

Aus der
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der
Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München
Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner

Optimierung von Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Frauenheilkunde und Geburtshilfe
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München

von

Dr. med. Theresa Kolben
geboren am 29.01.1985 in München

Eingereicht April 2017

Öffentlich wissenschaftlicher Vortrag am 15.05.2017

Dekan: Prof. Dr. Reinhard Hickel

1. Gutachter: Herr Prof. Peter Hillemans

2. Gutachter: Herr Prof. Matthias W. Beckmann

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Zielsetzung.....	7
3. Eigene Arbeiten	8
3.1 Prävention: Die HPV-Impfung.....	8
3.1.1 HPV Impfung: Akzeptanz und Einflussfaktoren unter jungen Männern in Deutschland	9
3.1.2 HPV Impfung: Einstellung und Wissensstand unter Gynäkologen in Deutschland	12
3.2 Früherkennung: Zytologischer Abstrich	14
3.2.1 Einfluss des Abnahmeintervalls auf das Ergebnis des zytologischen Abstrichs	16
3.3 Operative Therapie	18
3.3.1 Vergleich zweier chirurgischer Methoden in der Behandlung der CIN: Klassische LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) versus isolierte Resektion der kolposkopisch sichtbaren Läsion	19
3.3.2 Identifikation von Markern zur Vorhersage von Progression und Regression zervikaler intraepithelialer Neoplasien	22
4. Zusammenfassung	25
5. Literaturverzeichnis	29
6. Danksagung	33
7. Eidesstattliche Erklärung.....	35
8. Lebenslauf	36

1. Einleitung

Das Zervixkarzinom wurde im Jahr 2012 bei 528.000 Frauen diagnostiziert und ist damit die vierthäufigste Krebsdiagnose bei Frauen weltweit. Der Großteil der Erkrankungen, nämlich etwa 85%, betrifft Frauen in Entwicklungsländern (Abb. 1). In diesen Ländern ist das Zervixkarzinom die zweithäufigste Krebsdiagnose und die dritthäufigste krebisbedingte Todesursache bei Frauen.

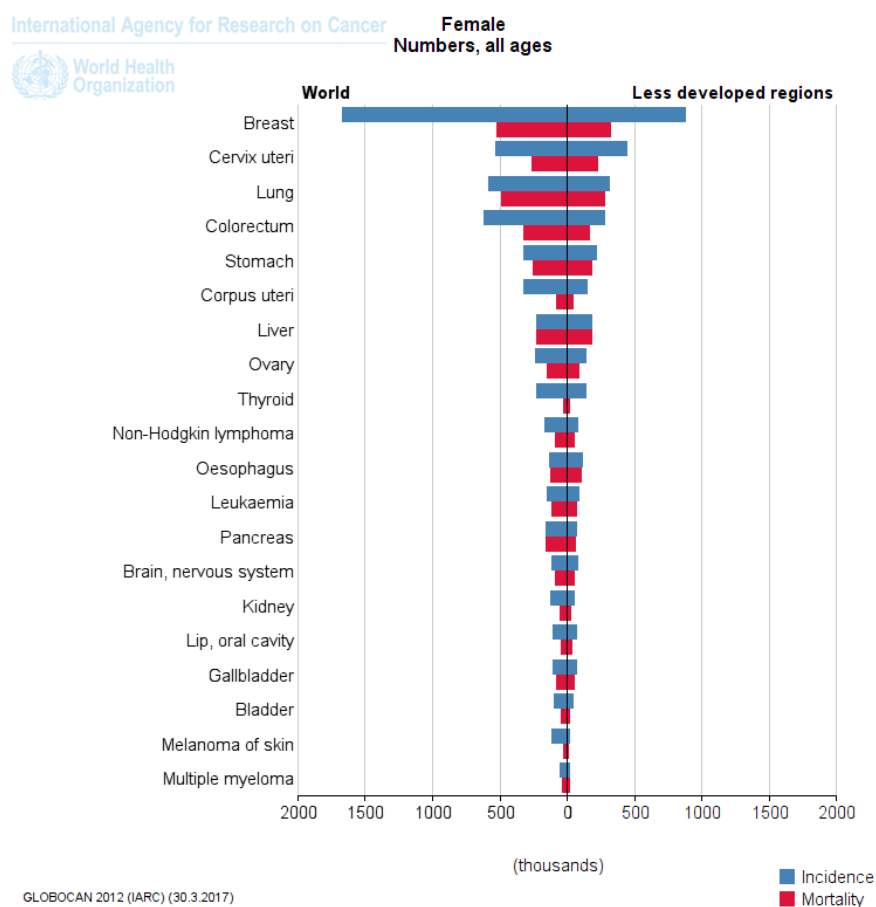


Abb. 1: Inzidenz und Mortalität von Tumorerkrankungen bei Frauen weltweit im Jahr 2012. Verglichen werden die weltweiten Daten (links) mit denen von Entwicklungsländern (rechts) [1].

Circa 266.000 Frauen starben im Jahr 2012 am Zervixkarzinom, was einer Rate von 7,5% aller krebsbedingten Todesursachen bei Frauen entspricht. Der Großteil der Todesfälle, nämlich 87%, bezieht sich wiederum auf Entwicklungsländer. In Deutschland lag 2012 die Inzidenz des Zervixkarzinoms mit 4.995 neu diagnostizierten Fällen bei 2,2%, die Mortalität mit 1.566 Fällen bei 1,6% ^[2]. Am häufigsten erkrankten Frauen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei etwa 53 Jahren liegt ^[3].

Aufgrund des 1971 in Deutschland eingeführten Zervixkarzinomscreenings konnte eine deutliche Abnahme der Inzidenz dieser Erkrankung erzielt werden ^[4].

Die Vorsorgeuntersuchung steht in Deutschland Frauen ab dem 21. Lebensjahr zur Verfügung und wird von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Ziel dieses umgangssprachlich auch als Pap-Test bezeichneten Abstriches ist die Erkennung von Früh- und Vorstadien des Zervixkarzinoms.

Im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings wird ein zytologischer Abstrich von der Portio sowie aus dem Zervikalkanal entnommen und durch einen Zytologen nach Durchführung einer Papanicolaou-Färbung hinsichtlich dysplastischer Zellen sowie der Qualität des Abstrichs beurteilt. Anschließend erfolgt die Einteilung entsprechend der Münchner Nomenklatur. Zur weiteren Abklärung dysplastischer Veränderungen im Abstrich wird die Vorstellung in einer spezialisierten Dysplasiesprechstunde empfohlen. Hierbei wird nach ggf. erneuter Abstrichentnahme und zusätzlicher HPV-Testung die kolposkopische Untersuchung und eventuell auch histologische Sicherung dysplastischer Areale vorgenommen.

Vorstufe des Plattenepithelkarzinoms der Zervix, das histologisch etwa in 80% der Fälle eines Zervixkarzinoms vorliegt, ist die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN), bei der drei Ausprägungsgrade unterschieden werden (CIN I – III). Die Einteilung der Dysplasie erfolgt anhand der Ausbreitung der dysplastischen Zellen im Plattenepithel. Verglichen mit dem invasiven Zervixkarzinom ist das Auftreten von Präkanzerosen der Zervix uteri weitaus höher. Es wird geschätzt, dass jährlich über eine Million Frauen die Diagnose einer CIN I erhält und bei etwa 500.000 Frauen eine CIN II oder CIN III diagnostiziert wird ^[5]. In den USA liegt die Inzidenz für eine CIN I bei 0,12%, für eine CIN II bei 0,08% und für eine CIN III bei 0,07%. Bei den

hochgradigen Dysplasien ist die höchste Inzidenzrate bei Frauen zwischen 25-29 Jahren mit 0,38% bei CIN II und 0,41% bei CIN III zu finden ^[6].

Voraussetzung für die Entstehung der überwiegenden Mehrheit an Zervixkarzinomen ist eine persistierende Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) der sog. high risk Gruppe ^[7]. Dabei sind die HPV-Typen 16 und 18 für etwa 70% aller Karzinome ursächlich verantwortlich ^[7-9]. Aufgrund dieser Feststellung gibt es Überlegungen, die Zytologie-basierte Vorsorge durch ein HPV-basiertes Screening zu ersetzen. Die anogenitale HPV Infektion stellt eine häufige, sexuell übertragbare Erkrankung dar. Schätzungen zufolge erwerben 75-80% der sexuell aktiven Erwachsenen bis zu ihrem 50. Lebensjahr eine HPV Infektion im Genitalbereich, wobei die meisten HPV-Infektionen binnen 1 – 2 Jahren eliminiert werden ^[10]. Die Einführung der HPV-Impfung hat bereits einen großen Einfluss auf die Zahl der HPV-Neuinfektionen sowie auf das Auftreten von Genitalwarzen und zervikalen Dysplasien gezeigt ^[11-15]. Derzeit sind mit Gardasil[®], Cervarix[®] und Gardasil 9[®] drei Präparate in Deutschland zugelassen. Aufgrund der niedrigen Durchimpfungsrate in Deutschland sowie in Folge des verzögerten Eintritts klinisch messbarer Effekte stellt die CIN jedoch nach wie vor ein häufiges Krankheitsbild in der Gynäkologie dar.

Die Behandlung der CIN richtet sich nach dem Ausprägungsgrad der Dysplasie sowie dem Alter und dem Wunsch der Patientin. Bei Vorliegen einer CIN I sollte zunächst ein konservatives Vorgehen im Sinne von regelmäßigen Kontrollen gewählt werden. Sowohl europäische Richtlinien, als auch die American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) Richtlinien empfehlen dieses Vorgehen bei Vorliegen einer CIN I ^[16].

