattenepithels

Immunhistochemisch lassen sich in den unteren Plattenepithelschichten Hormonrezeptoren nachweisen (KONISHI et al. 1991). Ihr Vorkommen erklärt aufgrund der jeweils unterschiedlichen Hormonspiegel die Abhängigkeit der Epithelproliferation vom Lebensalter. In der Geschlechtsreife zeigt das Epithel einen hohen Aufbau, im Senium eine Atrophie.

Die endozervikale Schleimhaut ist unterschiedlich drüsenreich und bedeckt von einem einschichtigen, schleimbildenden Zylinderepithel. Bei den Drüsen handelt es sich um Einsenkungen des Oberflächenepithels. Unter den schleimbildenden Epithelien liegt ein Saum aus Reservezellen. Unter dem Epithel bzw. der Basalmembran liegt jeweils eine drüsenfreie bindegewebige Schicht mit einem reichlich entwickelten Kapillarnetz. Diese Schicht weist eine fingerförmige Verzahnung mit dem Epithel auf.

Die Grenz- oder Verbindungszone zwischen endozervikalem Zylinder- und ektozervikalem Plattenepithel wird als Transformationszone bezeichnet. Physiologischerweise kommt es in der geschlechtsreifen Zeit zu einer Ausstülpung, einer Ektopie der Transformationszone bzw. der endozervikalen Schleimhaut auf die Portio. In der Kindheit und im Alter liegt die Übergangszone dagegen im Zervikalkanal (s. Abb. 2).

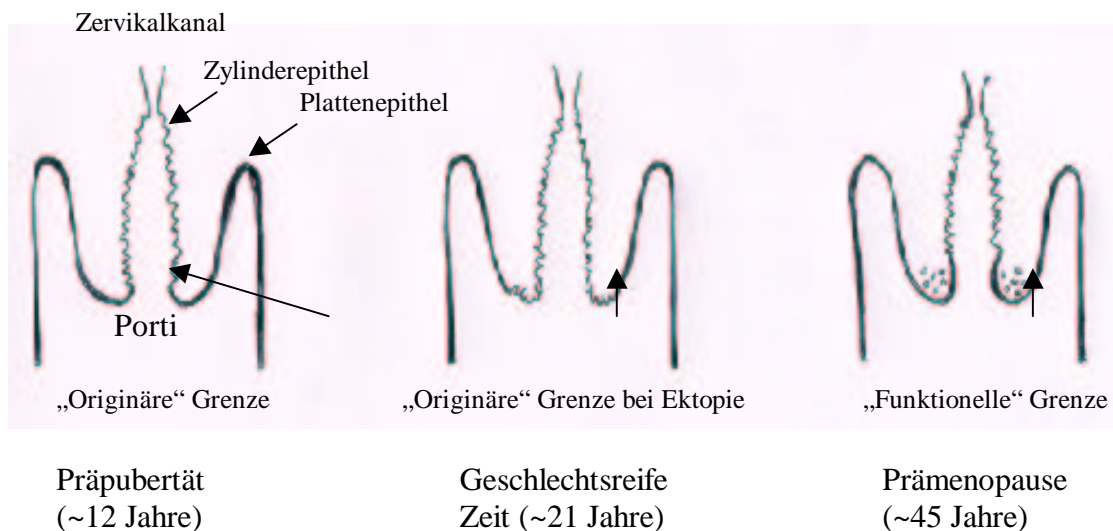


Abb. 2: Transformationszone der Portio uteri in unterschiedlichen Lebensaltern

Diese physiologische Verschiebung der Epithelgrenze prädestiniert zu einer Unruhe des Epithels mit Umbauvorgängen, sog. Metaplasien. Metaplasie bedeutet Ersatz reifen Gewebes durch ein anderes reifes Gewebe. Speziell an der Zervixschleimhaut entspricht sie einer Umwandlung des endozervikalen Zylinderepithels in Plattenepithel. Für diesen Umbau kommen zwei Mechanismen in Betracht, zum einen ein Einwachsen des nativen ektozervikalen Plattenepithels, zum anderen die Proliferation und Ausdifferenzierung der endozervikalen Reservezellen. Eine Fehlsteuerung dieser Umbauprozesse kann zu einer atypischen Epithelproliferation mit der Ausbildung prämaligener oder maligner Zervixläsionen führen.

Squamöse intraepitheliale Läsion (SIL)				
Low Grade			High Grade	
Kondylom	Cervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN)			
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	
Normal	Geringe Dysplasie		Mittlere Dysplasie	Schwere Dysplasie
Pap I/II	Pap III D		Pap IV a	
			Mikroinvasives Karzinom	

Abb. 3: Terminologie der präinvasiven Zervixläsionen

1.2 Pathomorphologie / Terminologie / Klassifikation

Die Terminologie bzw. histopathologische Klassifikation von Krankheiten soll möglichst ihre Pathogenese und ihr klinisches Verhalten widerspiegeln - im Falle der präinvasiven Zervixläsionen unterlag sie in den vergangenen 80 bis 90 Jahren durch wechselnde pathogenetische Erkenntnisse einer wiederholten Veränderung.

Erstmals dokumentierte WILLIAMS (1886) Ende letzten Jahrhunderts atypisch imponierendes Schleimhautepithel im Randbereich von invasiven Zervixkarzinomen. Eine genauere Beschreibung der räumlichen Beziehung und des histologischen Bildes bzw. der Ähnlichkeit zu dem invasiven Krebs erfolgte durch CULLEN (1900). Für diese Art der Epithelalteration wurde von BRODERS (1932) der primär von SCHOTTLANDER und KEMAUNER (1912) geprägte Begriff des "Carcinoma in situ" (CIS) wiedereingeführt. SMITH und PEMBERTON (1934) erkannten etwa zur gleichen Zeit, daß das CIS dem invasiven Zervixkarzinom zeitlich vorauszugehen schien. Diese räumliche und zeitliche Assoziation führte zu der Hypothese einer

Entstehung des Zervixkarzinoms aus histologisch definierten Vorläuferläsionen (BRODERS 1932, SCHILLER 1928). Sie konnte durch umfangreiche Langzeit-Verlaufsstudien bestätigt werden (KOSS et al. 1963, KOLSTAD u. KLEM 1979). Aufgrund dieser Erkenntnis wurde angenommen, das Zervixkarzinom durch die Erkennung und Behandlung von präinvasiven Läsionen verhindern zu können. Dies begründete die Einführung von Früherkennungsuntersuchungen.

Im Rahmen dieser sog. Screeninguntersuchungen mit Abstrichentnahmen vom äußeren Muttermund fiel auf, daß es jenseits des normalen Zellbildes des Zervixschleimhautepithels ein weites Spektrum von Epithelveränderungen gab, die nicht den Schweregrad eines Carcinoma in situ erreichten. Diese präneoplastischen Epithelveränderungen wurden von REAGAN et al. 1956 als "Dysplasie" (griech. Fehlbildung oder -entwicklung) definiert. Der Begriff sollte eine Proliferation von atypischen, den Basalzellen ähnelnden Zellen mit nukleären Atypien und verschobener Kern-Plasma-Relation beschreiben, einhergehend mit einem Polaritäts- und Schichtungsverlust des Epithels. Je nach Ausdehnung des Schichtungsverlustes bzw. des Anteils der proliferierten Zellen an der Epithelhöhe wurde die Epitheldysplasie in 3 Grade eingeteilt:

- die geringe Dysplasie mit atypischer Zellproliferation im unteren Epitheldrittel
- die mäßige Dysplasie mit atypischer Zellproliferation bis in mittlere Epithelhöhe und
- die schwere Dysplasie mit atypischer Zellproliferation bis in das obere Epitheldrittel bis zur gesamten Epithelhöhe.

Das Carcinoma in situ wurde zunächst als eigene Entität angesehen.

Zu diesem Zeitpunkt wurde davon ausgegangen, daß diese Einteilung das biologische Potential der Läsionen bezüglich des potentiellen Progresses zu einem invasiven Karzinom abbildet.

Diese initiale Klassifikation der nicht-invasiven Zervixläsionen wurde im Laufe der Jahre zunehmend als ungünstig angesehen, da sie suggerierte, daß es sich bei der (schweren) Dysplasie und dem CIS um zwei biologisch unterschiedliche Entitäten handelte, die histologisch zuverlässig und reproduzierbar voneinander zu unterscheiden waren. Dies war jedoch nicht der Fall, wie in den 60er Jahren mehrere Studien über die Variabilität von Befunden bei demselben Untersucher, aber auch zwischen unterschiedlichen Untersuchern zeigten (CROCKER et al. 1968, SIEGLER 1956, KIRKLAND 1963). Auf dieser folglich allein auf subjektiven histologischen Kriterien begründeten Einteilung beruhten jedoch völlig unterschiedliche Therapiekonzepte. Die klinisch zunächst als potentiell reversibel eingeschätzten Dysplasien wurden z.T. gar nicht behandelt oder nur kontrolliert, im Falle eines CIS erfolgte dagegen eine Hysterektomie.

Durch Untersuchungen in den späten 60er Jahren (RICHART 1973) wurde klar, daß die zellulären Veränderungen bei Dysplasie und CIS im Grunde identisch waren und nur quantitative Unterschiede im Ausbreitungsgrad existierten, folglich mußte es sich um einen kontinuierlichen Krankheitsprozeß handeln, wobei jeder Grad bei fehlender Therapie das Potential zu einem Progreß zu haben schien. Für dieses Konzept bzw. diesen Krankheitsprozeß führte RICHART (1968 u. 1973) eine alternative Nomenklatur ein, die "cervikale intraepitheliale Neoplasie" (CIN). Nach dieser Terminologie erfolgte die Einteilung der präkanzerösen Veränderungen nun in 3 Gruppen, wobei die schwere Dysplasie und das Carcinoma in situ in einer Gruppe zusammenfaßt wurden.

Dabei entspricht

- die CIN I der geringen Dysplasie
- die CIN II der mäßigen Dysplasie und
- die CIN III der schweren Dysplasie oder dem Carcinoma in situ.

Dieser Begriff implizierte einerseits eine gemeinsame Ätiologie und Biologie sowie einen gemeinsamen natürlichen Verlauf, andererseits ein gemeinsames Risiko der dadurch zusammengefaßten verschiedenen histologischen Veränderungen zum Übergang in ein invasives Karzinom. Diese Einteilung hatte aber den Vorteil, daß sie klare Richtlinien für die adäquate Behandlung der betroffenen Patientinnen beinhaltete und wurde u.a. deswegen die gebräuchlichste Klassifikation für präkanzeröse Veränderungen der Zervix.

In den 80er Jahren wurden schließlich gravierende neue Erkenntnisse bezüglich der Ätiologie der zervikalen Läsionen, speziell der Rolle der HPV-Infektion (s. Kapitel 1.4) gewonnen, die für die adäquate Behandlung relevant schienen (KOUTSKY et al. 1988, WRIGHT u. RICHART 1990, ZUR HAUSEN 1989, 1991 u. 1994). Aufgrund dieser Erkenntnisse konnte bei den zervikalen Läsionen nicht mehr von einem einheitlichen Krankheitsprozeß ausgegangen werden. Vielmehr existierten offenbar 2 unterschiedliche biologische Entitäten. Zum einen eine benigne-reaktive Läsion als Ausdruck einer meist "selbst limitierten" produktiven Virusinfektion mit Ausbildung flacher, selten auch exophytischer Epithelläsionen (sog. spitze Kondylome) und nur geringen nukleären Atypien sowie Di- oder Polyploidität. Zum anderen eine echte, allerdings auf das Epithel beschränkte neoplastische Läsion mit stärkeren nukleären Atypien und Aneuploidität (LUFT 1992). Dies war Anlaß für eine erneute Modifikation der Terminologie. RICHART (1990) schlug eine Anpassung bzw. Vereinfachung seiner CIN-Terminologie mit nur noch zwei Gruppen von Läsionen vor. Danach beinhaltete

- die Gruppe der low-grade CIN die HPV-assoziierten Veränderungen (ehemals CIN I bzw. geringe Dysplasie oder auch koilozytische Atypie, Koilozytose, flache Kondylome) und
- die Gruppe der high-grade CIN mit echten neoplastischen Läsionen (ehemals CIN II und CIN III bzw. mittlere/schwere Dysplasie und CIS).

Diese histologische Einteilung entsprach dem vom NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI, 1989) entwickelten sog. Bethesda-System zur Nomenklatur und Befundwiedergabe in der Zervixzytologie. Im Unterschied z.B. zur Münchner Nomenklatur II (s. Kap. 2, S. 20) wurden deren 5 Pap-Gruppen durch 2 Gruppen mit der Bezeichnung "squamöse intraepitheliale Läsionen" (SIL) von geringem (low-grade) und schwerem (high-grade) Grad ersetzt:

- die low-grade SIL entspricht dem Pap IIID im Sinne einer geringen Dysplasie und schließt auch HPV-assoziierte Veränderungen ein,
- die high-grade SIL entspricht dem Pap IIID und dem Pap IVa im Sinne einer mittelgradigen und schweren Dysplasie.

Der Vorteil der neuen Nomenklatur sollte darin liegen, daß der Begriff "Neoplasie" durch "Läsion" ersetzt wurde. Zum zweiten sollte dadurch die vermeintliche Biologie besser wiedergegeben werden mit eindeutiger therapeutischer Relevanz in der Form, daß die low-grade-Läsionen

lediglich beobachtet, die high grade-Läsionen jedoch behandelt werden sollten. Die Behandlungsschwelle wurde damit im Gegensatz zur Münchner Nomenklatur II nicht erst zwischen mittlere und schwere, sondern zwischen geringe und mittlere Dysplasie gelegt (LUFT 1992). Die Anwendung der Bethesda-Klassifikation ist jedoch nach wie vor umstritten und beschränkt sich weitgehend auf den angloamerikanischen Raum.

Entscheidend für die Abgrenzung der cervikalen intraepithelialen Neoplasie von einem invasiven Plattenepithelkarzinom ist der fehlende Durchbruch von Tumorzellen durch die Basalmembran. Im Falle eines beginnenden Eindringens von einzelnen Tumorzellen oder kleinen -nestern in das subepitheliale Stroma liegt bereits ein (mikro-)invasives Zervixkarzinom vor. Dieses beginnende Karzinom wird heute als besondere Gruppe mit sehr guter Prognose aufgefaßt. Innerhalb dieser Gruppe kann man zwischen einem Karzinom mit früher Stromainvasion und einem Mikrokarzinom (max. Tiefenwachstum von 5mm und max. Durchmesser von 7mm bei fehlender lymphatischer bzw. vaskulärer Invasion) unterscheiden. In bis zu 80% der Fälle von Zervixkarzinomen handelt es sich um Plattenepithelkarzinome. Nur ca. 5% sind Adenokarzinome. Entsprechend selten sind auch deren intraepithelialen Vorläuferläsionen, die glandulären Dysplasien bzw. das Adenocarcinoma in situ (ACIS).

1.3 Prävalenz / Verlauf

Die cervikale intraepitheliale Neoplasie ist in erster Linie eine Erkrankung von Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter. Die Angaben zur Prävalenz sind aufgrund verschiedener Faktoren ungenau, z.B. sind die Zahlen abhängig vom Umfang der Screeninguntersuchungen und von der unterschiedlichen Ausprägung der Risikofaktoren in einer Population. Zusätzlich sind die Angaben aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Nomenklaturen zur Einteilung der präinvasiven Zervixläsionen nicht vergleichbar (s. Kapitel 1.2). Dies betrifft vor allem jüngere angloamerikanische Studien mit Verwendung des Bethesda-Systems.

Die Prävalenzrate einer CIN liegt etwa zwischen 2 und 3%, wobei die Zahl der Erkrankten mit zunehmendem Schweregrad der Läsion und auch mit zunehmendem Alter der Patientin abnimmt (SADEGHI et al. 1988, LEARMONTH et al. 1990).

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts ist eine drastische Zunahme der CIN zu verzeichnen. Nach den Angaben von LEARMONTH et al. (1990) stieg die Zahl der CIN I von 1,8 auf 35,5, der CIN II von 1,2 auf 5,7 und der CIN III von 2,2 auf 4,6 pro 1000 Patientinnen. In einer australischen Klinik nahm zwischen 1978 und 1988 die Diagnose CIN I von 0,6 auf 5,6% zu (EVANS u. DOWLING 1990). Parallel zu dieser generellen Zunahme traten die präinvasiven Zervixveränderungen immer mehr bei jüngeren Frauen auf (BERKOWITZ et al. 1979, SADEGHI et al. 1984). So ließen sich in Studien aus den 50er Jahren bei Frauen unter 25 Jahren kaum Zervixdysplasien feststellen, während an einer CIN III vornehmlich Frauen zwischen 35 und 40 Jahren erkrankten (CRAMER u. CUTLER 1974, PATTEN 1969). Heutzutage treten high-grade CIN bereits bei unter 15jährigen Mädchen auf und der Häufigkeitsgipfel liegt bei den 25-29jährigen (KAUFMAN et al. 1970, SCHIFFMAN 1992).

Geringe Dysplasien (CIN I) sind in hohem Maße reversibel, es werden Regressionsraten von 40 - 70% beschrieben (NASIELL et al. 1986, BOYES et al. 1962). Dagegen geht mit zunehmender Dysplasie des Epithels die Möglichkeit der Rückbildung verloren, d.h. bei einer CIN III ist eine Rückbildung wenig wahrscheinlich und wird nur in Einzelfällen beschrieben (BAJARDI 1984). Hingegen kann es bei bis zu 30 % der unbehandelten Patientinnen innerhalb eines Zeitraumes von 8 - 10 Jahren zum Übergang in ein invasives Karzinom kommen (MCINDOE et al. 1984, PETERSEN 1956, FRICK et al. 1963). Progrediente Verläufe kommen allerdings auch bei leichten Dysplasien in bis zu 16% vor (HALL u. WALTON 1968, NASIELL et al. 1986, EVANS u. MONAGHAN 1985, OSTOR 1993). Die mäßigen Dysplasien nehmen eine Mittelstellung ein, eine Regression wird bei Langzeitverläufen in etwa 33 - 54% und eine Progression in 14 - 46% beobachtet (KOSS et al. 1963, NASIELL et al. 1983, PATTEN 1966, HALL u. WALTON 1968, OSTOR 1993).

Zur Häufigkeit einer CIN in der Schwangerschaft sind die Zahlenangaben aus den o.g. Gründen ebenfalls sehr unterschiedlich. Die Inzidenzraten für das Vorliegen abnormer Zytologien werden beispielsweise mit bis zu 5% (CAMPION u. SEDLACEK 1993, BERTINI-OLIVEIRA et al. 1982, KASHIMURA et al. 1991, COPPOLA et al. 1997, TALEBIAN et al. 1976), für eine histologisch nachgewiesene CIN jedoch nur mit 0,25 - 1,10% (KOHAN et al. 1980, KASHIMURA et al. 1991, BERTINI-OLIVEIRA et al. 1982, HELLBERG et al. 1987, LURAIN u. GALLUP 1979, TALEBIAN et al. 1976, UEKI et al. 1995) angegeben, d.h. die Raten für das definitive Vorliegen einer CIN bei Nachweis eines abnormen Abstrichs sind sehr variabel und liegen zwischen 25 und 75% (JONES u. SAIGO 1986, KASHIMURA et al. 1991). Nach Ansicht zahlreicher Untersucher (SMITH et al. 1968, BOUTSELIS 1972, DELVENNE et al. 1992) ist die Inzidenzrate bei schwangeren und nicht schwangeren Frauen - bei entsprechender Angleichung von Alter und anderen Faktoren - vergleichbar, d.h. es soll keine durch die Schwangerschaft verursachten, echten neoplastischen Epithelveränderungen geben und damit letztlich kein gesteigertes Auftreten von CIN in der Schwangerschaft vorkommen.

1.4 Ätiologie / Risikofaktoren / Rolle der HPV-Infektion

Die Risikofaktoren für eine cervikale intraepitheliale Neoplasie sind prinzipiell mit denen des Zervixkarzinoms vergleichbar, allerdings besteht eine geringer ausgeprägte Assoziation. Eine entscheidende Rolle spielen die Zahl der Sexualpartner und vor allem der Nikotinkonsum (JONES et al. 1990, PARAZZINI et al. 1992, KJELLBERG et al. 2000) Ferner zählen zu den in der Literatur aufgelisteten potentiellen Risikofaktoren ein niedriger sozioökonomischer Status, früher erster Geschlechtsverkehr, frühe erste Schwangerschaft, Ernährungsfaktoren, ein reduzierter Immunstatus bzw. eine Immunsuppression, möglicherweise auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva (WRIGHT et al. 1994).

Als wesentlicher, wenn nicht entscheidender Faktor gilt jedoch seit den 80er Jahren die Infektion mit humanen Papillomaviren. Bereits 1977 vermutete ZUR HAUSEN als erster im HPV ein onkogenes Agens für das Zervixkarzinom. Diese These bzw. die Rolle von HPV in der Pathogenese des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen konnte in den folgenden Jahren durch zahlreiche epidemiologische, klinisch-pathologische und molekulare Studien bestätigt werden

(SCHIFFMAN 1992, WRIGHT u. RICHART 1990, ZUR HAUSEN 1991). Wegweisend für die Aufdeckung dieses Zusammenhangs war der Nachweis von sog. Koilozyten, atypisch imponierenden epithelialen Zellen mit prominenter perinukleärer Vakuolisierung in Abstrichen von Patientinnen mit Zervixdysplasien und -karzinomen (KOSS u. DURFEE 1956). Gleichartige Zellen fanden etwa gleichzeitig MEISEL u. FORTRIN (1976) sowie PUROLA und SAVIA (1977) in gutartigen genitalen Warzen, den spitzen Kondylomen, welche ebenfalls Partikel des HPV enthielten. Diese histologische Brücke zwischen genitalen Warzen und Zervixkarzinomen bzw. deren Vorstufen ließ auf eine ähnliche ätiologische Genese schließen. Mehreren Arbeitsgruppen (KURMAN et al. 1982 u. 1983, LAVERTY et al. 1978) gelang schließlich der Nachweis von entsprechenden viralen Eiweißen in Zervixdysplasien, zunächst mit dem Elektronenmikroskop, später mit Hilfe der Immunhistochemie. Durch die Einführung molekularer Techniken Mitte der 80er Jahre wurden weitere profunde Erkenntnisse bzgl. des Zusammenhangs zwischen HPV-Infektion und Zervixkarzinom gewonnen. Bestimmte HPV-Typen wurden speziell in Zervixkarzinomen und deren Vorläuferläsionen nachgewiesen (DURST et al. 1985, GISSMANN et al. 1982, GISSMANN u. ZUR HAUSEN 1980, DEVILLIERS 1989). Wichtig war u.a. die Beobachtung, daß bestimmte HPV-Typen die Fähigkeit zur Integration in die DNS der Wirtszelle besitzen.

Die Papillomaviren gehören zur Familie der Papovavirusen. Die Viren dieser Familie unterscheiden sich zwar in Größe, Nukleotidsequenz und Antigenausprägung, bestehen aber charakteristischerweise alle aus einem doppelsträngigen, circulären DNS-Genom von knapp 8000 Basenpaaren, einem "nonenveloped virion" und einem icosahedral Capsid. Papillomaviren sind unter allen Säugetierarten weit verbreitet, hochgradig speziesspezifisch und epitheliotrop, d.h. sie befallen Haut- und Schleimhautzellen und verursachen am Ort der Infektion eine charakteristische Epithelproliferation (WRIGHT et al. 1994), die unter bestimmten Umständen maligne entarten kann. Die Typisierung erfolgt nach der Zielspezies und der Übereinstimmung der Genome (COGGIN u. ZUR HAUSEN 1979, HOWLEY 1986). Mittlerweile sind mehr als 120 verschiedene Typen humaner Papillomaviren identifiziert (DEVILLIERS 1989). Sie sind jeweils auf bestimmte Gewebe bzw. anatomische Regionen spezialisiert. Daraus resultiert eine Einteilung in 3 Gruppen, eine mucocutane Gruppe beinhaltet Typen, die die Haut und orale Schleimhaut befallen. Eine zweite Gruppe wurde bei Patienten mit Epidermodysplasia verruciforme isoliert, einer seltenen Erbkrankheit mit Störung der Zellimmunität, bei der die Betroffenen häufig HPV-assoziierte Hautläsionen entwickeln, die zu Plattenepithelkarzinomen entarten können (WRIGHT et al. 1994). Speziell für die anogenitale Region sind drittens etwa 22 Virustypen bekannt, die jeweils mit unterschiedlichen Krankheitsbildern assoziiert sind.

Nach der Art der verursachten Läsion und den erwähnten integrativen Eigenschaften werden die häufigsten anogenitalen HPV-Typen in 3 Risikogruppen eingeteilt (LORINCZ et al. 1987 und 1992, REID et al. 1987):

- die "low-risk"- Gruppe beinhaltet die HPV-Typen 6 und 11. Sie sind gewöhnlich mit spitzen Kondylomen und gelegentlich mit einer CIN I assoziiert, jedoch nur selten mit einer

höhergradigen CIN und praktisch nie mit einem invasiven plattenepithelialen Zervixkarzinom. Zu dieser Gruppe zählen ferner die selteneren HPV-Typen 42, 43 und 44.

- in die "intermediate-risk"- Gruppe gehören u.a. die HPV-Typen 31, 33, 35, 51, 52, 59 und 68. Sie sind häufig mit allen Graden einer CIN assoziiert, jedoch nur gelegentlich mit einem invasiven Zervixkarzinom.
- die "high-risk"- Gruppe umfaßt die onkogenen Typen 16, 18, 45 und 56. Sie sind am häufigsten bei invasiven anogenitalen (Plattenepithel)karzinomen nachweisbar.

Als primärer Infektionsort oder Eintrittspforte werden die Basalzellen oder basalzellähnliche unreife Plattenepithelien angenommen. Es gibt zwei mögliche Infektionsarten. Erstens eine produktive Virusinfektion, hier erfolgt die Replikation der viralen DNS unabhängig von der Synthese der Wirtszell-DNS und so werden reichlich infektiöse Virionen gebildet. Diese Art der Infektion spielt sich in der Intermediär- und Superficialzellschicht des Epithels ab und es entstehen charakteristische zytologisch und histologisch nachweisbare zytotoxische Effekte, z.B. eine Akanthose, eine Vakuolisierung des Zytoplasmas (Koilozyten), Mehrkernigkeit und nukleäre Atypien.

Die zweite Infektionsmöglichkeit ist eine latente Virusinfektion ohne Virusvermehrung, dabei liegt die virale DNS in freier circulärer Form als Episom im Kern der Wirtszelle und die Replikation der episomalen DNS ist an die Replikation der chromosomalen Wirtszell-DNS gekoppelt. In diesem Fall treten keine zytotoxischen Effekte auf. Diese Infektion ist also nicht morphologisch erkennbar, sondern nur durch den Nachweis von Virus-RNS oder -DNS mittels entsprechender molekularer Labormethoden, denen dadurch eine besondere Bedeutung zukommt. Vor allem die Sensitivität der Methode ist dabei entscheidend für den molekularbiologischen Virennachweis.

Als sicherste Methode bzw. sozusagen als Goldstandard gilt aufgrund der hohen Spezifität und relativ guten Sensitivität die allerdings für große Studien zu zeitintensive und labortechnisch sehr aufwendige Southern-blot-Hybridisierung (LORINCZ 1990). Alternativ wurden Dot blot Methoden wie z. B. die schnellere und ökonomischere Filter-in-situ-Hybridisierung entwickelt. Diese Methoden sind allerdings relativ insensitiv. Auf der Dot-blot Methode bzw. RNS-DNS-Hybridisierung basierten auch kommerzielle Kits, z.B. ViraPap und ViraType, die u.a. nur 7 HPV-Typen umfaßten und inzwischen auch aufgrund der zu geringen Sensitivität und relativ aufwendigen Anwendung vom Markt genommen wurden. Eine neuere Methode ist das PCR-Verfahren (polymerase chain reaction), eine enzymatische Technik, bei der die Ziel-DNS-Sequenz millionenfach durch Taq-Polymerase amplifiziert wird und so schon sehr kleine Mengen infizierten Gewebes für die Virusdetektion ausreichen (KÜHLER et al. 1994, MANOS et al. 1989, SHIBATA et al. 1988). Aufgrund ihrer Vorteile, die in einer hohen Sensitivität und einer schnellen und kostengünstigen Durchführbarkeit bestehen, ist sie für viele Zwecke das bevorzugte Virusdetektionsverfahren. Ein wesentlicher Nachteil dieser Methode bei der Untersuchung von Abstrichmaterial besteht darin, daß die Taq-Polymerase bei blutigen Abstrichen, wie sie häufig wegen der forcierten Gewinnung ausreichenden Materials vorkommen, sehr störanfällig ist. Die derzeit aktuellste und sicherste, allerdings recht kostspielige Methode für den HPV-Nachweis in Abstrichmaterial stellt das Hybrid- capture II - Verfahren dar, bei dem das Hybridisierungsprodukt über ein Chemilumineszenz-Nachweissystem quantifiziert wird (ROTHROCK 1992). Es erlaubt

zwar keine HPV-Typisierung, jedoch eine sichere Differenzierung von high-risk- und low-risk-HPV-Typen (insgesamt 18 anogenitale HPV-Typen).

Die Detektionsrate der genitalen HPV-Infektion hängt aber nicht nur von der Sensitivität der Untersuchungsmethoden, sondern u.a. von der untersuchten Population ab (SCHNEIDER et al. 1987). Sie liegt bei der Gesamtbevölkerung bei etwa 10% (DEVILLIERS et al. 1987, NUOVO et al. 1990) und bei jungen Frauen zwischen 20 und 46% (HO et al. 1998). Bei älteren Frauen sinkt das Infektionsrisiko, möglicherweise aufgrund einer erworbenen Immunität (BURK et al. 1996, KEMP et al. 1992). Die jährliche Inzidenzrate liegt nach HO et al. (1998) bei 14%. Nach deren Studie kam es in einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren bei 60% der Frauen zu einer Infektion. Die mittlere Dauer der Infektion betrug dabei etwa 8 Monate. Es handelt sich also mehrheitlich um einen transitorischen Prozeß (EVANDER et al. 1995, HO et al. 1998), so daß vor allem bei jungen Frauen oft eine spontane Regression eintritt. Bei einer Persistenz der Infektion steigt allerdings das Risiko für die Entstehung einer präneoplastischen Zervixläsion. Risikofaktoren für eine Viruspersistenz sind die Infektion mit high-risk-Typen und ein höheres Lebensalter (HO et al. 1995, HILDESHEIM et al. 1994, ROMNEY et al. 1997, YLITALO et al. 2000).

Das relative Risiko bei nachgewiesener HPV-Infektion innerhalb von 1-2 Jahren eine CIN zu entwickeln liegt bei 29 - 40%, wobei dieses Risiko bei einer Infektion mit den high-risk-Typen 16/18 höher ist als bei einer Infektion mit den low-risk-Typen 6 und 11 (MORSE et al. 1990). Zwischen einer initialen HPV-Infektion und der Entwicklung eines Karzinoms liegt gewöhnlich ein Zeitraum von mindestens 3 - 10 Jahren; betroffen davon ist allerdings nur ein kleiner Prozentsatz der Patientinnen, meist wiederum die Patientinnen mit einer Infektion durch high-risk-Typen (KONNO et al. 1992). Das spricht dafür, daß noch andere, z. B. die zu Beginn genannten Risikofaktoren für die Karzinom-Entstehung verantwortlich sind. Umgekehrt ist eine HPV-Infektion im Falle des Vorliegens einer CIN oder eines Karzinoms in 75 - 90% nachweisbar, dagegen nur bei 2 - 15% von Frauen mit unauffälligem Zervixbefund (GISSMANN 1984, GISSMANN et al. 1984, SCHNEIDER et al. 1985).

