

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.