Standard in der Behandlung der CIN III bei nicht-schwangeren Patientinnen ist gemäß den Empfehlungen der gyn. Fachgesellschaften die Konisation der Zervix uteri. Hierbei wird ein konusförmiges Gewebstück aus dem Gebärmutterhals entfernt. Neben allgemeinen Risiken wie intraoperativen oder postoperativen Blutungen, Infektionen oder Vernarbungen ist die Konisation mit einer signifikanten Erhöhung geburtshilflicher Komplikationen assoziiert ^[17]. Dies ist von besonderem Interesse, da die betroffenen Patientinnen mit einem mittlerem Alter von 30 Jahren ^[18, 19] typischerweise im gebärfähigen Alter sind. Ein signifikanter Anstieg für das

Risiko einer Frühgeburt und eines vorzeitigen Blasensprungs sowie damit verbunden eines niedrigen Geburtsgewichts konnte hinreichend in der Literatur gezeigt werden. Hierbei korreliert das Risiko für eine Frühgeburt direkt mit der Größe des entfernten Konus ^[20-22]. Weiterhin erschwerend kommt hinzu, dass vor allem Schwangerschaften in einem niedrigen Gestationsalter betroffen sind, was die klinischen Konsequenzen umso gravierender gestaltet ^[23, 24].

Während die Definition der Konisation (LLETZ=Large Loop Excision of the Transformation Zone) die Entfernung der Transformationszone der Zervix als Entstehungsort der Dysplasie vorgibt, gibt es heutzutage zunehmend Überlegungen, die operative Radikalität der Operation einzuschränken, um die genannten Risiken insbesondere im Hinblick auf die Erhöhung der Frühgeburtsrate einzuschränken. Ob dieses Vorgehen eine gleichbleibende onkologische Sicherheit gewährt, konnte bis dato jedoch nicht festgestellt werden.

Da international die CIN II in der Regel mit der CIN III unter dem Begriff einer hochgradigen Dysplasie zusammengefasst wird, wird auch die CIN II häufig einer operativen Therapie unterzogen. Angesichts der genannten Risiken und der Tatsache, dass eine CIN II ein hohes Regressionspotential aufzeigt, wird dieses Vorgehen jedoch nicht nur in Deutschland zunehmend kritisch gesehen. Zur besseren Abschätzung der Regressionswahrscheinlichkeit einer CIN II wäre daher das Auffinden von Prognosemarkern wünschenswert.

Zusammengefasst ist die zervikale Dysplasie ein häufiges Krankheitsbild in der Gynäkologie, das überwiegend junge Frauen betrifft. Aufgrund der Einführung der HPV-Impfung ist mit einem Absinken der Inzidenz zu rechnen, wobei dieser Effekt aufgrund der niedrigen Durchimpfungsrate in Deutschland reduziert sein dürfte. Nicht nur in Bezug auf die Optimierung der Impfrate, sondern auch im Hinblick auf die potentielle Umstellung des Zervixkarzinomscreenings auf ein HPV-basiertes Screening müssen noch einige, insbesondere kostenrelevante Faktoren geklärt werden. In der operativen Therapie der CIN ist in Anbetracht der bekannten Risiken eine verstärkte Abnahme der Radikalität zu verzeichnen. Ob dies auch onkologisch eine gleichbleibende Sicherheit gewährleistet, ist derzeit Gegenstand von Studien.

2. Zielsetzung

Die vorliegende Habilitationsarbeit hat zum Ziel, Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie zu verbessern. Dabei wird zum einen auf Möglichkeiten der Verbesserung im Rahmen der primären Prophylaxe über die HPV Impfung eingegangen, zum anderen die Aussagekraft des zytologischen Abstrichs in der Erkennung der zervikalen Dysplasie überprüft. Ein Schwerpunkt liegt zudem auf der Optimierung der operativen Therapie der CIN. Hierbei wird untersucht, ob es Marker gibt, die die Progressionswahrscheinlichkeit der CIN II vorhersagen können und ob eine Reduktion des operativen Ausmaßes der Konisation onkologisch der klassischen LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) gleichwertig ist.

3. Eigene Arbeiten

3.1 Prävention: Die HPV-Impfung

In zahlreichen Studien konnte der Zusammenhang zwischen einer Infektion mit HPV und der Entwicklung einer zervikalen intraepithelialen Dysplasie bis hin zum Zervixkarzinom gezeigt werden [7, 25-27].

In der Regel besteht eine HPV-Infektion bei jungen, gesunden Frauen für etwa 12 bis maximal 18 Monate [28]. 12 Monate nach Ansteckung sind 70% der Patientinnen nicht mehr infiziert und nach 24 Monaten sind nur noch 9% der Frauen persistierend positiv für HPV [29]. Die Persistenz von HPV über einen längeren Zeitraum stellt einen Risikofaktor für die Entstehung invasiver Läsionen dar [30]. Bei einer Virus-Persistenz von 3 bis 5 Jahren mit dem HPV-Subtypen 16 beträgt das Risiko, eine höhergradige Dysplasie zu entwickeln, circa 40% [31].

HPV führt innerhalb der Transformationszone zu einer Infektion undifferenzierter Basalzellen des Zervixepithels. Nach zunächst latentem Verlauf wird die Genexpression mit beginnender Differenzierung der Basalzellen aktiviert. Hierbei spielt insbesondere die Expression der viralen Onkoproteine E6 und E7 eine entscheidende Rolle, da sie in den Zellzyklus eingreifen, eine Zellzyklusprogression bewirken (E7) und gleichzeitig die Apoptose verhindern (E6). Dies geschieht durch die Inaktivierung der Onkosuppressorproteine p53 und pRb. pRb im Speziellen verhindert, dass die Zelle in die S-Phase eintritt und hat somit proliferationshemmende Effekte [32-37]. Durch die Inaktivierung kommt es über den Verlust der Zellzykluskontrolle zur Anhäufung von Mutationen, was die zentrale Bedeutung in der Karzinogenese des Plattenepithelkarzinoms der Portio darstellt.

Zur Prophylaxe einer Infektion mit HPV sind seit dem Jahr 2006 der quadrivalente Impfstoff Gardasil® (Merck & Co, Whitehouse Station, NJ, USA) und der bivalente Impfstoff Cervarix® (GlaxoSmithKlineBiologicals, Rixensart, Belgien) zugelassen [38]. Gardasil richtet sich gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18, wohingegen Cervarix vor den Subtypen 16 und 18 schützt [39, 40]. Beide Impfstoffe basieren auf Virus-ähnlichen Partikeln (virus-like particles, VLPs) des HPV-L1-Proteins [41]. Seit 2015 ist in Europa auch der Impfstoff Gardasil 9® (Merck & Co, Whitehouse Station, NJ, USA)

zugelassen. Der nonavalente Impfstoff schützt vor der Infektion mit den HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58 ^[42]. In einer Vergleichsstudie mit Gardasil konnte eine 96,7%ige Effektivität in Bezug auf zervikale, vaginale und vulväre intraepitheliale Neoplasien beobachtet werden, die durch die HPV Typen 31, 33, 45, 52 and 58 verursacht werden ^[15]. Da die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 70% der Zervixkarzinome weltweit verursachen und die durch den nonavalenten Impfstoff zusätzlich abgedeckten 5 HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58 die Ursache weiterer 20% sind, könnte Gardasil 9 somit potentiell 90% aller Zervixkarzinomfälle verhindern ^[43].

3.1.1 HPV Impfung: Akzeptanz und Einflussfaktoren unter jungen Männern in Deutschland

Krebserkrankungen, die durch humane Papillomaviren verursacht werden, betreffen nicht nur Frauen. Neben dem Zervix-, Vulva-und Vaginalkarzinom ^[44-50], gibt es sowohl Karzinome, die beide Geschlechter betreffen wie das Oropharynxkarzinom oder das Analkarzinom ^[51, 52], als auch Karzinome, die es ausschließlich bei Männern gibt (Peniskarzinom) ^[53]. Im Hinblick auf das HPV-assoziierte Oropharynxkarzinom sind mit einem Verhältnis von 4:1 zudem eine höhere Zahl an Männern als Frauen betroffen ^[54-56]. Jährlich erkranken etwa 32.500 Frauen und 15.500 Männer in Europa an HPV 16/18-assoziierten Karzinomen ^[57]. Das häufigste HPV-assoziierte Karzinom bei Männern ist das Oropharynxkarzinom, wohingegen es bei Frauen das Zervixkarzinom ist.

Während das Zervixkarzinom bei der Frau durch Impfung und Screening verhindert oder frühzeitig erkannt werden kann ^[58], gibt es aktuell kein Screening für HPV-assoziierte Karzinome bei Männern ^[57]. Obwohl HPV also beiderlei Geschlechter betrifft und eine Effektivität der Impfung auch bei Männern belegt ist ^[59], gibt es derzeit in den meisten Ländern ausschließlich Impfprogramme für Frauen ^[58]. Lediglich in den USA, Australien, Kanada, der Schweiz und Österreich existiert auch eine Impfempfehlung für Jungen ^[58, 60]. In Deutschland gibt es durch die STIKO (ständige Impfkommission) sowie in der Folge durch den Gesetzlichen Bundesausschuss (GBA) lediglich eine Impfempfehlung für Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren. Neben der bereits genannten steigenden Inzidenz HPV-assoziiierter

Oropharynxkarzinome stellt dies auch eine nicht zu rechtfertigende Diskriminierung homosexueller Männer dar, die nicht vom Schutz der Frauen profitieren.