1.5. Diagnostik / Therapie

In der Regel werden cervikale intraepitheliale Neoplasien im Rahmen von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen oder als Zufallsbefunde, z.B. bei der Feststellung einer Frühschwangerschaft entdeckt. Eine klinische Symptomatik besteht gewöhnlich nicht. Makroskopisch sind suspekter Portiobezirke nur selten erkennbar. Zum Screening dienen in erster Linie zwei Verfahren: die Zytodiagnostik (PAPANICOLAOU 1941) und die Kolposkopie (HINSELMANN 1934).

Die Zytodiagnostik basiert auf der Tatsache, daß jede gesteigerte Proliferation eines Epithels zu einer verstärkten Abschilferung und damit dem Nachweis dysplastischer oder atypischer Zellen an der Epitheloberfläche führt. Dies trifft auch für Läsionen mit noch geringem Schweregrad bzw. Proliferation nur in der basalen Epithelschicht zu. So können durch Abstriche von der Portiooberfläche und aus dem angrenzenden Zervikalkanal Dysplasien oder Atypien des Epithels nachgewiesen werden. Der Portioabstrich kann mit einem Watteträger oder Holzspatel vorgenommen werden (STEGNER 1973). Im Falle eines zu engen äußeren Muttermundes kann

mit einer Zervixbürste Material aus dem Zervikalkanal gewonnen werden. Durch die Erfassung von Ekto- und Endozervix ist diese Methode etwas empfindlicher als die unten beschriebene Kolposkopie.

Die Klassifizierung der (pathologischen) Zellveränderungen erfolgt nach den bereits erwähnten Schemata, entweder der Münchner Nomenklatur II und/oder dem Bethesda-System, die jeweils auf den zu erwartenden histologischen Befund Bezug nehmen und zugleich diagnostisch-therapeutische Maßnahmen implizieren. In Deutschland ist durch den Beschluß der Bundesärztekammer die Münchner Nomenklatur II für verbindlich erklärt worden. Diese Einteilung beruht auf der historischen Einteilung der zytologischen Befunde in 5 Gruppen nach PAPANICOLAOU und TRAUT. Die Zellbilder in diesen 5 sog. Pap-Gruppen (Pap I - V) reichen vom regelrechten Zellbild über entzündliche und metaplastische Veränderungen bis hin zu den unterschiedlichen Dysplasiegraden bzw. dem Carcinoma in situ und schließlich dem invasiven Karzinom (s. Kap. 2, S. 20, Tab. 2).

Bei der Kolposkopie erfolgt eine lupenmikroskopische Beurteilung der Ektozervix und eventuell des äußersten Drittels des Endozervikalkanals durch ein Kolposkop. Dies ist ein stereoskopisches binoculares Vergrößerungsinstrument, das ein dreidimensionales Bild der darzustellenden Oberfläche liefert. Durch eine bis zu 40fache Vergrößerung können morphologische Veränderungen des Epithels und der darunter gelegenen Gefäße erkannt werden. Essentiell ist die Applikation von 3-5%iger Essigsäure vor der Betrachtung, denn beim Vorliegen einer CIN kommt es zu einer Verdickung des Epithels mit charakteristischem weißlichen Aspekt nach Essigbehandlung ("essigweiße Areale"). Zusätzlich tritt eine veränderte Vaskularisation auf; das normalerweise flache subepitheliale Kapillarnetz wird dichter, richtet sich vertikaler aus und liegt näher unter der Oberfläche (STAFIL u. MATTINGLY 1975). Daraus resultieren bestimmte kolposkopisch erkennbare Muster, z.B. eine Punktierung, ein Mosaik oder atypische Gefäßverläufe mit Kalibersprüngen. Insbesondere die Gefäßmuster sind ein wichtiges Abgrenzungskriterium zur Unterscheidung zwischen einem nicht invasiven und einem invasiven Karzinom.

Einen dritten diagnostischen Pfeiler bildet die histologische Diagnostik. Mit einer Gewebegewinnung, einer möglichst kolposkopisch gezielten Biopsie vom äußeren Muttermund soll eine cervikale intraepitheliale Neoplasie gesichert, deren Schweregrad festgelegt und insbesondere ein invasives Karzinom ausgeschlossen werden. Mit einer Zervixabrasio, einer Abschabung der Schleimhaut aus dem Zervikalkanal, läßt sich die Ausdehnung der Läsion bzw. im Falle einer unauffälligen Ektozervix die Lokalisation der Läsion festlegen, sofern dies nicht bereits durch den Zervixabstrich gelang. Nach diesen Befunden richtet sich letztlich die Therapie (WRIGHT et al. 1994).

Die Behandlung der CIN ist abhängig vom Schweregrad, der Lokalisation und Ausdehnung der Läsion. Nach den Leitlinien der AG Zervixpathologie und Kolposkopie (HEINRICH 1998) kommen unterschiedliche therapeutische Verfahren in Frage. Trotz des individuell unterschiedlichen bzw. für den Einzelfall nicht vorhersagbaren Verlaufs einer CIN wird bei einer CIN I bzw. einer low-

grade-Läsion in erster Linie eine konservative, d.h. abwartende Haltung mit regelmäßigen zytologischen, kolposkopischen und eventuell bioptisch-histologischen Befundkontrollen eingenommen (JONES et al. 1992, KIRBY et al. 1992, WRIGHT u. RICHART 1993). Bei high-grade-Läsionen, also einer CIN II und III wird hingegen eher eine operative Sanierung angestrebt. In Falle der operativen Therapie kommen zwei Verfahren in Betracht:

- eine Oberflächentherapie, z.B. durch Laserung oder
- eine sog. Exzisions-Therapie durch Konisation oder Loop-Exzision.

Eine Hysterektomie wird nur in Ausnahmefällen, z.B. bei zusätzlichen Erkrankungen wie Myomen durchgeführt.

Bei der Lasertherapie wird mit einem Laserstrahl gearbeitet. Es handelt sich dabei um parallel gebündelte Lichtstrahlen von einheitlicher Länge und somit hoher Energiedichte, die sich auf einen Punkt oder eine umschriebene Läsion richten läßt. Der Laserstrahl wird von der Flüssigkeit im Gewebe absorbiert, dadurch entstehen Temperaturen bis über 100° Celsius, was zu einer Verkochung des Gewebes führt.

Bei der elektrochirurgischen Loop- bzw. Schlingenexzision wird durch dünne Drahtschlingen-elektroden, die gleichzeitig schneiden und koagulieren, unter kolposkopischer Sicht eine Gewebsscheibe der Portiooberfläche mit Einschluß der zuvor durch Jod markierten Läsion entnommen.

Bei der Konisation wird mit einem Skalpell oder elektrochirurgisch ein konusförmiges Exzizat mit Einschluß der Transformationszone und der angrenzenden Endozervix aus der Portio ausgeschnitten. Die Form des Konus hängt von der Lage der Läsion ab, bei einer hauptsächlich ektozervical gelegenen Läsion wird ein flacher, bei einer vorwiegend endozervicalen Läsion ein hoher bzw. spitzer Konus entfernt.

Nach einer operativen Behandlung liegt die Rate residueller CIN-Läsionen (nach inkompletter Entfernung) oder eines Rezidivs (nach kompletter Entfernung der Transformationszone) zwischen 5 und 10% (ELFGREN et al. 1996, BOLLEN et al. 1996).

Neue therapeutische Ansätze zielen auf eine Behandlung (z.B. durch Interferone oder Vakzination) oder besser noch Prävention (durch Vakzination) einer HPV-Infektion.

1.6 Ziele der Arbeit

Auf dem Boden der eingangs geschilderten Problematik ist das Ziel dieser Arbeit die Analyse von cervikalen intraepithelialen Neoplasien unterschiedlichen Schweregrades in der Gravidität. Die Morphologie und das Verhalten von CIN vor allem im Verlauf der Schwangerschaft, aber auch nach der Geburt sollten untersucht und darauf basierend die optimale Diagnostik und Behandlung festgelegt werden. Die Hypothese lautet, daß es im Verlauf der Schwangerschaft zu keiner wesentlichen Progression der Läsion und vor allem nur in ganz seltenen Fällen zum Übergang in eine invasive Neoplasie kommt. Der Verzicht auf eine Therapie der CIN in der Schwangerschaft und somit die Möglichkeit der spontanen vaginalen Entbindung wird durch engmaschige Befundkontrollen ermöglicht. Zusätzlich sollte speziell die Rolle der HPV-Infektion untersucht und geklärt werden, ob es Unterschiede im Verhalten der CIN in der Schwangerschaft in Abhängigkeit von der HPV-Infektion und eventuell sogar in Abhängigkeit von der Infektion mit bestimmten HPV-Typen gibt.

Die retrospektive Analyse der morphologischen und molekularbiologischen Befunde eines entsprechenden Patientinnenkollektivs sollte die folgenden Fragen klären:

- 1.) Welche Bedeutung kommt den einzelnen diagnostischen Methoden zu und in welchem Umfang, in welcher Kombination sind sie erforderlich, d.h. welches diagnostische Verfahren, welche Befundkombination liefert die zuverlässigste Aussage über den Grad der Läsion und führt zum sicheren Ausschluß eines invasiven Karzinoms? Kann die HPV-Analytik als diagnostische Methode dabei eine Rolle spielen?
- 2.) Wie verhält sich eine CIN im Verlauf der Schwangerschaft? Ist eine Therapie vor dem Ende der Schwangerschaft erforderlich? Spielt der HPV-Status für den Verlauf eine Rolle; ist z.B. bei einer Infektion mit low-risk-Typen eher mit einer Regression und bei einer Infektion mit high-risk-Typen eher mit einer Progression in graviditate zu rechnen? Sollte der HPV-Status also bei der Frage nach einer Behandlung der CIN in der Schwangerschaft und bei der Festlegung der definitiven Therapie berücksichtigt werden?
- 3.) Welches ist die optimale Therapie bei der postpartalen Behandlung einer CIN bzw. welche postpartale Therapie führt am ehesten zur Rezidivfreiheit? Gibt es Unterschiede gegenüber der Behandlung einer CIN ohne vorausgegangene Schwangerschaft?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Studie basiert auf den Daten und Befunden von 150 schwangeren Patientinnen, die in den Jahren 1988 bis Ende 1995 in der Dysplasiesprechstunde der Frauenklinik des Universitätsklinikums Eppendorf (UKE) untersucht und zumeist auch behandelt wurden. Insgesamt wurden dort bis 1995 etwa 1300 Patientinnen betreut.

Der Verdacht auf eine cervikale intraepitheliale Neoplasie war der Einweisungsgrund für die Mehrheit, d.h. 62% (93/150) der schwangeren Patientinnen. An zweiter Stelle standen Kondylomerkrankungen des äußeren und inneren Genitale. Die übrigen Einweisungsdiagnosen waren u.a. Zervixpolypen sowie leukoplakische und unklare Veränderungen des äußeren Genitale (s. Tab. 1).

Tab. 1: Einweisungsdiagnose von 150 schwangeren Patientinnen (1988 – 1995)

	n	%
V.a. CIN	93	62
Kondylome	40	27
Leukoplakie	7	5
Zervixpolyp	5	3
Lichen sclerosus	1	1
Kontaktblutung	1	1
Partnerbehandlung i. Hautklinik	1	1
Unklarer Befund	2	1
Summe	150	100

Von den 93 Patientinnen mit V.a. eine cervikale intraepitheliale Neoplasie wurden nur diejenigen in diese Studie aufgenommen, bei denen sich diese Vor- oder Verdachtsdiagnose bestätigte bzw. zumindest einmal ein positiver zytologischer, kolposkopischer, histologischer oder molekularbiologischer Befund vorlag. Dies traf bei 14 Patientinnen nicht zu. Hinzu kam allerdings eine Patientin mit der Einweisungsdiagnose Kondylome, die nachweislich eine cervikale intraepitheliale Neoplasie hatte. Somit umfaßte das zu analysierende Kollektiv letztlich 80 Patientinnen. Darunter waren zwei Patientinnen, die bereits vor ihrer Schwangerschaft in der Dysplasiesprechstunde in Betreuung waren bzw. nach dem 1. oder 2. Untersuchungstermin schwanger wurden.

Die Dauer der Betreuung und Verlaufsbeobachtung der Patientinnen war z.T. sehr unterschiedlich. Insbesondere in den ersten Jahren der Dysplasiesprechstunde wurden die Patientinnen zum Teil nur ein- bis zweimal zur Befundabklärung gesehen, während Therapie und Nachuntersuchungen oder -kontrollen auswärts erfolgten. Dies erklärt sich aus der Abhängigkeit dieser Einrichtung von der Zusendung bzw. der Parallelbetreuung der Patientinnen durch die niedergelassenen Frauenärzte. Fehlende Befunde oder auch inkomplette Daten über die prä-/postpartalen Verläufe konnten jedoch zumindest zum Teil durch Anschreiben der niedergelassenen Gynäkologen nachträglich eruiert werden.

Aus der unterschiedlichen Dauer der Verlaufsbeobachtung ergibt sich zwangsläufig eine Einteilung der Patientinnen in unterschiedliche Kollektive:

- alle 80 Patientinnen dieser Studie stellten das Gesamtkollektiv dar. Von diesen 80 Patientinnen wurden 19 (24%) nur 1 - 2x in der Dysplasiesprechstunde vorgestellt. Über diese Patientinnen konnten meist auch von den betreuenden auswärtigen Gynäkologen keine weiteren Angaben gewonnen werden, so daß eine Verlaufsbeobachtung in und nach der Schwangerschaft nicht möglich war.
- Die übrigen Patientinnen (61/80, 76%) stellten das Verlaufskollektiv dar - sie konnten zumindest bis zum Ende der Schwangerschaft beobachtet werden. Bei 11 (14%) Patientinnen endete der Beobachtungszeitraum mit dem Ende der Schwangerschaft. Die obligate postpartale Untersuchung konnte folglich nur bei 50 Patientinnen (62,5%) erhoben werden. Bei 6 dieser 50 Patientinnen (7,5%) endete der Beobachtungszeitraum allerdings mit diesem solitären postpartalen Untersuchungstermin.
- Die verbliebenen 44 Patientinnen (55%) bildeten das Therapiekollektiv. Bei 22 Patientinnen (27,5%) schloß der Beobachtungszeitraum - je nach Therapiemodus - entweder mit einem solitären Nachuntersuchungstermin im Falle einer konservativen Behandlung oder mit einer zumeist im UKE, eventuell auch extern erfolgten, primären operativen Behandlung postpartal ab. Die übrigen 22 Patientinnen wurden auch über diesen Termin hinaus beobachtet bzw. nachuntersucht oder- kontrolliert und zählten somit zum Langzeitkollektiv.

2.2 Methode

2.2.1 Befunderhebung

In der Dysplasiesprechstunde wurden in der Regel bei jeder neuen Patientin und entsprechend auch bei den schwangeren Patientinnen folgende diagnostische Maßnahmen durchgeführt: eine gynäkologische Untersuchung incl. Kolposkopie, Abstrichentnahmen von Portio und Zervix für die Zytologie und HPV-Analytik, evtl. auch für eine bakteriologische Untersuchung. Zusätzlich erfolgte bei kolposkopisch auffälligen Befunden eine kolposkopisch gezielte Portiobiopsie. Bei einzelnen Patientinnen existierte bereits ein extern gewonnener bioptisch-histologischer Befund. Eine endozervikale Cürettage wurde antepartal grundsätzlich nicht durchgeführt, um eine potentielle Verletzung des Amnions zu vermeiden. Nach Ausschluß eines invasiven Karzinoms durch die genannten Maßnahmen wurden bis zum Ende der Schwangerschaft in Abständen von 6 - 8 Wochen Kontrolluntersuchungen mit jeweils erneuter zytologischer, kolposkopischer u. eventuell molekularbiologischer Untersuchung auf HPV durchgeführt. In der Regel schloß sich etwa 6 - 8 Wochen post partum eine weitere Kontrolluntersuchung mit erst- oder eventuell nochmaliger histologischer Abklärung des Portiobefundes durch eine PE aus dem kolposkopisch verdächtigsten Areal und eine Zervixabrasio zur Festlegung der Ausdehnung der CIN an.

Zu den Methoden der Diagnostik im einzelnen:

Für den zytologischen Befund wurden mit Watteträgern zwei Abstriche, einer von der Portiooberfläche und einer aus dem unteren Zervikalkanal entnommen, auf Objektträgern ausgestrichen, sofort in Alkohol fixiert und nach einer modifizierten Papanicolaou - Methode gefärbt. Die Befundung erfolgte nach der sog. Münchner Nomenklatur II (s. Tab. 2)

Tab. 2: Münchner Nomenklatur II

(PAP) Gruppe	Zytologischer Befund
I	Normales, altersentsprechendes Zellbild, einschließlich leichter entzündlicher und degenerativer Veränderungen sowie bakterieller Zytolyse
II	Deutliche entzündliche, regenerative, metaplastische oder degenerative Zellveränderungen, Hyper- und Parakeratosezellen, normale Endometriumzellen, auch nach der Menopause. Spezielle Zellbilder wie folliculäre Zervizitis, Zellveränderungen bei IUP, Zeichen der HPV-Infektion ohne Kernveränderungen, Zeichen einer Herpes- oder Zytomegalieinfektion
III D	Zellen einer Dysplasie leichten bis mäßigen Grades
IV a	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines CIS
IV b	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines CIS, Zellen eines invasiven Karzinoms nicht auszuschließen
V	Zellen eines malignen Tumors: eines Plattenepithelkarzinoms, Adenokarzinoms oder sonstiger maligner Geschwülste
III	Unklarer Befund Schwere entzündliche, degenerative oder iatrogene Zellveränderungen, die eine sichere Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen. Oder: auffällige Zellen eines Drüsenepithels, deren Herkunft aus einem Karzinom nicht sicher auszuschließen ist.

Für die Auswertung wurden folgende zytologische Befunde berücksichtigt:

Der "primäre" zytologische Befund war der bei der ersten Vorstellung in der Dysplasiesprechstunde erhobene zytologische Befund bzw. bei den beiden bereits vor ihrer Schwangerschaft in der Dysplasiesprechstunde bekannten Patientinnen der erste zytologische Befund im Rahmen der Schwangerschaft. Der "postpartale" zytologische Befund war der erste Abstrich, der nach dem Schwangerschaftsende bzw. der Geburt entnommen wurde. Der "individuelle Verlauf des zytologischen Befundes in der Schwangerschaft" ergab sich aus diesen beiden Werten.

Bei der Auswertung der kolposkopischen Befunde erfolgte grundsätzlich eine Einteilung in 2 Gruppen, "nicht suspektes" und "suspektes" kolposkopische Befunde. Zu letzteren zählten essigweißes Epithel mit Punktierung, Mosaik oder Gyrierung sowie atypische Gefäßverläufe.

Kondylomatöse Veränderungen wurden nicht dazugezählt. Zusätzlich wurde die Lokalisation und Ausdehnung der Veränderung dokumentiert.

Als "primärer" kolposkopischer Befund wurde der bei der ersten Vorstellung in der Dysplasiesprechstunde bzw. der erste im Rahmen einer Schwangerschaft erhobene kolposkopische Befund definiert. Der "postpartale" kolposkopische Befund wurde anlässlich des ersten Untersuchungstermins nach dem Schwangerschaftsende bzw. der Geburt erhoben. Der "individuelle Verlauf des kolposkopischen Befundes in der Schwangerschaft" ergab sich aus diesen beiden Werten.

Für den histologischen Befund wurden aus kolposkopisch auffälligen bzw. den kolposkopisch maximal veränderten Arealen Knipsbiopsien entnommen, formalinfixiert und histologisch aufgearbeitet sowie nach der CIN-Klassifikation (RICHART 1973) befundet. Im Falle einer externen Vorbiopsie wurden die histologischen Befunde übernommen.

Der "primäre" histologische Befund ist definiert als die erstmalige biotische Gewebeentnahme am Muttermund.

Zur HPV-Analytik wurde jeweils ein frischer Abstrich aus der Transformationszone entnommen und in ein spezielles Transportmedium eingebracht. In den Jahren 1985 bis Mitte 1992 war die Methode der Wahl zum Virusnachweis zunächst das In-situ-(ISH) und/oder Filter-in-situ-Hybridisierungsverfahren (FISH). Mitte 1992 erfolgte die Umstellung der HPV-Analytik auf die PCR (polymerase-chain-reaction)-Methode incl. Gelelektrophorese nach MANOS et al. (1989), wobei in der Einführungsphase zur Kontrolle noch parallel das erprobte In-situ-Hybridisierungsverfahren durchgeführt wurde.

Bei der In-situ-Hybridisierung (ISH) erfolgte zunächst die Suspension der Zellen in 3ml 0,9 %iger NaCl und die Aufbringung auf Objektträger mittels einer Zytocentrifuge. Anschließend wurde eines dieser Zytospinpräparate zur Benutzung als morphologischer Standard nach PAPANICOLAOU gefärbt. Die übrigen Objektträger wurden zunächst für 20 Minuten in 96%igem Äthanol, dann für 10 Minuten in Carnoy B Lösung (60% Äthanol, 30% Chloroform, 10% Essigsäure) fixiert. Zuletzt wurde der "Patho-Gene HPV Detection Kit" (ENZO, New York) mit den biotinylierten HPV-DNA-Sondengemischen von HPV 6/11 und HPV 16/18 nach Anleitung des Herstellers angewendet. Bei der Filter-in-situ-Hybridisierung (FISH) wurden die Abstriche bzw. Zellen nach Einbringung in ein spezielles Transportmedium bis zur Verwertung bei -80°C aufbewahrt (Vira Pap HPV specimen collection kit, Life technologies, Gaithersburg, USA). Die HPV-DNS wurde durch einen modifizierten Filter-Hybridisierungstest (Vira Type HPV DNS typing kit, Life Technologies) nachgewiesen. Dieser Test umfaßte die proteolytische Verdauung der Zellen, die alkalische Denaturierung der DNS, den Transfer auf drei Nylonmembranen durch ein spezielles Filter-"manifold" (Life Technologies) sowie die Hybridisierung mit den (32-P) markierten HPV-RNS-Sondengemischen 6/11, 16/18 und 31/33/51.

Für die PCR wurden die Zellen mit Hilfe einer Zentrifuge sedimentiert und 1 Stunde lang bei 55°C in 100µl PCR-Puffer (Boehringer Mannheim) angedaut. Der Puffer bestand in der Endkonzentration aus 10mM Tris-HCL, 1,5mM MgCL₂, 50mM KCL (pH 8,3) und es wurden 0,5% Tween 20 und Proteinase K (200µg/ml Endkonzentration) beigelegt. Von dieser Mixtur wurden 5µl für die PCR verwendet, bei der mit Hilfe der General oder Consensus Primer MY09 und MY11

(Perkin Elmer Cetus) ein 450 Basenpaar-Segment des L1 Gens der relevanten genitalen Typen amplifiziert wurde oder werden sollte. Nach der Amplifizierung wurden 15µg/ml des PCR-Produktes durch Elektrophorese in einem 3%igen Agarose-Gel mit einem Gehalt von 10µg/ml Ethidiumbromid unter UV-Licht analysiert. Bei negativem Befund wurde das generelle Vorhandensein bzw. die Unversehrtheit der DNS durch die Amplifikation eines aus 268 Basenpaaren bestehenden humanen β -Globin-Fragmentes (Primer: GH20/PCO4: Perkin Elmer Cetus) getestet. In positiven Fällen wurde eine zweite, für HPV 16 spezifische PCR durchgeführt (CORNELISSON et al. 1990). Weitere HPV-Typen wurden routinemäßig nicht untersucht, jedoch erfolgte im Rahmen dieser Studie nachträglich eine differenziertere Typisierung an asserviertem Zellmaterial. Dabei wurden bei fehlendem Nachweis von HPV 16 weitere spezifische PCR durchgeführt, zunächst für HPV 18, eventuell noch für die Typen 31/33/35, 6/11 und schließlich 45/51/52.

Durch diese Verfahren ließen sich insgesamt nur die Typen 6,11,16, 18, 31, 33, 35 oder 51 nachweisen. Eine "GP-Positivität" lag vor, wenn der HPV-Nachweis mittels des General Primers positiv, die spezifische PCR für HPV 16 negativ war und sich keiner der übrigen überprüften HPV-Typen nachweisen ließ.

In Abhängigkeit vom Ergebnis der genannten Untersuchungen wurde dann die Therapie der CIN festgelegt. Eine definitive und damit als primär definierte Therapie erfolgte (mit einer Ausnahme) grundsätzlich erst nach der Geburt. Es gab zwei Therapiealternativen, eine primäre konservative Therapie im Sinne eines abwartenden Verhalten unter weiterer Beobachtung oder eine primäre operative Therapie mit Sanierung der Portio.

Im Falle der konservativen Therapie wurden wie im Verlauf der Schwangerschaft in regelmäßigen Abständen Nachuntersuchungen mit Erhebung kolposkopischer und zytologischer Befunde durchgeführt. In dieser Studie wurde von einer konservativen Therapie ausgegangen, wenn nach dem obligaten postpartalen Untersuchungstermin keine Operation, sondern mindestens eine weitere Nachuntersuchung erfolgte. Eine eventuell später erforderliche operative Sanierung der Portio galt dann als sekundäre Therapie.

Im Falle des operativen Vorgehens kamen die oben beschriebenen OP-Verfahren zur Anwendung. Die Loop-Exzisate, Konisate und die Transformationszonen der Hysterektomiepräparate wurden jeweils vollständig in Sektoren aufgearbeitet und histologisch untersucht.

Zur Unterscheidung von den "Nachuntersuchungen" im Rahmen des konservativen Vorgehens wurden die Untersuchungstermine nach primärer oder auch sekundärer operativer Therapie als "Nachkontrollen" bezeichnet.

2.2.2 Erfassung der Daten

Die Daten bzw. Befunde der Patientinnen wurden mittels einer Datenbank erfaßt. Diese Datenbank bestand aus 2 Dateien:

- der Stammdatei mit Name, Adresse, Alter, Zyklusangaben etc. der Patientin sowie
- der Untersuchungsdatei mit den oben genannten Befunden.

Jeder Untersuchungs- und Behandlungs- sowie jeder OP-Termin wurde als gesonderter Datensatz in die Untersuchungsdatei eingegeben. Entsprechend wurde auch mit externen Informationen bzw. Befunden verfahren.

3. Ergebnisse

3.1 Altersverteilung (s. Abb 4)

Die 80 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zwischen 20 und 40 Jahre alt, so daß sich ein medianes Alter von 31 Jahren ergab. Die Mehrzahl der Patientinnen war zwischen 30 und 35 Jahre alt, ein auffallender Altersgipfel fand sich bei 30/31 Jahren.

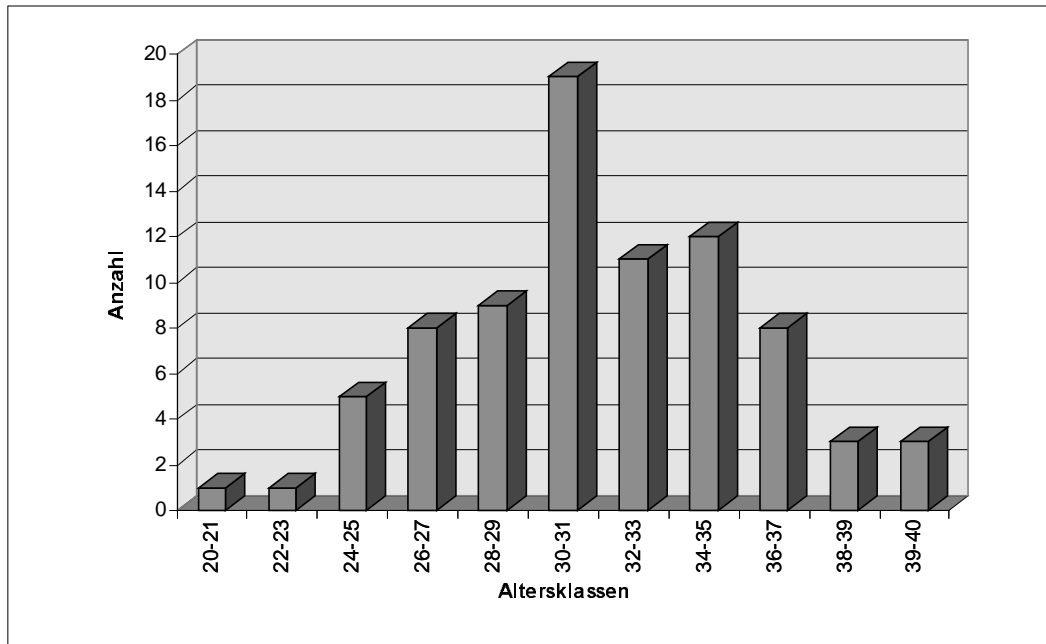


Abb. 4: Altersverteilung

3.2 Diagnostik

3.2.1 Zytologische Befunde

3.2.1.1 Primärer zytologischer Befund (s. Tab. 3 und 3a)

Zytologisch unauffällig (Pap I/II) waren 8% (6/80) der primären Abstriche. Bei 5% (4/80) der Schwangeren lag primär ein zweifelhafter zytologischer Befund (Pap III) vor. 88% (70/80) der Patientinnen wiesen einen positiven primären zytologischen Befund auf. Bei 53% (37/70) dieser Patientinnen handelte es sich um einen Pap IIID, bei 46% (32/70) um einen Pap IVa. Bei einer Patientin war ein invasives Zervixkarzinom nicht auszuschließen (Pap IVb); von dieser Patientin ist nur ein Untersuchungstermin dokumentiert, dabei wurde kein histologischer Befund erhoben, so daß weder eine Bestätigung noch ein Ausschluß der zytologischen Diagnose erfolgen konnte.

Tab 3: Primärer zytologischer Befund

	n	%
Pap I/II (negativ)	6	8
Pap III (zweifelhaft)	4	5
Pap IIID/IVa/IVb (positiv)	70	88
Summe	80	100

Tab 3a: Positiver primärer zytologischer Befund

	n	%
Pap IIID	37	53
Pap IVa	32	46
Pap IVb	1	1
Summe	70	100

3.2.1.2 Postpartaler zytologischer Befund (s. Tab. 4 und 4a)

Bei 50 Patientinnen konnte ein solcher Befund erhoben werden. Bei 14% (7/50) der Schwangeren war der postpartale Abstrich negativ. Einen positiven postpartalen zytologischen Befund wiesen 86% (43/50) der Patientinnen auf, wobei 33% (14/43) einen Pap IIID und 60% (26/43) einen Pap IVa zeigten. Der Verdacht auf ein (mikro)invasives Karzinom bestand bei 7% (3/43) der Patientinnen. Bei zwei von diesen 3 Patientinnen mit V.a. Mikroinvasion ergab die biopsisch-histologische Untersuchung eine CIN III, ein invasives Karzinom lag jeweils nicht vor.