In der vorliegenden Studie haben wir die Akzeptanz sowie Einflussfaktoren für die HPV-Impfung bei jungen Männern zwischen 15 und 25 Jahren in Deutschland erhoben. Hierfür wurde ein Fragebogen per Post an 3.487 Auszubildende von BMW (Bayerische Motorenwerke AG) verschickt, die bei der BMW Betriebskrankenkasse versichert waren. Wir konnten beobachten, dass die meisten Männer (74,1%) bereit sind, an einer HPV-Impfung teilzunehmen. Obwohl die Mehrheit angab, medizinische Fragestellungen in erster Linie mit ihrem betreuenden Arzt zu besprechen, anstatt sich im Internet oder mithilfe von Zeitschriften zu informieren, sind jedoch 93% der Teilnehmer noch nie von ihrem Arzt über HPV, potentielle Ansteckungswege und Möglichkeiten der Prävention informiert worden. Wir sehen daher die dringende Notwendigkeit einer besseren medizinischen Aufklärung durch den betreuenden Arzt und hoffen mit dieser Arbeit dazu beigetragen zu haben, die aktuelle Diskussion bezüglich der HPV-Impfung bei Männern zu unterstützen ^[61].



HPV vaccination: acceptance and influencing factors among young men in Germany

Theresa Maria Kolben^{*1}, Thomas Honsberg¹, Nicolas Stephan²,
Christian Dannecker¹, Julia Gallwas¹, Ernst-Rainer Weißbacher¹
& Thomas Kolben¹

Aims: This study aims to determine the factors that influence the acceptance of the HPV vaccination among German males. **Patient & methods:** In 2014, we conducted a population-based cross-sectional study in men aged 15–25 years. A questionnaire was mailed to male trainees of the Bayerische Motorenwerke AG (BMW) insured at the BMW health insurance company. **Results:** The response rate was 10.8%. Of the 378 included men, 74.1% would agree to receive HPV vaccination. Most men primarily consult their physician for health-related topics, but 92.9% had never been informed about HPV infection, risk factors and prevention methods by their doctor. **Conclusion:** Our results demonstrate a high acceptance of male HPV vaccination. Education about HPV infection is low and should be intensified by medical professionals.

Background

Genital HPV infection is the most common sexually transmitted infection in the USA. HPV infection leads to anogenital condylomata acuminata and several malignant diseases like cervical, vulvar, vaginal, penile, anal and oropharyngeal cancers [1].

Men have a lower incidence of HPV-associated cancers than women, which has led to the speculation that the incidence and duration of HPV infection in males is lower than in females [2].

However, several studies showed that the probability for a sexually active male to acquire a new genital HPV infection is similar to estimates for females [3–5]. Although incidence seems to be similar, prevalence of HPV infection is higher in males, which may be partially explained by lower immune response to natural infection [3,6,7]. Whereas the prevalence of HPV in women in the USA is 42.5% [8], it is 61.3% in men [7]. Men are more susceptible to infection throughout their lifetime, as they acquire no natural immunity after infection [9–11]. Even if they do develop antibodies, they have no protection against subsequent infection with either a new or persistent HPV type [12]. To date, the most effective tool against HPV infection is primary prevention by vaccination. There are two vaccines available: Cervarix, a bivalent vaccine against high-risk HPV types 16 and 18, which are associated with cervical cancer and Gardasil, a quadrivalent vaccine that, in addition, protects against genital warts caused by HPV types 6 and 11. Gardasil is EMA-approved for both sexes, while the EMA-approval of Cervarix is currently for females only. Presently, Germany has an official recommendation from the Federal Joint Committee for vaccination against HPV for girls aged 9–14 years, only. Women older than 14 and men are excluded from this recommendation and therefore vaccination for these groups is not covered by general insurance. Vaccination of pre-adolescent females against human papillomavirus has been recommended and even included in publicly funded programs in several developed countries.

KEYWORDS

• Cervarix • Gardasil • HPV
• vaccination

¹Department for Obstetrics and Gynecology, University Hospital Munich, Grosshadern, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

²INSEAD – The Business School for the World, Boulevard de Constance, 77300 Fontainebleau, France

*Author for correspondence: Tel.: +49 89 4400 0; Fax: +49 89 44007 7582; theresa.kolben@med.uni-muenchen.de

3.1.2 HPV Impfung: Einstellung und Wissensstand unter Gynäkologen in Deutschland

Zur Erreichung einer höheren Durchimpfungsrate ist die Aufklärung über HPV sowie Möglichkeiten der Prophylaxe durch den betreuenden Arzt von enormer Bedeutung. Ziel dieser Studie war es, die Einstellung und den Wissensstand bezüglich der HPV-Impfung von Mädchen und Jungen unter Gynäkologen abzubilden. Hierzu wurde eine Umfrage unter den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe mit Hilfe eines selbst erstellten Online-Fragebogens durchgeführt. Es beteiligten sich insgesamt 998 von 6.567 angeschriebenen Ärzten. 72,4% der Teilnehmer waren weiblich, 79,1% Fachärzte. Das mittlere Alter betrug 43 Jahre. Es bestand eine hohe Bereitschaft zur Impfung von Mädchen, aber auch in Bezug auf die Impfung von jungen Männern waren die Befragten positiv gestimmt. Nur 8,2% der Befragten würde eine HPV Impfung ihres Sohnes ablehnen, 2,2% würden dies bei ihren Töchtern tun. In der Realität haben jedoch nur wenige die Impfung bei ihren Töchtern und Söhnen durchgeführt, wobei der Hauptgrund für Jungen in der aktuell fehlenden Kostenübernahme der Krankenkasse liegt. Das Wissen zu HPV, assoziierten Erkrankungen sowie möglichen HPV-Impfungen unter den befragten Gynäkologen war hoch.

Zusammenfassend ist die Bereitschaft unter Gynäkologen, die HPV-Impfung an Männern durchzuführen, ähnlich hoch, wie die Impfbereitschaft in Bezug auf Frauen. Dennoch sind die Söhne der Befragten eher selten geimpft. Ursächlich ist hauptsächlich die fehlende Kostenübernahme bei Jungen. Die Impfpfempfehlung auch auf Männer auszuweiten, könnte möglicherweise jedoch nicht nur die Krankheitslast von Männern senken, sondern über eine Unterbrechung der Übertragungswege auch Frauen zugute kommen.

HPV Vaccination: Attitude and Knowledge among German Gynecologists

HPV-Impfung: Einstellung und Wissensstand unter Gynäkologen in Deutschland

Authors

T. M. Kolben, C. Dannecker, K. Baltaneanu, C. Goess, T. Starrach, A. Semmlinger, N. Ditsch, J. Gallwas, S. Mahner, K. Friese, T. Kolben

Affiliation

Department for Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Munich, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

Key words

- HPV
- HPV vaccination
- Gardasil
- Cervarix
- Gardasil-9

Schlüsselwörter

- HPV
- HPV-Impfung
- Gardasil
- Cervarix
- Gardasil-9

received 21. 6. 2016
revised 17. 7. 2016
accepted 18. 7. 2016

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-112813>
Geburtsh Frauenheilk 2016; 76: 1074–1080 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0016-5751

Correspondence

Dr. Theresa M. Kolben
Department for Obstetrics and Gynecology
Ludwig-Maximilians-University
Marchioninistraße 15
81377 Munich
Germany
Theresa.Kolben@med.uni-muenchen.de

Abstract

Purpose: In order to achieve a higher vaccination rate, education on HPV as well as options for prophylaxis performed by doctors is of great importance. One opportunity to increase the protection against HPV would be vaccinating boys. This study evaluated attitude and knowledge among German gynecologists regarding HPV vaccination, especially in boys.

Material and Methods: A questionnaire with 42 questions about demographics, attitude and knowledge about HPV and HPV vaccination was sent to members of the German Society for Gynecology and Obstetrics (DGGG).

Results: 998 out of 6567 addressed gynecologists participated. Knowledge about HPV, associated diseases and possible HPV vaccines was high among participants. The attitude towards vaccination in boys as well as girls was positive. Only 8.2% refused to vaccinate their sons whereas 2.2% refused to do this for their daughters. However, only few gynecologists vaccinated their daughters and sons against HPV. Main reason for girls was an age outside of vaccination guidelines; for boys it was the lack of cost coverage.

Conclusion: The willingness of gynecologists to perform HPV vaccination in boys is as high as for girls. However, sons of gynecologists are only rarely vaccinated against HPV. Main reason is the lack of cost coverage. Vaccinating boys could decrease the disease burden in males, as well as protect women by interrupting ways of transmission. Since the main argument against vaccination of boys is only of financial nature, the necessity of a vaccination recommendation for boys needs to be re-evaluated taking into account the cost-reduced 2-dose vaccination scheme.

Zusammenfassung

Ziel: Zur Erreichung einer höheren Durchimpfungsrate ist die Aufklärung über HPV sowie Möglichkeiten der Prophylaxe durch den Arzt enorm wichtig. Eine Möglichkeit zur Optimierung des Schutzes gegenüber HPV besteht in der Impfung von Jungen. Diese Studie untersucht daher Einstellung und Wissensstand unter Gynäkologen bezüglich der HPV-Impfung insbesondere bei Jungen.

Methoden: Ein Fragebogen mit 42 Fragen zu demografischen Daten sowie Haltung und Wissen über HPV und die HPV-Impfung wurde an Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) versendet.

Ergebnisse: Es beteiligten sich 998 von 6567 angeschriebenen Ärzten. Das Wissen zu HPV, assoziierten Erkrankungen sowie möglichen HPV-Impfungen unter den Teilnehmern war hoch. Es bestand eine hohe Bereitschaft zur Impfung von Mädchen, aber auch hinsichtlich der Impfung von Jungen waren die Befragten positiv gestimmt. Nur 8,2% der Befragten würde eine HPV-Impfung ihres Sohnes ablehnen, 2,2% würden dies bei ihren Töchtern tun. Letztlich haben jedoch nur wenige die Impfung bei ihren Töchtern und Söhnen durchgeführt. Hauptgrund bei Mädchen war hierfür ein außerhalb der Impfpflicht liegendes Alter, bei Jungen die aktuell fehlende Kostenübernahme der Krankenkasse.