Tab. 4: Postpartaler zytologischer Befund

	n	%
Pap I/II (negativ)	7	14
Pap III (zweifelhaft)	0	0
Pap IIID/IV/V (positiv)	43	86
Summe	50	100

Tab. 4a: Positiver postpartaler zytologischer Befund

	n	%
Pap IIID	14	33
Pap IVa	26	60
Pap IVb	2	5
Pap V	1	2
Summe	43	100

3.2.1.3 Vergleich zwischen primärem und postpartalem zytologischen Befund (s. Tab. 5 und 5a)

Zytologisch unauffällig waren primär 10% (5/50) und postpartal 14% (7/50) der Patientinnen. Einen zytologisch zweifelhaften Abstrich hatten primär 4% (2/50) der Patientinnen und postpartal keine

Patientin. Primär und postpartal wiesen jeweils 86% (43/50) der Patientinnen einen positiven zytologischen Befund auf, dabei lag ein Pap IIID primär in 44% (22/50) und postpartal in 28% (14/50) bzw. ein Pap IVa primär in 42% (21/50) und postpartal in 52% (26/50) der Fälle vor. Zusätzlich lautete postpartal bei 6% (3/50) der Patientinnen die Diagnose Pap IVb bzw. Pap V (s. 3.2.1.2).

Tab. 5: Vergleich zwischen primärem und postpartalem zytologischen Befund

	Primärer zyt. Bef.	%	Postpartaler zyt. Bef.	%
Pap I/II	5	10	7	14
Pap III	2	4	0	0
Pap IIID/IV/V	43	86	43	86
Summe	50	100	50	100

Tab. 5a: Vergleich zwischen primärem und postpartalem zytologischen Befund

	Primärer zyt. Bef.	%	Postpartaler zyt. Bef.	%
Pap I/II	5	10	7	14
Pap III	2	4	0	0
Pap IIID	22	44	14	28
Pap IVa	21	42	26	52
Pap IVb	0	0	2	4
Pap V	0	0	1	2
Summe	50	100	50	100

3.2.1.4 Individueller Verlauf des zytologischen Befundes in der Schwangerschaft (s. Tab. 6 u. 6-1)

70% (35/50) der Patientinnen wiesen in der Schwangerschaft und anlässlich des ersten postpartalen Untersuchungstermins eine weitgehende **Übereinstimmung** des jeweiligen zytologischen Befundes auf.

Eine Patientin zeigte primär und postpartal jeweils einen unauffälligen zytologischen Befund. Die übrigen 34/50 Patientinnen wiesen durchgehend positive zytologische Befunde auf. 20% bzw. 24% (10 bzw. 12/50) der Patientinnen hatten konstant einen Pap IIID oder IVa, weitere 24% (12/50) alternierend einen Pap IIID/IVa.

Eine scheinbare **Verbesserung** des zytologischen Befundes war bei 12% (6/50) der Patientinnen zu verzeichnen. Bei 4% (2/50) der Patientinnen wurde aus einem Pap IIID, bei 8% (4/50) der Patientinnen aus einem Pap IVa ein unverdächtiger zytologischer Befund (Pap II).

Zu einer scheinbaren **Verschlechterung** des zytologischen Befundes kam es bei 18% (9/50) der Patientinnen. Bei 8% (4/50) der Patientinnen erfolgte ein Übergang von einem zytologisch unauffälligen in einen positiven Befund. In 3 Fällen kam es zu einem Übergang von Pap II zu Pap IIID und in einem Fall zum Übergang in einen Pap IVa. Bei weiteren 4% (2/50) erfolgte der Übergang von einem zytologisch zweifelhaften (Pap III) in einen positiven Befund (Pap IVa). Bei 6% (3/50) der Patientinnen bestand der Verdacht auf einen Übergang in ein mikroinvasives (2 Fälle) oder ein invasives Karzinom (1 Fall).

Tab. 6: Individueller Verlauf des zytologischen Befundes in der Schwangerschaft

	n	%
Pap II	1	2
Pap II → IIID	3	6
Pap II → IVa	1	2
Pap III → IVa	2	4
Pap IIID → II	2	4
Pap IIID	10	20
Pap IIID/IVa	12	24
Pap IVa → II	4	8
Pap IVa	12	24
Pap IVa → IVb	2	4
Pap IVa → V	1	2
Summe	50	100

Tab. 6-1

Konkordanz	n	%
Übereinstimmung	35	70
Verbesserung	6	12
Verschlechterung	9	18
Summe	50	100

3.2.2 Kolposkopische Befunde

3.2.2.1 Primärer kolposkopischer Befund (s. Abb. 5)

Primär wiesen 79% (63/80) der Schwangeren einen suspekten kolposkopischen Befund auf. Bei 20% (16/80) der Patientinnen stellte sich die Portio kolposkopisch unauffällig dar. Bei einer Patientin war primär kein kolposkopischer Befund dokumentiert worden.

Die kolposkopisch auffälligen Befunde lagen bei 90% (57/63) innerhalb und bei 10% (6/63) der Patientinnen außerhalb der Transformationszone.

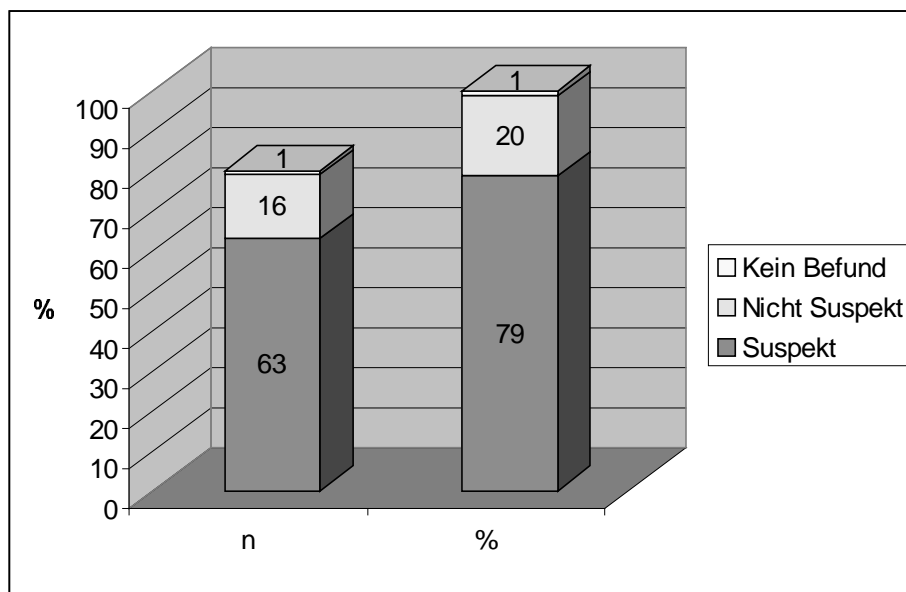


Abb. 5: Primärer kolposkopischer Befund

3.2.2.2 Postpartaler kolposkopischer Befund (s. Tab. 7)

Bei 40 Patientinnen wurde ein solcher Befund erhoben bzw. dokumentiert. Bei 64% (32/50) der Schwangeren war der postpartale kolposkopische Befund suspekt. Einen nicht suspekten Befund wiesen 16% (8/50) der Patientinnen auf.

Bei 10/50 (20%) Patientinnen wurde anlässlich des postpartalen Untersuchungstermins kein solcher Befund erhoben oder dokumentiert.

Tab. 7: Postpartaler kolposkopischer Befund

	n	%
Suspekt	32	64
Nicht Suspekt	8	16
Kein Befund	10	20
Summe	50	100

3.2.2.3 Vergleich zwischen primärem und postpartalem kolposkopischen Befund (s. Tab. 8)

Einen kolposkopisch suspekten Befund boten primär 80% (40/50) und postpartal 64% (32/50) der Patientinnen. Ein nicht suspekter kolposkopischer Befund bestand primär bei 18% (9/50) und postpartal bei 16% (8/50) der Patientinnen. Bei einer Patientin war primär, bei 20% (10/50) der Patientinnen nach der Entbindung kein kolposkopischer Befund erhoben oder dokumentiert worden.

Tab. 8: Vergleich zwischen primärem und postpartalem kolposkopischen Befund

	Primärer kolp. Bef.	%	Postpartaler kolp. Bef.	%
Suspekt	40	80	32	64
Nicht suspekt	9	18	8	16
Kein Befund	1	2	10	20
Summe	50	100	50	100

3.2.2.4 Individueller Verlauf des kolposkopischen Befundes in der Schwangerschaft (s. Tab. 9 und 9-1)

88% (35/50) der Patientinnen wiesen eine **Übereinstimmung** des primären und postpartalen kolposkopischen Befundes auf. Bei 10% (5/50) der Patientinnen waren der primäre und postpartale kolposkopische Befund nicht suspekt. 60% (30/50) der Patientinnen zeigten jeweils einen suspekten kolposkopischen Befund.

Bei 10 Patientinnen (20%) wurde postpartal kein kolposkopischer Befund erhoben bzw. dokumentiert.

Eine vermeintliche **Verbesserung** des kolposkopischen Befundes trat bei 6% (3/50) der Patientinnen ein. Bei diesen Patientinnen wurde der primäre kolposkopische Befund als suspekt und der postpartale kolposkopische Befund als nicht suspekt eingestuft.

Zu einer vermeintlichen **Verschlechterung** des kolposkopischen Befundes kam es bei 2 Patientinnen (4%), hier erfolgte in der Schwangerschaft ein Übergang von einem primär nicht suspekten zu einem suspekten kolposkopischen Befund.

Tab. 9: Individueller Verlauf des kolposkopischen Befundes in der Schwangerschaft

	n	%
Nicht suspekt → suspekt	2	4
Suspekt → nicht suspekt	3	6
Nicht suspekt → nicht suspekt	5	10
Suspekt → suspekt	30	60
Kein Befund	10	20
Summe	50	100

Tab. 9-1

Konkordanz	n	%
Übereinstimmung	35	88
Verbesserung	3	8
Verschlechterung	2	5
Summe	40	100

3.2.3 HPV-analytische Befunde

3.2.3.1 HPV-analytischer Befund in graviditate (s. Abb. 6 und 6a)

Bei 81% (65/80) aller Patientinnen konnte eine HPV-Infektion in der Schwangerschaft bzw. nach der Geburt nachgewiesen werden. Bei 69% (45/65) dieser Patientinnen wurden die high-risk-Typen 16/18 gefunden, bei 9% (6/65) die Typen 31, 33, 35 oder 51, bei einer Schwangeren die Typen 6/11. Bei 20% (13/65) der HPV-infizierten Schwangeren gelang kein spezieller Typennachweis (GP-Positivität).

Bei 16% (13/80) der Patientinnen konnte mit den durchgeführten Nachweismethoden keine HPV-Infektion festgestellt werden. Bei 3% (2/80) der Patientinnen war in der Schwangerschaft keine HPV-Analytik durchgeführt worden.

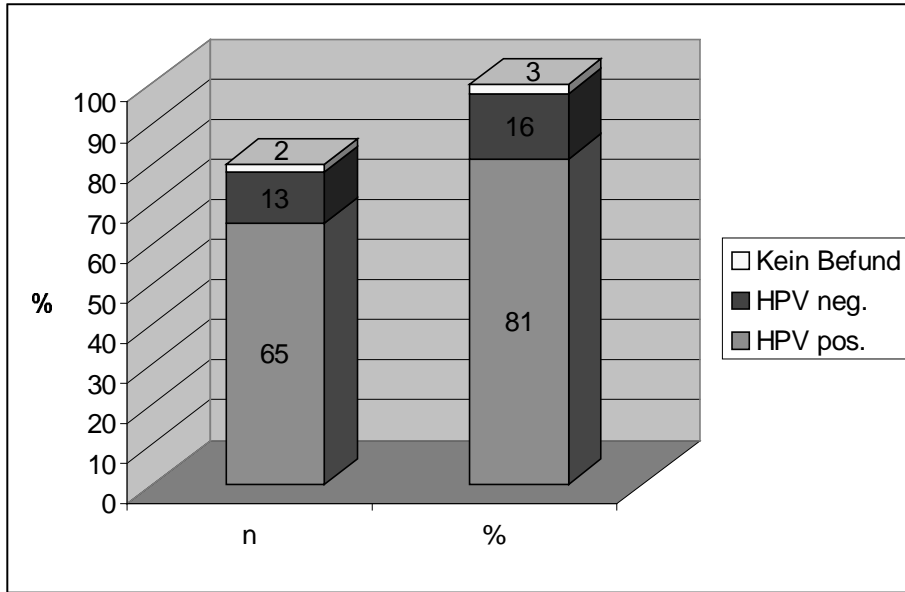


Abb. 6: HPV-analytischer Befund in graviditate

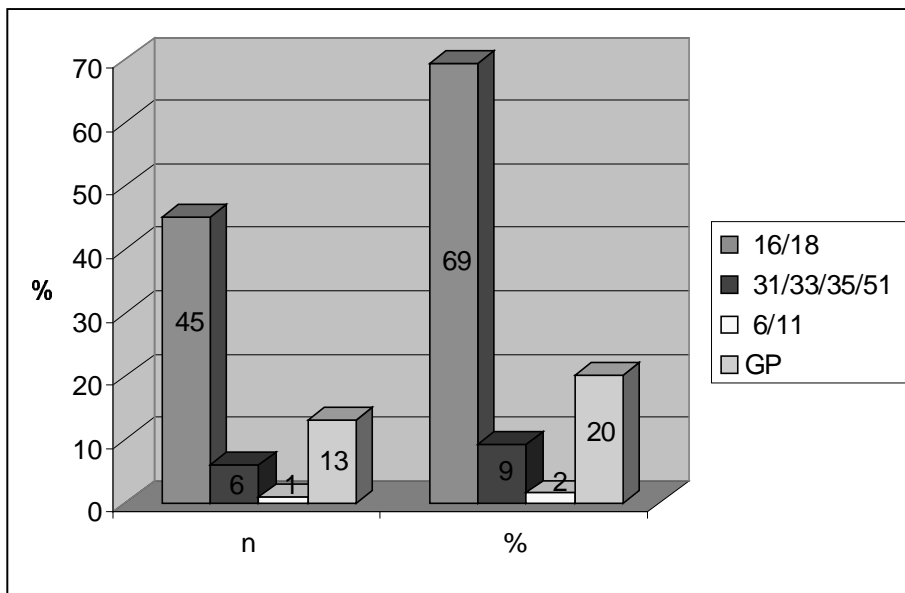


Abb. 6a: HPV-analytischer Befund in graviditate (Typisierung)

3.2.4 Histologische Befunde

3.2.4.1 Primärer histologischer Befund (s. Tab. 10 und 10a)

Bei 59% (47/80) aller Patientinnen wurde ein primärer histologischer Befund erhoben. Bei 51% (24/47) dieser Patientinnen wurde die diagnostische Biopsie während der Schwangerschaft, bei 49% (23/47) nach der Entbindung bzw. bei einer Patientin post abortum durchgeführt.

Bei 96% (45/47) dieser Patientinnen konnte primär histologisch eine Zervixdysplasie bestätigt werden. Es handelte sich in 16% (7/45) um eine CIN I, in 7% (3/45) um eine CIN II und in 78% (35/45) um eine CIN III. Ein invasives Karzinom wurde in keinem Fall nachgewiesen. In 4% (2/47) der Fälle war die primäre Histologie negativ.

Tab. 10: Primärer histologischer Befund (PE)

			Zeitpunkt der PE			
	n	%	Präpart. PE	%	Postpart. PE	%
CIN I	7	15	3	43	4	57
CIN II	3	6	2	67	1	33
CIN III	35	74	18	51	17	49
negativ	2	4	1	50	1	50
Summe	47	100	24	51	23	49

Tab. 10a: Positiver primärer histologischer Befund

	n	%
CIN I	7	16
CIN II	3	7
CIN III	35	78
Summe	45	100

3.2.4.2 Korrelation zwischen primärem histologischen Befund und HPV-analytischem Befund in graviditate (s. Tab. 11 u. 11-1 bzw. 11a u. 11a-1)

Von den Patientinnen mit primär histologisch nachweisbarer CIN (s. Tab. 11a u. 11a-1) wiesen 84% (38/45) eine HPV-Infektion auf. Dies betraf alle 7 Patientinnen mit einer CIN I, 67% (2/3) der Patientinnen mit einer CIN II und 83% (29/35) der Patientinnen mit einer CIN III. 13% (6/45) der Patientinnen waren HPV-negativ. Es handelte sich dabei um eine Patientin mit einer CIN II (33%) und um 5 Patientinnen mit einer CIN III (14%). In einem Fall erfolgte keine HPV-Analytik.

Bei 66% (25/38) der HPV-positiven Patientinnen handelte es sich um eine Infektion mit den Typen 16/18, davon betroffen waren 57% (4/7) der Patientinnen mit einer CIN I, eine der beiden Patientinnen mit einer CIN II und 69% (20/29) der Patientinnen mit einer CIN III. Bei 13% (5/38) der Patientinnen waren die Typen 31/33/35/51 nachweisbar, bei einer Patientin die Typen 6/11. In 18% (7/38) der Fälle gelang kein spezieller Typennachweis (GP-Positivität).

Eine der beiden Patientinnen mit primär negativer Histologie (4%; 2/47) war HPV-positiv (Typen 16/18), die zweite Patientin HPV-negativ.

Tab. 11: Korrelation zwischen primärem histologischen Befund und HPV-analytischem Befund in graviditate (incl. Typisierung)

Prim. histol. Befund	HPV-analyt. Befund						
	n	HPV pos.	%	HPV neg.	%	Kein Befund	%
CIN I	7	7	100	0	0	0	0
CIN II	3	2	67	1	33	0	0
CIN III	35	29	83	5	14	1	3
neg.	2	1	50	1	50	0	0
Summe	47	39	83	7	15	1	2

Tab. 11-1

Prim. histol. Befund	HPV-analyt. Bef. (Typisierung)								
	n	HPV 16/18	%	31/33/35	%	6/11	%	GP pos.	%
CIN I	7	4	57	1	14	1	14	1	14
CIN II	2	1	50	1	50	0	0	0	0
CIN III	29	20	69	3	10	0	0	6	21
neg.	1	1	100	0	0	0	0	0	0
Summe	39	26	67	5	13	1	3	7	18

Tab. 11a: Korrelation zwischen positivem primärem histologischen Befund und HPV-analytischem Befund in graviditate (incl. Typisierung)

Prim. histol. Befund	HPV-analyt. Befund						
	n	HPV pos.	%	HPV neg.	%	Kein Befund	%
CIN I	7	7	100	0	0	0	0
CIN II	3	2	67	1	33	0	0
CIN III	35	29	83	5	14	1	3
Summe	45	38	84	6	13	1	2

Tab. 11a-1

Prim. histol. Befund	HPV-analyt. Bef. (Typisierung)								
	n	HPV 16/18	%	31/33/35/51	%	6/11	%	GP pos.	%
CIN I	7	4	57	1	14	1	14	1	14
CIN II	2	1	50	1	50	0	0	0	0
CIN III	29	20	69	3	10	0	0	6	21
Summe	38	25	66	5	13	1	3	7	18

3.2.4.3 Histologischer Befund der postpartalen Re-Biopsie bzw. Korrelation zwischen antepartaler Biopsie und postpartaler Re-Biopsie (s. Tab. 12 u. 12-1)

Bei 9 Patientinnen wurde nach einer in der Schwangerschaft erfolgten bioptischen Diagnosesicherung anlässlich des ersten postpartalen Untersuchungstermins eine zweite Biopsie entnommen.

Bei 56% (5/9) der Patientinnen stimmten die histologischen Befunde der Erst- und der Re-Biopsie überein, es handelte sich dabei um einen Fall einer CIN II und um 4 Fälle einer CIN III. Bei 44% (4/9) der Patientinnen gab es eine Abweichung um einen Dysplasiegrad und zwar jeweils zum niedrigeren Dysplasiegrad hin, d.h. in einem Fall lautete bei der Erstbiopsie die Diagnose CIN II, in der Re-Biopsie CIN I. In 2 weiteren Fällen war die primäre histologische Diagnose CIN III, in der Re-Biopsie CIN II. Bei einer Patientin ergab die Re-Biopsie einen negativen histologischen

Befund, nachdem die primäre Histologie eine CIN III war. Eine Verschlechterung war in keinem Fall nachweisbar.

Tab. 12: Korrelation zwischen antepartaler Biopsie und postpartaler (Re-)Biopsie

Antepartale Biopsie	Postpartale (Re-)Biopsie				
	n	CIN I	CIN II	CIN III	negativ
CIN I	0	0	0	0	0
CIN II	2	1	1	0	0
CIN III	7	0	2	4	1
Summe	9	1	3	4	1

Tab. 12-1

Konkordanz	n	%
Übereinstimmung	5	56
Verbesserung	4	44
Verschlechterung	0	0
Summe	9	100

3.2.4.4 Histologischer Befund nach primärer operativer Therapie (s. 3.5.1 bzw. Abb. 7)

Eine postoperativer histologischer Befund ergab sich nur bei 30 der 36 primär operativ behandelten Patientinnen, da bei der Laser- und Kryotherapie kein OP-Präparat anfiel. Bei 4 Patientinnen erfolgte die Konisation auswärts, in diesen Fällen wurde der histologische Befund nicht mitgeteilt bzw. konnte nicht ermittelt werden. Bei den übrigen 26 Patientinnen wurde in allen OP-Präparaten histologisch eine Zervixdysplasie nachgewiesen: bei 8% (2/26) der Patientinnen lag eine CIN I, bei 19% (5/26) eine CIN II und bei 73% (19/26) eine CIN III vor.

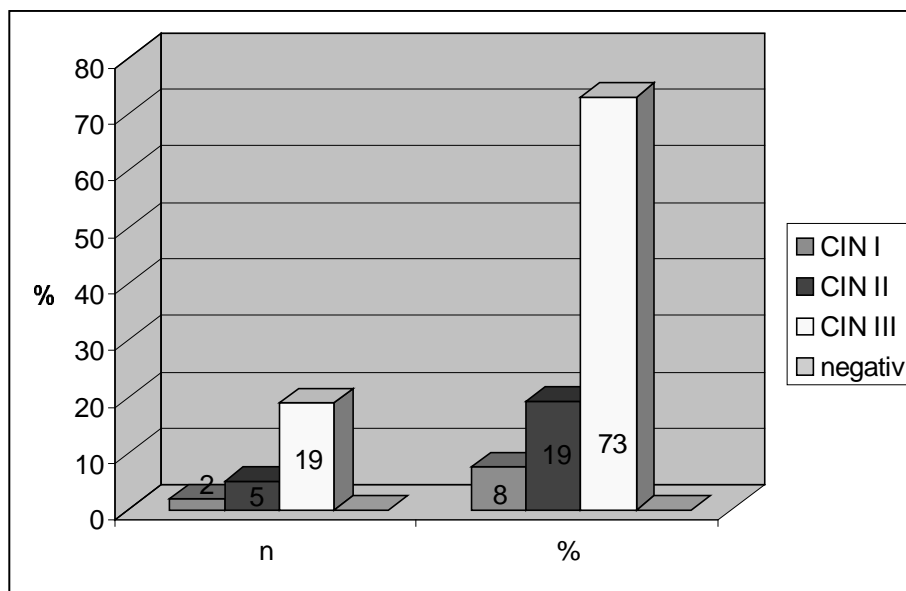


Abb. 7: Histologischer Befund der primären OP

3.3 Korrelation der Befunde

3.3.1 Korrelation zwischen primärem zytologischen Befund und primärem kolposkopischen Befund (s. Tab. 13 bzw. 13-1)

Von den 6 Patientinnen mit unauffälligem zytologischen Befund (Pap I/II) boten vier (67%) einen auffälligen und zwei Patientinnen einen nicht auffälligen kolposkopischen Befund.

Von den 4 Patientinnen mit einem primären zweifelhaften zytologischen Befund (Pap III) zeigten jeweils zwei einen suspekten und einen nicht suspekten kolposkopischen Befund.

Bei 81% (57/70) der Patientinnen mit primär positivem zytologischen Befund bestand parallel ein kolposkopisch suspekter Befund, bei 17% (12/70) war der kolposkopische Befund nicht suspekt.

Bei einer Patientin wurde kein primärer kolposkopischer Befund erhoben oder dokumentiert.

Zusammenfassend (Tab. 13-1) boten 76% (61/80) der Patientinnen eine Übereinstimmung des zytologischen und kolposkopischen Befundes. In zwei Fällen bestanden ein unauffälliger zytologischer und ein nicht suspekter kolposkopischer Befund, in den übrigen 59 Fällen ein zweifelhafter bzw. eindeutig positiver zytologischer und ein suspekter kolposkopischer Befund.

Dagegen hatten 18% (14/80) der Patientinnen einen zweifelhaften oder positiven primären Abstrich, jedoch einen unauffälligen kolposkopischen Befund. Umgekehrt zeigten 5% (4/80) der Patientinnen einen unauffälligen primären Abstrich bei gleichzeitig auffälligem kolposkopischen Befund.

Tab. 13: Korrelation zwischen primärem zytologischen Befund und primärem kolposkopischen Befund

Prim.zyt.Befund	n	Prim.kolposkop.Befund					
		suspekt	%	nicht suspekt	%	kein Befund	%
Pap I/II	6	4	67	2	33	0	0
Pap III	4	2	50	2	50	0	0
Pap IIID/IVa/IVb	70	57	81	12	17	1	1
Summe	80	63	79	16	20	1	1

Tab. 13-1

Konkordanz	n	%
Neg. Zyto/ nicht susp. Kolpo	2	3
Pos. Zyto/susp. Kolpo	59	73
Pos. Zyto/nicht susp. Kolpo	14	18
Neg. Zyto/ susp. Kolpo	4	5
Kein Befund	1	1
Summe	80	100

3.3.2 Korrelation zwischen primärem zytologischen Befund und primärem histologischen Befund (s. Tab. 14 und 14-1 bzw. 14a und 14a-1)

Bei 67% (4/6) der 6 Patientinnen mit einem primär zytologisch unauffälligen Befund wurde eine primäre Histologie gewonnen, dabei ließ sich in 75% (3/4) der Fälle eine CIN, zweimal vom Grad I und einmal vom Grad III nachweisen. Bei der vierten Patientin war der primäre histologische Befund negativ.

Bei allen 4 Patientinnen mit zytologisch zweifelhaftem Befund (Pap III) erfolgte eine primäre histologische Diagnostik, die jeweils eine CIN III (100%) zeigte.

Bei 56% (39/70) der Patientinnen mit primär positivem zytologischen Befund gab es eine primäre histologische Diagnostik, dabei zeigte sich mit einer Ausnahme eine CIN; in 13% (5/39) der Fälle eine CIN I, in 8% (3/39) eine CIN II und in 77% (30/39) eine CIN III.

Zusammenfassend (s.Tab. 14-1) bestand in 91% (43/47) der Fälle eine generelle Übereinstimmung zwischen dem primären zytologischen und dem primären histologischen Befund in dem Sinne, daß beide Befunde negativ (1 Fall) oder beide suspekt bzw. positiv (42 Fälle) waren. Eine vermeintliche Überschätzung durch den primären zytologischen Befund, d.h. ein positiver zytologischer Befund (Pap IIID u. größer) bei negativer Histologie lag nur in einem Falle vor. Eine Unterschätzung der Cervixläsion durch den primären zytologischen Befund, d.h. ein negativer zytologischer Befund bei positivem histologischen Befund kam in 6% (3/47) der Fälle (zweimal CIN I, einmal CIN II) vor.

Bei differenzierterer Analyse unter Berücksichtigung der Dysplasie- bzw. CIN-Grade bestand nur in 51% (24/47) der Fälle eine **Übereinstimmung** (innerhalb eines Dysplasiegrades), d.h. in je 3 Fällen mit primär zytologisch Pap IIID lag eine CIN I bzw. II vor und in 17 Fällen mit zytologisch Pap IVa eine CIN III. Bei einer Patientin waren der primäre zytologische und der primäre histologische Befund negativ.

Eine vermeintliche **Überschätzung** durch den zytologischen Befund lag in 6% (3/47) der Fälle vor. Zum einen handelte es sich um die oben bereits genannte Patientin mit Pap IIID und negativer Primärhistologie, zum anderen um zwei Patientinnen mit primär zytologisch Pap IVa und histologisch CIN I.

Durch die primäre Zytologie wurden 43% (20/47) der Läsionen **unterschätzt**, zum einen die zwei Fälle mit Pap I/II und CIN I, zum anderen 18 Patientinnen mit einer CIN III, die zytologisch einmal einen Pap I/II, in 4 Fällen einen Pap III und in 13 Fällen einen Pap IIID hatten.

Tab. 14: Korrelation zwischen primärem zytologischen und primärem histologischen Befund

Prim. zyt. Befund	Prim. hist. Befund				
	n	CIN I	CIN II	CIN III	negativ
Pap I/II	4	2	0	1	1
Pap III	4	0	0	4	0
Pap IIIId	20	3	3	13	1
Pap IVa	19	2	0	17	0
Summe	47	7	3	35	2

Tab. 14-1

Konkordanz	n	%
Neg. Zyto/ neg. Histo	1	2
Pos. Zyto/ pos. Histo	42	89
Pos. Zyto/ neg. Histo	1	2
Neg. Zyto/ pos. Histo	3	6
Summe	47	100

Tab. 14a: Korrelation zwischen primärem zytologischen und primärem histologischen Befund

Prim. zyt. Befund	Prim. hist. Befund				
	n	CIN I	CIN II	CIN III	negativ
Pap I/II	4	2	0	1	1
Pap III	4	0	0	4	0
Pap IIIId	20	3	3	13	1
Pap IVa	19	2	0	17	0
Summe	47	7	3	35	2

Tab. 14a-1

Konkordanz (nach Graduierung)	n	%
Übereinstimmung	24	51
"Überschätzung" (falsch posit. Zyto)	3	6
"Unterschätzung" (falsch negat. Zyto)	20	43
Summe	47	100

3.3.3 Korrelation zwischen primärem kolposkopischen Befund und primärem histologischen Befund (s. Tab. 15 u. 15-1)

Bei 96% (38/47) aller Patientinnen mit einem suspekten kolposkopischen Befund lautete die primäre histologische Diagnose CIN, bei zwei Patientinnen war die primäre Histologie negativ. Die histologisch positiven Patientinnen hatten in 6 Fällen eine CIN I, in 3 Fällen eine CIN II und in 29 Fällen eine CIN III.

Alle 7 Patientinnen (100%) mit primär nicht suspektem kolposkopischen Befund hatten ebenfalls eine CIN, es handelte sich in 6 Fällen um eine CIN III und in einem Fall um eine CIN I.

Zusammenfassend (Tab. 15-1) bestand in 81% (38/47) aller Fälle eine **Übereinstimmung** zwischen primärem kolposkopischen und primärem histologischen Befund in dem Sinne, daß der kolposkopische Befund suspekt und der histologische Befund positiv (unabhängig vom Grad der CIN) waren.

Eine vermeintliche **Überschätzung** der Cervixläsion durch den kolposkopischen Befund, d.h. ein suspekter kolposkopischer Befund bei primär negativer Histologie lag in 4% (2/47) der Fälle vor. Eine vermeintliche **Unterschätzung** durch den primären kolposkopischen Befund, d.h. ein nicht suspekter Befund bei positivem histologischen Befund kam in 15% (7/47) der Fälle vor, einmal handelte es sich um eine CIN I, in 6 Fällen um eine CIN III.

Tab. 15: Korrelation zwischen primärem kolposkopischen Befund und primärem histologischen Befund

Prim. kolp. Befund	n	Prim.histolog.Befund							
		CIN I	%	CIN II	%	CIN III	%	neg.	%
Suspekt	40	6	15	3	8	29	73	2	5
Nicht suspekt	7	1	14	0	0	6	86	0	0
Summe	47	7	15	3	6	35	74	2	4

Tab. 15-1

Konkordanz	n	%
Susp. Kolpo/ posit. Histo	38	81
Nicht susp. Kolpo/ posit. Histo	7	15
Susp. Kolpo/ negat. Histo	2	4
Summe	47	100

3.3.4 Korrelation zwischen primärem histologischen Befund und histologischem Befund nach primärer Operation (s. Tab. 16 u. 16-1)

Bei 73% (16/22) der Patientinnen bestand eine Übereinstimmung zwischen dem primären histologischen Befund bzw. der diagnostischen Biopsie und dem histologischen Befund des primären Operationspräparates, d.h. bei allen 16 Patientinnen enthielten beide Proben jeweils eine CIN III. Bei 18% (4/22) der Patientinnen zeigte der histologische Befund der primären OP eine geringergradige Läsion als der primäre bioptisch-histologische Befund. Es ließ sich statt einer primären CIN III eine CIN II (2 Fälle) bzw. eine CIN I (1 Fall) nachweisen. In einem weiteren Fall war die Histologie des Konisates negativ, es enthielt eine Erosion bzw. entzündliche Veränderungen.

Bei 9% (2/22) der Patientinnen wies der histologische Befund der primären OP eine stärkergradige Veränderung auf als die primäre Biopsie, bei der einen Patientin lautete der primäre histologische Befund CIN II und der des OP-Präparates CIN III. Bei der zweiten Patientin war der primäre histologische Befund negativ (Koilozytose), während am Konisat eine CIN II diagnostiziert wurde. Allerdings war in diesem Fall postpartal eine Re-Biopsie erfolgt, die bereits eine CIN II enthielt.

Tab. 16: Korrelation zwischen primärem bioptisch-histologischen Befund und histologischem Befund der primären OP

Prim.histolog.Bef.	n	Histolog. Bef. d. primären OP			
		CIN I	CIN II	CIN III	negativ
CIN I	0	0	0	0	0
CIN II	1	0	0	1	0
CIN III	20	1	2	16	1
negativ	1	0	1	0	0
Summe	22	1	3	17	1

Tab. 16-1

Konkordanz	n	%
Übereinstimmung	16	73
Verbesserung	4	18
Verschlechterung	2	9
Summe	22	100

3.3.5 Korrelation zwischen primärem zytologischen, primärem kolposkopischen Befund, primärem histologischen Befund (Triple-Diagnostik) und HPV-analytischem Befund in graviditate (s. Tab. 17, 17-1 u. 18)

Die einzige Patientin mit primär negativem zytologischen Befund und primär nicht suspektem kolposkopischen Befund wies einen positiven primären histologischen Befund (CIN I) auf und war HPV-positiv.

Mit einer Ausnahme war bei den Patientinnen (40/41, 98%) mit positivem primären zytologischen Befund und suspektem primären kolposkopischen Befund auch der primäre histologische Befund positiv. In 6 Fällen lag eine CIN I (15%), in 5 Fällen (13%) eine CIN II und in 29 Fällen (73%) eine CIN III vor. Von diesen 40 Patientinnen waren 33 (83%) HPV-positiv und 6 (15%) HPV-negativ. In einem Fall war keine Analytik erfolgt.

Auch alle 7 Patientinnen mit positivem primären zytologischen Befund und nicht suspektem primären kolposkopischen Befund hatten einen positiven primären histologischen Befund. Es handelte sich in 6 Fällen (86%) um eine CIN III und in einem Fall um eine CIN II. Von den 7 Patientinnen waren 4 (57%) HPV-positiv, 2 (29%) HPV-negativ und bei einer Patientin war keine Analytik durchgeführt worden.

Von den 3 Patientinnen mit negativem primären zytologischen Befund, aber suspektem primären kolposkopischen Befund wiesen zwei einen positiven primären histologischen Befund auf, es handelte sich um eine CIN I bzw. III, zusätzlich bestand eine HPV-Positivität. Bei der dritten Patientin war der primäre histologische Befund negativ, diese Patientin wurde zudem HPV-negativ getestet.

Tab. 17: Korrelation zwischen primärem zytologischen, primärem kolposkopischen Befund und primärem histologischen Befund

Prim. zyt. Bef./prim. kolp. Bef.	n	Prim. hist. Befund							
		CIN I	%	CIN II	%	CIN III	%	negativ	%
Neg.Zyto/nicht susp. Kolpo	1	1	100	0	0	0	0	0	0
Pos. Zyto/susp. Kolpo	41	6	15	5	12	29	71	1	2
Pos. Zyto/ nicht susp. Kolpo	7	0	0	1	14	6	86	0	0
Neg.Zyto/susp. Kolpo	3	1	33	0	0	1	33	1	33
Summe	52	8	15	6	12	36	69	2	4

Tab. 17-1

Prim. zyt. Bef./prim. kolp. Bef.	n	Prim. hist. Befund			
		Posit. prim. hist. Befund	%	Negat. prim. hist. Befund	%
Neg.Zyto/nicht susp. Kolpo	1	1	2	0	0
Pos. Zyto/susp. Kolpo	41	40	77	1	2
Pos. Zyto/ nicht susp. Kolpo	7	7	13	0	0
Neg.Zyto/susp. Kolpo	3	2	4	1	2
Summe	52	50	96	2	4

Tab. 18: Korrelation zwischen primärem zytologischen Befund, primärem kolposkopischen Befund, primärem histologischen Befund (Triple-Diagnostik) und HPV-analytischem Befund

Triple-diagnost. Befunde	n	%	HPV-analyt. Befund					
			HPV pos.	%	HPV neg.	%	Kein Befund	%
Neg.Zyto/nicht susp. Kolpo/ neg. Histo	0	0	0	0	0	0	0	0
Neg.Zyto/nicht susp. Kolpo/posit. Histo	1	2	1	2	0	0	0	0
Pos. Zyto/susp. Kolpo/neg. Histo	1	2	1	2	0	0	0	0
Pos. Zyto/susp. Kolpo/posit. Histo	40	77	33	81	6	67	1	50
Pos. Zyto/ nicht susp. Kolpo/neg. Histo	0	0	0	0	0	0	0	0
Pos. Zyto/ nicht susp. Kolpo/posit. Histo	7	13	4	10	2	22	1	50
Neg.Zyto/susp. Kolpo/neg. Histo	1	2	0	0	1	11	0	0
Neg.Zyto/susp. Kolpo/posit. Histo	2	4	2	5	0	0	0	0
Summe	52	100	41	79	9	17	2	4

3.3.6 Korrelation zwischen individuellem Verlauf des zytologischen und individuellem Verlauf des kolposkopischen Befundes (= Verlauf der CIN in der Schwangerschaft) (s. Tab. 19 und 19-1)

Tab. 19: Korrelation zwischen individuellem Verlauf des zytologischen und individuellem Verlauf des kolposkopischen Befundes

Indiv. Verlauf d. zyt. Bef.	n	Indiv. Verlauf d. kol. Befundes							
		Übereinst.	%	Verbess.	%	Verschlecht.	%	Kein Bef.	%
Übereinstimmung	35	27	54	1	2	2	4	5	10
Verbesserung	6	4	8	1	2	0	0	1	2
Verschlechterung	9	4	8	1	2	0	0	4	8
Summe	50	35	70	3	6	2	4	10	20

Tab. 19-1

Konkordanz	n	%
Persistenz	32	80
Regression	1	2
Progression	7	18
Summe	40	100

Eine **Übereinstimmung** zwischen zytologischem und kolposkopischem Befund primär und postpartal bestand bei 54% (27/50) der Patientinnen. Bei unverändertem zytologischen Befund boten eine (2%) bzw. zwei Patientinnen (4%) eine vermeintliche Verbesserung bzw. Verschlechterung des kolposkopischen Befundes. Eine vermeintliche Verbesserung des zytologischen Befundes bei gleichzeitiger vermeintlicher Verschlechterung des kolposkopischen Befundes war bei keiner Patientin zu verzeichnen.

Eine **Verbesserung** des zytologischen und des kolposkopischen Befundes postpartal kam bei einer Patientin vor, eine **Verschlechterung** des zytologischen und des kolposkopischen Befundes postpartal hingegen bei keiner Patientin.

Bei unverändertem kolposkopischen Befunde wiesen jeweils 4/50 Patientinnen (8%) eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des zytologischen Befundes postpartal auf. Eine Patientin mit Verbesserung des kolposkopischen Befund zeigte gleichzeitig eine Verschlechterung des zytologischen Befundes.

Bei 10 Patientinnen wurde postpartal kein kolposkopischer Befund erhoben oder dokumentiert.

Zusammenfassend (Tab. 19-1) wiesen 80% (32/40) der Patientinnen eine **Persistenz** ihrer CIN im Verlauf der Schwangerschaft auf. Bei einer Patientin trat eine vermeintliche **Regression** ein und bei 18% (7/40) der Patientinnen eine vermeintliche **Progression**.

Per Definition lag eine **Persistenz** vor bei jeweils übereinstimmenden zytologischen und kolposkopischen Befunden. Zusätzlich wurde eine Persistenz angenommen, wenn bei einem dieser beiden Befunde primär und postpartal eine Übereinstimmung bestand und der andere eine Verbesserung zeigte. Als **Regression** wurde eine Verbesserung des zytologischen und des kolposkopischen Befundes gewertet. Als **Progression** galt entsprechend eine parallele Verschlechterung des zytologischen und des kolposkopischen Befundes, aber auch eine Verschlechterung nur eines dieser beiden Befunde im Verlauf der Schwangerschaft.

3.3.7 Korrelation zwischen Verlauf der CIN in der Schwangerschaft und HPV-analytischem Befund in graviditate (s. Tab. 20 und 20-1)

Bei 91% (29/32) der Patientinnen mit einer **Persistenz** der CIN im Verlauf der Schwangerschaft lag eine HPV-Infektion vor, in 9% (3/32) der Fälle verlief die entsprechende Analytik negativ. Bei den HPV-positiven Fällen handelte es sich in 80% (23/29) um eine Infektion mit den Typen 16/18 und in 10% (3/29) mit den Typen 31/33/35/51. In 10% (3/29) der Fälle gelang kein spezieller Typennachweis (GP-Positivität).

Die Patientin mit **V.a. Regression** war HPV-positiv (Typen 31/33/35/51).

Von den 7 Patientinnen mit **V.a. Progression** waren 86% (6/7) HPV-positiv und eine Patientin war HPV-negativ. Die HPV-positiv getesteten Patientinnen zeigten in 83% (5/6) eine Infektion mit den Typen 16/18, bei der sechsten Patientin gelang kein spezieller Typennachweis (GP-Positivität).

Tab. 20: Korrelation zwischen Verlauf der CIN in der Schwangerschaft und HPV-analytischem Befund in graviditate (incl. Typisierung)

		HPV-analyt. Befund					
Verlauf der CIN	n	HPV pos.	%	HPV neg.	%	Kein Befund	%
Persistenz	32	29	91	3	9	0	0
Regression	1	1	100	0	0	0	0
Progression	7	6	86	1	14	0	0
Summe	40	36	90	4	10	0	0

Tab. 20-1

		HPV-analyt. Befund (Typisierung)							
Verlauf der CIN	n	16/18	%	31/33/35/51	%	6/11	%	GP+	%
Persistenz	29	23	80	3	10	0	0	3	10
Regression	1	0	0	1	100	0	0	0	0
Progression	6	5	83	0	0	0	0	1	17
Summe	36	28	78	4	11	0	0	4	0

3.3.8 Korrelation zwischen dem Verlauf der CIN in der Schwangerschaft, dem primären histologischen Befund und dem HPV-analytischen Befund in graviditate (s. Tab. 21 und Tab. 22)

Alle 4 Patientinnen (100%) mit einer CIN I wiesen im Verlauf der Schwangerschaft eine Persistenz auf. Sie waren zudem alle HPV-positiv (100%), bei 3 Patientinnen waren die Typen 16/18, bei einer Patientin die Typen 31/33/35/51 nachweisbar.

Auch alle 4 Patientinnen mit einer CIN II zeigten eine Persistenz. Von diesen 4 Patientinnen (75%) waren 3 HPV-positiv, es lag in 2 Fällen eine Infektion mit den Typen 16/18 und in 1 Fall mit den Typen 31/33/35/51 vor. Die dritte Patientin war HPV-negativ.

74% (20/27) der Patientinnen mit einer CIN III hatten eine Persistenz und 22% (6/27) boten eine vermeintliche Progression. Bei einer Patientin bestand der V.a. eine Regression.

Von den Patientinnen mit Persistenz wiesen 90% (18/20) eine HPV-Positivität auf. Bei 78% (14/18) wurden die Typen 16/18 nachgewiesen, bei einer Patientin die Typen 31/33/35/51. In 17% (3/18) gelang kein spezieller Typennachweis (GP-Positivität). 10% (2/20) der Patientinnen waren HPV-negativ.

Alle 7 Patientinnen mit vermeintlicher Regression oder Progression hatten eine HPV-Infektion (100%). Bei der Patientin mit vermeintlicher Regression bestand eine Infektion mit den Typen 31/33/35/51. Von den 6 Patientinnen mit vermeintlicher Progression hatten 5 (83%) eine Infektion mit den Typen 16/18, bei der sechsten Patientin gelang kein spezieller Typennachweis (GP-Positivität).

Bei den beiden Patientinnen mit primär negativer Histologie persistierte in einem Fall die Läsion, bei dieser Patientin lag eine HPV-Infektion mit den Typen 16/18 vor. In dem anderen Fall bestand eine vermeintliche Progression, das Ergebnis der HPV-Analytik war negativ.

Tab. 21: Korrelation zwischen dem Verlauf der CIN in der Schwangerschaft und dem primären histologischen Befund

Prim.hist. Befund	n	Verlauf der CIN in der Schwangerschaft					
		Persistenz	%	"Regression"	%	"Progression"	%
CIN I	4	4	100	0	0	0	0
CIN II	4	4	100	0	0	0	0
CIN III	27	20	74	1	4	6	22
neg.	2	1	50	0	0	1	50
kein Befund	3	3	100	0	0	0	0
Summe	40	32	80	1	2	7	18

Tab. 22: Korrelation zwischen dem Verlauf der CIN in der Schwangerschaft, dem primären histologischen Befund und dem HPV-analytischen Befund in graviditate

Prim.histolog.Bef. - Verlauf der CIN - HPV-analyt. Befund								
CIN I	n	%	HPV pos.	%	HPV neg.	%	Kein Befund	%
Persistenz	4	100	4	100	0	0	0	0
Summe	4	100	4	100	0	0	0	0
Typisierung	n	%	Persistenz	%	"Regression"	%	"Progression"	%
16/18	3	75	3	75	0	0	0	0
31/33/35/51	1	25	1	25	0	0	0	0
6/11	0	0	0	0	0	0	0	0
GP positiv	0	0	0	0	0	0	0	0
Summe	4	100	4	0	0	0	0	0
CIN II	n	%	HPV pos.	%	HPV neg.	%	Kein Befund	%
Persistenz	4	100	3	75	1	25	0	0
Summe	4	100	3	75	1	25	0	0
Typisierung	n	%	Persistenz	%	"Regression"	%	"Progression"	%
16/18	2	67	2	67	0	0	0	0
31/33/35/51	1	33	1	33	0	0	0	0
6/11	0	0	0	0	0	0	0	0
GP positiv	0	0	0	0	0	0	0	0
Summe	3	100	3	100	0	0	0	0
CIN III	n	%	HPV pos.	%	HPV neg.	%	Kein Befund	%
Persistenz	20	74	18	90	2	10	0	0
"Regression"	1	4	1	100	0	0	0	0
"Progression"	6	22	6	100	0	0	0	0
Summe	27	100	25	93	2	7	0	0
Typisierung	n	%	Persistenz	%	"Regression"	%	"Progression"	%
16/18	19	76	14	78	0	0	5	83
31/33/35/51	1	4	1	6	1	100	0	0
6/11	0	0	0	0	0	0	0	0
GP positiv	4	16	3	17	0	0	1	17
Summe	24	100	18	72	1	4	6	24
Negativ	n	%	HPV pos.	%	HPV neg.	%	Kein Befund	%
"Persistenz"	1	50	1	100	0	0	0	0
"Progression"	1	50	0	0	1	100	0	0
Summe	2	100	1	50	1	50	0	0
Typisierung	n	%	Persistenz	%	"Regression"	%	"Progression"	%
16/18	1	100	1	100	0	0	0	0
31/33/35/51	0	0	0	0	0	0	0	0
6/11	0	0	0	0	0	0	0	0
GP positiv	0	0	0	0	0	0	0	0
Summe	1	100	1	100	0	0	0	0

3.4 Verlauf der CIN in der Schwangerschaft und nach der Geburt – Regression / Progression (s. Abb. 8 u. Tab. 23 u. 24)

Die Festlegung einer Regression oder Progression der cervikalen intraepithelialen Neoplasie im Verlauf der Schwangerschaft erfolgte anhand der zytologisch/kolposkopischen Verlaufskontrollen (s. auch 3.2.1.4 und 3.2.2.4 bzw. 3.3.7).

Es wiesen 80% (32/40) der Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft eine **Persistenz** der CIN auf.

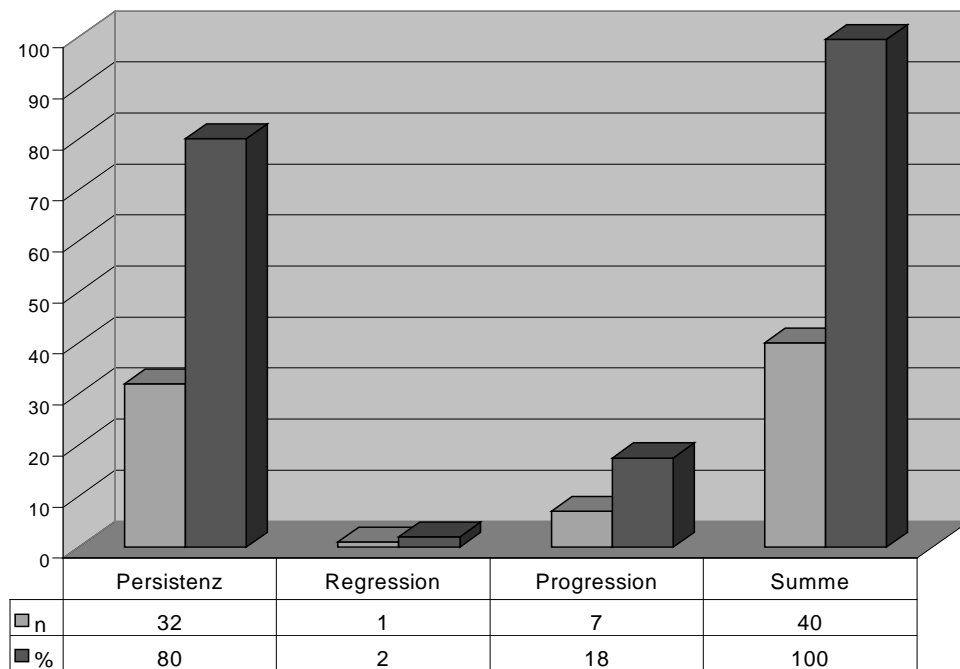


Abb. 8: Verlauf der CIN in der Schwangerschaft

Bei lediglich einer Patientin bestand der V.a. **Regression** (s. Tab. 23). Bei dieser Patientin erfolgte bei positivem primären zytologischen (Pap IVa) und suspektem primären kolposkopischen Befund bereits im ersten Trimenon (8. SSW) eine kolposkopisch gezielte Biopsieentnahme mit Sicherung einer CIN III. Gleichzeitig wurde eine HPV-Infektion nachgewiesen (Typ 33). Im Verlauf der Schwangerschaft waren dann alternierend zytologisch ein Pap IIID und IVa nachweisbar, schließlich zeigte unmittelbar vor und nach der Geburt der zytologische Abstrich einen unauffälligen Befund (Pap II). Zu diesem Zeitpunkt war auch der kolposkopische Befund nicht suspekt. Eine Zervixabrasio bzw. der entsprechende histologische Befund waren negativ. Eine erste Nachuntersuchung erfolgte 9 Monate später, dabei waren der zytologische (Pap IVa) und kolposkopische Befund erneut positiv und die aufgrund dessen parallel entnommene Biopsie zeigte erneut eine CIN III. Es schloß sich als (sekundäre) operative Therapie eine Konisation an. Bei zwei Nachkontrollen 2 bzw. 10 Monate danach zeigten sich jeweils unverdächtige zytologische Befunde. Die HPV-Analytik war ebenfalls negativ.

Der Verdacht auf eine **Progression** lag in 18% (7/40) der Fälle vor. Im einzelnen stellten sich diese Fälle wie folgt dar (s. Tab. 24):

Tab. 23: Tabellarische Falldarstellung "Regression"

Pat.	Primärer zyt. Bef.	Postpart. zyt. Bef.	Primärer kolp. Bef.	Postpart. kolp. Bef.	Präpart. HPV-analyt. Bef.	Postpart. HPV-analyt. Bef.	Präpart. hist. Bef.	Postpart. hist. Bef.	Prim. Therapie
1	Pap IVa	Pap II	suspekt	nicht susp.	pos.(33)	pos.(33)	CIN III		konservativ*

	NU	Sek. Th.	NK
*	Pap IVa, CIN III	Konisation	2 x o.B

Tab. 24: Tabellarische Falldarstellung "Progression"

Pat.	Primärer zyt. Bef.	Peripart. zyt. Bef.	Primärer kolp. Bef.	Peripart. kolp. Bef.	Präpart. HPV-analyt. Bef.	Peripart. HPV-analyt. Bef.	Präpart. hist. Bef.	Postpart. hist. Bef.	Primäre Therapie	NU/NK
1	Pap IIID	Pap IIID	nicht susp.	susp.	neg.	pos.		CIN III	Op (L)	
2	Pap IVa	Pap IVa	nicht susp.	susp.	pos.	neg.		CIN III	Op (K)	
3	Pap II	Pap IIID	nicht susp.	susp.	pos.(16)			CIN III	Op (K)	5 x o.B.
4	Pap II	Pap IIID	susp.	nicht susp.	neg.	neg.		neg.		
5	Pap III	Pap IVa	susp.	susp.	pos.(16)		CIN III		Op(K)	2 x o.B.
6	Pap IVa	Pap IVb	susp.	nicht susp.	pos.(16)			CIN III	Op(K)	
7	Pap IVa	Pap V	susp.	susp.	pos. (18)	pos. (31/33/35)	CIN III		Op (K)	5 x o.B. (2.SS)

Op=Operativ L=Loop K=Konisation

Die Patientinnen 1 und 2 zeigten postpartal unveränderte zytologische Befunde, jedoch jeweils eine vermeintliche Verschlechterung des kolposkopischen Befundes nach der Entbindung.

Fall 1: Bei der ersten Patientin waren der primäre und der postpartale Abstrich ein Pap IIID. Die primär unauffällige Kolposkopie erwies sich postpartal als suspekt. Die HPV-Analytik war präpartal negativ, postpartal jedoch positiv (Typ 16). Postpartal erfolgte die bioptisch-histologische Sicherung einer CIN III. Daraufhin wurde eine LOOP-Exzision durchgeführt. Nachkontrollen wurden nicht durchgeführt.

Fall 2: Bei Patientin 2 wurde primär ein Pap IVa diagnostiziert, der sich postpartal bestätigte. Die primäre kolposkopische Untersuchung war unauffällig bzw. nicht suspekt, postpartal zeigte sich jedoch ein suspekter kolposkopischer Befund. Umgekehrt war die HPV-Analytik präpartal positiv (GP) - postpartal jedoch negativ. Die postpartale bioptisch-histologische Abklärung ergab eine CIN III. Nachkontrollen sind nicht dokumentiert.

Die Patientinnen 3 und 4 zeigten jeweils einen Übergang des primären negativen zytologischen Befundes (Pap II) in einen positiven postpartalen zytologischen Befund:

Fall 3: Bei der dritten Patientin war der postpartale Abstrich ein Pap IIID. Die primär unauffällige Kolposkopie erwies sich postpartal als suspekt. Die HPV-Analytik war präpartal positiv mit Nachweis des Typs 16, postpartal erfolgte keine entsprechende Testung, jedoch die biopsich-histologische Sicherung einer CIN III. Es folgte eine Konisation. Die fünfmaligen postoperativen Nachkontrollen waren jeweils unauffällig.

Fall 4: Auch die vierte Patientin wies nach unauffälligem primären zytologischen Befund postpartal einen Pap IIID auf, hingegen war der kolposkopische Befund zunächst suspekt, postpartal unauffällig. Die HPV-Analytik war durchweg negativ. Der primäre histologische Befund war negativ. Weitere Nachuntersuchungen erfolgten nicht.

Fall 5: Bei der fünften Patientin ergab sich im Verlauf der Schwangerschaft zytologisch ein Übergang von einem zunächst zweifelhaften Befund (Pap III) in einen eindeutig positiven Befund (jeweils Pap IVa). Zudem wurde primär und postpartal ein suspekter kolposkopischer Befund festgestellt. Präpartal war das Ergebnis der HPV-Analytik positiv mit Nachweis von Typ 16. Die präpartale histologische Diagnose lautete CIN III. Es folgte postpartal eine operative Sanierung der Portio durch Konisation. Die beiden Nachkontrollen waren unauffällig.

Fall 6 und 7: Die Patientinnen 6 und 7 wiesen bereits primär mit Pap IVa einen positiven zytologischen Befund auf, peripartal ergab sich durch einen Pap IVb bzw. im Fall der siebten Patientin durch einen Pap V der Verdacht auf einen Übergang in ein (mikro-)invasives Karzinom. Der postpartale kolposkopische Befund war bei der letztgenannten Patientin suspekt, bei Patientin 6 nicht suspekt. Bei beiden Patientinnen konnte präpartal eine HPV-Infektion mit den Typen 16 bzw. 18 nachgewiesen werden. In beiden Fällen wurde eine CIN III histologisch gesichert. Ein invasives Karzinom war nicht nachzuweisen. Es erfolgte jeweils post partum eine Konisation. Bei der sechsten Patientin gab es keine, bei der siebten Patientin 5 unauffällige Nachkontrollen, u.a. im Verlauf einer 2. Schwangerschaft.

3.5 Postpartale (primäre) Therapie und weiterer Verlauf

3.5.1 Primäre Therapie (s. Tab. 25 u. 25a)

Bei 55% (44/80) aller Patientinnen erfolgte eine primäre Therapie bzw. umfaßte der Untersuchungszeitraum eine primäre Therapie. In 18% (8/44) der Fälle war die Therapie konservativ, in 82% (36/44) erfolgte eine operative Behandlung (Details s. 3.5.1.1 bzw. 3.5.1.2)

Tab. 25: Primäre Therapie

	n	%
Konservativ	8	18
Operativ	36	82
Summe	44	100

Tab. 25a: Operative Therapie

	n	%
Laser	5	14
Kryotherapie	1	3
LOOP	2	6
Konisation	26	72
Hysterektomie	2	6
Summe	36	100

3.5.1.1 Keine bzw. konservative primäre Therapie (s. Tab. 26)

Bei 8 Patientinnen erfolgte post partum zunächst keine operative Sanierung der Portio (s. Tab. 26).

Tab. 26: Tabellarische Falldarstellung "Keine Therapie"

Pat.	Prim. zyt. Befund	Postpart. zyt. Befund	Präpart. kolp. Bef.	Postpart. kolp. Bef.	Präpart. HPV-analyt. Bef.	Postpart. HPV-analyt. Bef.	Präpart. hist. Bef.	Postpart. hist. Bef.
1	Pap II	Pap II	neg.	neg.	pos (16/18)			CIN I
2	Pap II	Pap II	neg.		pos. (16)			
3	Pap IIID	Pap II	neg.		pos.			
4	Pap IIID	Pap II	pos.	neg.	neg.	pos.		
5	Pap IIID	Pap IIID	pos.	pos.		pos.(16/18)		CIN I
6	Pap IIID	Pap IIID	neg.	neg.	neg.	neg.		
7	Pap IIID	Pap IIID	pos.	pos.	pos. (18)			
8	Pap IVa	Pap II	pos.	neg.	pos. (33)	pos. (33)	CIN III	

Weiterer Verlauf								
Pat.	1.NU zyt. Bef.	1.NU hist. Bef.	2.NU zyt. Bef.	2.NU hist. Bef.	NU-Kolpo	NU-HPV	Sekundäre Therapie	Weitere NU/NK
1	Pap II		Pap II		neg.	pos.(33)		3 weitere NU o.B. (2.SS!)
2	Pap II							
3	Pap II							
4	Pap II		Pap II			neg.		
5	Pap II		Pap II					1 weitere NU o.B.
6	Pap IIID	CIN III			pos.	neg.	Konisation (CIN III)	1x NK o.B.
7	Pap IVa	CIN III		CIN III	pos.	pos. (18)	Konisation (CIN III)	1x NK o.B.
8	Pap IVa	CIN III			pos.	pos.	Konisation (neg.)	2x NK o.B.

Es handelte sich dabei um folgende, tabellarisch dargestellte Fälle:

Fall 1: Bei Patientin 1 zeigte sich im Verlauf der Schwangerschaft ein überwiegend unauffälliger zytologischer Befund, lediglich einmal wurde ein Pap III diagnostiziert. Die kolposkopischen Untersuchungen boten ebenfalls durchgehend keinen suspekten Befund. Die HPV-Analytik war mit Nachweis der Typen 16/18 positiv. Die postpartale diagnostische PE zeigte histologisch eine CIN I. Etwa 10 Monate später wurde die Patientin erneut schwanger. Die regelmäßigen Kontrollen im Verlauf dieser Schwangerschaft ergaben keinen Anhalt für eine Zervixdysplasie. Eine HPV-Infektion, diesmal mit Nachweis des Typs 33 ließ sich weiterhin oder erneut nachweisen.

Fall 2: Bei Patientin 2 erfolgten zwei Untersuchungstermine in der Schwangerschaft, primär (13. SSW) wurde zytologisch ein unauffälliger Befund und im dritten Trimenon dann ein Pap IIID diagnostiziert, der postpartale Abstrich war wiederum negativ. Die primäre kolposkopische Untersuchung war ebenfalls unauffällig bzw. nicht suspekt, die HPV-Analytik hingegen positiv (Typen 16/18). Postpartal erfolgte keine entsprechende Analytik. Eine bioptisch-histologische Abklärung wurde nicht durchgeführt. Eine weitere Nachuntersuchung nach 9 Monaten erbrachte nach Auskunft des betreuenden Gynäkologen keinen Anhalt für eine Dysplasie (Pap II).

Fall 3: Patientin 3 wies anlässlich des ersten Untersuchungstermins in der Schwangerschaft mit einem Pap IIID einen positiven zytologischen Befund auf, die HPV-Analytik war gleichfalls (GP-)positiv. Ein suspekter kolposkopischer Befund lag hingegen nicht vor. Laut Auskunft des auswärtigen Gynäkologen erbrachten der postpartale Untersuchungstermin sowie auch ein solitärer Nachuntersuchungstermin keine Auffälligkeiten bzw. keinen Anhalt für eine Zervixdysplasie.