Folgerung: Die Bereitschaft unter Gynäkologen, die HPV-Impfung an Männern durchzuführen, ist ähnlich hoch wie bei Frauen. Dennoch sind die Söhne der Befragten eher selten geimpft. Ursächlich ist hauptsächlich die fehlende Kostenübernahme. Eine Impfung von Jungen könnte jedoch die Krankheitslast bei Männern senken und über eine Unterbrechung der Übertragungswege ebenso Frauen schützen. Da das Hauptargument gegen eine Impfung von Jungen lediglich finanzieller Natur ist, sollte, in Anbetracht des kostengünstigen

3.2 Früherkennung: Zytologischer Abstrich

1971 wurde das opportunistische Zervixkarzinomscreening im Sinne eines jährlichen Pap-Abstriches in Deutschland eingeführt ^[62]. Bei dem Pap-Test handelt es sich um eine zytologische Untersuchung, bei der Zellen der Endo- und Ektozervix abgestrichen werden, um dysplastisch veränderte Zellen zu entdecken ^[63]. Die abgeschilferten Zellen werden auf einen Objektträger aufgebracht und nach Fixierung anhand der von Papanicolaou entwickelten Methode gefärbt ^[64]. In Deutschland werden die Abstriche nicht nach dem international gängigen Bethesda-System, sondern entsprechend der aktuell gültigen Münchner Nomenklatur III beurteilt (siehe Abb. 2).

Münchener Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix		
Gruppe	Definition	Korrelat im Bethesda-System
0	Unzureichendes Material → <i>Abstrich-Wiederholung</i>	Unsatisfactory for evaluation
I	Unauffällige und unverdächtige Befunde → <i>Abstrich im Vorsorgeintervall</i>	NILM
II-a	Unauffällige Befunde bei auffälliger Anamnese → <i>ggf. zytologische Kontrolle wegen auffälliger Anamnese (zytologischer/histologischer/kolposkopischer/klinischer Befund)</i>	NILM
II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert	
II-p	Platteneithelzellen mit geringergradigen Kernveränderungen als bei CIN 1, auch mit koilozytärem Zytoplasma/Parakeratose → <i>ggf. zytologische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)</i>	ASC-US
II-g	Zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, die über das Spektrum reaktiver Veränderungen hinausreichen → <i>ggf. zytologische Kontrolle in Abhängigkeit von Anamnese und klinischem Befund (evtl. nach Entzündungsbehandlung; in besonderen Fällen additive Methoden und/oder Kolposkopie)</i>	AGC endocervical NOS
II-e	Endometriumzellen bei Frauen >40. Lebensjahr in der zweiten Zyklushälfte → <i>Klinische Kontrolle unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund</i>	Endometrial cells
III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde	
III-p	CIN 2/3/Platteneithelkarzinom nicht auszuschließen → <i>Differenzialkolposkopie, ggf. additive Methoden, evtl. kurzfristige zytologische Kontrolle nach Entzündungsbehandlung und/oder hormoneller Aufhellung</i>	ASC-H
III-g	Ausgeprägte Atypien des Drüsenepithels, Adenocarcinoma in situ/invasives Adenokarzinom nicht auszuschließen → <i>Differenzialkolposkopie, ggf. additive Methoden</i>	AGC endocervical favor neoplastic
III-e	Abnorme endometriale Zellen (insbesondere postmenopausal) → <i>Weiterführende klinische Diagnostik, ggf. mit histologischer Klärung</i>	AGC endometrial
III-x	Zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs → <i>Weiterführende Diagnostik (z. B. fraktionierte Abrasio; ggf. additive Methoden/Differenzialkolposkopie)</i>	AGC favor neoplastic
IIID	Dysplasie-Befunde mit größerer Regressionsneigung	
IIID1	Zellbild einer leichten Dysplasie analog CIN 1 → <i>Zytologische Kontrolle in 6 Monaten, bei Persistenz > 1 Jahr: ggf. additive Methoden/Differenzialkolposkopie</i>	LSIL
IIID2	Zellbild einer mäßigen Dysplasie analog CIN 2 → <i>Zytologische Kontrolle in 3 Monaten, bei Persistenz > 6 Monate: Differenzialkolposkopie, ggf. additive Methoden</i>	HSIL
IV	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms → <i>Differenzialkolposkopie und Therapie</i>	
IVa-p	Zellbild einer schweren Dysplasie/eines Carcinoma in situ analog CIN 3	HSIL
IVa-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ	AIS
IVb-p	Zellbild einer CIN 3, Invasion nicht auszuschließen	HSIL with features suspicious for invasion
IVb-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ, Invasion nicht auszuschließen	AIS with features suspicious for invasion
V	Malignome → <i>Weiterführende Diagnostik mit Histologie und Therapie</i>	
V-p	Platteneithelkarzinom	Squamous cell carcinoma
V-g	Endozervikales Adenokarzinom	Endocervical adenocarcinoma
V-e	Endometriales Adenokarzinom	Endometrial adenocarcinoma
V-x	Andere Malignome, auch unklaren Ursprungs	Other malignant neoplasms

NILM = negative for intraepithelial lesion or malignancy
 CIN 1/2/3 = Cervikale Intraepitheliale Neoplasie Grad 1/2/3
 ASC-US = atypical squamous cells of undetermined significance
 AGC endocervical NOS = atypical glandular endocervical cells not otherwise specified
 ASC-H = atypical squamous cells of undetermined significance cannot exclude HSIL
 AGC endocervical, favor neoplastic = atypical glandular endocervical cells favor neoplastic
 AGC endometrial: Atypical glandular endometrial cells
 AGC favor neoplastic = atypical glandular cells favor neoplastic
 LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion
 HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion
 AIS = Adenocarcinoma in situ

Tab. 1: Darstellung der Münchener Nomenklatur III mit Hauptgruppen (in Fettdruck), Untergruppen mit den zugehörigen Definitionen und den korrelierenden Begriffen des Bethesda-Systems 2001. Die den Befundgruppen beigefügten allgemein gehaltenen Empfehlungen (*kursiv*) sind ebenfalls im Konsens der beteiligten Fachgesellschaften und Berufsverbände vereinbart worden, eine ausführliche evidenzbasierte Leitlinie für Deutschland wird zurzeit erarbeitet.

Abb. 2: Münchener Nomenklatur III ^[65]

Durch die Einführung dieser jährlichen Vorsorgeuntersuchung konnten die Inzidenz- und Mortalitätsraten in Deutschland um circa 60-70% gesenkt werden ^[66]. Derzeit wird diese von den Krankenkassen übernommene Untersuchung jedoch nur von 36-51% der Frauen in Deutschland in Anspruch genommen ^[62]. Über einen Zeitraum von vier Jahren nehmen in Deutschland 75-78% der Frauen vom 25. bis zum 49. Lebensjahr und 63-72% der Frauen vom 50. bis zum 65. Lebensjahr am Screening teil ^[67]. Ab 2018 kommt es geplant jedoch zu einer Umstellung des Screenings: War für Frauen ab 30 Jahren zunächst als Alternative zum jährlichen zytologischen Screening ein HPV-Test alle fünf Jahre geplant, werden nun bei Frauen ab dem Alter von 35 Jahren beide Untersuchungen, also HPV Test und zytologischer Abstrich, im Abstand von 3 Jahren durchgeführt. Bei Frauen zwischen 20 und 35 Jahren wird die jährliche zytologische Kontrolle beibehalten. Nach einer mindestens sechsjährigen Übergangszeit werden die vorhandenen Daten analysiert und die Testmethode bzw. die jeweiligen Kontrollintervalle angepasst ^[68]. Der Grund für einen eventuellen Wechsel des Screeningsystems liegt in der höheren Sensitivität des HPV-basierten Screenings. So konnte beispielsweise in einer Studie an 176.464 Frauen zwischen 20 und 64 Jahren gezeigt werden, dass die Zervixkarzinom-Inzidenz 5,5 Jahre nach negativem HPV-Test niedriger war als 3,5 Jahre nach negativem zytologischen Test ^[69]. Das HPV-basierte Zervixkarzinomscreening bietet einen um 60-70% höheren Schutz vor der Entwicklung eines Zervixkarzinoms als das zytologisch-basierte Screening ^[69].

Bei höherer Sensitivität des HPV Tests wurde gleichzeitig eine niedrigere Spezifität insbesondere bei Frauen unter 35 Jahren gezeigt, was durch die höhere Prävalenz transienter HPV-Infektionen im jungen Alter erklärt werden kann ^[70]. Aus Gründen der Kosteneffektivität sowie um Patientinnen nicht unnötig durch das Ergebnis eines positiven HPV-Tests zu belasten, sollte ein HPV-basiertes Screening daher nicht bei Patientinnen unter 30 Jahren angeboten werden ^[71].