Fall 4: Bei Patientin 4 waren der primäre und ein weiterer zytologischer Befund in der Schwangerschaft positiv (jeweils Pap IIID) sowie der jeweilige kolposkopische Befund suspekt, eine HPV-Infektion konnte nicht diagnostiziert werden. Bei der postpartalen Abklärung waren zytologischer und kolposkopischer Befund unauffällig, die HPV- Analytik positiv ohne speziellen Typennachweis (GP-Positivität). Eine bioptisch-histologische Abklärung erfolgte nicht. Die jeweiligen Nachuntersuchungen auswärts 1 bzw. 2 Jahre später ergaben mit einem Pap II jeweils einen unauffälligen zytologischen Befund, die HPV-Analytik war negativ. Über eine bioptisch-histologische Abklärung auswärts ist nichts bekannt.

Fall 5: Bei Patientin 5 bestanden primär ein positiver zytologischer (Pap IIID) und ein suspekter kolposkopischer Befund. Eine primäre HPV-Analytik wurde nicht durchgeführt. Die postpartale Abklärung ergab bei persistierend positivem zytologischen und kolposkopischen Befund bioptisch-histologisch eine CIN I. Weitere (externe) Kontroll-Untersuchungen 2 Monate bzw. 1 und 2 Jahre später ergaben keinen Anhalt für eine Zervixdysplasie (jeweils Pap II).

Fall 6: Bei Patientin 6 waren der primäre zytologische Befund und weitere Abstriche in der Gravidität positiv (jeweils Pap IIID), es fand sich jedoch weder im Verlauf der Schwangerschaft

noch postpartal ein auffälliger kolposkopischer Befund, auch die HPV-Analytik erbrachte ein negatives Resultat. Bei der Kontrolluntersuchung 4 Monate später bestand weiterhin zytologisch ein Pap IIID, diesmal zusätzlich ein suspekter kolposkopischer Befund. Die daraufhin entnommene kolposkopisch gezielte Biopsie ergab eine CIN III. Die HPV-Analytik war weiterhin negativ. Therapeutisch erfolgte eine Konisation. Eine Nachkontrolle 3 Monate später ergab einen unauffälligen Befund (Pap I).

Fall 7: Die Patientin 7 wies im Verlauf der Schwangerschaft persistierend einen Pap IIID auf. Parallel bestand kontinuierlich ein suspekter kolposkopischer Befund, ebenfalls positiv war das Resultat der HPV-Analytik mit Nachweis der Typen 16/18. Postpartal persistierte der zytologische Befund, der kolposkopische Befund war jedoch unauffällig. Es erfolgte keine bioptisch-histologische Abklärung. Bei der Kontrolluntersuchung 5 Monate später lautete der zytologische Befund Pap IVa und es erfolgte erstmals eine kolposkopisch gezielte Biopsie mit der Diagnose einer CIN III. Daraufhin wurde bei der Patientin eine Konisation durchgeführt. Eine Kontrolluntersuchung 5 Monate später war unauffällig (Pap II).

Fall 8: Bei Patientin 8 erfolgte bei positivem zytologischen (Pap IVa) und suspektem kolposkopischen Befund bereits im ersten Trimenon (8.SSW) eine kolposkopisch gezielte Biopsieentnahme mit Sicherung einer CIN III. Gleichzeitig wurde eine HPV-Infektion ohne Nachweis der üblichen Typen nachgewiesen (GP-Positivität). Im Verlauf der Schwangerschaft war zytologisch alternierend ein Pap IIID und IVa nachweisbar, unmittelbar vor der Geburt und postpartal wurde der zytologische Befund jedoch als unauffällig (Pap II) bewertet. Zu diesem Zeitpunkt war auch der kolposkopische Befund nicht suspekt. Eine Cervixabrasio bzw. der entsprechende histologische Befund waren negativ. Eine Kontrolluntersuchung erfolgte 9 Monate später, dabei waren der zytologische (Pap IVa) und der kolposkopische Befund erneut positiv und die aufgrund dessen parallel entnommene Biopsie zeigte erneut eine CIN III. Es folgte eine Konisation. Bei zwei Kontroll-Untersuchungen 2 bzw. 10 Monate später bestand jeweils ein unverdächtiger zytologischer Befund. Die HPV-Analytik war negativ.

3.5.1.2 Operative Therapie (s. Tab. 25 u. 25a, S. 52 bzw. Abb. 9 u. 9a)

Bei 72% (26/36) der Patientinnen erfolgte eine Konisation, bei 6% (2/36) eine Schlingenexzision, bei 14% (5/36) eine CO₂-Laservaporisation und in einem Fall eine Kryotherapie. Zwei Patientinnen (6%) wurden hysterektomiert (histologische Befunde s. 3.2.4.4).

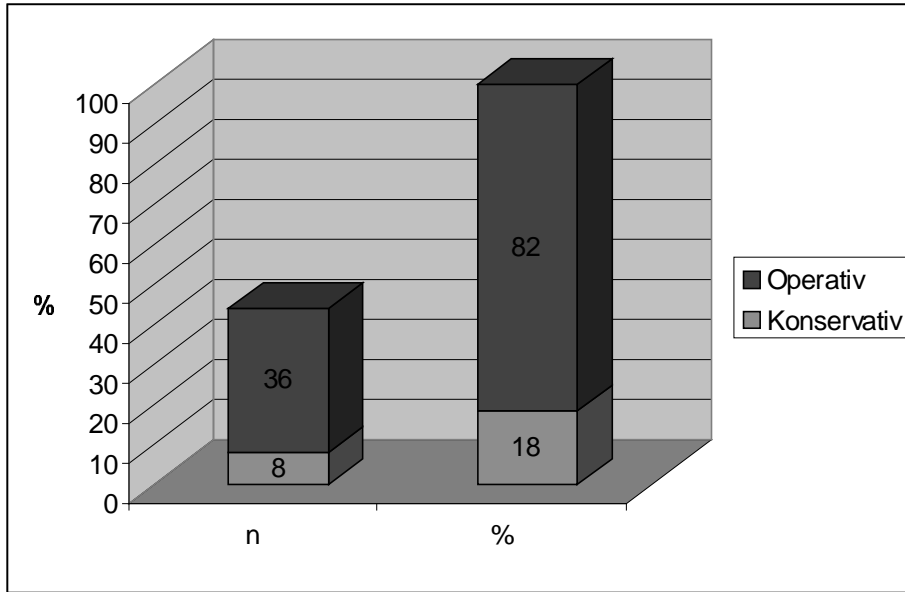


Abb. 9: Primäre Therapie

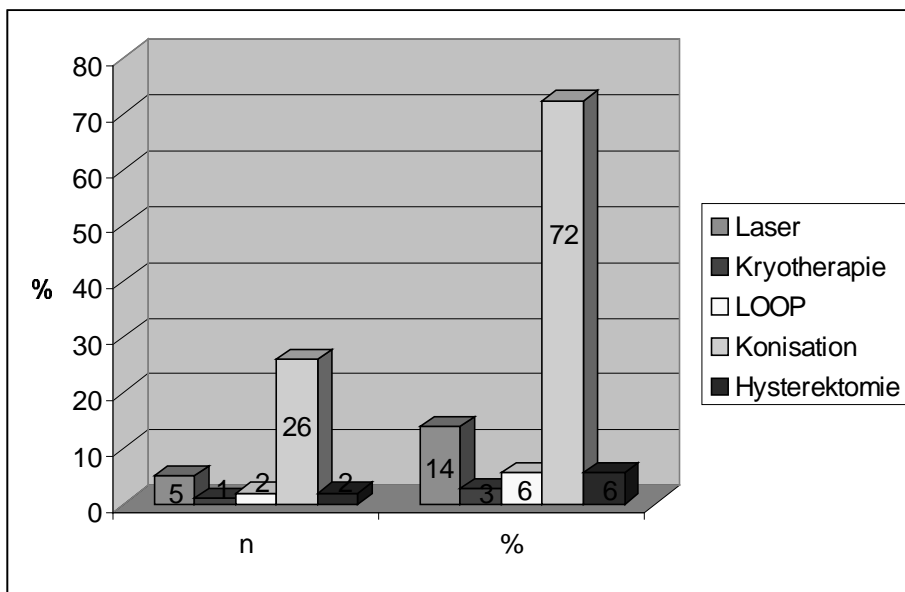


Abb. 9a: Operative Therapie

3.5.2 Weiterer Verlauf - Rezidive – sekundäre / tertiäre Therapie

3.5.2.1 Keine bzw. konservative primäre Therapie (s. Tab. 26, S. 50)

Bei 8 Patientinnen erfolgte nach dem obligatorischen postpartalen Untersuchungstermin zunächst keine operative Sanierung der Portio (s. 3.5.1.1, Details bzw. Falldarstellungen).

Nach einem Intervall von 4 bis 12 Monaten wurde bei den 8 Patientinnen eine erste Nachuntersuchung durchgeführt, dabei boten 63% (5/8) der Patientinnen einen unauffälligen zytologischen Befund, für 2 dieser 5 Patientinnen endete damit der Beobachtungszeitraum. Bei den 3 übrigen Patientinnen schlossen sich 1 bis 4 weitere Nachuntersuchungen an, die jeweils keinen Anhalt für eine Zervixdysplasie boten.

Die anderen 3 Patientinnen (37%) hatten mit Pap IIID bzw. IVa anlässlich der ersten Nachuntersuchung jeweils einen positiven Abstrich, gleichzeitig wurde jeweils histologisch in einer parallel entnommenen Portio-PE eine CIN III nachgewiesen. In 2 Fällen war es der erste histologische Befund, im dritten Fall existierte bereits eine entsprechende präpartal gewonnene Biopsie bzw. Histologie. Zusätzlich lag in allen 3 Fällen ein positiver kolposkopischer und in 2 Fällen ein positiver HPV-analytischer Befund vor. Alle 3 Patientinnen wurden sekundär operativ therapiert bzw. konisiert. Die anschließenden Nachkontrollen boten jeweils unauffällige zytologische, kolposkopische und HPV-analytische Befunde, d.h. es traten innerhalb des Beobachtungszeitraums keine Rezidive auf.

3.5.2.2 Operative primäre Therapie (s. Tab. 27)

Von den 36 primär operativ behandelten Patientinnen wurden 15 Patientinnen (42%) nachkontrolliert. Pro Patientin gab es zwischen 1 und 6 Nachkontrolltermine über einen Zeitraum von 1 Monat bis 8 Jahren, dabei boten 73% (11/15) der Patientinnen einen **unauffälligen zytologischen Befund** mit einem Pap I oder II. Bei einer primär gelaserten Patientin fiel lediglich bei der zweiten Nachkontrolle ein suspekter kolposkopischer Befund auf, histologisch lag eine Zervicitis vor. Diese Patientin war zu diesem Zeitpunkt HPV-negativ.

Zytologisch auffällig waren 27% (4/15) der nachkontrollierten Patientinnen:

Fall 1: die per Schlingenexzision behandelte Patientin wies bei der 3. Nachkontrolle nach einem Jahr im Abstrich erneut einen Pap IIID auf. Bei der primären Nachkontrolle bestand zudem ein suspekter kolposkopischer Befund. Die HPV-Analytik war jeweils negativ.

Fall 2: bei einer weiteren primär gelaserten Patientin waren bei dem solitären Nachkontrolltermin der zytologische Befund (Pap IIID), der kolposkopische Befund und das Ergebnis der HPV-Analytik (Typ 35) positiv. Eine weitere Abklärung oder eine Therapie erfolgten nach den zur Verfügung stehenden Unterlagen in beiden Fällen nicht.

Fall 3: eine dritte, primär gelaserte Patientin kam knapp ein Jahr später wegen einer erneuten Schwangerschaft zur Kontrolle. Im Verlauf dieser Schwangerschaft war der zytologische Befund konstant positiv (Pap IIID oder IVa) und der kolposkopische Befund durchgehend suspekt. Es bestand eine HPV-Infektion mit den Typen 16/18. Bei postpartaler Persistenz dieser Befunde

Tab. 27: Operative primäre Therapie

	1.NK			2. NK		
	Zyt.Bef.	Kolp.Bef.	HPV	Zyt.Bef.	Kolp.Bef.	HPV
Primäre Laserung	Pap II (1 Mt.)	nicht susp.	neg.	Pap II (PE: Cervicitis)	suspekt	
	Pap IIID (11 Mte.)	suspekt		Pap IVa (2 Mte.)	suspekt	
	Pap IIID (3 Mte.)	suspekt	pos. (35)			
Primäre Kryotherapie	Pap II (12 Mte.)			Pap II (12 Mte.)		
Primäre LOOP	Pap II (2.Mte.)	suspekt	neg.	Pap II (4 Mte.)	nicht susp.	neg.
Primäre Konisation	Pap IIID (1 Mt.)			Pap IVa (1 Mt.)	suspekt	
	Pap II (5 Mte.)					
	Pap II (4 Mte.)			Pap II (4 Mt.)		
	Pap II (1 Mt.)	nicht susp.		Pap I (6 Mte.)	nicht susp.	pos. (16/18)
	Pap II (5 Mte.)			Pap II (12 Mte.)		
	Pap II (6 Mte.)	nicht susp.		Pap II (11 Mte.)	nicht susp.	pos. (16/18)
	Pap II (1 Mt.)			Pap II (12 Mte.)		
	Pap II (1 Mt.)	nicht susp.		Pap II (5 Mte.)	nicht susp.	neg.
	Pap II (2 Mte.)	nicht susp.		Pap II (7 Mte.)	suspekt	neg.
	Pap II (1 Mt.)	nicht susp.	pos. (33)			

	3.NK u. mehr		
		Sek. Therapie	Tert. Therapie
Primäre Laserung			
	3x (postpartal), jew. Pap IIID/IVa, HPV 16/18	Konisation	1x, Pap II, HPV 16/18 pos.
Primäre Kryotherapie			
Primäre LOOP	1x (7 Mte.), Pap IIID, Kolpo/HPV o.B.		
Primäre Konisation		Konisation (invas. Ca)	Hysterektomie
	3x (3 Jahre)		
	3x (6 Jahre), z.T. HPV 16/18		
	4x (4 Jahre)		
	1x (3 Mte.)		

wurde ohne vorherige bioptisch-histologische Sicherung eine Konisation durchgeführt, die Diagnose lautete CIN III. Bei einer Nachkontrolle 3 Monate später war die zytologische Diagnostik unauffällig, eine HPV-Infektion mit den genannten Typen jedoch weiterhin nachweisbar.

Fall 4: bei der vierten Patientin wurde einen Monat bzw. zwei Monate nach Konisation zytologisch ein Pap IIID bzw. IVa diagnostiziert, woraufhin als sekundäre operative Therapie eine Re-Konisation erfolgte. Histologisch zeigte sich ein invasives Plattenepithelkarzinom, so daß als tertiäre operative Therapie eine radikale Hysterektomie durchgeführt werden mußte.

Zusammenfassend war also in 13% (2/15) der primär operativ behandelten Patientinnen eine sekundäre und in 7% (1/15) eine tertiäre operative Therapie erforderlich.

4. Diskussion

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Analyse von 80 Fällen einer cervikalen intraepithelialen Neoplasie in der Schwangerschaft. Hierbei handelt es sich ausschließlich um Patientinnen aus der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Hamburg, d.h. um ein vorselektioniertes Kollektiv.

Die Altersverteilung bei schwangeren Patientinnen mit einer CIN entspricht der von nicht schwangeren Frauen. Grundsätzlich liegen die Altersgrenzen entsprechend der geschlechtsreifen Zeit zwischen 15 und 50 Jahren (ECONOMOS et al. 1993, ABITBOL et al. 1973, HACKER et al. 1982, ROSEN et al. 1991, MELSHEIMER u. RUMMEL 1994, BENEDET et al. 1987).

Übereinstimmend waren in dieser Studie die Patientinnen zwischen 20 und 40 Jahre alt. Das Durchschnittsalter wird im Schrifttum mit etwa 30 Jahren (ROSEN et al. 1991, HACKER et al. 1982, MELSHEIMER u. RUMMEL 1994) angegeben, passend dazu lag in diesem Kollektiv der Altersdurchschnitt bei 31 Jahren. Die Mehrzahl der Patientinnen war zwischen 30 und 35 Jahre alt. In anderen Studien (ABITBOL et al. 1973, ECONOMOS et al. 1993, BENEDET et al. 1987) sind mehr als drei Viertel der Patientinnen gewöhnlich jünger als 30 Jahre. In diesen Studien überwiegen jedoch geringergradige Läsionen, während in dieser Untersuchung die höhergradigen Veränderungen, vor allem CIN III (78%) dominierten. Übereinstimmend waren in einer brasilianischen Studie (BERTINI-OLIVEIRA et al. 1982) bei Unterscheidung der Altersverteilung nach dem Schweregrad der Läsionen Patientinnen mit einem CIS zwischen 30 - 39 Jahren alt, hingegen Patientinnen mit dysplastischen Läsionen jünger.

Durch die primäre Diagnostik bei einer vermuteten CIN soll eine zuverlässige Einschätzung bzw. Klassifikation der Läsion und vor allem der Ausschluß eines Karzinoms erfolgen, davon hängt das weitere therapeutische Vorgehen ab. Die Integrität einer Schwangerschaft darf dabei nicht gefährdet werden. Als Optimum der Primärdiagnostik der CIN in der Schwangerschaft hat sich anhand dieser Studie eine Kombination aus zytologischem und kolposkopischem Befund incl. gezielter Biopsie und damit histologischer Befundung erwiesen.

Präinvasive Zervixläsionen sind meist symptomlos und makroskopisch nicht zu erkennen. Das zytologische Screening bildet daher den ersten Schritt zur Aufdeckung und Einschätzung einer Zervixläsion, auch in der Schwangerschaft. Hier ist die zytologische Screening-Untersuchung in der Frühschwangerschaft angesichts der eingangs genannten Inzidenzraten zu Recht zu einer Standardmethode bei der routinemäßigen Untersuchung von Schwangeren avanciert (ABITBOL et al. 1973, CREASMAN et al. 1970, JONES et al. 1968, OSTERGARD und NIEBERG 1979, BOUTSELIS 1972, DE PETRILLO 1986, FOWLER et al. 1980, LAPOLLA et al. 1988). Die physiologische Zunahme der Portioektomie in der Schwangerschaft soll eine optimale Entnahme von Abstrichen gewährleisten (KOSS 1979, OSTERGARD 1979). Die daraus resultierende Validität der Diagnostik läßt sich an der hohen Treffsicherheit des primären zytologischen Befundes ablesen. In der vorliegenden Studie wiesen über 90% der Patientinnen bei der ersten Untersuchung in der Dysplasiesprechstunde im Rahmen der Schwangerschaft einen zumindest suspekten, in 88% sogar eindeutig positiven zytologischen Befund auf. Es handelte sich dabei in über der Hälfte der Fälle (53%) um den V.a. eine geringe bis mäßige Dysplasie (Pap IIID) und in

knapp der Hälfte der Fälle (46%) um den V.a. eine schwere Dysplasie bzw. ein CIS (Pap IVa). Bei einer Patientin bestand der V.a. ein mikroinvasives Karzinom (Pap IVb). Der auffallend hohe Anteil an zytologisch höhergradigen Läsionen erklärt sich vermutlich durch die oben erwähnte Vorselektion. Patientinnen mit nur geringer oder mäßiger Dysplasie werden eher extern weiter kontrolliert und nicht zur konsiliarischen Beurteilung eingewiesen. In Studien mit großen Kollektiven und fehlender Vorselektion wie z.B. bei BERTINI-OLIVEIRA et al. (1982) dominierten dagegen mit fast 75% die geringen bis mäßigen Dysplasien, während nur bei etwa 25% der Patientinnen zytologisch der V.a. eine schwere Dysplasie oder ein CIS bestand.

Die Positivität der zytologischen Befunde und damit die grundsätzliche Zuverlässigkeit dieses diagnostischen Verfahrens bei der Detektion einer CIN wurde durch die histologische Verifizierung in 91% der Fälle bestätigt. Diese Konkordanzrate basiert auf einer relativ groben Definition des Begriffs Übereinstimmung zwischen zytologischem und histologischem Befund. Nach dieser Definition entspricht einem negativen zytologischen ein negativer histologischer Befund bzw. einem positiven zytologischen ein positiver histologischer Befund, der Schweregrad der Läsion wird dabei nicht berücksichtigt.

Auf die Frage der Definition der Konkordanzrate gehen andere Autoren, die ähnlich hohe Übereinstimmungsraten von 82 - 100% erzielten, nicht oder nicht eindeutig ein (RICHART 1963, REAGAN et al. 1961). Dies ist jedoch von großer Relevanz, denn in dieser Studie wurde beispielsweise bei differenzierterer Evaluation eine deutlich niedrigere Konkordanzrate erzielt. Unter der Voraussetzung, daß eine Übereinstimmung innerhalb eines Dysplasigrades vorliegen müsse, wie z.B. bei FOWLER et al. (1980) oder BERTINI-OLIVEIRA et al. (1982), bestand in dieser Studie nur bei gut der Hälfte (51%) der Patientinnen eine Übereinstimmung des zytologisch vermuteten Schweregrades der Läsion mit dem definitiven histologischen Schweregrad. Vielmehr "unterschätzte" in 43 % der Fälle der zytologische Befund die Läsion. Ähnliche Zahlen verzeichneten auch COPPOLA et al. (1997). In deren Studie wurden von den 43 schwangeren Patientinnen mit einem CIS 46% zytologisch nur als CIN I oder II eingestuft. Diese hohe Rate an zytologisch unterschätzten Fällen ist bedenklich. Eine zuverlässige Klassifikation scheint folglich durch einen einzelnen Abstrich nicht möglich. Das belegen auch SYRJÄNEN et al. in ihrer Studie von 1992. Dort war der zytologische Befund in 4,5% der low-grade- und sogar in 8,2% der high-grade-Läsionen (CIN II u. III) falsch negativ (Pap II). Und nach einer Untersuchung von SHULMON et al. (1975) ließ sich durch zwei konsekutiv zur gleichen Zeit entnommene Abstriche die Detektion von abnormen Zervixzytologien um 86% steigern. Die Abstrichzytologie ist folglich zwar sehr gut als Screening-Methode, aber nicht zur sicheren und richtigen Einschätzung von Zervixdysplasien geeignet.

In der erwähnten Studie von BERTINI-OLIVEIRA et al. (1982) mit 125 schwangeren Patientinnen betrug trotz differenzierter Evaluation die Konkordanzrate 97,5%, d.h. nur in 2 Fällen mit zytologischem V.a. eine geringe bis mäßige Dysplasie zeigte die Histologie einen höhergradigen Befund und in einem Fall von Pap IVa lag histologisch bereits ein mikroinvasives Karzinom vor. Bei ähnlichem Prüfmodus kamen FOWLER et al. (1980) dagegen nur auf eine Konkordanzrate von gut 82%. Bei UEKI et al. (1995) stimmten gar nur 76% der Fälle zytologisch und histologisch überein. Diese stark abweichenden Konkordanzraten sind allerdings im Grunde nicht vergleichbar,

da die zytologischen Kriterien unterschiedlich sind. So teilten beispielsweise UEKI et al. (1995) die zytologischen Befunde zwar ähnlich der Münchner Nomenklatur II in 5 Gruppen ein, aber es gab keine Gruppe unklarer Befunde (Pap III) und die schwere Dysplasie bzw. das CIS (Pap IVa) bildeten jeweils eine eigene Gruppe. Auch bei FOWLER et al. (1980) sind 5 zytologische Klassen beschrieben, aber dort entspricht die Klasse Ib dem Pap IIID und die Klasse III faßt die mäßige und schwere Dysplasie zusammen, wohingegen das CIS in eine eigene Klasse IV eingruppiert wurde. Es wurden auch für die histologischen Befunde ganz unterschiedliche Klassifikationen verwendet, so richteten sich FOWLER et al. (1980) nach der CIN-Klassifikation, während die beiden anderen genannten Autoren eine histologische Einteilung in 2 bzw. 3 Dysplasiegrade, CIS, mikroinvasives und invasives Karzinom vornahmen.

Die Rate primär falsch negativer zytologischer Befunde war in der vorliegenden Studie mit 6% der Fälle sehr niedrig. Betroffen waren 3 der 80 Patientinnen. Bioptisch-histologisch ließ sich in zwei dieser drei Fälle nur eine CIN I, im dritten Fall jedoch sogar eine CIN III nachweisen. Im Literaturvergleich liegen die Raten etwas höher, meist jedoch unter 11% (RICHART 1963, BERTINI-OLIVEIRA et al. 1982, UEKI et al. 1995, BENEDET et al. 1987, HELLBERG et al. 1987). Ursachen für die negative Beurteilung von Abstrichen sind: 1.) eine inadäquate Entnahme, 2.) eine schlechte Abstrichqualität und 3.) eine Fehleinschätzung von dysplastischen oder atypischen Zellen z.B. als Metaplasie- oder speziell in der Gravidität als Deziduazellen (SHERMAN u. KELLY 1992, BEEBY et al. 1993).

Die Gründe für die in dieser Studie relativ niedrige Rate an falsch negativen Fälle liegt zum einen sicher in der sorgfältigen Entnahmetechnik mit circulärem Abstrich von der Portio und obligater gesonderter Gewinnung endozervikalen Materials und zum anderen in der Erfahrung der Zytologen begründet. Hinzu kommt die Tatsache, daß es sich um vorselektionierte Patientinnen handelte.

Als zweites Standbein der Diagnostik, vor allem zur Beurteilung von Lokalisation und Ausdehnung der zytologisch erfaßten Läsion (HINDE 1964, ORTIZ u. NEWTON 1971, STAFIL u. MATTINGLY 1973, TALEBIAN et al. 1976, OSTERGARD u. NIEBERG 1979) zeigte auch die Kolposkopie eine relativ hohe Zuverlässigkeit. 79% aller Patientinnen boten primär einen suspekten kolposkopischen Befund. Eine höhere Rate positiver Fälle (86%) erzielten KOHAN et al. in ihrer Studie von 1980, dabei wurden für diese Zahl nur die als kolposkopisch befriedigend definierten Fälle (s.u.) berücksichtigt. BERTINI-OLIVEIRA et al. (1982) hatten dagegen in ihrer Studie nur eine Rate von 65% kolposkopisch auffälliger CIN-Fälle zu verzeichnen. In deren Studie wurden z.B. nur 50% der Fälle mit geringer Dysplasie kolposkopisch erkannt. Weniger problematisch war hingegen die kolposkopische Erfassung der höhergradigen Läsionen, d.h. 93% der zytologisch als Pap IVa eingestuften Befunde waren kolposkopisch auffällig. Ursache für die relativ hohe Zahl an suspekten kolposkopischen Befunden in der vorliegenden Studie ist folglich sicher wiederum die Dominanz der höhergradigen Dysplasien. Auch bei SYRJÄNEN et al. (1992) ist ein Zusammenhang zwischen kolposkopischer Positivität und dem Schweregrad der untersuchten Läsion offenkundig, bei low-grade-SIL war mit 22,1% fast ein Viertel der kolposkopischen Befunde negativ, bei den high-grade- SIL waren es dagegen nur 8,5%.

Im Vergleich mit der zytologischen Diagnostik bestand eine geringe Unterlegenheit der Kolposkopie. Erstens lag die kolposkopische Detektionsrate um etwa 10% unter der Rate zytologisch detektierter Fälle. Zweitens fiel die Rate der Übereinstimmung zwischen kolposkopischem Befund und histologischer Diagnose etwas schlechter als bei der zytologischen Diagnostik aus. 81% der Patientinnen mit primär histologisch nachweisbarer CIN wiesen einen suspekten kolposkopischen Befund auf. In der Literatur werden ähnliche Konkordanzquoten genannt. Sie liegen zumeist zwischen 70 und 80% (BALDAUF et al. 1996, RICHART 1963, KOHAN et al. 1980, BENEDET et al. 1977, TALEBIAN et al. 1977). ECONOMOS et al. (1993) nennen sogar eine Übereinstimmungsrate von 95%. Diese hohe Zahl überrascht, so daß sich erneut die Frage nach der Definition des Begriffs Übereinstimmung, diesmal zwischen kolposkopischem und histologischem Befund stellt. Bei ECONOMOS et al. (1993) soll es sich um eine Übereinstimmung innerhalb eines Dysplasiegrades handeln. Diese Evaluation setzt eine Graduierung des kolposkopischen Befundes voraus. Hier zeigt sich die gleiche Problematik wie schon zuvor beim Vergleich der Übereinstimmung zwischen dem zytologischen und dem histologischen Befund, nämlich die Anwendung unterschiedlicher Beurteilungskriterien bzw. Klassifikationen. Bei ECONOMOS et al. (1993) z.B. wurden die kolposkopischen Befunde ("colposcopic impression") in Anlehnung an die histologische Klassifikation in "normal, CIN I - III, microinvasive, invasive" eingeteilt. Diese Graduierung führte jedoch zu einer erheblichen Unterschätzung der Läsionen und war folglich sehr unzuverlässig. So erwiesen sich 14% der kolposkopisch als CIN I eingestuften Läsionen histologisch als CIN III u. 54% der als kolposkopisch unauffällig befundenen Fälle als CIN I-II. Auch bei KOHAN et al. (1980), die eine fast identische Graduierung verwendeten, erfolgte eine erhebliche Unterschätzung vor allem der CIN III durch den kolposkopischen Befund. 48% dieser Fälle wurden kolposkopisch als CIN I eingestuft. Von den Patientinnen mit einem CIS wurden 42% als CIN II bzw. 11% nur als CIN I eingeschätzt.

Im Jahre 1990 versuchte man das Problem der unterschiedlichen Graduierung durch die Einführung einer neuen Nomenklatur für kolposkopische Befunde zu lösen. Die auf dem Kolposkopie-Kongreß in Rom erstellte und danach als römische Richtlinien bezeichnete Nomenklatur sollte international gültig sein. Es fand darin eine Einteilung in insgesamt 9 Gruppen statt, die Gruppe der Normalbefunde, die Gruppe 0 mit ungewöhnlicher, aber nicht verdächtiger TZ, die Gruppe 1 mit zweifelhaften Befunden, die Gruppe 2 mit verdächtigen Befunden sowie schließlich die Gruppen mit Verdacht auf Invasion, eindeutigem invasivem Karzinom, HPV-Läsionen, sonstigen Befunden und nicht beurteilbaren Befunden. Es stellt sich die Frage, warum ECONOMOS et al. (1992) diese Graduierung nicht verwendeten, sicherlich aus dem gleichen Grunde, aus dem sie auch in dieser Studie nicht verwendet wurde. Ein Teil der kolposkopischen Befunde stammte aus den Jahren 1988 - 1990 vor Einführung der internationalen Nomenklatur. So wurde bei der Auswertung für diese Studie auf eine differenziertere Graduierung verzichtet und lediglich eine Einteilung der Befunde in "suspekt" und "nicht suspekt" vorgenommen. Selbst bei dieser groben Einteilung kam es zu einer erheblichen Fehleinschätzung. Sechs Fälle einer CIN III, also fast 15% der primär histologisch abgeklärten Fälle waren kolposkopisch "nicht suspekt" und damit kolposkopisch falsch negativ, möglicherweise aufgrund einer hauptsächlich endozervikalen

Lokalisation. Nach Ansicht von SYRJÄNEN et al. (1992) ist eine Einteilung der Zervixläsionen nach dem kolposkopischen Bild grundsätzlich sehr fragwürdig, da sich eine warzige Beschaffenheit der Portiooberfläche und leukoplakische Veränderungen in etwa gleicher Häufigkeit bei low-grade- und high-grade-SIL finden. Eine Punktierung und ein Mosaik sollen allerdings deutlich häufiger bei high-grade-Läsionen auftreten.

Mit 15% war die Rate kolposkopisch unterschätzter bzw. falsch negativer Fälle also deutlich höher als bei den zytologischen Primärbefunden. Auch der erfahrenste Kliniker erreicht bei der Vorhersage des definitiven histologischen Befundes nur eine Zuverlässigkeitsrate von 85% (POWELL 1993). Ganz wichtig erscheint zahlreichen Autoren eine Stellungnahme dazu, ob die kolposkopische Untersuchung befriedigend möglich war (MIKHAUL et al. 1995, DE PETRILLO 1986, KIRKUP u. SINGER 1980, STAFL u. MATTINGLY 1973). Ausdruck einer suffizienten Untersuchung ist die volle "Einsehbarkeit" der Transformationszone. Dies gelang beispielsweise KOHAN et al. (1980) nur bei 130 von 149 Patientinnen. Grundsätzlich wird jedoch auch diese Untersuchung durch das Schwangerschaftstropion begünstigt (DE PETRILLO 1986, OSTERGARD 1979), eventuell allerdings erst bei wiederholter Untersuchung in einem späteren Schwangerschaftstadium, wobei jedoch im dritten Trimester wieder eine erschwerte Beurteilbarkeit eintritt (KOHAN et al. 1980). Eine adäquate Untersuchung wäre nach ECONOMOS et al. (1993) z.B. in der 20. SSW auf jeden Fall möglich. Dies kann als Argument für Kontrolluntersuchungen in der Schwangerschaft angesehen werden. Die Kolposkopie ist also weniger ein Instrument der Primärdiagnostik als vielmehr Mittel zur Gewinnung einer adäquaten Gewebeprobe und zur Beurteilung des klinischen Verlaufes.

Durch die Kombination von zytologischer und kolposkopischer Untersuchung können falsch negative Befunde zumindest reduziert werden. In dieser Studie fielen 5% aller Patientinnen bzw. 4 der 6 Patientinnen (67%) mit primär negativer Abstrichzytologie durch einen suspekten kolposkopischen Befund auf. Bei relativ undifferenziertem Vergleich, d.h. Gleichsetzung positiver zytologischer mit positiven kolposkopischen Befunden betrug die Übereinstimmungsrate 74%. Es bestand also in gut 1/4 der Fälle keine Konkordanz. Das überrascht, denn aufgrund der u.a. von KOHAN et al. (1980) nachgewiesenen Proportionalität zwischen Konkordanzrate und Schweregrad der Läsionen hätte man bei der Dominanz höhergradiger Läsionen in dieser Studie auch eine höhere Konkordanzrate erwartet. In der Studie von KOHAN et al. betrug zwar diese Rate in den Fällen mit geringer oder mäßiger Dysplasie ebenfalls nur 79%, im Falle einer CIN III dagegen 100%. Im übrigen Schrifttum werden mit Angaben von über 90%, z.B. bei ECONOMOS et al. (1993) oder UEKI et al. (1995) zumeist ebenfalls wesentliche bessere Konkordanzraten erzielt, bei GUERRA et al. (1998) sogar eine Rate von 97%. Zum einen können niedrigere Konkordanzraten durch die endozervikale Lokalisation von Dysplasien begründet sein. Zum anderen sind, wie bereits oben dargestellt, die Angaben wegen der fehlenden Definition des Begriffs Übereinstimmung und der unterschiedlichen Einteilung der zytologischen/kolposkopischen Befunde meist nicht direkt vergleichbar. Bei KOHAN et al. (1980) erfolgte z.B. die Einteilung der zytologischen Befunde in nur 2 Gruppen, in eine geringe oder mäßige Dysplasie und in eine schwere Dysplasie bzw. ein CIS, die der kolposkopischen Befunde dagegen in 3 Gruppen.

Entscheidend ist jedoch, daß in der vorliegenden Studie bei kombinierter Anwendung von zytologischer und kolposkopischer Diagnostik nur 2 Patientinnen (3%) keine entsprechenden auffälligen Primärbefunde hatten. Bei der einen Patientin wurde histologisch eine CIN I nachgewiesen. Bei der zweiten Patientin, die sich nur einmal vorstellte, erfolgte keine histologische Abklärung. Die Treffsicherheit dieser Befundkombination lag damit bei mindestens 97%. Aufgrund ähnlicher Ergebnisse betrachteten einige Autoren (DE PETRILLO et al. 1975, MCDONNELL et al. 1981, BENEDET 1987) eine entsprechende Befundkombination zumindest bei V.a. low-grade- Läsionen (KIRKUP und SINGER 1980) oder bei relativ jungen Frauen (HARPER u. ROACH 1996) als ausreichende Primärdiagnostik und meinten auf eine gezielte PE und damit histologische Sicherung und Einschätzung der Läsionen verzichten zu können. Dagegen spricht jedoch, daß es bei Verzicht auf eine histologische Sicherung zu den oben beschriebenen Fehleinschätzungen hinsichtlich des Schweregrades kommen kann. Im schlimmsten Fall wird durch den Verzicht auf eine primäre Gewebegewinnung erst postpartal ein invasives Karzinom diagnostiziert. Dies war beispielsweise bei BENEDET et al. (1987) bei 5 Patientinnen oder auch bei COPPOLA et al. (1997) bei 2 Patientinnen der Fall. In dieser Studie wurde zwar allein durch die zytologischen und kolposkopischen Befunde kein invasives Karzinom übersehen (s.u.), aber z.B. lag bei zwei der 8 primär konservativ behandelten Patientinnen, bei denen auf eine solche biopsische Abklärung verzichtet worden war, eine CIN III vor.

Eine zuverlässige Sicherung und Einschätzung der Läsionen ließ sich letztlich nur durch eine Gewebeprobe erreichen. Eine Histologie in Form einer kolposkopisch gezielten Biopsie wurde in dieser Studie bei 59% (47/80) der Patientinnen gewonnen, je etwa in der Hälfte der Fälle prä- oder postpartal. Bei 96% (45/47) der Patientinnen konnte dadurch primär eine cervikale intraepitheliale Neoplasie gesichert werden. Bei einer Zusammenstellung von 1064 kolposkopisch gezielten Biopsien aus der Literatur ermittelten HACKER et al. (1982) eine diagnostische Treffsicherheit von sogar 99,5%, bei einer minimalen Komplikationsrate von nur 0,6%.

Mit 96% war die Detektionsrate also höher als bei alleiniger zytologischer oder kolposkopischer Untersuchung, aber etwa gleich hoch wie bei kombiniertem zytologischen und kolposkopischen Befund. Diese beiden diagnostischen Methoden allein ließen jedoch, wie bereits oben dargelegt, keine zuverlässige Klassifizierung der Zervixläsionen zu, so daß die histologische Klärung als obligat anzusehen ist.

Die primäre histologische Sicherung der Läsionen sollte möglichst früh, d.h. bereits in der Schwangerschaft und zwar im Rahmen der Primärdiagnostik erfolgen. Die AMERICAN SOCIETY OF ONCOLOGY (1996) empfiehlt die 8.-12. SSW als geeigneten Zeitpunkt. Zum einen treten im früheren Schwangerschaftstadium weniger Komplikationen auf. Zum anderen scheiden weniger Patientinnen vor einer definitiven Abklärung ihrer Läsion aus der engmaschigen Beobachtung aus. Dies kam in dieser Studie in immerhin 37,5 % der Fälle vor.

Eine einmalige Biopsie erwies sich als ausreichend zur Einschätzung der Läsionen. In den 9 Fällen, in denen eine wiederholte Gewebegewinnung durch prä- und postpartale Portiobiopsie erfolgte, waren die histologischen Befunde fast identisch, d.h. in über der Hälfte der Fälle (56%) bestand eine komplette Übereinstimmung, in den übrigen Fällen lag jeweils eine Abweichung um

nur einen Dysplasiegrad und zwar jeweils zum niedrigeren Dysplasiegrad hin vor. Eine Verschlechterung war in keinem Fall nachzuweisen. Dies spricht einerseits für die Zuverlässigkeit der Methode der kolposkopisch gezielten Gewebegewinnung, andererseits für die Konstanz der Läsionen. Im übrigen stimmten auch die primären histologischen Befunde und die histologischen Befunde nach primärer OP weitgehend überein, hier hatten sogar fast drei Viertel der Patientinnen jeweils einen sogar hinsichtlich des Dysplasiegrades identischen histologischen Befund. Nur bei zwei Patientinnen (9%) wies das Operationspräparat eine höhergradige Veränderung auf als die vorangegangene Biopsie. Einmal war der primäre bioptische Befund negativ und in dem anderen Fall lag statt einer CIN II in der Biopsie eine CIN III im OP-Präparat vor. In der Literatur sind die Konkordanzraten teilweise noch höher, und wie auch in dieser Studie wurde jeweils keine invasive Neoplasie übersehen (BALDAUF et al. 1996; GUERRA et al. 1998, KOHAN et al. 1980). Andere, in der älteren Literatur erwähnte bzw. bei fehlender Kolposkopiemöglichkeit oder -erfahrung in Betracht gezogene Möglichkeiten der bioptisch-histologischen Sicherung, wie z.B. die stichprobenartige oder 4-Quadranten-Biopsie, sind inzwischen zu Recht aufgrund ihrer Unzuverlässigkeit obsolet. Selbst bei Entnahme der Biopsien aus Jod-positiven Bezirken lag die Rate falsch-negativer Fälle bei 40% (MOORE et al. 1966). Bei der Entnahme von mehreren, etwa 6-8 Proben steigt die Zuverlässigkeit, dennoch liegen auch hier die angegebenen Raten falsch-negativ beurteilter Fälle noch bei 20%, also inakzeptabel hoch, gleichzeitig wird eine erhebliche Traumatisierung mit entsprechender Blutung verursacht (DONOHUE u. MERIWETHER 1968, ORTIZ u. NEWTON 1971, ABITBOL et al. 1973, JONES et al. 1968).

Eine diagnostische Konisation in der Schwangerschaft wird seit Einführung der Kolposkopie in den 70er Jahren als weitgehend überflüssig angesehen und nur noch in Ausnahmefällen propagiert. Bei diesen Ausnahmefällen kann es sich z.B. um Patientinnen mit einer positiven Zytologie bei gleichzeitig unbefriedigender Kolposkopie wegen nicht vollständig beurteilbarer Transformationszone (KOHAN et al. 1980) handeln, um Patientinnen im zweiten Trimenon mit ausgedehnter oder überwiegend endozervical gelegener Läsion (MELSHEIMER und RUMMEL 1994), oder auch um Patientinnen mit einer CIN III und einem Schwangerschaftsstadium von weniger als 16 Wochen. Eine eventuelle Indikation für eine Konisation in der Schwangerschaft sollen auch der V. a. (Mikro-)Invasion in der Abstrichzytologie, d.h. ein Pap IVb bzw. V oder eine gesicherte Mikroinvasion in der Biopsie sein (ABITBOL et al. 1973, GUERRA et al. 1998, APGAR u. ZOSCHNICK 1998). Nach Meinung von BALDAUF et al. (1996) sei eine Konisation bis zur 16. SSW ohne Komplikation möglich, allerdings wurden in deren Studie nur 4 Schwangere zwischen der 10. und 16. Woche konisiert. Bei PENNA et al. (1998) wurden 8 Patientinnen vor der 16. SSW ohne wesentliche Komplikationen per Laser konisiert.

Aus einem der oben genannten Gründe, nämlich wegen des V.a. Übergang in ein (mikro-)invasives Karzinom wurde in dieser Studie in einem einzigen Fall eine Konisation in der Schwangerschaft durchgeführt, der Verdacht bestätigte sich jedoch nicht, es lag lediglich eine CIN III vor. Auch bei den übrigen, nach der Schwangerschaft operativ behandelten bzw. sanierten Patientinnen war, wie bereits erwähnt, im OP-Präparat kein invasives Karzinom nachweisbar. Somit reicht grundsätzlich bzw. in der Mehrzahl der Fälle eine, allerdings obligat kolposkopisch

gezielte, bioptische Gewebegewinnung aus und es ergibt sich kein Argument für die Notwendigkeit einer diagnostischen Konisation in der Schwangerschaft.

Eine diagnostische Loop-Exzision in der Schwangerschaft hat die gleichen Nachteile wie eine Konisation und sollte daher ebenfalls nur bei spezieller Indikation angewendet werden (ROBINSON et al. 1997). In der Untersuchung von ROBINSON et al. hatten von 20 schwangeren Patientinnen mit einer CIN nur 70% dysplastische Veränderungen in den Loop-Exzisaten, von diesen 14 Patientinnen zeigten 57% positive Resektatränder und es bestand eine signifikante Morbidität (3 Frühgeburten, 2 Bluttransfusionen und ein ungeklärter intrauteriner Fruchttod 4 Wochen nach der Exzision), vor allem bei Durchführung im dritten Trimenon. Ähnliches gilt nach einer Untersuchung von HARPER u. ROACH (1996) auch für die Kryotherapie. Auf eine Zervixcurettage sollte in der Schwangerschaft ebenfalls verzichtet werden (HOROWITZ et al. 1969, DE PETRILLO 1986).

Zusammenfassend wurden also durch die Triple-Primärdiagnostik aus zytologischem, kolposkopischem und bioptisch-histologischem Befund alle CIN-Fälle identifiziert. Das bedeutet eine Treffsicherheit von 100%. Bei dieser Rate stellt sich die Frage, ob eine weitere primärdiagnostische Maßnahme, wie z.B. die Durchführung einer HPV-Analytik erforderlich ist.

Die bedeutende Rolle der HPV-Infektion für die Entwicklung von intraepithelialen und invasiven neoplastischen Zervixläsionen wurde eingangs dargestellt. Sie ist unabhängig von einer Schwangerschaft in 75 - 90% der Fälle mit entsprechenden Veränderungen an der Cervix uteri assoziiert (GISSMANN 1984, GISSMANN et al. 1984, SCHNEIDER et al. 1985). Diese starke Assoziation konnte auch durch die vorliegende Studie eindrucksvoll belegt werden. Zusätzlich zu den oben abgehandelten diagnostischen Verfahren wurde im Rahmen der Schwangerschaft bei 97% aller Patientinnen eine HPV-Analytik durchgeführt, dabei konnte bei 81% der Patientinnen eine HPV-Infektion nachgewiesen werden. Die Detektionsrate scheint also grundsätzlich bei schwangeren Frauen mit einer CIN gleich hoch zu sein wie bei nicht schwangeren Frauen. Diese Frage untersuchten u.a. MALONE et al. (1988) anhand von zwei Vergleichskollektiven aus 176 schwangeren und 515 nicht schwangeren Patientinnen. Beide Gruppen boten keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit des Vorkommens von CIN und HPV-Infektionen. Auch KEMP et al. (1992) fanden in ihrer vergleichenden Studie mit 215 schwangeren bzw. postpartalen und 160 nicht schwangeren Patientinnen kein gehäuftes Vorkommen einer HPV-Infektion. Dies widerspricht älteren Studien. So fanden z.B. PENG et al. (1990) nur eine HPV-Infektionsrate von 13% bei schwangeren Frauen gegenüber 25% bei nicht schwangeren Frauen. Auch andere Autoren verzeichneten niedrigere Raten für eine HPV-Infektion in der Schwangerschaft (CZEGLEDY et al. 1989, HORDING et al. 1990, RANDO et al. 1989). Andererseits registrierten SCHNEIDER et al. (1987) eine höhere Prävalenzrate bei schwangeren (28%) als bei nicht schwangeren Frauen (12,5%). SMITH et al. (1991) fanden zudem eine Zunahme von HPV-Infektionen mit zunehmender Schwangerschaftsdauer von 8% im ersten auf über 23% im letzten Trimester. Daraus wurde gefolgert, daß eine Aktivierung der Infektion im Sinne einer Virusreplikation durch hormonelle Faktoren wie beispielsweise einen erhöhten Progesteronlevel hervorgerufen wurde oder durch andere Effekte der Schwangerschaft wie z.B. eine alterierte

Immunantwort. Hormonelle Effekte spielen nachweislich eine Rolle beim Erwerb oder der Ausprägung einer HPV-Infektion, so soll z.B. bei der Langzeiteinnahme von Kontrazeptiva ein vermehrtes Risiko für die Entwicklung einer HPV-assoziierten Neoplasie bestehen (WHO 1985). Auch GLEICHER et al. (1979) und GALL (1983) wiesen auf eine Veränderung des Immunstatus in der Schwangerschaft hin, die den Organismus leichter für virale Infektionen empfänglich machen soll. SMITH et al. (1991) leiteten davon ein erhöhtes Risiko für die Entstehung oder den Verlauf einer CIN in der Schwangerschaft ab.

Eine ebenfalls bzw. noch stärker ansteigende HPV-Positivität zwischen dem ersten (20,9%) und dritten (46%) Trimenon fanden schließlich RANDO et al. (1989), im Gegensatz zu einer wesentlich niedrigeren postpartalen Rate. Generell ist nach einer Analyse von SMITH et al. (1991) die mangelhafte Vergleichbarkeit der Studien die Hauptursache für die unterschiedlichen Prävalenzraten. In den genannten Studien wurde u.a. kein gemeinsamer Standardassay verwendet, es wurde jeweils auf unterschiedliche HPV-Typen untersucht, die Anzahl der verwendeten Primer differierte und zusätzlich handelte es sich um uneinheitliche Patientinnenkollektive. So zeigen z.B. Studien, in denen Southern und Dot blot Methoden verwendet wurden, geringere Prävalenzraten als Untersuchungen mit der PCR-Methode (BAUER et al. 1991, SCHIFFMAN et al. 1991). Aufgrund dessen ist davon auszugehen, daß die eingangs dargelegte Zunahme der Prävalenz von HPV-Infektionen keine echte Zunahme bedeutet, sondern durch verbesserte Labormethoden mit zunehmender Entdeckung von subklinischen Infektionsfällen bedingt ist.

Das Problem der unterschiedlichen molekularbiologischen Nachweisverfahren betraf auch diese Studie, denn innerhalb des Untersuchungszeitraums von 7 Jahren erfolgte eine Umstellung der HPV-Analytik von der ISH/FISH auf die PCR-Methode. Zum einen war dadurch bei einem Teil der Patientinnen keine zuverlässige Aussage zur potentiellen Veränderung des HPV-Status in der Schwangerschaft möglich. Zum anderen waren die Untersuchungszeiträume bei den einzelnen Patientinnen zu unterschiedlich, denn manche Patientinnen stellten sich beispielsweise erstmalig im zweiten oder dritten Trimenon vor. Für eine definitive Aussage hätte es jedoch gleicher Zeitintervalle zwischen den einzelnen Untersuchungsterminen bedurft.

Mit 84% entsprach die Rate HPV-positiver CIN in etwa den Angaben in der Literatur. Dort finden sich teils etwas niedrigere (NUOVO et al. 1990), zumeist jedoch höhere Detektionsraten von über 90%, z.T. bis 100% (KONNO et al. 1992, SKYLDBERG et al. 1991, VAN DEN BRULE et al. 1991, MEIJER et al. 1992, KARLSEN et al. 1995). Dies liegt an den aufwendigeren, z.T. auch moderneren molekularbiologischen Methoden der genannten Autoren. Bei KARLSEN et al. (1995) fanden beispielsweise drei "GP-sets" und multiple Probenkombinationen Verwendung. In der vorliegenden Studie wurde dagegen zunächst bzw. in den älteren Fällen die ISH bzw. FISH angewendet, die bekanntermaßen aufgrund der geringeren Sensitivität zu niedrigeren Inzidenzraten als die PCR-Methode führt (KALANTARI et al. 1997). Zum anderen wurde nur ein GP-set angewendet. In hinsichtlich der HPV-analytischen Methode vergleichbaren Arbeiten wie denen von KALANTARI et al. (1997) oder BURGER et al. (1995) war die Detektionsrate ähnlich hoch. Bei der Erfassung oder Aufdeckung einer CIN war die HPV-Analytik der zytologischen und kolposkopischen Diagnostik also ebenbürtig, wobei noch einmal zu betonen ist, daß eine HPV-

Positivität nicht gleich bedeutend mit dem Vorliegen einer CIN sein muß (SYRJÄNEN 1990, SYRJÄNEN et al. 1990).

In dieser Studie traf dies jedoch zu. Alle HPV-positiven Patientinnen boten eine positive Triple-Primärdiagnostik. Zwar waren nur bei 81% der Patientinnen alle drei primärdiagnostischen Befunde positiv, aber bei den übrigen Patientinnen zumindest einer der drei Befunde. Es fiel folglich keine Patientin primär ausschließlich durch eine positive HPV-Analytik auf. Dies untermauert, daß die HPV-Analytik zusätzlich zu den bereits oben propagierten diagnostischen Methoden zur Aufdeckung einer CIN nicht zwingend erforderlich bzw. sogar überflüssig ist, insbesondere unter Berücksichtigung des labortechnischen Aufwandes und der Kosten.

Eine klinische Relevanz der HPV-Analytik ist allenfalls in Fällen unklarer Dignität denkbar, in denen zytologisch abnormale und kolposkopisch nicht sicher suspekta, lediglich essigweißes Epithel aufweisende Läsionen vorliegen und sich histologisch eine CIN nicht nachweisen läßt. Dies wird in einer Studie von NUOVO et al. (1990) propagiert. Dort lag bei entsprechender diagnostischer Konstellation in 71% der HPV-positiven Fälle entweder bereits eine, lediglich durch die Biopsie nicht erfaßte CIN vor oder sie entwickelte sich im weiteren Verlauf. Das Gleiche traf dagegen nur auf 20% der HPV-negativen Fälle zu. Laut NUOVO et al. (1991) soll folglich bei der Diagnostik neben dem zytologischen Befund die HPV-Analytik berücksichtigt werden, da nur eine von 8 Patientinnen mit positivem zytologischen Befund und negativer HPV-Analytik eine CIN hatte oder entwickelte, dagegen 7 von 8 Frauen mit HPV-Positivität. Die genannten Fallkonstellationen kamen allerdings in der vorliegenden Studie nicht vor und zu einer Klärung wäre es vermutlich auch durch die wiederholten Kontrolluntersuchungen in der Schwangerschaft oder letztlich durch die postpartale histologische Abklärung gekommen.

Eine Bedeutung der HPV-Typisierung für die Einschätzung des Schweregrades der Läsionen ließ sich in dieser Studie nicht erkennen, insbesondere war ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der CIN und dem Typ der HPV-Infektion nicht nachweisbar, wie dies NUOVO et al. (1991) in ihrer Studie darlegten. Danach sei das Verteilungsmuster der diversen HPV-Typen bei schwangeren Frauen das Gleiche wie bei nicht schwangeren Frauen. Folglich kämen die Typen 6 u. 11 nur in low-grade-SIL, Typ 16 dagegen in 20% der low-grade-SIL und fast allen high-grade-SIL vor. In der vorliegenden Studie traten die low-risk-Typen 6/11 nur bei einer CIN I auf. Hingegen wiesen über die Hälfte der Patientinnen mit einer CIN I (57%) eine Infektion mit den high-risk-Typen 16/18 auf. Der Prozentsatz an Infektionen mit high-risk-Typen war mit 69% generell auffallend hoch, passend allerdings zu der Dominanz von high-grade-Läsionen, d.h. 50 bzw. 69% der Patientinnen mit einer CIN II bzw. CIN III wiesen eine entsprechende Infektion auf. Ein ähnliches Verteilungsmuster der HPV-Typen bei schwangeren Patientinnen ohne CIN enthielt auch die Studie von SMITH et al. (1991), allerdings waren hier etwa in gleicher Häufigkeit die onkogenen Typen 16/18 und 31/33/35/51 nachweisbar, während in der vorliegenden Studie mit 45 Fällen (69%) eine Dominanz der HPV-Typen 16/18 vorlag. Nur in 6 Fällen (9%) ließ sich eine Infektion mit den Typen 31, 33, 35 oder 51 nachweisen. Auch SYRJÄNEN et al. (1992) erachteten eine HPV-Typisierung zwecks Klassifikation einer CIN nicht als sinnvoll, da potentiell alle HPV-Typen in allen Läsionen mit fast gleicher Verteilung nachweisbar seien. Folglich ist nach ihrer

Ansicht der alleinige Nachweis einer Infektion mit HPV 16 oder 18 kein Grund zur Einordnung einer CIN als high-grade- Läsion.

Ähnlich wie bei der zytologischen Diagnostik ist eine einmalige Untersuchung grundsätzlich unzureichend für den Nachweis einer HPV-Infektion. So stellten z.B. SCHNEIDER et al. (1992) bei einer Untersuchung von 21 Frauen mit negativen Zervixabstrichen über mindestens 5 Jahre fest, daß innerhalb dieses Untersuchungszeitraums 14 (67%) der Frauen mindestens einmal HPV-positiv und nur 7 (33%) kontinuierlich negativ waren. Die Prävalenz pro Untersuchungstermin betrug dabei zwischen 14,3 - 33,3%, die kumulative Prävalenz 66,7%.

In der Literatur zeigten Studien über den Verlauf einer CIN in der Schwangerschaft unterschiedliche Ergebnisse (RICHART u. BARRON 1969, KOLSTAD u. KLEM 1976, NASIELL et al. 1986) und aufgrund dessen wurde das Thema lange kontrovers diskutiert. Aber insbesondere in der jüngeren Vergangenheit hat sich bei zahlreichen Autoren die Ansicht durchgesetzt, daß die Schwangerschaft keinen Einfluß auf den Verlauf einer CIN nimmt (GREENE u. PECKHAM 1958, RICHART 1963, BENEDET et al. 1987, MALONE et al. 1988, HARPER u. ROACH 1996). In einer umfangreichen Literaturübersicht über die schwerste Form der CIN, das CIS, fanden beispielsweise HACKER et al. (1982) keinen Unterschied zwischen graviden und nicht graviden Frauen hinsichtlich Persistenz, Progression oder Regression dieser Läsion. Folglich wird dafür plädiert, nach Ausschluß eines invasiven Karzinoms die Schwangerschaft bis zum Geburtstermin ohne invasiven Eingriff auszutragen (ROGERS und WILLIAMS 1967, ORTIZ und NEWTON 1971, MARSHALL und LATOUR 1971, DE PETRILLO et al. 1975, GILOTRA et al. 1976, TALEBIAN et al. 1976, BENEDET et al. 1977, OSTERGARD und NIEBERG 1979, KOHAN et al. 1980, KIRKUP und SINGER 1980, FOWLER et al. 1980, MCDONNELL et al. 1981, BERTINI-OLIVEIRA et al. 1982, REID et al. 1987, TOWNSEND et al. 1970, CANIELS u. HAMMANS 1992, WOODROW et al. 1998). Auch bei den in dieser Studie analysierten Patientinnen erfolgte (mit einer Ausnahme, s.u.) keine Behandlung der CIN in der Schwangerschaft. Die Verläufe bestätigten die Richtigkeit dieser Vorgehensweise, denn es kam bei keiner Patientin zu einer wesentlichen Progression und insbesondere nicht zum Übergang in ein invasives Karzinom. Auch LURAIN und GALLUP (1979) kontrollierten 110 Frauen in der Schwangerschaft und nach der Geburt durch Biopsien und konnten dabei post partum keine höheren Dysplasiegrade feststellen, insbesondere lag bei allen Patientinnen 8 - 18 Monate nach der Geburt kein invasives Karzinom vor. Bei KOHAN et al. (1980) stimmten sogar in 86% der Fälle die entsprechenden histologischen Befunde überein und nur in 4 der 29 Fälle lag eine Abweichung bzw. Unterschätzung um einen Schweregrad vor. Es wurde ebenfalls jeweils keine invasive Neoplasie übersehen.

Über die beste Methode der Verlaufsbeobachtung einer CIN während der Schwangerschaft gehen die Meinungen in der Literatur allerdings auseinander. Teils wird eine einmalige frühe Diagnostik bei definitiver postpartaler Abklärung für ausreichend gehalten (BOUTSELIS 1972, BENEDET et al. 1977, TALEBIAN et al. 1976). PATSNER (1990) propagierte dies beispielsweise für geringgradige Dysplasien, denn keine seiner 55 schwangeren Patientinnen mit entsprechendem antepartalen Befund wies bei der postpartalen Reevaluierung einen schlechteren Befund auf. Teils wird für regelmäßige, z.B. 4 - 6wöchige Kontrollen zum Ausschluß einer Progression im Verlauf

der Schwangerschaft plädiert (DE PETRILLO 1975, ORTIZ u. NEWTON 1971, ROGERS u. WILLIAMS 1967, GILTORA et al. 1976). Letzteres konnte in dieser Studie bei 50 bzw. 40 Patientinnen erfolgen.

Als Parameter der Verlaufsbeobachtung dienten die Abstrichzytologie und die Kolposkopie, als Eckpunkte der jeweiligen primäre und postpartale Befund. Anhand des Vergleichs dieser Eckpunkte bzw. Befunde zeigte sich, daß im Verlauf der Schwangerschaft keine nennenswerte Tendenz zur Regression oder Progression bestand. Primär und postpartal wiesen jeweils 86% der Patientinnen eine positive Abstrichzytologie auf, wobei sich nach der Geburt das Verhältnis etwas zugunsten der höhergradigen Läsionen verschoben hatte. Die Zahl der Abstriche mit V.a. eine schwere Dysplasie oder ein CIS hatte um 10% zu und die Zahl der Abstriche mit V.a. eine geringe bis mäßige Dysplasie um 16% abgenommen. Zudem bestand nach der Geburt in 3 Fällen der V.a. ein (mikro-) invasives Karzinom, der sich jedoch histologisch nicht bestätigte. Ein Übergang in ein (mikro-) invasives Karzinom war im Verlauf der Schwangerschaft also in keinem Fall zu verzeichnen. Allerdings trat auch keine wesentliche Verbesserung ein. Der Anteil an postpartal zytologisch negativen Patientinnen hatte sich mit 14% gegenüber 10% bei der Primärdiagnostik nur geringfügig erhöht.

Ähnlich verhielt es sich mit den kolposkopischen Befunden. Die Zahl der primär nicht suspekten kolposkopischen Befunde (18%) war gleich geblieben und folglich auch die Zahl der suspekten Befunde nicht angestiegen. Die scheinbare Abnahme der suspekten Befunde von 40% auf 32% wurde nur vorgetäuscht durch die relativ hohe Zahl an Fällen, bei denen postpartal kein kolposkopischer Befund erhoben bzw. dokumentiert worden war.

Eine genauere Analyse des Verhaltens der CIN in der Schwangerschaft schien jedoch nur bei Betrachtung der individuellen Befundverläufe möglich, da nur so ein Vergleich mit den zugehörigen histologischen Befunden und eine prozentuale Festlegung der potentiellen Regressions- bzw. Progressionstendenz gegeben war. Es bot sich jedoch ein grundsätzlich ähnliches Bild, 70% der Patientinnen wiesen postpartal gegenüber dem Primärbefund unveränderte zytologische Befunde auf. Die Konstanz der Läsionen ließ sich noch eindrucksvoller an den kolposkopischen Befunden ablesen, hier war sogar eine Übereinstimmungsrate von 88% zu verzeichnen. Entsprechend ergab sich beim Verlauf des zytologischen Befundes eine etwas höhere und beim Verlauf des kolposkopischen Befundes eine etwas niedrigere Rate von Fällen mit vermeintlicher Verbesserung (12% bzw. 8%) und vermeintlicher Verschlechterung (18% bzw. 5%) des Befundes.