3.2.1 Einfluss des Abnahmeintervalls auf das Ergebnis des zytologischen Abstrichs

Immer wieder gibt es Situationen, in denen ein zweiter Abstrich zeitnah nach dem ersten Abstrich abgenommen wird. Gründe dafür sind zum Beispiel

Studienteilnahmen, in denen zwei Abstriche benötigt werden, um einen Abstrich in das Studienlabor verschicken zu können und den zweiten Abstrich für die interne Befundung zu verwenden. Häufig stellen sich auch Patientinnen vor, die aufgrund eines auffälligen Abstrichergebnisses verunsichert sind, und - teilweise ohne den Arzt hierüber zu informieren - einen zweiten Abstrich bei einem anderen Arzt wünschen. Hierbei stellt sich die Frage, ob das Ergebnis des zweiten Abstrichs genauso verwertbar ist wie das des ersten oder ob, beispielsweise durch das Abschilfern des oberflächlichen dysplastischen Epithels im Rahmen des ersten Abstrichs, der zweite Abstrich ein falsch unauffälliges Ergebnis ergibt. In dieser prospektiv, kontrollierten, randomisierten Studie wurde daher untersucht, ob das Abstrichintervall einen Einfluss auf das Ergebnis des zweiten Abstrichs hat und wenn ja, wie groß der Mindestabstand zwischen zwei Abstrichen optimalerweise sein muss. Hierzu wurden bei 81 Frauen zwei direkt aufeinander folgende Pap-Abstriche entnommen und von 4 verschiedenen Zytologen befundet. Bei 41 Patientinnen wurde dabei die konventionelle Technik verwendet, weitere 40 erhielten einen Abstrich nach der Methode der Dünnschichtzytologie. Die beiden Techniken wurden abwechselnd eingesetzt. Zusammengefasst zeigte sich eine Tendenz zu benigneren Abstrichergebnissen im zweiten Abstrich, wobei keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Der befundende Zytologe hingegen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse, wobei kein Unterschied durch den Einsatz der beiden Methoden (Dünnschicht versus konventionelle Zytologie) beobachtet werden konnte.

3.3 Operative Therapie

Die Therapie der CIN richtet sich nach dem Ausprägungsgrad der Dysplasie, sowie dem Alter, den Vorstellungen und der Familienplanung der Patientin. Die Indikation zur Operation besteht bei Vorliegen einer CIN III außerhalb der Schwangerschaft und unter Umständen auch bei Vorliegen einer CIN II, sollte diese über einen längeren Zeitraum bestehen oder es dem Wunsch der Patientin entsprechen.

Generell werden bei der operativen Therapie der CIN ablative von exzisionalen Methoden unterschieden: Zu den ablativen Verfahren werden die Kryotherapie, die Laserablation, die Elektrofulguration und die Koagulation gezählt. Es erfolgt keine histologische Aufarbeitung des Gewebes. Diese Verfahren dürfen daher nur dann durchgeführt werden, wenn das Vorliegen eines invasiven Wachstums sicher ausgeschlossen und die gesamte Läsion kolposkopisch eingesehen werden kann.

Beispiele für exzisionale Methoden sind die Messer-, Schlingen- oder Laserkonisation. Durch die Möglichkeit der postoperativen histologischen Aufarbeitung kann hierbei der Resektionsrand beurteilt oder auch ein okkultes Zervixkarzinom erkannt werden.

Die Schlingenkonisation, auch LEEP (Loop Electrosurgical Excisional Procedure) oder LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) genannt, ist die operative Methode der Wahl, da hier Früh- und Spät komplikationen seltener auftreten als nach Messerkonisationen. Die Messerkonisation weist bei nachfolgenden Schwangerschaften die höchste Komplikationsrate auf und sollte daher bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch nicht zum Einsatz kommen^[17].

Allen operativen Methoden ist die definitionsgemäße Vorgabe gemein, die Läsion inklusive der Transformationszone zu entfernen. Die Transformationszone ist definiert als Bereich der Umwandlungszone zwischen Plattenepithel und Zylinderepithel der Zervix. Diese Zylinder-Plattenepithelgrenze liegt präpubertär im Inneren des Zervikalkanals und wird erst durch hormonelle Einflüsse im Rahmen der Pubertät auf der Ektozervix sichtbar. Unter dem Einfluss des sauren vaginalen Milieus kommt es zu einer physiologischen Metaplasie der nun ektozervikal liegenden Zylinderepithelzellen und es entsteht Plattenepithel. Die dadurch neu

entstehende Zylinder-Plattenepithelgrenze liegt nun im Vergleich zur originären Zylinder-Plattenepithelgrenze weiter endozervikal und der dazwischen liegende Bereich wird als Transformationszone bezeichnet.

Die Rationale hinter der Entfernung der Transformationszone ist, dass sowohl die Vorstufen als auch das Zervixkarzinom selbst im Bereich der Transformationszone der Zervix entstehen. Kürzlich wurde sogar die These aufgestellt ^[72], dass Zervixkarzinome aus einer neu beschriebenen embryologischen Zellpopulation („cuboid cells“) im Bereich der Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze hervorzugehen scheinen.

Neben allgemeinen Risiken wie intraoperativen oder postoperativen Blutungen, Infektionen oder Vernarbungen ist die Konisation mit einer signifikanten Erhöhung geburtshilflicher Komplikationen assoziiert ^[17]. Dies ist von besonderem Interesse, da die betroffenen Patientinnen mit einem mittlerem Alter von 30 Jahren ^[18, 19] typischerweise im gebärfähigen Alter sind. Ein signifikanter Anstieg für das Risiko einer Frühgeburt und eines vorzeitigen Blasensprungs sowie damit verbunden eines niedrigen Geburtsgewichts konnte umfassend in der Literatur gezeigt werden. Von besonderem Interesse ist die Feststellung, dass das Risiko für eine Frühgeburt direkt mit der Größe des entfernten Konus ^[20-22] korreliert. Weiterhin erschwerend kommt hinzu, dass vor allem Schwangerschaften in einem niedrigen Gestationsalter betroffen sind, was die klinischen Konsequenzen umso gravierender gestaltet ^[23, 24].

3.3.1 Vergleich zweier chirurgischer Methoden in der Behandlung der CIN: Klassische LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) versus isolierte Resektion der kolposkopisch sichtbaren Läsion

Ziel der Konisation ist einerseits die Gewährleistung einer hohen onkologischen Sicherheit (niedrige Rezidivrate, hohe R0-Resektionsrate), indem ausreichend Gewebe reseziert wird, andererseits die Vermeidung einer Übertherapie (übermäßige Resektion), weil diese die Risiken einer folgenden Schwangerschaft erhöhen würde. Das Risiko um die genannten geburtshilflichen Risiken hat heutzutage viele

Chirurgen dazu veranlasst, vom ursprünglich definitionsgemäßen Ausmaß der Operation Abstand zu nehmen und lediglich die Resektion der Läsion ohne Mitnahme der Transformationszone durchzuführen. Anstatt der Läsion unter Mitnahme der Transformationszone wird also lediglich die Läsion selber entfernt, um die geburtshilflichen Risiken so gering wie möglich zu halten. Ob dies jedoch onkologisch gleichwertig ist, ist bis dato nicht gezeigt.

Dass die Reduktion auch Risiken bergen könnte, zeigt eine Studie, die 2014 im British Medical Journal veröffentlicht wurde ^[73]. In dieser Arbeit wurden mehr als 150.000 Frauen nachbeobachtet, die eine Therapie aufgrund einer hochgradigen Dysplasie zwischen 1958 und 2008 erhalten haben. Hierbei zeigt sich, dass Patientinnen, die erst in den letzten Jahren behandelt wurden, ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms hatten. Die Autoren führen dies auf eine generelle Reduktion des operativen Ausmaßes zurück. Im Rahmen einer prospektiv-randomisierten Multicenterstudie sollte daher die onkologische Nicht-Unterlegenheit der „lesion only“-Methode untersucht werden. Hierzu wurden 1000 Patientinnen mit histologisch gesicherter CIN III und high-risk HPV Test web-basiert mittels stratifizierter Blockrandomisierung einer der beiden Methoden im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Primäres Zielkriterium war die Rate negativer high-risk HPV Tests nach 6 Monaten, da der negative high-risk HPV Test allgemeingültig als Nachweis einer erfolgreichen Behandlung angesehen wird. Die Studie befindet sich aktuell noch im Follow-up. Das Studienprotokoll wurde im Journal „Trials“ veröffentlicht ^[74].

STUDY PROTOCOL

Open Access

Comparison of two surgical methods for the treatment of CIN: classical LLETZ (large-loop excision of the transformation zone) versus isolated resection of the colposcopic apparent lesion – study protocol for a randomized controlled trial

Theresa M. Schwarz*, Thomas Kolben, Julia Gallwas, Alexander Crispin and Christian Dannecker

Abstract

Background: In compliance with national and international guidelines, non-pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 should be treated by cervical conization. According to the definition of the large loop excision of the transformation zone (LLETZ) operation, the lesion needs to be resected, including the transformation zone. It is well known from the literature that the cone size directly correlates with the risk of preterm delivery in the course of a future pregnancy. Thus, it would be highly desirable to keep the cone dimension as small as possible while maintaining the same level of oncological safety.

Methods/Design: The aim of this study is to analyze whether resection of the lesion only, without additional excision of the transformation zone, is equally as effective as the classical LLETZ operation regarding oncological outcome. We are performing this prospective, patient-blinded multicenter trial by randomly assigning women who need to undergo a LLETZ operation for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 to either of the following two groups at a ratio of 1:1: (1) additional resection of the transformation zone or (2) resection of the lesion only. To evaluate equal oncological outcome, we are performing human papillomavirus (HPV) tests 6 and 12 months postoperatively. The study is designed to consider the lesion-only operation as oncologically not inferior if the rate of HPV high-risk test results is not higher than 5 % compared with the HPV high-risk rate of women undergoing the classical LLETZ operation.

Discussion: In case that non-inferiority of the “lesion-only” method can be demonstrated, this operation should eventually become standard treatment for all women at childbearing age due to the reduction in risk of preterm delivery.

Trial registration: German Clinical Trials Register (DRKS) Identifier: DRKS00006169. Date of registration: 30 July 2014.