Entscheidend für die definitive Einschätzung der Läsion war jedoch die kombinierte Berücksichtigung beider Befunde, wie dies auch in den Leitlinien der AG Zervixpathologie und Kolposkopie der DGGG (Heinrich 1998) empfohlen wird. Per definitionem wurde eine Persistenz der CIN in den Fällen angenommen, in denen sowohl der zytologische als auch der kolposkopische Befund prä- und postpartal übereinstimmten, aber auch in den Fällen, in denen einer der beiden Befunde postpartal keine Veränderung, der zweite Befund aber eine Verbesserung zeigte. Nach dieser Definition ergab sich eine Persistenzrate von 80%.

In der Literatur sind auffallenderweise sehr unterschiedliche Raten für die Persistenz und folglich Regression oder Progression der präinvasiven Zervixläsionen angegeben. Zahlreiche Autoren nennen eine ähnlich hohe oder sogar noch höhere Persistenzrate (GREENE und PECKHAM 1958, UEKI et al. 1995, COPPOLA et al. 1997), im Gegensatz dazu verzeichneten YOONESSI et al. (1982) in der postpartalen Periode von 55 Patientinnen nur eine Rate von 35%. Bei YOST et al. (1999) lag die Persistenzrate mit 25% bzw. 30% noch niedriger. Diese Angaben sind aufgrund der eingangs dargestellten, geringen bzw. praktisch fehlenden Rückbildungstendenz dieser fortgeschrittenen Läsionen kaum glaubhaft und werden auch nur unzulänglich durch Spekulationen z.B. über eine Entfernung der Läsion durch die Biopsie erklärt.

Eine Progression der CIN wurde bei postpartaler Verschlechterung von mindestens einem der beiden Verlaufsparemeter vermutet. Das traf für 7 Fälle (18%) zu. Eine Verschlechterung beider Parameter kam nicht vor. Die vermeintliche Progression war jedoch in keinem Fall sicher zu belegen. In den 2 Fällen mit konstantem zytologischen Befund und postpartal verschlechtertem kolposkopischen Befund lag in dem einen Fall definitiv keine Progression vor, da bereits der primäre Abstrich einen Pap IVa zeigte und damit eine schwere Dysplasie bzw. ein CIS vermuten ließ. In dem zweiten Fall wurde ebenfalls postpartal eine CIN III gesichert, hier lautete sowohl die primäre als auch die postpartale zytologische Diagnose Pap III D, also V.a geringe oder mäßige Dysplasie, so daß es sich natürlich einerseits um eine echte Progression handeln kann, möglicherweise wurde jedoch die Läsion, z.B. wegen endozervikaler Lokalisation nicht voll erfaßt. Eine Progression ist ebenfalls denkbar in dem einen der beiden Fälle mit Übergang von einem zytologisch negativen in einen positiven Befund. In diesem Fall kam es postpartal auch zu einer Verschlechterung des kolposkopischen Befundes, histologisch wurde eine CIN III nachgewiesen. Dies läßt allerdings wie im o.g. Fall aufgrund der Diskrepanz zwischen zytologischem und histologischem Schweregrad wiederum an eine unvollständige Erfassung der Läsion durch den Abstrich denken. Im zweiten Fall war die postpartale Histologie negativ, hier lag also eindeutig keine Progression vor.

Dies traf auch für die übrigen 3 Fälle zu. In dem Fall mit jeweils suspektem klinisch-kolposkopischem Befund und zytologisch Übergang von einem zunächst zweifelhaften (Pap III) in einen eindeutig positiven Befund (jeweils Pap IVa) wurde postpartal histologisch eine CIN III nachgewiesen. Und in den Fällen, in denen sich zytologisch postpartal der Verdacht auf das Vorliegen eines invasiven Karzinoms (Pap IVb bzw. V) ergeben hatte, lag histologisch jeweils nur ein CIS vor.

De facto ist also eine eindeutige Progression bei den beiden in Frage kommenden Fällen nicht zu belegen, weil bei fehlendem primärem histologischen Befund kein Vergleich zwischen diesem und dem postpartalen histologischen Befund möglich ist. Dies muß wiederum als Argument für frühe histologische Klärung gewertet werden.

Die gewählte Definition bzw. die für diese Studie gewählten Parameter der Verlaufsbeobachtung erwiesen sich folglich als tauglich für diesen Zweck, denn es wurde kein Fall von Progression übersehen, aber als unzuverlässig für die Stellung der definitiven Diagnose. Letztliche Sicherheit bezüglich des Schweregrades der Läsion konnte nur eine histologische Abklärung bringen. Dieser Ansicht waren auch SYRJÄNEN et al. (1992). In deren Studie mußte eine Progression durch einen

biologisch-histologischen Befund belegt werden und zwar in Form eines eindeutigen Übergangs der CIN in einen höheren Grad in zwei aufeinanderfolgenden Biopsien. Auch GUERRA et al. (1998) propagierten bei vermuteter Progression eine Re-Biopsie und kamen so auf eine Progressionsrate von 0% bei einem Untersuchungskollektiv von 63 Schwangeren. In einer wesentlich umfangreicheren australischen Studie mit 811 Patientinnen aus 15 Jahren betrug die Progressionsrate bei histologischer Sicherung immerhin 7%. Die Definition von Progression lautete Übergang in einen höheren Dysplasiegrad. Zu einem Übergang in ein (mikro-)invasives Karzinom kam es jedoch bis zur postpartalen Kontrolluntersuchung nicht (WOODROW et al. 1998).

Die gleiche Problematik betraf auch die Frage nach einer Regression der CIN. Sie wurde nur in einem Fall vermutet, denn nur in diesem einen Fall trat postpartal übereinstimmend eine Verbesserung sowohl des zytologischen als auch des kolposkopischen Befundes ein.

In diesem solitären Fall erfolgte trotz präpartal histologisch gesicherter CIN III bei postpartal negativem zytologischen Befund (Pap II), nicht suspektem kolposkopischen Befund und negativer Cervixabasio zunächst keine operative Sanierung der Portio. Bei der ersten Nachuntersuchung 9 Monate später wurde dann zytologisch ein Pap IVa diagnostiziert und bei Re-Biopsie der Portio erneut die Diagnose einer CIN III gestellt. Es lag also de facto keine Regression vor.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie werden in der Literatur hohe Regressionsraten von teils bis über 70% (REAGAN 1961, BOYES 1962, NASIELL et al. 1983 u. 1988, AHDOOT et al. 1998, YOST et al. 1999) angegeben, wobei sich die Frage nach der Zuverlässigkeit der Einschätzung der Ausgangsbefunde und damit letztlich der Definition des Begriffs Regression stellt. So verzeichneten MELSHEIMER und RUMMEL (1994) zwar eine Remissionsrate von 79% bei CIN I - II, diese beruht jedoch ausschließlich auf zytologischen Befunden, d.h. es wurden wie in der vorliegenden Studie zwei Zytologien, der prä- und der postpartale Befund nach gezielter Abstrichentnahme in Form einer Quadrantenzytologie verglichen. Nebenbei ist deren Studie ein Beispiel für die unberechtigte Gleichsetzung von zytologischen und histologischen Befunden, denn eine histologische Sicherung, die allein die Verwendung der CIN-Klassifikation gerechtfertigt hätte, erfolgte nicht in allen, sondern nur in den Fällen mit zytologischem Befund Pap IV oder V. Das Gleiche gilt für die Untersuchung von KIGUCHI et al. (1981), auch dort wurden hohe Regressionsraten von 74,1% bei mäßiger und 53,8% bei schwerer Dysplasie genannt, aber auch hier wurden nur ante- und postpartaler zytologischer Befund verglichen. YOONESSI et al. (1982) fanden dagegen auch bei histologischer Absicherung noch eine relativ hohe Spontanheilungsrate von 36% nach der Geburt, allerdings erfolgte hier keine Aufschlüsselung nach Dysplasiegraden. Als Grund für die hohe, teils gegenüber nicht schwangeren Frauen doppelt so hohe Regressionsrate wird vielfach das traumatische Verschwinden der Läsion durch die diagnostischen Biopsien oder den Geburtsvorgang angeführt (KOSS et al. 1963, BENEDET et al. 1977, ORTIZ u. NEWTON 1971, HELLBERG 1987). Gegen diese Theorie vom "ablativen Geburtstrauma" spricht, daß z.B. in den Untersuchungen von YOST et al. (1999) oder COPPOLA et al. (1997) beim Vergleich der diversen Entbindungsarten keine Unterschiede hinsichtlich des Regressionsgrades festzustellen waren. Es erscheint wahrscheinlicher, daß es sich in diesen, überwiegend älteren Studien entweder mehrheitlich um Dysplasien geringeren Schweregrades handelte, die in dieser

Studie nur in 15% (CIN I) vertreten waren oder gar nicht um eine CIN, sondern lediglich um transiente HPV-Infektionen mit reaktiven Zell- oder Kernveränderungen. In dieser Studie überwogen dagegen aufgrund der Vorselektion des Patientinnenkollektivs mit einem Anteil von 81% die definitiv neoplastischen bzw. höhergradigen Läsionen, also CIN II und CIN III, bei denen es gewöhnlich nicht oder kaum zur Regression kommt. Die Patientinnen mit geringeren Dysplasiegraden und damit der potentiellen Tendenz zur Regression gelangten nicht in die Spezialsprechstunde, aus der das Patientinnenkollektiv stammte.

Die eingangs dargestellte Bedeutung von humanen Papillomaviren bzw. einer entsprechenden Infektion für den Prozeß einer cervikalen Neoplasie suggeriert, daß die Diagnose einer speziellen HPV-Infektion den klinischen Verlauf vorhersagen und daher für die Behandlung der Patientinnen nützlich sein kann. Entsprechende Studien stützten diese Annahme (CUZICK et al. 1992 u. 1994, BAVIN et al. 1993).

In dieser Studie fiel bei Betrachtung der HPV-analytischen Befunde unter diesem Aspekt lediglich auf, daß bei fast allen (91%) Patientinnen mit einer Persistenz der CIN im Verlauf der Schwangerschaft und bei der solitären Patientin mit nur scheinbarer Regression eine HPV-Infektion (in 79 bzw. 100% mit den high-risk-Typen 16/18) nachgewiesen werden konnte. Man könnte also einen Zusammenhang zwischen dieser hohen Persistenz- und der nicht existenten Regressionsrate sowie der hohen HPV-Infektionsrate von 81% annehmen und zwar in dem Sinne, daß im Falle einer vorliegenden (high-risk-) HPV-Infektion nicht mit einer Regression zu rechnen ist. Eine Persistenz lag andererseits auch in 3 der 4 Fälle mit negativer HPV-Analytik vor, so daß sie durchaus oder sogar in erster Linie in Zusammenhang mit der Dominanz der hochgradigen Läsionen gesehen werden kann.

Es konnte umgekehrt nicht belegt werden, daß bei fehlendem Nachweis einer HPV-Infektion mit einer Regression zu rechnen ist, denn die 4 Patientinnen mit negativem HPV-analytischen Befund zeigten mehrheitlich eine Persistenz der CIN in der Schwangerschaft und bei der vierten Patientin bestand sogar der V.a. eine Progression. Das überrascht nicht, denn schließlich lagen bei diesen Patientinnen jeweils hochgradige Läsionen - in einem Fall eine CIN II, in drei Fällen eine CIN III - vor, so daß bei ihnen eine Regression gar nicht zu erwarten war.

Drittens war eine vorliegende HPV-Infektion nicht eindeutig mit einer Progressionstendenz in Zusammenhang zu bringen. Zum einen lag bei 81% der HPV-positiven Patientinnen nur eine Persistenz der Läsion vor und auch die solitäre Patientin mit zunächst V.a. Regression zählte zu dieser Gruppe. Zum anderen waren zwar - mit einer Ausnahme - fast alle Patientinnen mit V.a. Progression in dieser Gruppe, aber da sich bei den in Frage kommenden Fällen eine Progression nicht eindeutig nachweisen ließ, konnte auch kein Zusammenhang mit einer Infektion durch bestimmte HPV-Typen konstruiert werden. Immerhin betraf der V.a. eine Progression fast nur Patientinnen mit einer Infektion durch die onkogenen Typen 16/18 (83%).

Nach dieser Studie ergeben sich folglich aus den HPV-analytischen Befunden, speziell auch aus der Typisierung keine relevanten Aspekte für den Verlauf einer CIN innerhalb des letztlich relativ kurzen Zeitraums einer Schwangerschaft. Auch HERRINGTON und WELLS (1997) sind der Meinung, daß die HPV-Bestimmung ohne prädiktiven Wert, d.h. ohne Wert in der prognostischen Einschätzung einer CIN ist. Dies läge vor, wenn dadurch eine Unterscheidung zwischen benigne-

reaktiven und neoplastischen Läsionen möglich wäre bzw. vorausgesagt werden könnte, welche Läsionen sich zurückentwickeln und welche progredient werden und zu Karzinomen entarten. Eine solche Unterscheidung sei jedoch aufgrund des mangelnden Zusammenhangs zwischen dem Nachweis bestimmter Virustypen und dem Schweregrad der Läsionen nicht möglich. In initialen molekularen Studien schien es zwar zunächst so zu sein, daß Infektionen mit high-risk-Typen nur im Falle von high-grade-CIN und Zervixkarzinomen vorlagen. Inzwischen wurde jedoch nachgewiesen, daß auch ein beträchtlicher Anteil der meist rückläufigen low-grade-Läsionen diese Virustypen aufweist (HERRINGTON et al. 1995, AZIZ et al. 1993). Dies war in dieser Studie bei allen 4 Patientinnen mit einer CIN I der Fall, hier lag jeweils eine Infektion mit den high-risk-Typen 16/18 bzw. in einem Fall mit Typ 31 vor. In allen 4 Fällen persistierte die Läsion in der Schwangerschaft. Allerdings war bei keiner der high-grade-Läsionen CINII/III eine Infektion mit low-risk-Typen nachweisbar, wie dies umgekehrt von AZIZ et al. (1993) beschrieben wurde. Dies erklärt möglicherweise auch, daß kein einziger Fall einer Regression zu verzeichnen war. Bei also mehr als fraglichem prädiktiven Wert der HPV-Typisierung müssen zudem die oben bereits besprochene Abhängigkeit der prognostischen Auswertung von der Labortechnik bzw. Detektionsmethode und die ökonomischen Aspekte bedacht werden.

Im Gegensatz zu den Resultaten in dieser Studie stellt für SYRJÄNEN et al. (1992) eine Infektion mit high-risk-Typen den wichtigsten Prognosefaktor für eine Progression dar, diese Ansicht teilen auch MEIJER et al. (1998) sowie KONNO et al. (1998). In deren Studie wurde eine Infektion mit HPV 16 häufiger in CIN mit Progressionstendenz nachgewiesen (47%), während HPV-negative CIN eher zur Regression neigten (57,7%) Nach KONNO et al. (1998) sind zudem der HPV-Status und der CIN-Grad voneinander unabhängige Risikofaktoren für eine Progression. Allerdings scheint das potentielle Verhalten einer Läsion nicht ausschließlich an den Virustyp geknüpft. Wie eingangs bereits erwähnt, spielt offenbar auch die Dauer der Viruspräsenz, die sog. persistierende Infektion bei der Progressionstendenz eine Rolle (HO et al. 1995, REMMINK et al. 1995, CHUA u. HJERPE 1996), d.h. 80% der HPV-Infektionen verlaufen transient und nur 20% resultieren in einer CIN. Folglich ist nur bei Frauen mit einer Persistenz der Virusinfektion mit einer Progression zu rechnen. Angesichts eines Zeitraumes von 10 - 12 Jahren bis zum Übergang in ein invasives Karzinom, ist der Zeitraum einer Schwangerschaft vermutlich zu kurz für die Entwicklung einer invasiven Neoplasie. Allerdings wird immer wieder in einzelnen Fällen und gerade bei jungen Frauen eine rasche Progressionstendenz verzeichnet. Dies spricht dafür, daß auch andere Progressionsfaktoren eine Rolle spielen müssen. Zum Beispiel soll nach aktuellen Erkenntnissen eine familiäre Belastung bestehen bzw. die individuelle genetische Konstitution das Risiko für eine Progression bzw. einen Übergang in ein invasives Karzinom beeinflussen. Ein anderer potentieller Progressionsparameter ist die Virusintegration, aber hierzu existieren bisher keine prospektiven Studien (DÜRST et al. 1985, COOPER u. MCGEE 1997).

Nach der Schwangerschaft und dem solitären/obligatorischen postpartalen Untersuchungstermin konnten in dieser Studie nur bei 44 Patientinnen, dem Therapiekollektiv, weitere Nachuntersuchungen im Rahmen einer konservativen Therapie bzw. einer operativen Behandlung

mit anschließenden Nachkontrollen erfolgen. Von den 44 Patientinnen wurden 8 (18 %) zunächst weiterhin konservativ und 36 (82%) zwecks Sanierung der Portio operativ behandelt.

Im operativ behandelten Kollektiv bestand der Eingriff bei fast drei Viertel der Patientinnen (26/36; 72 %) in einer Konisation, 5 Patientinnen (14%) erhielten eine Lasertherapie und jeweils eine Patientin bzw. je 2 Patientinnen eine Kryotherapie, Schlingenabtragung oder Hysterektomie. Von diesen 36 Patientinnen verblieb nur knapp die Hälfte, nämlich eine Gruppe von 15 Patientinnen nach dem operativen Eingriff in weiterer Nachkontrolle, und zwar über einen Zeitraum von 1 Monat bis 8 Jahren. Bei 4 Patientinnen (26%) waren die Nachkontrollen positiv, d.h. in 2 Fällen (13%), je einmal nach primärer Laserung und Schlingenabtragung, bestand zytologisch der Verdacht auf eine geringe Dysplasie, wahrscheinlich im Sinne einer residuellen Randdysplasie, wobei keine Daten über eine Weiterbeobachtung oder Abklärung vorlagen. Bei den beiden anderen Fällen (13%) war eine sekundäre operative Therapie erforderlich, einmal nach primärer Laserung und Austragung einer 2. Schwangerschaft eine Konisation wegen einer CIN III und in dem anderen Fall 2 Monate nach primärer Konisation eine Re-Konisation mit Nachweis eines invasiven Plattenepithelkarzinoms. In beiden Fällen sprach der Verlauf gegen ein Rezidiv und für einen residuellen Prozeß bei mangelnder Radikalität. Aufgrund ähnlicher Raten bei der Behandlung einer CIN ohne Assoziation mit einer Schwangerschaft spielt die vorausgegangene Schwangerschaft offenbar bei der postpartalen definitiven operativen Behandlung der CIN keine Rolle.

Relevanter stellte sich die Situation dagegen bei den 8 primär konservativ behandelten, d.h. zunächst postpartal nur beobachteten Patientinnen dar. Anlässlich der ersten Nachuntersuchung nach 4 bis 12 Monaten boten 5 (67%) der Patientinnen zytologisch und z.T. kolposkopisch keinen Anhalt (mehr) für eine CIN, es handelte sich dabei jedoch ausschließlich um Patientinnen, bei denen entweder zytologisch nur der V.a. eine geringe Dysplasie bestanden hatte und/oder histologisch nur eine CIN I nachgewiesen worden war. Bei den 3 übrigen Patientinnen (37%) wurde jedoch anlässlich der ersten Nachuntersuchung jeweils histologisch eine CIN III nachgewiesen. Entscheidend war, daß in diesen Fällen keine komplette Primärdiagnostik in der oben propagierten Form bzw. speziell bei 2 von diesen 3 Patientinnen keine primäre histologische Diagnostik erfolgt war, vermutlich aufgrund der Tatsache, daß bei beiden Patientinnen zytologisch jeweils nur der V.a. eine geringe Dysplasie bestand. In diesen Fällen kann also von primär fehl eingeschätzten bzw. durch die zytologische und kolposkopische Diagnostik nicht (ausreichend) erfaßten Läsionen ausgegangen werden. Daraus muß das Fazit gezogen werden, daß ein konservatives Vorgehen nur bei entsprechender sorgfältiger Primärdiagnostik in der oben dargelegten Weise gerechtfertigt ist.

5. Zusammenfassung

In den letzten Jahrzehnten ist es zu einem Anstieg präinvasiver cervikaler Neoplasien bei jungen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter gekommen. Gleichzeitig hat sich das Schwangerschaftsalter auf das Ende des 3. bzw. auf den Anfang des 4. Dezenniums verschoben. Das führte dazu, daß zunehmend auch schwangere Frauen von dieser Erkrankung betroffen waren, bei denen dies eine besondere diagnostische und therapeutische Problematik darstellte. Ziel dieser Studie war es, die Frage nach der optimalen Diagnostik und Behandlung der CIN in der Schwangerschaft zu klären bzw. die Hypothese zu belegen, daß unter bestimmten Voraussetzungen eine Therapie in der Schwangerschaft generell nicht erforderlich und eine normale Entbindung gerechtfertigt ist. Speziell sollte die Bedeutung einer potentiellen HPV-Infektion, insbesondere auch einer Infektion mit sog. onkogenen HPV-Typen in diesem Zusammenhang untersucht werden.

Es handelte sich bei dieser Studie um eine retrospektive Analyse der ante- und postpartal erhobenen morphologischen und molekularbiologischen Befunde von 80 schwangeren Patientinnen mit einer CIN, die im Verlauf von 7 Jahren (1988 - 1995) in der Dysplasiesprechstunde des Universitätsklinikums Eppendorf betreut wurden.

Bezüglich der gestellten Fragen (s. Kapitel 1.6.) erbrachte die Studie folgende Ergebnisse:

1.) Die primäre Diagnostik bestand mit einer Ausnahme bei allen 80 Patientinnen aus einem zytologischen und einem kolposkopischen Befund. In 90% bzw. 79% der Fälle waren diese Befunde positiv im Sinne einer CIN. Durch die Kombination beider Befunde wurden 97% aller CIN identifiziert. Eine Ausnahme bildeten lediglich 2 Fälle. In dem einen Fall lag eine geringe Dysplasie bzw. CIN I vor, in dem anderen Fall gab es keine histologische Abklärung. Ein histologischer Befund in Form einer kolposkopisch gezielt entnommenen Portiobiopsie wurde zusätzlich bei 59% der Patientinnen erhoben. Durch diesen histologischen Befund allein konnten 96% der CIN definitiv gesichert und klassifiziert werden. Es handelte sich in 16% um eine CIN I, in 7% um eine CIN II und in 78% um eine CIN III. Zwei Fälle waren primär histologisch negativ. Durch einzelne oder sogar alle drei Komponenten dieser Triple-Primärdiagnostik konnten letztlich alle CIN diagnostiziert werden. Die Treffsicherheit betrug damit 100%. Eine zuverlässige Einschätzung der Läsionen gelang allerdings nur durch den histologischen Befund. Dies bewies die Tatsache, daß einerseits im Fall von antepartaler Biopsie und postpartaler Re-Biopsie die histologischen Befunde weitgehend übereinstimmten. Andererseits wichen auch die histologischen Befunde der primären Biopsate und der OP-Präparate nur in zwei Fällen und um max. einen Dysplasiegrad voneinander ab. Hingegen wurde z. B. durch den zytologischen Befund allein der Schweregrad der CIN nur in 51% der Fälle richtig ein- und in 43% unterschätzt. Durch den kolposkopischen Befund allein wurden 15% der high-grade-Läsionen nicht erfaßt. Ein invasives Karzinom wurde jedoch durch keine der drei genannten diagnostischen Methoden übersehen. Die Zytologie ist folglich in der Primärdiagnostik ideal als Screening-Methode, aber nicht für die zuverlässige Einschätzung von CIN geeignet. Das gelingt auch der Kolposkopie nicht. Sie ist jedoch entscheidend für die Beurteilung der Lokalisation und Ausdehnung der Läsion und vor allem zur Gewinnung des als obligat anzusehenden histologischen Befundes, denn durch die

kolposkopisch gezielte Biopsie aus dem Punctum maximum der Läsion ist erst die zuverlässige Einschätzung bzw. Klassifikation einer CIN möglich.

Die Primärdiagnostik, speziell die histologische Sicherung einer CIN sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt, bzw. bereits bei erstmaliger Vorstellung der Patientin erfolgen, um zu verhindern, daß wie in dieser Studie 2 Fälle eines CIS erst bei der postpartalen Diagnostik aufgedeckt werden. Aber auch um keine Patientin ohne definitive Diagnose aus der Beobachtung zu verlieren, wie es in dieser Studie in 37,5% der Fälle vorkam.

Ein HPV-analytischer Befund wurde zusätzlich bei 97% der Patientinnen im Rahmen der Schwangerschaft mindestens einmal erhoben. In 81% der Fälle konnte eine HPV-Infektion nachgewiesen werden. Alle HPV-positiven Patientinnen wiesen eine positive Triple-Primärdiagnostik auf, d.h. keine Patientin fiel primär ausschließlich durch eine positive HPV-Analytik auf. Eine HPV-Analytik zusätzlich zu den bereits oben propagierten diagnostischen Methoden ist folglich zur Aufdeckung einer CIN nicht zwingend erforderlich bzw. sogar überflüssig, insbesondere unter Berücksichtigung des labortechnischen Aufwandes und der Kosten.

Eine klinische Relevanz der HPV-Analytik ist allenfalls z.B. in Fällen unklarer, auch histologisch nicht zu eruierender Dignität denkbar.

Eine Bedeutung der HPV-Typisierung für die Einschätzung des Schweregrades der Läsionen ließ sich in dieser Studie nicht erkennen, insbesondere war ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der CIN und dem Typ der HPV-Infektion nicht nachweisbar. Zwar traten die low-risk-Typen 6/11 nur bei einer CIN I auf, es wiesen jedoch auch über die Hälfte der CIN-I Patientinnen (57%) eine Infektion mit den high-risk-Typen 16/18 auf.

2.) Bei 50 (62,5%) Patientinnen war eine Verlaufsbeobachtung bis zum Ende der Schwangerschaft möglich und mit einer Ausnahme erfolgte in dieser Zeit keine Therapie bzw. kein operativer Eingriff, sondern lediglich eine Überwachung durch 4 - 6wöchentliche Kontrolluntersuchungen. In 80% der Fälle bestand eine Persistenz der CIN. In den übrigen Fällen konnte weder eine Regression noch eine eindeutige Progression und vor allem kein Übergang in ein invasives Karzinom nachgewiesen werden. Als Parameter der Verlaufskontrolle dienten der zytologische und der kolposkopische Befund. Die kombinierten Verlaufsparemeter erwiesen sich als tauglich für diesen Zweck, aber als unzuverlässig für die definitive Diagnose, denn z.B. bestätigte sich einerseits histologisch in 2 Fällen der zytologische V.a. das Vorliegen eines Übergangs in ein mikroinvasives bzw. invasives Karzinom nicht. Andererseits lag in dem einzigen Fall mit V.a. Regression letztlich ein CIS vor. Folglich sollte bei stark abweichenden Befunden bzw. Verläufen in der Schwangerschaft zur Klärung nach der Geburt eine wiederholte Biopsie erfolgen. Dies bzw. die Konstanz der Läsionen belegen auch, wie bereits oben dargestellt, die weitgehend identischen histologischen Befunde der ante- und postpartalen Biopsien sowie die Übereinstimmung zwischen den primären biopsisch-histologischen und den histologischen Befunden nach primärer Operation.

Aufgrund der zu erwartenden Persistenz bzw. der fehlenden Progressionstendenz ist eine Therapie in der Schwangerschaft folglich nicht erforderlich bzw. ein abwartendes, konservatives Verhalten und eine erst postpartale Sanierung gerechtfertigt.

Eine Bedeutung des HPV-Status für den Verlauf der CIN in der Schwangerschaft ließ sich nicht nachweisen. Zu den Patientinnen mit nachgewiesener HPV-Infektion gehörten nicht nur mit einer Ausnahme alle Patientinnen mit vermeintlicher Progression, sondern auch die Patientin mit allerdings nur scheinbarer Regression und 89% der Schwangeren mit Persistenz der CIN, so daß die HPV-Positivität allein nicht als Progressionsparameter gewertet werden kann. Man kann allenfalls postulieren, daß im Falle einer vorliegenden HPV-Infektion nicht mit einer Regression zu rechnen ist und zwar speziell nicht bei einer Infektion mit high-risk-Typen, wie dies für die Mehrzahl (78%) der genannten Fälle zutraf. Umgekehrt war bei fehlendem Nachweis einer HPV-Infektion keine Tendenz zur Regression zu erkennen, da 3 dieser 4 Patientinnen eine Persistenz und in einem Fall sogar eine vermeintliche Progression der CIN aufwiesen. Zum zweiten war in dieser Studie weder ein Zusammenhang zwischen einer Infektion mit low-risk-Typen und einer Tendenz zur Regression noch zwischen einer Infektion mit high-risk-Typen und einer Progressionstendenz festzustellen. Für die Festlegung der Behandlung einer CIN hat die HPV-Analytik bzw. -Typisierung folglich keine Bedeutung.

3.) Eine Behandlung und/oder weitere Überwachung nach der Geburt war nur bei 44 Patientinnen (55%) möglich. Es wurden 36 (82%) Patientinnen operativ und 8 Patientinnen (18%) konservativ behandelt. Bei den Nachkontrollen der operativ behandelten Patientinnen zeigte sich in 2 Fällen (13%) eine geringe, vermutlich residuelle Randdysplasie. In 2 weiteren Fällen (13%) war dagegen eine sekundäre Therapie in Form einer (Re-)Konisation erforderlich, einmal wegen eines (mikro-)invasiven Karzinoms. Der Grund war in beiden Fällen vermutlich mangelnde Radikalität bei der Erstoperation.

Bei den 8 primär konservativ behandelten Patientinnen war dagegen in 37% der Fälle eine operative Sanierung der Portio als Sekundärtherapie erforderlich, denn aufgrund einer inkompletten Primärdiagnostik ohne bioptisch-histologische Abklärung wurde erst bei der ersten Nachuntersuchung die Diagnose CIN III gestellt. Folglich ist eine konservative Therapie allenfalls beim Vorliegen einer CIN I und insbesondere nur bei eindeutiger, durch die oben beschriebene Triple-Primärdiagnostik gesicherter Diagnosestellung in Verbindung mit regelmäßigen, engmaschigen Kontrollen indiziert. Bei einer CIN II und III sollte eine operative Sanierung der Portio durchgeführt werden, wobei nach operativer Therapie hinsichtlich der Rezidivrate keine Unterschiede gegenüber der Behandlung einer CIN ohne vorangegangene Schwangerschaft bestehen.

Schlußfolgerung

Bei der Diagnose einer CIN in der Schwangerschaft sollte grundsätzlich bereits in der Frühschwangerschaft eine Primärdiagnostik im Sinne einer Triple-Diagnostik, bestehend aus Zytologie, Kolposkopie und Histologie (kolposkopisch gezielte Biopsie) erfolgen. Zur Überwachung im Verlauf der Schwangerschaft sollten dann Kontrolluntersuchungen (Zytologie und Kolposkopie) in 6 – 8 wöchigem Abstand durchgeführt werden. Eine Therapie in der Schwangerschaft ist bei diesem Vorgehen nicht nötig. Abschließend bzw. postpartal ist eine zweite Triple-Diagnostik erforderlich. Auf deren Ergebnis beruht die Entscheidung über die weitere Therapie.

Eine HPV-Analytik ist nur bei unklaren oder diskordanten Befunden erforderlich, d.h. wenn zytologischer, kolposkopischer und histologischer Befund voneinander abweichen. Beim Vorliegen von high-risk-HPV-Infektionen sollte eine Überwachung der Schwangeren wie beim Vorliegen einer CIN erfolgen.