Keywords: Cervical dysplasia, Cervical intraepithelial neoplasia, CIN, Conization, HPV, LEEP, LLETZ, Transformation zone

Background

Cervical cancer is the third most common cancer diagnosis and the fourth-leading cause of death in women worldwide, responsible for 9 % (529,800) of all new cancer cases and 8 % (275,100) of deaths caused by cancer in women in 2008 [1].

Precursor lesions of squamous cell carcinoma of the cervix uteri, which represent about 80 % of cervical cancers,

are referred to as *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN), which is distinguished in three degrees of severity (CIN 1 to 3) [2]. Compared with invasive cervical cancer, the occurrence of precancerous lesions of the cervix uteri is much higher.

A prerequisite for the development of cervical dysplasia is a persistent infection with high-risk human papillomavirus (HPV) types [3]. Anogenital HPV infection is a common sexually transmitted disease, estimated to affect 75 % to 80 % of sexually active adults younger than age 50 years [4]. The majority of HPV infections are self-limiting

* Correspondence: theresa.schwarz@med.uni-muenchen.de
Department of Obstetrics and Gynaecology, Ludwig Maximilian University, Campus Grosshadern, Munich D-81377, Germany



3.3.2 Identifikation von Markern zur Vorhersage von Progression und Regression zervikaler intraepithelialer Neoplasien

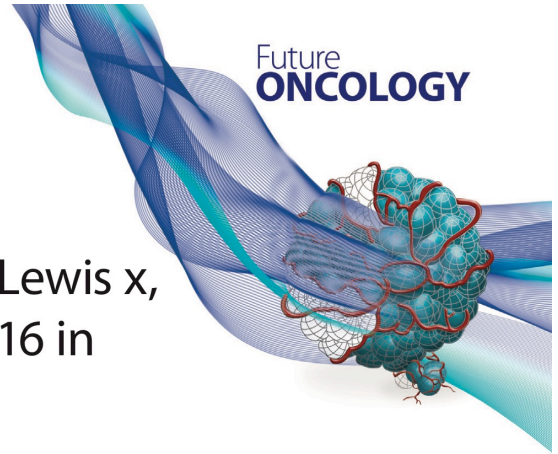
Betroffen von der zervikalen intraepithelialen Neoplasie als Vorstufe des Zervixkarzinoms sind typischerweise junge Patientinnen im gebärfähigen Alter. Während Patientinnen mit einer CIN III laut internationalen und nationalen Leitlinien einer operativen Therapie zugeführt werden sollen, ist es derzeit unklar, ob auch eine CIN II Läsion eine Operationsindikation darstellt ^[75-77]. Wichtigstes Risiko im Rahmen einer Konisation ist die signifikante Erhöhung des Frühgeburtsrisikos in einer folgenden Schwangerschaft, weshalb unnötige Operationen unbedingt vermieden werden sollten ^[17, 78, 79]. Bisher gab es keine Möglichkeit vorherzusehen, bei welcher Patientin mit CIN II es zu einer spontanen Verbesserung ohne Operation kommen könnte. Es wäre daher besonders wünschenswert, neue Marker zu evaluieren, die entweder ein erhöhtes Progressionsrisiko anzeigen können und somit eine Behandlungsindikation stützen, oder aber auf ein vermehrtes Regressionspotential der Läsion hinweisen, die sich somit spontan und ohne weitere Therapie zurückbilden würde. Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der unterschiedlichen Expressionsmuster von p16, Galektin-3, Galektin-7, Sialyl Lewis A, Sialyl Lewis X, Lewis Y und Stathmin-1 in Abhängigkeit vom Grad der Dysplasie sowie die Analyse, ob sich anhand der Stärke des Expressionsmusters eine Aussage bzgl. der Regressions- bzw. Progressionsrate stellen lässt. Die genannten Marker wurden bei 128 Portiobiopsien mit zervikaler intraepithelialer Neoplasie Grad I-III sowie an gesundem Zervixgewebe untersucht. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen CIN II und CIN III in der Expression von Sialyl Lewis a, Sialyl Lewis x, Galektin-3, Galektin-7, Stathmin-1 und p16, wohingegen nur bei p16 und Galektin-3 signifikante Unterschiede zwischen CIN I und II nachgewiesen werden konnte. Bei Patientinnen mit CIN II, die im Verlauf einen Progress zur CIN III zeigten, war der Marker Sialyl Lewis a signifikant höher exprimiert als bei den Patientinnen aus der Regressgruppe. Sialyl Lewis a könnte somit helfen, den klinischen Verlauf einer Patientin mit CIN II vorherzusagen. Die unterschiedliche Markerexpression zwischen CIN II und CIN III spricht zudem für ein andersgeartetes biologisches

Verhalten der CIN II und könnte somit das konservative Vorgehen im Gegensatz zur CIN III unterstützen.

RESEARCH ARTICLE

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

Expression of Sialyl Lewis a, Sialyl Lewis x, Lewis y, Gal-3, Gal-7, STMN1 and p16 in cervical dysplasia



Theresa M Kolben^{*1}, Franziska Kraft¹, Thomas Kolben¹, Christine Goess¹, Anna Semmlinger¹, Christian Dannecker¹, Elisa Schmoeckel², Doris Mayr², Nora N Sommer³, Sven Mahner¹ & Udo Jeschke¹

Aim: Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is commonly divided into three grades. Guidelines increasingly recommend surgery only in CIN 3 lesions. We investigated markers to evaluate differences in CIN 2 and 3 lesions as well as possible predictors for regression/progression in CIN 2 lesions. **Materials & methods:** Biopsies (n = 128) of healthy cervical tissue and CIN 1–3 were stained for Sialyl Lewis a, Sialyl Lewis x, Lewis y, Gal-3, Gal-7, STMN1 and p16. **Results:** We observed significant differences between CIN 2 and 3 lesions for Sialyl Lewis a, Sialyl Lewis x, Gal-3, Gal-7, STMN1 and p16. Expression of Sialyl Lewis a was significantly higher in CIN 2 patients who progressed during follow-up. **Conclusion:** Significant differences in marker expression support the differentiation of CIN 2 and 3. Lewis a may help to predict progression/regression in CIN 2 patients.

First draft submitted: 31 May 2016; Accepted for publication: 24 August 2016; Published online: 20 September 2016

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is a precursor lesion of squamous epithelial cell cervical cancer. Cervical cancer arises via different grades of cervical dysplasia after persistent infection with human papilloma virus (HPV). While historically cervical dysplasia was divided in ‘mild,’ ‘moderate,’ ‘severe’ and ‘carcinoma *in situ*’ [1], Richart introduced the term CIN in 1969 and established the three-tiered system CIN 1 (mild dysplasia), CIN 2 (moderate dysplasia) and CIN 3 (severe dysplasia and carcinoma *in situ*) [2]. The estimated annual incidence of CIN in the USA among women who undergo cervical cancer screening is 4% for CIN 1 and 5% for CIN 2 and 3 [3]. While most often CIN 1 lesions represent effects of a transient HPV infection, even persisting CIN 1 has a very low risk of progression to cervical cancer and spontaneous regression rates are high [4–7]. Therefore, European guidelines, as well as the 2012 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology consensus guidelines, recommend observational management in women with CIN 1 [8–10]. In contrast, expectant management led to invasive cancer in 50.3% of women with persistent disease of biopsy-proven CIN 3 within 24 months [11]. Appropriate treatment for women with CIN 3 is surgical management in terms of cervical conization.

Cervical conization on patients with CIN 2 has historically been followed to ensure the safety of women and is largely unsupported by firm evidence [12]. A surgical approach in CIN 2 lesions is currently supported by the Bethesda System as well as the nomenclature of the Lower Anogenital Squamous Terminology Project, where CIN 1 is classified as low-grade squamous intraepithelial lesion

KEYWORDS

- cervical intraepithelial neoplasia • conization
- Gal-3 • Gal-7 • HPV • p16
- Sialyl Lewis a • Sialyl Lewis x and Lewis y • STMN1

¹Department for Obstetrics & Gynecology, University Hospital of Munich, Ludwig-Maximilians-University, Marchioninstr. 15, 81377, Munich, Germany

²Department of Pathology, University Hospital of Munich, Ludwig-Maximilians-University, Marchioninstr. 27, 81377, Munich, Germany

³Institute for Clinical Radiology, University Hospital of Munich, Ludwig-Maximilians-University, Marchioninstr. 15, 81377, Munich, Germany

*Author for correspondence: Tel: +49 89 44 000; Theresa.Kolben@med.uni-muenchen.de

4. Zusammenfassung

Das Zervixkarzinom ist weltweit gesehen, insbesondere auf Grund seines hohen Vorkommens in Entwicklungsländern, eine häufige gynäkologische Erkrankung. In der Folge der Einführung des sogenannten Pap-Abstriches konnten die Inzidenz und somit auch die Mortalität in Deutschland jedoch enorm gesenkt werden.

Ziel des Vorsorgeabstrichs ist die frühzeitige Erkennung von dysplastischen Veränderungen des Gebärmutterhalses. Hierbei wird ein Abstrich von der Endo- sowie der Ektozervix entnommen und nach entsprechender Färbung durch den Zytologen beurteilt. Die Einteilung erfolgt in Deutschland derzeit anhand der Münchner Nomenklatur III.

Der Pap-Abstrich wird deutschen Frauen momentan bei unauffälligem Ergebnis einmal jährlich ab dem 21. Lebensjahr angeboten, wobei die Kosten hierfür von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden. Bei Auffälligkeiten wird je nach Ausprägungsgrad der Veränderung eine erneute zytologische Kontrolle nach einem kürzeren Zeitintervall empfohlen. In der Regel ist es gängige Praxis einen Abstrich nicht innerhalb von 6 Wochen zu wiederholen, da das dysplastische Epithel oberflächlich bereits im Rahmen des ersten Abstrichs abgetragen sein könnte und somit das Risiko für einen fälschlicherweise unauffälligen Befund besteht. Für dieses Vorgehen gibt es jedoch nur wenig Daten in der Literatur. Wir haben daher eine prospektiv-randomisierte Studie durchgeführt, in der wir bei Patientinnen direkt hintereinander zwei Abstriche abgenommen haben. Diese Abstriche wurden von vier verblindeten Zytologen beurteilt. Zusammengefasst konnten wir zwar eine Tendenz zu einem besseren zweiten Abstrichergebnis erkennen, dies war jedoch ohne statistische Signifikanz. Interessanterweise wurde das Abstrichergebnis zudem stärker durch den befundenen Zytologen als durch die Abfolge des Abstrichs beeinflusst.

Die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) ist die Vorstufe des Plattenepithelkarzinoms der Zervix und wird in drei Grade unterteilt. Ursächlich für die Entwicklung einer CIN ist eine persistierende Infektion mit humanen Papillomaviren der high risk Gruppe. Derzeit existieren drei Impfstoffe (Gardasil[®],

Gardasil 9[®] und Cervarix[®]) als primäre Prophylaxe vor einer Infektion mit HPV. Auch wenn die Effektivität der Impfung bei beiden Geschlechtern nachgewiesen werden konnte, existiert in den meisten Ländern, wie auch in Deutschland, derzeit aus Kostengründen lediglich eine Impfeempfehlung für Mädchen. Da die Durchimpfungsrate in Deutschland mit circa 40% niedrig ist, ist nicht von der Generierung einer Herdenimmunität auszugehen, so dass ein Schutz für Männer durch die Impfung von Frauen aktuell nicht gegeben ist. Neben den gynäkologischen Tumoren (Zervix-, Vaginal- und Vulvakarzinom) existieren jedoch auch einige weitere HPV-assoziierte Erkrankungen, die entweder beide Geschlechter (Feigwarzen, Analkarzinom, Oropharynxkarzinom) oder ausschließlich Männer (Peniskarzinom) betreffen. Insbesondere das Oropharynxkarzinom betrifft Männer dabei etwa viermal so häufig wie Frauen und weist eine steigende Inzidenz auf. Über die Impfung von Jungen könnte zudem in Folge der Durchbrechung von Übertragungswegen auch eine Erhöhung des Schutzes von Frauen generiert werden. In einer Umfragestudie unter männlichen Auszubildenden wollten wir das Wissen sowie die Einstellung zur HPV-Impfung abfragen. Hierbei zeigte sich, dass Männer eine hohe Bereitschaft zur Teilnahme an der HPV-Impfung aufweisen. Gleichzeitig wurde demonstriert, dass das Wissen über HPV, potentielle Übertragungswege und Möglichkeiten zum Schutz vor einer Ansteckung nur gering waren. Insbesondere die fehlende Aufklärung durch den Arzt hat uns dazu veranlasst, eine weitere Umfrage durchzuführen. Hierfür befragten wir mit Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) deutsche Frauenärzte bezüglich ihres Wissensstandes und ihrer Einstellung zu HPV bzw. zur HPV-Impfung. Ergebnis dieser Studie war neben einem erfreulich guten Wissensstand der teilnehmenden Kolleginnen und Kollegen auch eine hohe Bereitschaft zur HPV-Impfung sowohl von Mädchen als auch von Jungen. Wie in der initial durchgeführten Studie unter männlichen Jugendlichen wurde jedoch auch in dieser Studie die fehlende Kostenübernahme durch die Krankenkassen als primärer Grund für die fehlende Durchführung der Impfung bei Jungen angegeben.

Ein besonderer Schwerpunkt dieser Habilitation lag neben der Verbesserung von Prophylaxe und Früherkennung auch in der Optimierung der operativen Therapie der

CIN. Während in Deutschland eine operative Sanierung der CIN II eher zurückhaltend gehandhabt wird, stellt die CIN II international, auch aufgrund der gemeinsamen Klassifizierung mit der CIN III als hochgradige Dysplasie in der Bethesda-Klassifikation, in der Regel eine Indikation zur Konisation dar. Die CIN II hat jedoch erwiesenermaßen ein höheres Regressionspotential als die CIN III, so dass dieser Ansatz insbesondere in Anbetracht der bekannten geburtshilflichen Komplikationen, wie zum Beispiel einer Zervixinsuffizienz, überdacht werden sollte. Hilfreich hierfür wären zusätzliche Prognosemarker, die eine Regression zur CIN I bzw. einen Progress zur CIN III anzeigen könnten. Wir haben hierfür die Marker p16, Galektin-3, Galektin-7, Sialyl Lewis A, Sialyl Lewis X, Lewis Y und Stathmin-1 in Abhängigkeit vom Grad der Dysplasie analysiert und konnten zeigen, dass die jeweiligen Expressionsprofile der CIN II einen signifikanten Unterschied zur CIN III zeigten, jedoch nur bei p16 und Galektin-3 auch signifikante Unterschiede zwischen CIN I und II nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus wurde der Marker Sialyl Lewis A bei Patientinnen mit Progress einer CIN II zu einer CIN III signifikant höher exprimiert als bei Patientinnen aus der Regressgruppe. Neben dem Einsatz von Sialyl Lewis A als Prognosemarker für die CIN II unterstützen die gezeigten Expressionsprofile der übrigen Marker daher die dreiteilige Einteilung der zervikalen Dysplasie im Gegensatz zur zweiteiligen Bethesda-Klassifikation und liefern einen weiteren Anhalt für ein mögliches konservatives Vorgehen bei Vorliegen einer CIN II.

Eine weitere Studie im Rahmen dieser Habilitation beschäftigte sich mit dem Ausmaß der operativen Therapie einer zervikalen Dysplasie. Legt man die Definition der Konisation (LLETZ=Large Loop Excision of the Transformation Zone) zu Grunde, gilt es, neben der eigentlich Läsion auch die Transformationszone zu entfernen. Abgesehen von der Tatsache, dass die ektozervikale Grenze der Transformationszone kolposkopisch nicht abgrenzbar ist, führt auch das Wissen um eine signifikante Erhöhung der Frühgeburtsrate in Abhängigkeit von der Größe des entfernten Gewebstücks zu einer zunehmenden Rücknahme der operativen Radikalität. Allerdings konnte eine schwedische Studie zeigen, dass die Zervixkarzinomrate im Zustand nach operativer Therapie bei zervikaler Dysplasie in den letzten Jahren wieder ansteigt, was auf eine Rücknahme des operativen

Ausmaßes zurückgeführt wurde. Um also die Frage zu klären, wie ausgeprägt die operative Radikalität bei der Konisation sein muss, um eine hohe onkologische Sicherheit bei gleichzeitig niedrigem geburtshilflichen Risiko zu gewährleisten, wurde eine prospektiv-randomisierte Multicenterstudie an 15 deutschen Dysplasiezentren geplant. Hierbei sollte bei 1000 Patientinnen mit histologisch gesicherter CIN III und Vorliegen eines positiven high risk HPV-Tests entweder eine klassische Konisation mit Entfernung der Transformationszone oder die Entfernung ausschließlich der Läsion durchgeführt werden. Primäres Zielkriterium war die Rate an positiven HPV-Tests 6 Monate nach Operation, die zum Beweis der Nicht-Unterlegenheit der „lesion-only“-Methode maximal um 5% höher als bei der klassischen Konisation liegen durfte. Die Studie befindet sich derzeit im Follow-up, so dass in der vorliegenden Arbeit neben dem veröffentlichten Studienprotokoll noch keine Daten aufgeführt wurden.

Zusammengefasst ist zu erwarten, dass aufgrund eines optimierten Screenings, eventuell auch durch Hinzunahme des HPV-Tests als Ergänzung oder sogar Alternative zum existierenden Zytologie-basierten Screening, und insbesondere durch die Einführung der prophylaktischen HPV-Impfung eine weitere Abnahme der Inzidenz des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen zu erwarten ist. Die Patientinnen, bei denen noch eine hochgradige Dysplasie im Sinne einer CIN II oder einer CIN III diagnostiziert wird, werden zunehmend differenzierter betrachtet und eine operative Therapie dürfte in Zukunft immer zurückhaltender durchgeführt werden. Die Frage, ob eine ausschließliche Entfernung des dysplastisch veränderten Gewebes ohne die Mitnahme der Transformationszone bei der Konisation ausreichend für eine gleichbleibend hohe onkologische Sicherheit ist, sollte zunehmend in das Interesse zukünftiger Studien rücken.

5. Literaturverzeichnis

1. WHO Globocan 2012, http://globocan.iarc.fr/old/bar_dev.asp?population1=222900&population2=110902&sex=2&statistic=1&number=20&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:87-108.
3. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015;10:82-5.
4. Hillemanns P, Soergel P, Jentschke M. Zervixkarzinomfrüherkennung. *Der Gynäkologe.* 2014;47:334-9.
5. Jones BA, Davey DD. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:672-81.
6. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:105-13.
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12-9.
8. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-27.
9. Kim KS, Park SA, Ko KN, Yi S, Cho YJ. Current status of human papillomavirus vaccines. *Clin Exp Vaccine Res.* 2014;3:168-75.
10. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55:1-94.
11. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-8.
12. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 2006;95:1459-66.
13. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1757-65.
14. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006;367:1247-55.
15. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med.* 2015;372:711-23.
16. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2013;121:829-46.
17. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367:489-98.
18. Paraskevaidis E, Kitchener HC, Miller ID, Mann E, Jandial L, Fisher PM. A population-based study of microinvasive disease of the cervix--a colposcopic and cytologic analysis. *Gynecol Oncol.* 1992;45:9-12.