6. LITERATUR

- ABITBOL MM, BENJAMIN F, GASTILLO N (1973) Management of the abnormal cervical smear and carcinoma in situ of the cervix during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 117: 904 - 908
- AHDOOT D, VAN NOSTRAND KM, NGUYEN NJ ET AL. (1998) The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytology findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 178: 1116 - 1120
- APGAR BS, ZOSCHNICK LB (1998) Triage of the abnormal Papanicolaou smear in pregnancy. *Prim Care* 25(2): 483 - 503
- AZIZ DC, FERRE F, ROBITAILLE J, FERENCZY A (1993) Human papillomavirus testing in the clinical laboratory. Part I: squamous lesions of the cervix. *J Gynecol Surg* 9(1): 1 - 7
- BAJARDI F (1984) Histogenesis of spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasias. *Cancer* 54: 616 - 619
- BALDAUF JJ, DREYFUS M, GAO J ET AL. (1996) Management of pregnant woman with abnormal cervical smears. A series of 146 patients. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 25: 582 - 587
- BAUER HM, TING Y, GREER CE (1991): Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR based method. *JAMA* 265: 472 - 477
- BAVIN PJ, GILES JA, DEERY A ET AL. (1993) Use of semi-quantitative PCR for human papillomavirus type 16 to identify woman with high-grade cervical disease in a population presenting with a mildly dyskaryotic smear report. *Br J Cancer* 67: 602 - 605
- BEEBY AR, WADEHRA V, KEATING PJ ET AL. (1993) A retrospective analysis of 94 patients with CIN and false negative cervical smears taken at colposcopy. *Cytopathology* 4(6): 331 - 337
- BENEDET JL, BOYES DA, NICHOLS TM, MILLNER A (1977) Colposcopic evaluation of pregnant patients with abnormal cervical smears. *Br J Obstet Gynaecol* 84: 517 - 521
- BENEDET JL, SELKE TA, NICKERSON KG (1987) Colposcopic evaluation of abnormal Papanicolaou smears in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 157: 932 - 937
- BERKOWITZ RS, EHRMANN RL, LAVIZZO-MOUREY R ET AL. (1979) Invasive cervical carcinoma in young woman. *Gynecol Oncol* 8: 311 - 316
- BERTINI-OLIVEIRA AM, KEPPLER MM, LUISI A, TARICO S, DELASCIO LOPES , DELASCIO D, CAMANO L (1982) Comparative evaluation of abnormal cytology, colposcopy and histopathology in preclinical cervical malignancy during pregnancy. *Acta Cytol* 26: 636 - 644
- BOLLEN LJM, TJONGAHUNG SP, VAN DER VELDEN J ET AL. (1996) Human papillomavirus DNA after treatment of cervical dysplasia - low prevalence in normal cytologic smears. *Cancer* 77: 2538 - 2543
- BOUTSELIS JG (1972) Intraepithelial carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 40: 657 - 666
- BOYES DA, FIDLER KH, LOCK DR (1962) Significance of in situ carcinoma of the uterine cervix. *Br Med J* 1: 203 - 205
- BRODERS AC (1932) Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 99:1670 - 1674
- BURGER MPM, HOLLEMA H, PIETERS WJLM ET AL. (1995) Predictive value of human papillomavirus type for histological diagnosis of women with cervical cytological abnormalities. *Br Med J* 310: 94 - 95
- BURK RD, KELLY P, FELDMAN J ET AL. (1996) Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Trans Dis* 23: 333 - 341
- CAMPION MJ, SEDLACEK TV (1993) Colposcopy in pregnancy *Obstet Gynecol Clin North Am* 20: 153 - 163
- CANIELS B, HAMMANS W (1992) CIN und Schwangerschaft, ein zwanzigjähriger Rückblick. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 52(3): 139 - 143

- CHUA KL, HJERPE A (1996) Persistence of human papillomavirus (HPV) infections preceding cervical carcinoma. *Cancer* 77: 121 - 127
- COGGIN JR, ZUR HAUSEN H (1979) Workshop on papillomaviruses and cancer. *Cancer Resultat* 39: 545 - 546
- COOPER K, MCGEE JO (1997) Human papillomavirus, integration and cervical carcinogenesis: a clinicopathological perspective. *J Clin Pathol Mol Pathol* 50: 1 - 3
- COPPOLA A, SOROSKY J, CASPER R ET AL. (1997) The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecol Oncol* 67: 162 - 165
- CORNELISSEN MTE, SMITS HL, BRIET MA, VAN DEN TWEEL JG, STRUYK APHB, VAN DER NOORDA J, TER SCHEGGET J (1990): University of the splicing pattern of the E6/E7 transcripts in human papillomavirus type 16-transformed human fibroblasts, human cervical premalignant lesions and carcinomas. *J Gen Virol* 71: 1243 - 1246
- CRAMER DW, CUTLER SJ (1974) Incidence and histopathology of malignancies of the female genital organs in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 118: 443 - 460
- CREASMAN WT, RUTLEDGE FN, FLETCHER GH (1970) Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 36: 495 - 501
- CROCKER J, FOX H, LANGLEY FA (1968) Consistency in the histological diagnosis of epithelial abnormalities of the cervix uteri. *J Clin Pathol* 21: 67 ff.
- CULLEN TS (1900) *Cancer of the Uterus*, Appelton and Company New York
- CUZICK J, TERRY G, HO L, HOLLINGWORTH T, ANDERSON M (1992): Human papillomavirus type 16 in cervical smears as predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 339: 959 - 960
- CUZICK J, TERRY G, HO L, HOLLINGWORTH T, ANDERSON M (1994) Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 69: 167 - 171)
- CZEGLEDY J, GERGELY L, ENDRODI I (1989): Detection of human papillomavirus desoxyribonucleic acid by filter in situ hybridization during pregnancy. *J Med Virol* 28: 250 - 254
- DELVENNE P, ENGELLENNER WJ, MA SF, MANN WJ, CHALAS E, NUOVO GJ (1992) Detection of human papillomavirus in biopsy proven cervical squamous intraepithelial lesions in pregnant women. *J Reproduc Med* 37 (10): 829 - 833
- DE PETRILLO AD, TOWNSEND DE, MORROW CP, LICKRISH GM, DISAIA PJ, ROY M (1975) Colposcopic evaluation of the abnormal Papanicolaou test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 121: 441 - 445
- DE PETRILLO AD (1986) Non-invasive carcinoma of the cervix. In: Allen HH, Nisker JA (eds), *Cancer in pregnancy Futura publishing, New York*: 103 - 111
- DEVILLIERS EM (1989) Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J Virol* 63: 4898 - 4903
- DEVILLIERS EM, WAGNER D, SCHNEIDER A ET AL. (1987) Human papillomavirus infections in women with and without abnormal cervical cytology. *Lancet* 2: 703 ff.
- DONOHUE L, MERIWETHER D (1968) Colposcopy as a diagnostic tool in the investigation of cervical neoplasias. *Am J Obstet Gynecol* 32: 1 ff.
- DÜRST M, KLEINHEINZ A, HOTZ M ET AL. (1985) The physical state of human papillomavirus type 16 DNA in benign and malignant genital tumours. *J Gen Virol* 66: 1515 - 1522
- ECONOMOS K, PEREZ VERIDIANO N, DELKE I, LOH COLLADO M, TANCER ML (1993) Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *81 (6): 915 - 918*
- ELFGREN K, BISOLETTI P, DILLNER L ET AL. (1996) Conization of CIN is followed by disappearance of HPV DNA and a decline of serum and cervical mucus antibodies against HPV 16 antigens. *Am J Obstet Gynecol* 174: 937 - 942
- EVANDER M, EDLUND K, GUSTAFSSON A ET AL. (1995) Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 171: 1026 - 1030

- EVANS AS, MONAGHAN JM (1985) Spontaneous resolution of cervical warty atypia: the relevance of clinical and nuclear DNA features: a prospective study. *Br J Obstet Gynaecol* 92: 165 - 169
- EVANS S, DOWLING K (1990) The changing prevalence of cervical human papillomavirus infection. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 30: 375 - 377
- FOWLER WC JR, WALTON LA, EDELMAN DA (1980) Cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *South Med J* 73: 1180 - 1185
- FRICK HC II, JOVANOVSINA GSB, TAYLOR HC JR (1963) Early invasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 85: 926 ff.
- GALL SA (1983) Maternal adjustments in the immune system in normal pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 26: 521 - 536
- GILTORA PM, LEE FY, KRUPP PJ ET AL. (1976) Carcinoma in situ of the cervix uteri during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 142: 396 - 398
- GISSMANN L (1984) Papillomaviruses and their association with cancer in animals and man. *Cancer Surv* 3: 161 - 181
- GISSMANN L, BOSHART M, DURST M ET AL. (1984) Presence of human papilloma virus (HPV) in genital tumors. *J Invest Dermatol* 83: 26 - 28
- GISSMANN L, DEVILLIERS EM, ZUR HAUSEN H (1982) Analysis of human genital warts (condyloma acuminata) and other genital tumors for human papillomavirus type 6 DNA. *Int J Cancer* 29: 143 - 146
- GISSMANN L, ZUR HAUSEN H (1980) Partial characterization of viral DNA from human genital warts (condyloma acuminata). *Int J Cancer* 25: 605 - 609
- GLEICHER N, DEPPE G, COHEN CJ (1979) Common aspects of immunologic tolerance in pregnancy and malignancy. *Obstet Gynecol* 54: 335 - 342
- GREENE RR, PECKHAM BM (1958) Preinvasive cancer of the cervix and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 75: 551 - 564
- GUERRA B, DE SIMONE P, GABRIELLI S ET AL. (1998) Combined cytology and colposcopy to screen for cervical cancer in pregnancy. *J Reprod Med* 43 (8): 647 - 653
- HACKER NF, BEREK JS, LAGASSE LD, CHARLES EH, SAVAGE EW, MOORE JG (1982) Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 59: 735 - 747
- HALL JE, WALTON L (1968) Dysplasia of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 100: 662 - 671
- HARPER DM, ROACH MSI (1996) Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *J Fam Pract* 42 (1): 79 - 83
- HEINRICH J (1998) Leitlinien der AG Zervixpathologie und Kolposkopie: Intraepitheliale Neoplasien und frühinvasive Karzinome des unteren Genitaltraktes der Frau (Cervix uteri, Vulva, Vagina). *Zentralbl Gynäkol* 120: 200 - 202
- HELLBERG D, AXELSSON O, GAD A, NILSSON S (1987) Conservative management of the abnormal smear during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66: 195 - 199
- HERRINGTON CS, EVANS MF, HALLAM NF, CHARNOCK FM, GRAY W, MCGEE JO'D (1995) HPV status in the prediction of high-grade CIN in patients with persistent low-grade cervical cytological abnormalities. *Br J Cancer* 71: 206 - 209
- HERRINGTON CS, WELLS M (1997) Can HPV typing predict the behaviour of cervical epithelial neoplasia? *Histopathology* 31, 301 - 303
- HILDESHEIM A, SCHIFFMAN MH, GRAVITT PE ET AL. (1994) Persistence of type specific human papillomavirus infection among cytologically normal woman. *J Infect Dis* 169: 235 - 240
- HINDE FC (1964) Cervical biopsy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 71: 707 ff.
- HINSELMANN H (1934) Die klinische und mikroskopische Frühdiagnose des Portiokarzinoms. *Arch Gynäkol* 156: 239 - 245

- HO GY, BIERMAN R, BEARDSLEY NP, CHANG CJ, BURK RD (1998) Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 338: 423 - 428
- HO GY, BURK RD, KLEIN S ET AL. (1995) Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 87: 1365 - 1371
- HORDING U, IVERSEN AK, SEBBELOV A ET AL. (1990) Prevalence of human papillomavirus types 11, 16 and 18 in cervical swabs: A study of 1362 pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 35: 191 - 198
- HOROWITZ A, SABATELLE R, SALL S (1969) The risk of cone biopsy during pregnancy. *J Reprod Med* 3: 265 ff.
- HOWLEY PM (1986) On human papillomaviruses. *New Engl J Med* 315: 1089 - 1090
- JONES CJ, BRINTON LA, HAMMAN RF, ET AL. (1990) Risk factors for in situ cervical cancer: results from a case-control study. *Cancer Res* 50: 3657 - 3662
- JONES EG, SCHWINN CP, BULLOCK WK ET AL. (1968) Cancer detection during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 101: 298 - 307
- JONES MH, JENKINS D, CUZICK J ET AL. (1992) Mild cervical dyscaryosis; safety of cytological surveillance. *Lancet* 339: 1440 - 1443
- JONES WB, SAIGO PE (1986) The "atypical" Pap smear. *Cancer* 36: 237 - 242.
- KALANTARI M, KARLSEN F, JOHANSSON B, SIGURJONSSON TH, WÄRLEBY B, HAGMAR B (1997) Human papillomavirus findings in relation to cervical intraepithelial neoplasia grade. *Hum Pathol* 28: 899 - 904
- KARLSEN F, KRISTENSEN G, HOLM R ET AL. (1995) High incidence of human papillomavirus in 146 cervical carcinomas. A study using three different pairs of consensus primers, and detecting viral genomes with putative deletions. *Eur J Cancer* 31 A (9): 1511 - 1516
- KASHIMURA M, MATSUURA Y, SHINOHARA M, BABA S, OBARA K, FUJIWARA H, SATO H (1991) Comparative study of cytology and punch biopsy in cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: a preliminary report. *Acta Cytol* 35: 100 - 104
- KAUFMAN RH, BURMEISTER RE, SPJUT HJ (1970) Cervical cytology in the teen-age patient. *Am J Obstet Gynecol* 108: 515 - 519
- KIGUCHI K, BIBBO M, HASEGAWA T ET AL. (1981) Dysplasia during pregnancy: A cytologic follow-up study. *J Reprod Med* 26: 66 - 72
- KIRBY AJ, SPIEGELHALTER DJ, DAY NE ET AL. (1992) Conservative treatment of mild/moderate cervical dyskaryosis: long-term outcome. *Lancet* 339: 828 - 831
- KIRKLAND JA (1963) Atypical epithelial changes in the uterine cervix. *J Clin Pathol* 16: 150 - 154
- KIRKUP W, SINGER A (1980) Colposcopy in the management of the pregnant patient with abnormal cervical cytology. *Br J Obstet Gynaecol* 87: 322 - 325
- KJELLBERG L, HALLMANS G, AHREN AM, JOHANSSON R, BERGMAN F, WADELL G, ANGSTROM T, DILLNER J (2000) Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 82(7):1332 - 1338.
- KOHAN S, BECKMAN EM, BIGELOW B, KLEIN SA, DOUGLAS GW (1980) The role of colposcopy in the management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *J Reprod Med* 25: 279 - 284
- KOLSTAD P, KLEMI V (1979) Long-term follow-up of 1121 cases of carcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 48: 125 - 129
- KONISHI I, FUJII S, NONOGAKI H ET AL. (1991) Immunohistochemical analysis of estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67 antigen, and human papillomavirus DNA in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix. *Cancer* 68: 1340 - 1350
- KONNO O, SATO S, YAJIMA A (1992) Progression of squamous cell carcinoma of the uterine cervix from cervical intraepithelial neoplasia infected with human papillomavirus: a retrospective

- follow-up study by in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Int J Gynecol Pathol* 11: 105 - 112
- KONNO R, PARZ C, SATO S ET AL. (1998) HPV, histologic grade and age. Risk factors for the progression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med* 43 (7): 561 - 566
- KOSS LG (1979) Epidermoid carcinoma of the uterine cervix and related precancerous lesions. In LG Koss: *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*. Third edition, JB Lippincott, Philadelphia: 285 - 393
- KOSS LG (1992) *Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Basis*. J. B. Lippincott Co, New York
- KOSS L, DURFEE GR (1956) Unusual patterns of squamous epithelium of uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann NY Acad Sci* 63: 1245 - 1261
- KOSS LG, STEWART FW, FOOTE FW ET AL (1963) Some histological aspects of behaviour of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix. *Cancer* 16: 1160 - 1211
- KOUTSKY LA, GALLOWAY DA, HOLMES KK (1988) Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 10: 122 - 163
- KÜHLER-OBBARIUS C, MILDE-LANGOSCH K, HELLING-GIESE G ET AL. (1994) Polymerase chain reaction-assisted papillomavirus detection in cervicovaginal smears: stratification by clinical risk and cytology reports. *Virchows Archiv* 425: 157 - 163
- KURMAN RJ, JENSON AB, LANCASTER WD (1983) Papillomavirus infection of the cervix. II. Relationship to intraepithelial neoplasia based on the presence of specific viral structural proteins. *J Surg Path* 7: 39 - 52
- KURMAN RJ, SANZ LE, JENSON AB ET AL. (1982) Papillomavirus infection of the cervix. I. Correlation of histology with viral structural antigens and DNA sequences. *Int J Gynecol Pathol* 1: 17 - 28
- LAPOLLA JP, O'NEILL C, WETRICH D (1988): Colposcopic management of abnormal cervical cytology in pregnancy. *J Reprod Med* 33: 301 - 306
- LAVERTY CR, RUSSELL P, HILLS E ET AL. (1978) The significance of noncondylomatous wart virus infection of the cervical transformation zone: A review with discussion of two illustrative cases. *Acta Cytol* 22: 195 - 201
- LEARMONTH GM, DURCAN CM, BECK JD (1990) The changing incidence of cervical intraepithelial neoplasia. *S Afr Med J* 77: 637 - 639
- LORINCZ AT (1990) Human papillomavirus detection In: Holmes KK et AL. (eds). *Sexually transmitted diseases*. 2nd edition. Mcgraw Hill Information Services, New York: 953 - 959
- LORINCZ AT, REID R JENSON AB ET AL. (1992) Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Am J Obstet Gynecol* 79: 328 - 337
- LORINCZ AT, TEMPLE GF, KURMAN RJ ET AL. (1987) Oncogenic association of specific human papillomavirus types with cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 79: 671 - 677
- LUFT RD (1992) The revised Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytology diagnosis: report of the 1991 Bethesda Workshop. *Acta Cytol* 36: 273 - 276
- LURAIN JR, GALLUP DG (1979) Management of abnormal Papanicolaou smears in pregnancy. *Obstet Gynecol* 53: 484 - 488
- MALONE JR. JM, SOKOL RJ, AGER JW (1988) Pregnancy, human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaec Oncol* IX/2: 120-124
- MANOS MM, TING Y, WRIGHT DK, LEWIS AJ, BROKER TR, WOLINSKY SM (1989) Use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses. *Cancer cells* 7: 209 - 214
- MARSHALL KG, LATOUR JPA (1971) The conservative management of pregnant patients displaying abnormal cervical cytology. *Can Med Assoc J* 105: 1307 - 1311
- MCDONNELL JM, MYLOTTE MJ, GUSTAFSON RC ET AL. (1981) Colposcopy in pregnancy, a twelve year review. *Br J Obstet Gynaecol* 88: 414 - 420

- MCINDOE WA, MCLEAN MR, JONES RN, MULLINS RP (1984) The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 64: 451 - 459
- MEIJER CJ, VAN DEN BRULE AJ, SNIJDERS PJ ET AL. (1992) Detection of human papillomavirus in cervical scrapes by the polymerase chain reaction in relation to cytology: possible implications for cervical cancer screening. *IARC Sci Pub* 119: 271 - 281
- MEIJER CJLM, HELMERHORST TH JM, ROZENDAAL L ET AL. (1998) HPV typing and testing in gynaecological pathology: has the time come? *Histopathology* 33: 83 - 86
- MIKHAIL MS, ANYAEGBUNAM A, ROMNEY SL (1995) Computerized colposcopy and conservative management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 74 (5): 376 - 378
- MOORE JG, WELLS RG, MORTON DG (1966) Management of superficial cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 27: 307 - 318
- MORSE SA, MORELAND AA, THOMPSON SE (1990) Sexually transmitted diseases. Lippincott. Philadelphia.
- NASIELL K, NASIELL M, VACLAVINKOVA V (1983)) Behaviour of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 61: 609 - 614
- NASIELL K, ROGER V, NASIELL M (1986) Behaviour of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 67: 665 - 669
- NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP (1989) In: Solomon D (ed) The 1988 Bethesda-System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, USA. *Acta cytol* 33: 567 - 574
- NUOVO GJ, BLANCO JS, LEIPZIG S ET AL. (1990) Human papillomavirus detection in cervical lesions nondiagnostic for cervical intraepithelial neoplasia: correlation with Papanicolaou smear, colposcopy and occurrence of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 75: 1006 - 1011
- NUOVO GJ, DARFLER MM, IMPRAIM CC ET AL. (1991) Occurrence of multiple types of human papillomavirus in genital tract lesions: analysis by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 138: 53 - 58
- ORTIZ R, NEWTON M (1971) Colposcopy in the management of abnormal cervical smears in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 109: 46 - 49
- OSTERGARD RD (1979) The effect of pregnancy on the cervical squamocolumnar junction in patients with abnormal cytology. *Am J Obstet Gynecol* 134: 759 - 761
- OSTERGARD RD, NIEBERG KR (1979) Evaluation of abnormal cervical cytology during pregnancy with colposcopy. *Am J Obstet Gynecol* 134: 756 - 758
- OSTOR AG (1993) Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12 (2): 186 - 192
- PAPANICOLAOU GN, TRAUT HF (1943) Diagnose of uterine cancer by the vaginal smear. Commonwealth Fund, New York 1943
- PARAZZINI F, LA VECCHIA C, NEGRI E ET AL. (1992) Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 69: 2276 - 2282.
- PATSNER B (1990) Management of low-grade cervical dysplasia during pregnancy. *South Med J* 83(12): 1405 - 1406, 1412
- PATTEN SF JR.(1966) Dysplasia of the uterine cervix. In: New concepts in Gynecological Oncology. GC Lewis, WB Wentz, RM Jaffe (eds). Davis, Philadelphia: 33-44
- PATTEN SF JR.(1969) Diagnostic cytology of the uterine cervix. Williams & Wilkins, Baltimore.
- PENG TC, SEARLE C, SHAH K ET AL. (1990): Prevalence of human papillomavirus infections in term pregnancy. *Am J Perinatol* 7: 189 - 192
- PENNA C, FALLANI MG, MAGGIORELLI M ET AL. (1998) High-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnancy: clinicotherapeutic management. *Tumori* 84 (5): 567 - 570
- PETERSEN O (1956) Spontaneous course of cervical precancerous conditions. *Am J Obstet Gynecol* 72: 1063 - 1071

- POWELL JL (1993) Pitfalls in cervical cytology. *Obstet Gynecol Clin North Am* 20: 177 - 188
- PUROLA E, SAVIA E (1977) Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. *Acta Cytol* 21: 26 – 31
- RANDO RF, LINDHEIM S, HASTY L, SEDLACEK TV, WOODLAND M, EDER C (1989) Increased frequency of detection of human papillomavirus desribonucleic acid in exfoliated cervical cells during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161: 50 - 55
- REAGAN JW, BELL BA, NEUMAN JL, SCOTT RB, PATTEN SF (1961) Dysplasia in the uterine cervix during pregnancy: an analytical study of the cells. *Acta Cytol* 5: 17 - 29
- REAGAN JW, HAMONIC MJ (1956) The cellular pathology in carcinoma in situ. A cytohistopathological correlation. *Cancer* 9: 385 ff.
- REID R, GREENBERG M, JENSON AB ET AL. (1987) Sexually transmitted papillomaviral infections. I. The anatomic distributon and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. *Am J Obstet Gynecol* 156: 212 - 222
- REMMINK AJ, WALBOOMERS JM, HELMERHORST TJ ET AL. (1995) The presence of persistent high risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 61: 306 - 311
- RICHART RM (1963) Cervical neoplasia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 87: 474- 477
- RICHART RM (1968) Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 10: 748 - 784
- RICHART RM (1973) Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu* 8: 301 - 328
- RICHART RM (1987) Causes and management of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 60: 1951 - 1959
- RICHART RM (1990) A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 75: 131 - 133
- RICHART RM, BARRON BA (1969) A follow up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 105: 386 - 393
- ROBINSON WR, WEBB S, TIRPACK J ET AL. (1997) Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol Oncol* 64 (1): 153 - 155
- ROGERS RS, WILLIAMS JH (1967) The impact of the suspicious Papanicolaou smear on pregnancy: a study of nationwide attitudes and maternal and perinatal complications. *Am J Obstet Gynecol* 98: 488 - 496
- ROMNEY SL, HO GYF, PALAN PR ET AL. (1997) Effects of β -carotene and other factors on outcome of cervical dysplasia and human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* 65: 483 - 492
- ROSEN A, KLEIN M, VAVRA N, GITSCH G, KARASEGH S, SCHRÖCK A, STIEGELBAUER M, ROMIG S (1991) Pap IV in der Schwangerschaft - eine retrospektive Multizenterstudie. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 51: 208 - 210
- ROTHROCK RS (1992) Hybrid capture system: an innovative non-isotopic method for human papillomavirus detection. *Eur Clinic Lab* October: 12 ff.
- RUBIN IC (1910) The pathological diagnosis of incipient carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 62: 668 - 676
- SADEGHI SB, HSIEH EW, GONN SW (1984) Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active teenagers and young adults. *Am J Obstet Gynecol* 148: 726 - 729
- SADEGHI SB, SADEGHI A, ROBBOY SJ (1988) Prevalence of dysplasia and cancer of the cervix in a nationwide planned parenthood population. *Cancer* 61: 2359 - 2361
- SCHIFFMAN MH (1992) Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 84: 394 - 398
- SCHIFFMAN MH, BAUER HM, LORINCZ AT ET AL. (1991) A comparison of Southern blot hybridization and PCR methods for the detection of human papillomavirus DNA. *J Clin Microbiol* 29: 573 - 577

- SCHILLER W (1928) Über Frühstadien des Portiocarcinoms und ihre Diagnose. Arch Gynakol 133: 211 - 283
- SCHNEIDER A, HOTZ M, GISSMANN M (1987) Increased prevalence of human papillomavirus in the lower genital tract of pregnant women. Int J Cancer 40: 198 - 203
- SCHNEIDER A, KIRCHHOFF T, MEINHARDT G, GISSMANN L (1992) Repeated evaluation of human papillomavirus16 status in cervical swabs of young women with a history of normal Papanicolaou smears. Obstet Gynecol 79 (5): 683 - 688
- SCHNEIDER A, KRAUS H, SCHUMANN R ET AL. (1985) Papillomavirus infection of the lower genital tract: detection of viral DNA in gynecological swabs. Int J Cancer 35: 443 - 448
- SCHOTTLÄNDER J, KEMAUNER F (1912) Zur Kenntnis des Uteruskarzinoms. S. Karger, Berlin: 1 - 232
- SHERMAN ME, KELLY D (1992) High-grade squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma following the report of three negative Papanicolaou smears: screening failures or rapid progression? Mod Pathol 5(3): 337 - 342
- SHIBATA D, ARNHEIM N, MARTIN W (1988) Detection of human papilloma virus in paraffin-embedded tissue using the polymerase chain reaction. J Exp Med 167: 225 - 230
- SHULMON JJ, HONTZ A, SEDLIS, A ET AL. (1975) The Pap smear: take two. Am J Obstet Gynecol 121: 1024 - 1028
- SIEGLER EE (1956) Microdiagnosis of carcinoma in situ of the uterine cervix: a comparative study of pathologist's diagnoses. Cancer 9: 463 ff.
- SKYLDBERG B, KALANTARI M, KÄRKI M ET AL. (1991) Detection of HPV-infection in tissue blocks by in situ hybridization as compared to a PCR procedure. Hum Pathol 22: 578 - 582
- SMITH EM, JOHNSON SR, JIANG D ET AL. (1991) The association between pregnancy and human papilloma virus prevalence. Cancer Detect Prev 15 (5): 397 - 402
- SMITH GV, PEMBERTON FA (1934) The picture of very early carcinoma of the uterine cervix. Surg Gynecol Obstet 59: 1 - 8
- SMITH MR, FIGGE DC, BENNINGTON JL (1968) The diagnosis of cervical cancer during pregnancy. Obstet Gynecol 31: 193 - 197
- SOOST HJ, BAUR S (1990) Gynäkologische Zytodiagnostik, 5. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart
- STAFL A, MATTINGLY RF (1973) Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. Obstet Gynecol 41: 168 -176
- STEGNER HE (1973) Gynäkologische Zytologie. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- SYRJÄNEN K (1990) Natural history of genital HPV infections. Papillomavirus Rep 1: 1 - 5
- SYRJÄNEN K, HAKAMA M, SAARIKOSKI S ET AL. (1990) Prevalence, incidence and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus (HPV) infections in nonselected Finnish female population. Sex Transm Dis 17: 15 - 19
- SYRJÄNEN K, KATAJA V, YLISKOSKI M ET AL. (1992) Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda system. Obstet Gynecol 79: 675 - 682
- TALEBIAN F, KRUMHOLZ BA, SHAYAN A, MANN LI (1976) Colposcopic evaluation of patients with abnormal cytologic smears during pregnancy. Obstet Gynecol 47: 693 - 696
- TOWNSEND DE, OSTERGARD DR, MISHELL DR JR ET AL. (1970) Abnormal Papanicolaou smears: evaluation by colposcopy, biopsy and endocervical curettage. Am J Obstet Gynecol 108: 429 - 434
- UEKI M, MASATSUGU U, KOJI K, YOSHIKI O, SADAMU N, MATSUO M (1995): Cervical cytology and conservative management of cervical neoplasias during pregnancy. Int J Gynecol Pathol 14 (1): 63 - 69

- VAN DEN BRULE AJC, WALBOOMERS JMM, DU MAINE M ET AL. (1991) Differences in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytomorphologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 48: 404 - 408
- WILLIAMS J (1888) *Cancer of the uterus: Harveian Lectures for 1886*. London, HK Lewis
- WOODROW N, PERMEZEL M, BUTTERFIELD L ET AL. (1998) Abnormal cervical cytology in pregnancy: experience of 811 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 38(2): 161 - 165
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (1985) Invasive cervical cancer and combined contraceptives. *Br Med J* 290: 961 - 965
- WRIGHT TC, KURMAN RJ, FERENCZY A (1994) Precancerous lesions of the cervix . In: Kurman RJ (ed.) *Blaustein's pathology of the female genital tract*, 4th edn. Springer Verlag New York, Inc.
- WRIGHT TC, RICHART RM (1990) Role of human papillomavirus in the pathogenesis of genital tract warts and cancer. *Gynecol Oncol* 37: 151 - 164
- WRIGHT TC, RICHART RM (1993) Controversies in the management of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 71: 1413 - 1421
- YOONESSI M, WIECKOWSKA W, MARINIELLO D ET AL. (1982) Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 20: 111 - 118
- YOST NP, SANTOSO JT, MCINTIRE DD ET AL. (1999) Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 93(3): 359 - 362
- ZUR HAUSEN H (1977) Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinoma. *Curr Top Microbiol Immunol* 78: 1 - 30
- ZUR HAUSEN H (1989) Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. *Can Res* 49: 4677 - 4681
- ZUR HAUSEN H (1991) Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 184: 9 - 13
- ZUR HAUSEN H (1994) Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol* 186: 131 - 156
- YLITALO N, SORENSEN P, JOSEFSSON AM, MAGNUSSON PK, ANDERSEN PK, PONTEN J, ADAMI HO, GYLLENSTEN UB, MELBYE M (2000) Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet*. 355(9222): 2194 - 2198.