19. Herbert A. Cervical screening: how often should women be screened? *Cytopathology*. 2000;11:75-81.
20. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2004;291:2100-6.
21. Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2005;105:325-32.
22. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Gomez R, Luscher KP. Duration of pregnancy after carbon dioxide laser conization of the cervix: influence of cone height. *Obstet Gynecol*. 1997;90:978-82.
23. Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, Irgens LM, Iversen OE. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ*. 2008;337:a1343.
24. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2007;109:309-13.
25. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:796-802.
26. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:958-64.
27. Munoz N, Bosch FX. The causal link between HPV and cervical cancer and its implications for prevention of cervical cancer. *Bull Pan Am Health Organ*. 1996;30:362-77.
28. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:485-90.
29. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338:423-8.
30. Wright TC, Jr., Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med*. 2003;348:489-90.
31. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1066-71.
32. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res*. 2002;89:191-9.
33. Coglianò V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol*. 2005;6:204.
34. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-27.
35. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68:362-72.
36. Durst M, Glitz D, Schneider A, zur Hausen H. Human papillomavirus type 16 (HPV 16) gene expression and DNA replication in cervical neoplasia: analysis by in situ hybridization. *Virology*. 1992;189:132-40.
37. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol*. 2004;78:11451-60.
38. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, et al. Human papillomavirus vaccine introduction—the first five years. *Vaccine*. 2012;30:F139-F48.
39. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007;57:7-28.

40. Psyrri A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nature Clinical Practice Oncology*. 2008;5:24-31.
41. Schiller JT, Müller M. Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines. *The Lancet Oncology*. 2015;16:e217-e25.
42. Kirby T. FDA approves new upgraded Gardasil 9. *Lancet Oncol*. 2015;16:e56.
43. HPV vaccine works against nine viral types. *Cancer Discov*. 2014;4:OF2.
44. Arbyn M, Castellsague X, De Sanjose S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Annals of oncology*. 2011;22:2675-86.
45. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370:890-907.
46. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2008;110:S4-S7.
47. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1387-96.
48. Hildesheim A, Han C-L, Brinton LA, Kurman RJ, Schiller JT. Human papillomavirus type 16 and risk of preinvasive and invasive vulvar cancer: results from a seroepidemiological case-control study. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;90:748-54.
49. Hørding U, Bock JE, Kringsholm B, Andreasson B, Visfeldt J, Daugaard S. Human papillomavirus in vulvar squamous-cell carcinoma and in normal vulvar tissues: A search for a possible impact of HPV on vulvar cancer prognosis. *International journal of cancer*. 1993;55:394-6.
50. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecologic oncology*. 2002;84:263-70.
51. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92:709-20.
52. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *New England Journal of Medicine*. 1997;337:1350-8.
53. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *International Journal of Cancer*. 2005;116:606-16.
54. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356:1944-56.
55. Stein AP, Saha S, Kraninger JL, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. *Cancer J*. 2015;21:138-46.
56. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:2109-11.
57. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC cancer*. 2012;12:1.
58. Stanley M. Perspective: Vaccinate boys too. *Nature*. 2012;488:S10-S.
59. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364:401-11.
60. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10:2106-8.
61. Schwarz TM, Honsberg T, Stephan N, et al. HPV vaccination: acceptance and influencing factors among young men in Germany. *Future Microbiol*. 2016;11:227-34.
62. Hillemanns P, Soergel P, Jentschke M. Zervixkarzinomfrüherkennung. *Der Gynäkologe*. 2014;47:334-9.
63. Program for Appropriate Technology in Health (path). *Pap Smears: An Important But Imperfect Screening Method*. Fact sheet. Seattle, USA: 2001.

64. Gätje R. Untersuchungsmethoden in der Gynäkologie. Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 1 ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
65. Griesser H, Marquardt K, Jordan B, et al. Muenchner Nomenklatur III. Frauenarzt. 2013;54:1042-8.
66. Bundesministerium für Gesundheit: Ziel 2a - Weiterentwicklung der Gebärmutterhals-Krebsfrüherkennung 18.05.2016 [cited 2016 20.08.2016]. Available from: <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-2a-weiterentwicklung-der-gebaermutterhals-krebsfrueherkennung.html>.
67. Mund M. Früherkennung Zervixkarzinom- Wird mit dem neuen Gesetz alles besser? Deutsches Ärzteblatt. 2012;109.
68. G-BA. Pressemitteilung. 2016;38.
69. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. The Lancet. 2014;383:524-32.
70. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. International Journal of Cancer. 2006;119:1095-101.
71. Hillemanns P. Krebsfrüherkennung: Zervixkarzinom- Doppelter Paradigmenwechsel. Deutsches Ärzteblatt. 2016;113.
72. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109:10516-21.
73. Strander B, Hallgren J, Sparen P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. BMJ. 2014;348:f7361.
74. Schwarz TM, Kolben T, Gallwas J, Crispin A, Dannecker C. Comparison of two surgical methods for the treatment of CIN: classical LLETZ (large-loop excision of the transformation zone) versus isolated resection of the colposcopic apparent lesion - study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015;16:225.
75. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. Cytopathology. 2008;19:342-54.
76. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. Cytopathology. 2009;20:5-16.
77. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis. 2013;17:S1-S27.
78. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. BMJ. 2008;337:a1284.
79. Jin G, LanLan Z, Li C, Dan Z. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2014;289:85-99.

6. Danksagung

Zur erfolgreichen Entstehung einer Habilitation trägt neben der eigenen wissenschaftlichen Arbeit ganz entscheidend die Unterstützung durch diverse Personen bei. Hierzu zählen Menschen, die einen wissenschaftlich und/oder persönlich unterstützen und an einen glauben, selbst wenn man es manchmal selbst nicht mehr tut. Niemand vereint die genannten Kriterien so umfassend wie mein Ehemann Dr. Thomas Kolben. Sein Ehrgeiz und seine Disziplin waren jederzeit ein großer Ansporn und ein enormes Vorbild und seine tatkräftige Unterstützung bei dieser Arbeit hätte nicht umfassender sein können. Seine Auffassung einer gleichberechtigten Partnerschaft im beruflichen und privaten Umfeld ist in jeder Hinsicht einzigartig.

Meinen Eltern Helga und Helmut K. Schwarz möchte ich meinen ganz besonderen Dank aussprechen. Sie haben die Grundlage und Voraussetzung für diese Habilitation gelegt, da sie mir zum einen vorgelebt haben, wie viel durch Einsatz und Fleiß zu erreichen ist, zum anderen, weil sie mir das unerschütterliche Selbstvertrauen gegeben haben, alles zu schaffen, was ich schaffen möchte.

Prof. Dr. Karl-Walter Jauch ist bereits seit meiner Dissertation mein Mentor. Trotz seiner vielfältigen Verpflichtungen schafft er es, mich und meinen beruflichen Werdegang in regelmäßigen Treffen zu fördern, wofür ich ihm sehr dankbar bin. Darüber hinaus hat er mir bei dieser Arbeit enorm geholfen, indem er mich tatkräftig bei der Antragstellung für finanzielle Mittel unterstützt hat.

Prof. Dr. Klaus Friese danke ich, da er mich und diese Arbeit nicht nur während seiner aktiven Zeit als Klinikleiter unterstützt hat, sondern auch weit darüber hinaus alles dafür getan hat, dass diese Arbeit zu einem erfolgreichen Abschluss kommen konnte. Er ist jederzeit persönlich erreichbar und steht mir immer mit Rat und Tat zur Seite.

Prof. Dr. Sven Mahner hat die Betreuung dieser Arbeit als Leiter der Universitätsfrauenklinik übernommen. Dass er sich als Klinikdirektor die Zeit genommen hat, jede in seiner Klinik entstandene Publikation sorgfältigst zu

korrigieren, zeigt seinen wissenschaftlichen Einsatz und sein persönliches Engagement.

Herrn Prof. Dr. Christian Dannecker gilt mein Dank als Arbeitsgruppenleiter. Er hat mir nicht nur viele wissenschaftliche Projekte ermöglicht, sondern durch die Einführung in die Dysplasiesprechstunde auch mein klinisches Interesse in diesem Fachgebiet geweckt.

Prof. Dr. Udo Jeschke, Laborleiter der Frauenklinik, und Christina Kuhn, MTA, danke ich für die erfolgreiche Durchführung diverser Arbeiten im Labor. Prof. Jeschke hat diese Arbeit durch seine besonnene Art, seine umfangreiche wissenschaftliche Erfahrung und seine grenzenlose Hilfsbereitschaft enorm unterstützt.

Frau PD Dr. Gallwas und Herrn Prof. Ernst-Rainer Weißenbacher danke ich für die erfolgreiche wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Meinen Doktoranden, meinen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen und allen Patientinnen, die sich bereit erklärt haben, an meinen Studien teilzunehmen, danke ich von tiefstem Herzen für ihr Vertrauen und ihre Unterstützung. Forschung ist in meinen Augen nicht nur der schönste Teil am Arztsein, sondern auch elementare Grundlage einer guten Patientenversorgung und die Zukunft unserer Gesellschaft.

Der Mensch muß bei dem Glauben verharren, daß das Unbegreifliche begreiflich sei;
er würde sonst nicht forschen.

Johann Wolfgang von Goethe
(1749 - 1832)

7. Eidesstattliche Erklärung

ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass

- die vorgelegte Habilitationsschrift selbständig ohne fremde Hilfe verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht ist,
- dass ich bisher keine anderweitigen Habilitationen und Habilitationsversuche angestrebt habe,
- mir noch nie ein akademischer Grad entzogen wurde und auch kein Verfahren gegen mich anhängig ist, dass die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

München, 10.04.2017

Dr. med. Theresa Kolben

8. Lebenslauf

Online nicht verfügbar